

t  
49

T.C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI  
DOÇ. DR. HALUK KİPER

T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
MELİKTEPE KAMPUSU

DENEYSEL SEPTİK ŞOK'UN ERKEN DÖNEMİNDE  
YÜKSEK DOZ KORTİKOSTEROİD'LERİN ETKİLERİ  
-DENEYSEL ÇALIŞMA-

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ALİ DEĞİRMENÇİ

ESKİŞEHİR - 1985

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphanesi

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	.....	1-2
GENEL BİLGİLER	.....	3-13
GEREÇ VE YÖNTEMLER	.....	14-16
BULGULAR	.....	17-33
TARTIŞMA	.....	34-39
SONUÇ	.....	40
ÖZET	.....	41-42
KAYNAKLAR	.....	43-50

## G İ R İ Ő

Şok nedenlerinden biri olan gram - negatif sepsis, klinikte sıklıkla karŐılaŐılan ozümlenmesi zor problemlerden biridir. Hastanın yaŐ ve özel sağlık durumuna göre, septic Şokun gelişme ve tedaviye cevabı geniş sınırlar arasında değişmektedir.

Septik Şokun görülme sıklığında son yıllarda belirgin olarak artışlar gözlenmektedir. Cerrahi, iç hastalıklar, doğum hekimliği ve çocuk hastalıkları ile ilgili uygulamalarda, diğer yönlerden başarılı olan cerrahi veya tıbbi bir girişimde, hastalarda sepsis nedeniyle Şok tablosunun gelişmesi önemli ve ağır bir komplikasyon olarak izlenmektedir.

Gram - negatif bakteriyemi ile ilgili olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde; son saptanmış rakamlar, her yıl için 70.000 - 300.000 olgu arasında değişmektedir.

Bu nedenle gerek septik Şokun fizyopatolojisi ve gerek tedavisine yönelik olmak üzere klinik çalışma ve gözlemlerin dışında deneysel çalıŐmalar yapılmaktadır. Bu çalıŐmaların sonuçları ise, gram - negatif enfeksiyonlar ve septiseminin insan kan dolaşımındaki etkilerini ve sonuç-

larını anlamak için daha gerçekçi deneysel modelleri geliştirmek gerekliliğini doğurmaktadır.

Çalışmamızın amacı, septik şokun tedavisine yönelik uygulamalarda yer alan kortikosteroidlerin tedavideki etkisini deneysel model üzerinde göstermek, yerini ve değerini vurgulamaktır.

## GENEL BİLGİLER

Gram - negatif bakteriyemi ve buna bağlı septik Şok tablosu, hastanelerde her zaman görülen olgulardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde; gram - negatif bakteriyeminin belirlenebilen sıklığı, yılda 71.000 ile 330.000 olgu olarak saptanmış olup bu tablodan ölümün ise yılda 18.000 ile 132.000 arasında deęiŐtięi hesaplanmıştır.<sup>1</sup>

Sepsis, kanda mikroorganizmaların veya onların ürünlerinin meydana getirdiği sistemik bir tablodur. Bakteriyemi, kan dolaşımında yer alan mikroorganizmaların varlığıdır. Gram - negatif bakteriyemi, kritik hastalarda gram - negatif sepsis ile eŐ anlamlıdır. Septik Şok, dolaşım yetmezliği ve yetersiz doku perfüzyonu ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Septik Şok oluŐumundaki ara faktörleri, bakteriyel ürünlerin ( genellikle endotoksin ) kardivasküler sisteme direkt etkisi, protein depo sistemlerinin aktivasyonu (komplement, koagulasyon, kallikrein) , sepsis sırasında vlm deęiŐmeleri Şeklinde sıralayabiliriz. Bunun yanında travma, diabetes mellitus, kan hastalıkları, malign hastalıklar gibi esas patolojiler, hastadaki Şok oluşumunu kolaylaŐtırıcı etkenlerdir.<sup>1,2,3.</sup>

Septik şok çoğunlukla gram - negatif basillerle meydana gelir. Bu tip gram - negatif bakteriyemi olgularının yaklaşık % 40 kadarında komplikasyon olarak septik şok gelişmekte olup mortalite oranı % 40-90 arasındadır. Diğer gram - negatif bakterilerle gram - pozitif bakterilerin , ayrıca mantarların ve virüslerin de bulunduğu diğer mikroorganizmaların yol açtığı sepsis olguları bir bütün olarak ele alındığında; mortalitenin yüksek olması doğaldır.

Cerrahi pratikte uygulanan yöntemler, hastanın fiziksel savunma mekanizmalarını kırmaktadır. Bu nedenle predispozan faktörler olarak, Fooley kateterler, endotrakeal tüpler, intravenöz kateterler, kan dolaşımı içinde bakteri akımına yol açabilmeleri nedeniyle sayılabilirler. Ayrıca gram - negatif bakteriyeminin, kanser, diabetes mellitus , siroz gibi enfeksiyon riski yüksek hastalarda görülme sıklığı artmaktadır.<sup>4,5</sup>

Antibiyotiklerin aşırı kullanılması, sepsise yol açan mikroorganizma tiplerinde kesin değişiklikler yaparak, predispozan bir faktör olmuş ve sepsis olgularının her geçen gün daha sık görülmesine sebep olmuştur.

Enterobakter familyasının üyesi olan koliform bakteriler; gram - negatif sepsis ve şoku meydana getiren en bilinen mikroorganizmalardır. UCLA' nın son bir yayınında gram - negatif bakteriyemi olan 651 hastada, bu organizmalara bağlı gelişen olgu sayısı 467' dir ( % 72 ). Bu 467 olgunun, 276' sı Escherichia Coli, 156' sı Klebsiella - Enterobacter - Serratia, 35' i Proteus olarak saptanmıştır.<sup>1</sup>

Endotoksin, dolaşıma giren gram - negatif mikroorga-

nizmanın bozulan hücre duvarından salınan bir lipopolisakkarittir. Endotoksin; renal, mezenterik ve pulmoner vasküler dolaşımında arteriol ve venüllerde şiddetli vazokonstriksiyon meydana getirir. Sonuçta dokularda hipoperfüzyon ve stagnant ( kalıcı ) anoksi oluşur. Lokalize laktik asidozis gelişerek arteriollerde vazodilatasyona yol açar, venüllerdeki vazokonstriksiyon ise devam eder. Bu durum, stagnant anoksiyi ve asidozisi artırır. Vasküler yatakta hidrostatik basınç artarak interstisiyel boşluğa plazma akımı ( kaçıışı ) başlar. Dolan kan volümü gittikçe azalır ve refleks vazokonstriksiyon gelişir. Arterio - venöz şantın gelişmesi ve intermedier metabolizmadaki değişimler doku anoksisini artırır. Anoksi ve asidozisin sebep olduğu doku zedelenmesi sonucu; sistemik asidozis ve ölüm meydana gelir. Yine endotoksin; jeneralize Schwartzman reaksiyonuna benzer mekanizma ile direkt doku harabiyetine yol açar. Bunun sonucunda; venalarda, mikrotrombozisler, pulmoner hemoraji, böbrekte kortikal nekroz, ve diğer organlarda geniş doku harabiyeti oluşur. 1,2,6-11

Septik şokta, hemodinamik gelişmeler, değişkendir. Septik şokun derecesi, derinliği, sepsisin kaynağına ve dolaşımdaki gram - negatif mikroorganizmaların ve endotoksinlerin miktarına bağlı olarak değişir. Hayvan modellerinde, köpeğe lipopolisakkarit endotoksin enjeksiyonu hepatik venöz konstriksiyon sonucu splanknik göllenme ile venöz dönüşte azalma, kardiak output' da azalma, kan basıncında belirgin düşme meydana getirir. Bu belirtiler insanda farklı-

dır: Endotoksin enjeksiyonu sonucu, terleme, ateş, geçici vazokonstriksiyon, sonra vazodilatasyon, kardiyak outputta önce yükselme sonra düşme olur.

Endotoksinin genel dolağıma girmesi ile, karaciğer venalarında meydana gelen spazm sonucu kan, karaciğer ve barsaklarda toplanır. Bu göllenme sonucu venöz kanın kalbe dönüşü azalır, böylece sağ atrium basıncı düşer. Venöz dönüşün azalması sonucu kalbin atım ve dakika hacmi düşer, özellikle renal ve splanknik alanda kan akımı azalır, kan basıncında da düşme görülür. Kan basıncının azalması ile baroreseptör refleksi mekanizma çalışarak, hipotalamus yolu ile sempato-adrenal aktiviteyi artırır, organizma periferik direnci artırmak yoluyla kan basıncını yükseltmeye çalışır. Karaciğerde bu venöz spazm 30 - 45 dakika kadar devam ettikten sonra yavaş yavaş çözülür ve böylece kalbe dönen venöz kan artar ve sempato - adrenal aktivite de biraz azalır. Bu düzelme geçici olup tekrarlanan endotoksin verilmesinden bir saat sonra venöz dönüşü gene azalmaya başlar ve bu azalma deney hayvanı ölene kadar sürer.

Venöz dönüşün azalmasının nedeni, endotoksinin direkt alfa reseptörlere etkisi ile meydana getirdiği sempatomimetik etkidir. Bu etki ile karaciğer, akciğer, böbrek, dalak ve deride vazospazm ve buna bağlı olarak kanın periferde toplandığı görülür. Böylece kalb atım hacmi ve kan basıncı düşer, tekrar baroreseptör mekanizma ile sempato - adrenal stimülasyon ortaya çıkar.

Canlı E.Coli ile oluşturulan şoktan sonra, karaciğer-



de glikoneogenezisin inhibisyonu sonucu hipoglisemi ve pankreastan insülin salınımının alfa adrenerjik yolla süpresyonu sonucu hipoinsülinemi oluşur. Mikroorganizma ve endotoksin infüzyonunda, her ikisinde de, tübüler nekroz oluşur. Her iki modelde de hepatik enzimlerde yükselme ve morfolojik değişmelerle karakterize hepatik disfonksiyon vardır.<sup>2</sup>, 11-17.

Hastalarda; erken dönem ve geç dönem olmak üzere iki temel hemodinamik durum gözlenmiştir. Enfeksiyona ilk cevap, vazodilatasyon, periferik vasküler rezistansta azalma, normal veya artmış kardiyak output, sıcak ekstremiteler ve orta derecede hipotansiyondur. Şok tablosu henüz yoktur, ve idrar atımı normaldir. Sepsisin bu erken "sıcak" devresinde; splanknik sirkülasyonda kan göllenmesi ve interstisiyel aralığa sıvı kaybı vardır. Eğer myokard fonksiyonu iyi ve volüm replasmanı yeterli ise, tablo daha kötüye gitmez. Eğer myokardiyal fonksiyon zayıf ve volüm replasmanı yetersiz ise veya gerekli antibiyotik tedavisi geçikmiş ise; ağır şok tablosu gelişir. Septik şokun; bu geç "soğuk" devresinde : kardiyak output düşer, periferik vasküler rezistans artar, idrar outputu azalır, ve metabolik asidozis gelişir.<sup>1</sup>, 3,5,9,10,11.

Endotoksin, endotelial zedelenmeye sebep olarak, faktör XII 'nin aktive olmasına yol açar. Faktör XII ; kallikrein, bradikinin ve diğer vazoaaktif peptidlere direkt etki eder. Kininler, vazodilatasyona ve kapiller permeabilitede artışa sebep olurlar. Gram - negatif sepsiste görülen, erken

hipotansiyon ve vazodilatasyon, peptidlerin vasküler sistem üzerine olan etkisine bağlı olabilir. Mezenterik ve pulmoner dolaşıma kapillerden kaçan akım, bu araçlarla artar.

Faktör XII' nin aktivasyonuna bağlı olarak; vasküler sistem içinde koagülasyon başlar ve fibrin oluşumunu ile olay sonlanır. Bu, iskemi ve doku nekrozuna yol açar. Fibrin ve fibrinojenin yıkılması ile fibrinolizis oluşur ve sonuçta hemorajik diatez gelişir. Sonuçta; yükselmiş protrombin zamanı, trombositlerde azalma, fibrin çözen ürünlerin seviyesinde yükselme ve hematokrit seviyesinde düşme ile karakterize dissemine intravasküler koagülasyon gelişir.<sup>18-21</sup>

Ağır sepsiste serum komplemanında belirgin azalma vardır. Bu endotoksine bağlıdır. Gram - negatif bakteriyemi ile birlikte şok tablosu gelişen veya daha sonra ölen hastalarda C3 komponentinin azalmasıyla ölçülen bir kompleman aktivasyonunun varlığı görülmüştür. Bazı belirli kompleman proteinlerinin anaflatoksin olduğu bilinmektedir ; örneğin komponent C3a ve komponent C5a mast hücrelerinden, aralarında histaminin de bulunduğu çok çeşitli aracı maddelerin ( mediatör ) serbest kalmasına yol açmakta ve bunlar damarlar üzerinde etkili olmaktadırlar. Septik şok olgularında C5a yüzeylerinin yükselmesi ile sistemik damar direncindeki azalma birbiriyle uyum halindedir. Böylece kompleman aktivasyonu anaflatoksinin serbest kalmasına, mast hücrelerinin aktif duruma geçmesine, ve damarlar üzerinde etkili aracı maddelerin ( vazoaktif mediatörler ) serbest kalmasına yol açabilir. Septik şokta gördüğümüz histamin serbestleşmesine yol açan mekanizmalardan biri de, bu olabilir. Komp-

leman aktivasyonu ve özellikle komponent C5a serbestleşmesi, nötrofillerin kümelenmesine neden olmaktadır. 5,6,9,12,13, 22,23.

Septik şokun gelişmesi, sepsisin işaret ve belirtileri ile iç içedir. Bazan mevcut enfeksiyonun ortaya çıkışından bir kaç saat ya da bir kaç gün sonra meydana gelebilir. Gram - negatif bakterinin hücre duvarından salınan endotoksinin hemodinamik değişmelerdeki etkisi tam açıklanamamıştır. Bu lipopolisakkarit - protein kompleksinin deney hayvanlarına intravenöz enjeksiyonlarında ; denek hayvanlarına göre hemodinamik cevaplar farklıdır. Endotoksinin köpeklere basit bir enjeksiyonu; splanknik sahada kan göllenmesine, kalbe venöz dönüşte azalmaya, kardiyak outputta değişmeye, ve kan basıncında belirgin düşmeye sebep olur. Bu ilk cevap geçicidir, hepatik venöz çıkış akımındaki obstrüksiyona bağlıdır. Kısa süre sonra kan basıncı yükselir, fakat hayvan ölünceye kadar ki birkaç saat içinde gene düşmeye devam eder. Bu durum insanda biraz farklıdır. Gönüllü insanlara yapılan E.Coli enjeksiyonlarından sonra şu değişik cevaplar alınmıştır :

- 1) Tepki ( cevap ) yok
- 2) Terleme, ateş ve vazokonstriksiyon
- 3) Periferik vazodilatasyon ve kalb debisinde yükselme.

Bu gözlemler, bize gram - negatif enfeksiyonlar ve septiseminin insan kan dolaşımındaki etkilerini ve sonuçlarını anlamak için daha gerçek deneysel modeller geliştirmek gerek-

tiğini ortaya koymaktadır. 4,5,22,24,25,26

Normovolemik hastada gelişen septik şokta hiperdinamik dolaşım örneği oluşur ve hipotansiyon, kardiyak outputta yükselme, normal veya artmış kan volümü, normal veya yüksek santral venöz basınç, düşük periferik rezistans, sıcak-kuru ekstremiteler, hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz ile karakterizedir. Bu belirtiler, arteriovenöz şantlar ve sepsisin direkt etkisine bağlı olarak oksijen kullanımında primer hücresel defekt ile açıklanabilir. Buna karşın, hipovolemik bir hastada septik şok gelişirse; hipodinamik örnek oluşur ve hipotansiyon, düşük kardiyak output, yüksek periferik rezistans, santral venöz basınçta düşme, soğuk ve siyanotik ekstremiteler ile karakterizedir. 14,27,28,29.

Septik şokta çoğu hastada; ilerleyici akciğer yetmezliği karakteristik olarak görülür. Sepsiste solunum sistemindeki değişiklikler, endotoksinin etkisi ile oluşur. Akciğerlerde vasküler endotelial bütünlük bozulunca, pulmoner arteriol ve kapillerlerden, interstisiyel pulmoner sahaya sıvı akımı ( kaçıışı ) olur. Sıvı toplanması sonucu akciğerler sertleşir ve pulmoner vasküler hipertansiyon meydana gelir. İnterstisiyel ödem sonucu oksijen geçişinde zorlanma olur ve hipoksemi gelişir. Kompanzatuvar hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz gözlenir. Pulmoner ödem ilerleyince, proteinden zengin sıvı alveolde toplanır. Direkt veya indirekt olarak endotoksemi pulmoner surfaktan kaybına yol açar. Alveolar kollaps ve ilerleyici pulmoner konsolidasyon gözlenir. Akciğer grafisinde infiltratif sahalar mev-

cuttur. Ayrıca fazla beta-adrenerjik uyarı sonucu splanknik ve pulmoner arterio-venöz şantlar açılır. Bu intrapulmoner şantlar sonucu oksijen saturasyonunda azalma meydana gelen pulmoner kan, genel arteriel dolaşıma katılır. Doku hipoksi- si, kompensatuar hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz artar. Bu klinik durumu tarifte "respiratuar distress sendromu", "şok akciğeri", "ıslak akciğer" gibi terimler kullanılır.<sup>11,30,31,32,33,34</sup>

Sepsiste, böbreklerde kortikomedüller seviyede şantlar gelişirken, endotoksinin etkisiyle açılan bu intrarenal şantlar, hipovolemi sonucu düşen glomerüler perfüzyon ve filtrasyon oranlarını daha da düşürür. Böbreğin merkezi dokuları daha fazla kanlanırken, korteks daha az kanlanır. Böylece glomerüler perfüzyon belirgin şekilde düşer ve idrar miktarı çok azalır. Atılamayan asidik metabolizma son ürünleri toplanır ve metabolik asidozis oluşur. Ayrıca sepsisin uzaması, proliferatif glomerulonefritise de yol açar. Bu lezyon da sadece akut renal yetmezlik değil, yaşayan hastalarda kronik renal yetmezliğe de yol açar.<sup>35,36</sup>

Septik şok tedavisinde düzeltilmesi gereken belli başlı iki ana problem olup bunlar;

- 1) Efektif dolaşan kan hacminin azalması
- 2) Periferik dolaşımdaki bozukluklar ve sonuçta durgun anoksiye gidiştir.

Septik şokta etkin tedavinin temeli; erken cerrahi debridman veya drenaj ile enfeksiyonun kontrolü ve uygun antibiyotiğin kullanılmasıdır. Sıvı replasmanı, steroid verilmesi, vazoaaktif ilaçların kullanılması ise, destekleyici te-

daavidir.

Septik şokta; hipovolemi, kanın şekilli elemanlarının agregasyonu, plazma ozmotik basıncında azalma, visseral kan akımında azalma ve bunun sonucunda ilk ortaya çıkan bulgular; oligüri, hipoksemi ve laktik asidoz'dur. Hemen daima; bu değişikliklere, azalmış bir sistolik arter basıncı eşlik eder. Hipotansiyon, bu olayların bir sonucudur, fakat asla şokun primer nedeni değildir. Kan basıncını artırmak, periferik direnci artırmakla sağlanabilir.<sup>2,4,14,27,37,38,39.</sup>

25 yıldan beri yapılan deneysel çalışmalarda hidrokortizonun ( İ.V. 50 mg/kg ) köpeklerde mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Bu deneylerde ortaya çıkan diğer bir sonuç da, total periferik rezistanstaki azalma ve hepatik, gastrointestinal sistem, renal ve pulmoner kan akımında artmaydı. Kardiyak output da bu sırada artıyordu. Kardiyak outputun artması ; bu sırada artan venöz dönüşü mi bağlı, yoksa azalmış bir arteriel dirence mi bağlı olduğu, ya da myokard üzerine direkt inotropik etkiyle mi, ya da bu üçlü kombinasyonun sonucu mu olduğu ilk zamanlar tam olarak cevaplanamamıştır. Daha sonraları kortikosteroidlerin, santral venöz basınç, kardiyak indeks, intraarteriel basınç ve total periferik rezistans üzerindeki etkisi laktik asit ve oksijen kullanımlarının ölçülmesi ile saptandı. Yine bu yıllar içinde 200' den fazla şoklu hastaya 30 mg/kg metilprednizolon verildi. Elde edilen bulgularda gram - negatif sepsise bağlı şoklarda, oksijen kullanımında artma ve akciğerlerdeki arterio - venöz şantlarda azalma olduğu saptandı.

Kortikosteroid ve derivelerinin; bağ dokusu reaksiyonlarını frenlemek, iltihabi endürasyonu ve proliferasyonu durdurmak, dokuyu toksik etkilerden korumak gibi özelliklerinden yararlanmak amacıyla kullanılmasına " farmakolojik tedavi " adı verilir. Steroidler, hücre ve lizozom membranını stabilize ederler. Lizozomlar, intrasellüler proteinleri sindirmeye elverişli enzimleri içermekte ve düşük pH ' da bunlar parçalanınca serbestleşen enzimleri hücrenin ölümüne yol açmaktadırlar.<sup>4,40,41,42.</sup>

Ayrıca septik şokta; bakteriyel faktörün eliminasyonu, endotoksinin etkilerinin bloke edilmesi kadar büyük önem taşır. Çünkü bakteri ile doku arasındaki etkileşim, sonuçta arterio - venöz şantlara yol açıp, insandaki karakteristik septik şok tablosunu çizecektir. Ayrıca spesifik fokus erişilmesi kolay bir yerdeyse drene edilmesi, aksi halde antibiyotik uygulaması da gene insanda gözlenen septik şokun bir özelliği olan azalmış oksijen kullanımını da artıracaktır.

## G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Çalışmamız Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Deney laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada, her iki cinsten, 15-20 kg. ( $17.5 \pm 2.5$  kg) ağırlığındaki 18 sokak köpeği kullanıldı ve cins farkı gözatilmedi.

Deney hayvanları 8 ( Gurup-I, daha sonra G-I veya E. Coli verilen gurup olarak geçecek ) ve 7 ( Gurup II, daha sonra G-II veya E.Coli + Metilprednizolon - M.P. verilen gurub olarak geçerek ) adet köpektten oluşmak üzere iki guruba ayrıldı. Bir deney hayvanı kontrol için kullanıldı. Diğer iki köpektten biri, sedasyon sırasında, diğeri ise I. doz E. Coli tatbikinden sonra öldü. Bu nedenle bu iki köpek çalışma dışı bırakıldı.

Köpekler deneyden önce 10 gün karantinaya alındı. Köpeklere 14 mg/kg Ketalar ( Ketamine hidroklorür, Parke -Davis ) intramüsküler olarak uygulandı ve sedasyon sırasında denekler çalışma masasına alınarak sol üst ekstremiteye intravenöz kateter yerleştirildi ve bu kateterden merkezi venöz basınç ölçüldü.<sup>43</sup>

Sedasyonu sürdürmek için içinde 1 gr sodium pentotal ( sodium thiopentone, BP-Abbot ) içeren 500 ml. serum fizyolojik damla infüzyon şeklinde tatbik edildi. Femoral



arter ve ven disseke edilerek hazırlandı. Femoral artere arteriel kan basınç ( AKB ) ölçümleri yapmak için polietilen kateter konuldu, ve civalı manometreye bağlandı. Vena femoralis ise, tam kan sayımı ve bişimik inceleme için gerekli kan örneklerinin alınması ve intravenöz E.Coli, ilaç enjeksiyonları için kullanıldı. I. guruba; daha önceden hazırlanmasına başlanan ve o anda virulansı en yüksek olan, ml.' sinde  $10^8$  koloni Escherichia Coli bulunan solüsyondan ( Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hazırlandı ) 5 ml. intravenöz enjekte edildi. Birinci doz E.Coli tatbikinden sonraki 120. ve 180. dakikalarda aynı doz E.Coli bu kez damla infüzyon şeklinde iki kez tekrarlandı.

İkinci guruba; yine aynı doz E.Coli verildi, 15 dakika sonra 30 mg/kg. metilprednisolon ( prednisolon - fako ) intravenöz puşe edildi. Bu ilk tatbikten sonraki 120. ve 180. dakikalarda iki kez tekrarlanan E.Coli tatbiklerinden 15 dakika sonra, yani 135. ve 195. dakikalarda tekrar 15 mg/kg. metil prednisolon tatbik edildi.

Her iki grupta da : E.Coli ve metilprednisolon tatbikinden önce, hematolojik ( hemoglobin, hematokrit, lökosit ) ve bişimik ( SGOT, SGPT, BUN, kreatinin, total protein, albumin, kan şekeri ) tetkikleri için yeterli miktarda kan örneği alındı. Arteriel kan basıncı, merkezi venöz basınç, nabız sayısı ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler 30 'ar dakikalık aralıklarla tekrarlandı. Hematolojik ve bişimik tetkikler için şok sırasında tekrar kan örneği alındı.

4. Saatin sonunda laparotomi yapıldı ve karaciğer, dalak, pankreas, incebarsak, böbrek, deri, akciğer ve kalb'den doku örnekleri alındı. Doku örnekleri, % 10 formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklar hazırlanıp 6 mikronluk kesitler yapıldı. Hematoksilen - Eosin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. ( Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Protokol No : 101 ... 115/1984 ).

Araştırmamızda istatistikî işlemler, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biostatistik Anabilim Dalında yapıldı. İstatistikî yöntem olarak iki yönlü varyans analizi, Tukey W testi ve kovaryans analizi kullanıldı.<sup>44</sup>

## B U L G U L A R

Hemodinamik incelemeler :

Her iki grupta da, I. doz E.Coli tatbikinden 10 dakika sonra arteriel kan basıncında ( AKB ) belirgin düşme meydana geldi. G-I ' de; AKB' da deney sonuna kadar düşme olduğu halde, G-II' de I.doz metilprednisolon (MP) tatbikinden sonra AKB yükselmeye başladı ve 4. saatte ilk değerine ulaştı.

Septik şok oluşturulan köpeklerde arteriel kan basıncı değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo : I Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de AKB<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Dakika	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
	0	8	75,75	$\pm 0,49$	C
	30	8	59,62	$\pm 0,73$	B
	60	8	41,50	$\pm 1,99$	A
G-I	90	8	40,75	$\pm 2,21$	A
	120	8	34,62	$\pm 2,69$	A
	180	8	37,12	$\pm 3,61$	A
	240	8	38,37	$\pm 4,07$	A

Grup	Dakika	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-II	0	7	71,42	$\pm 1,42$	C
	30	7	69,00	$\pm 2,13$	BC
	60	7	68,00	$\pm 2,31$	BC
	90	7	58,42	$\pm 2,14$	B
	120	7	56,28	$\pm 2,02$	B
	180	7	62,28	$\pm 2,56$	B
	240	7	75,71	$\pm 3,52$	C

x : mmHg

Yükarıdaki tabloyu incelediğimizde, arteriyel kan basıncı yönünden başlangıçta denekler arasında farklılık olmadığı görülmüştür (  $P > 0.05^{ns}$  ). Gruplar arasında ölçüm zamanlarına göre AKB önemli farklılık göstermektedir ( $P < 0.01$ ). Her grup içinde ölçüm zamanlarına göre AKB önemli düzeyde farklılık göstermektedir (  $P < 0.001$  ).

G-I ve G-II' de zamana göre nabız sayımları Tablo II' de gösterilmiştir :

Tablo : III Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de nabız sayımları :

Grup	Dakika	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	0	8	116,00	$\pm 2,47$	ABC
	30	8	125,75	$\pm 2,83$	BC
	60	8	125,50	$\pm 2,81$	BC
	90	8	117,25	$\pm 5,52$	ABC
	120	8	110,50	$\pm 4,57$	AB
	180	8	112,00	$\pm 9,44$	AB
	240	8	100,00	$\pm 4,45$	A
G-II	0	7	125,14	$\pm 3,23$	BC
	30	7	129,42	$\pm 2,85$	C
	60	7	138,28	$\pm 0,80$	C
	90	7	139,42	$\pm 0,57$	C
	120	7	136,28	$\pm 1,53$	C
	180	7	134,57	$\pm 3,10$	BC
	240	7	138,85	$\pm 0,73$	C

Yukarıdaki tabloyu incelediğimizde, köpekler başlangıçta nabız sayısı yönünden homojendir (  $P < 0.05$  ). Gruplar arasında nabız sayıları önemli düzeyde farklılık göstermektedir (  $P < 0.05$  ). Gruplar içinde ölçüm zamanlarına göre nabız sayımları önemli farklılık göstermektedir (  $P < 0.05$  ).

G-I ve G-II' de merkezi venöz basınç ölçümleri tablo III' de gösterilmiştir :

Tablo : III Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de merkezi venöz basınç ( MVB )<sup>x</sup> ölçümleri :

Grup	Dakika	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	0	8	5,00	$\pm 0,32$	CD
	30	8	4,75	$\pm 0,36$	BC
	60	8	3,12	$\pm 0,22$	B
	90	8	2,37	$\pm 0,37$	AB
	120	8	1,62	$\pm 0,32$	AB
	180	8	-0,13	$\pm 0,32$	A
	240	8	0,13	$\pm 0,35$	A
G-II	0	7	7,42	$\pm 0,57$	D
	30	7	5,71	$\pm 0,99$	CD
	60	7	2,71	$\pm 0,83$	AB
	90	7	2,71	$\pm 0,18$	BC
	120	7	3,71	$\pm 0,35$	B
	180	7	4,28	$\pm 0,64$	BC
	240	7	6,85	$\pm 0,55$	CD

x : cmH<sub>2</sub>O

Yukarıdaki tabloyu incelediğimizde: denekler arasında MVB yönünden başlangıçta önemli farklılık yoktur ( P < 0.05 ). Gruplar arasında önemli farklılık vardır ( P < 0.01 ). Gruplar içinde MVB önemli farklılık göstermektedir ( P < 0.001 ).

Hematolojik incelemeler :

G-I ve G-II' de hematokrit ölçümleri Tablo IV' de gösterilmiştir :

Tablo : IV Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de hematokrit<sup>x</sup> ölçümleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	47,37	$\pm 1,64$	B
	Şok	8	51,63	$\pm 1,73$	C
G-II	Preşok	7	39,14	$\pm 2,06$	A
	Şok	7	46,46	$\pm 1,28$	B

x : %

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar arasında önemli farklılık vardır (  $P < 0.01$  ). Gruplar içinde önemli farklılık vardır (  $P < 0.01$  ).

G-I ve G-II' de lökosit değerleri Tablo V' te gösterilmiştir :

Tablo : V Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de lökosit<sup>x</sup> ölçümleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	5025	$\pm 220$	B
	Şok	8	3700	$\pm 560$	A
G-II	Preşok	7	4630	$\pm 310$	AB
	Şok	7	4430	$\pm 500$	AB

x : /mm<sup>3</sup>

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar arasında önemli fark yoktur (  $P > 0.05$  ). G-II' de önemli düzeyde fark vardır (  $P < 0.01$  ).

Bioşimik incelemeler :

G-I ve G-II' de kan şekeri değerleri Tablo VI' da gösterilmiştir :

Tablo : VI Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II'de kan şekeri<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	69,87	$\pm 4,95$	A
	Şok	8	155,87	$\pm 5,75$	C
	4.Saat	8	102,37	$\pm 18,50$	B
G-II	Preşok	7	93,57	$\pm 8,00$	B
	Şok	7	158,57	$\pm 7,16$	C
	4.Saat	7	172,71	$\pm 32,41$	D

x : mg %

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar arasında önemli fark vardır (  $P < 0.001$  ). Gruplar içinde ölçüm zamanlarına göre önemli fark vardır (  $P < 0.001$  ).



G-I ve G-II' de BUN değerleri Tablo VII' de gösterilmiştir :

Tablo : VII Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II'de BUN<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	16,25	$\pm 3,57$	A
	Şok	8	20,62	$\pm 3,60$	B
G-II	Preşok	7	24,75	$\pm 1,26$	C
	Şok	7	24,00	$\pm 1,15$	C

x : mg %

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar birbirinden farklıdır (  $P < 0.001$  ). G-II' de, preşok ve şok BUN değerleri birbirinden önemli düzeyde farklıdır (  $P < 0.01$  ).

G-I ve G-II' de SGOT değerleri Tablo VIII' de gösterilmiştir :

Tablo : VIII Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de SGOT<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	23,25	$\pm 2,61$	A
	Şok	8	55,50	$\pm 13,41$	B
G-II	Preşok	7	59,85	$\pm 2,31$	B
	Şok	7	184,00	$\pm 34,15$	C

x : Ünite/ml

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar arasında önemli fark vardır (  $P < 0.001$  ). Gruplar içinde önemli fark vardır (  $P < 0.001$  ).

G-I ve G-II' de SGPT ölçümleri Tablo IX' da gösterilmiştir :

Tablo : IX Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de SGPT<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	33,50	$\pm 4,42$	AB
	Şok	8	35,37	$\pm 3,12$	AB
G-II	Preşok	7	29,00	$\pm 2,24$	A
	Şok	7	40,42	$\pm 8,33$	B

x : Ünite/ml

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar arasında fark vardır (  $P < 0.01$  ). G-II' de preşok ve şok dönemlerinde SGPT önemli farklılık göstermektedir (  $P < 0.001$  ).

G-I ve G-II' de deney sırasındaki potasyum ( K ) ölçümleri Tablo X' da gösterilmiştir :

Tablo : X Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de K<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	4,75	$\pm 0,12$	B
	Şok	8	4,57	$\pm 0,53$	B
G-II	Preşok	7	4,85	$\pm 0,15$	B
	Şok	7	3,82	$\pm 0,13$	A

x : mEq/L

Yukarıdaki tablo incelendiğinde gruplar arasında başlangıçta önemli farklılık yoktur. K değeri yönünden denekler başlangıçta homojendir (  $P > 0.05$  ). G-II' de preşok ve şok K değerlerinde önemli bir fark vardır (  $P < 0.01$  ).

G-I ve G-II' de kreatinin ölçümleri Tablo XI' de gösterilmiştir :

Tablo : XI Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II'de kreatinin<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	$SH\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	0,50	$\pm 0,08$	A
	Şok	8	0,76	$\pm 0,11$	B
G-II	Preşok	7	0,61	$\pm 0,02$	AB
	Şok	7	0,75	$\pm 0,05$	B

x : mg%

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar birbirinden farklıdır (  $P < 0.01$  ). G-I'de preşok ve şoktaki kreatinin değerleri birbirinden önemli farklılık göstermiştir (  $P < 0.01$  ).

G-I ve G-II' de deney sırasında albümin değerleri Tablo XII' de gösterilmiştir :

Tablo : XII Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de albümin<sup>x</sup> değerleri :

Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	3,70	$\pm 0,17$	D
	Şok	8	3,35	$\pm 0,23$	B
G-II	Preşok	7	3,44	$\pm 0,19$	C
	Şok	7	3,21	$\pm 0,15$	A

x : gr%

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, iki grup arasında albümin düzeyleri önemli farklılık göstermektedir ( $P < 0.001$ ). Gruplar içinde preşok ve şok sırasındaki albümin düzeyleri önemli farklılık göstermektedir ( $P < 0.01$ ).

G-I ve G-II' de deney sırasında globülin değerleri Tablo XIII' de gösterilmiştir :

Tablo : XIII Septik şok oluşturulan köpeklerde G-I ve G-II' de globülin<sup>x</sup> değerleri :

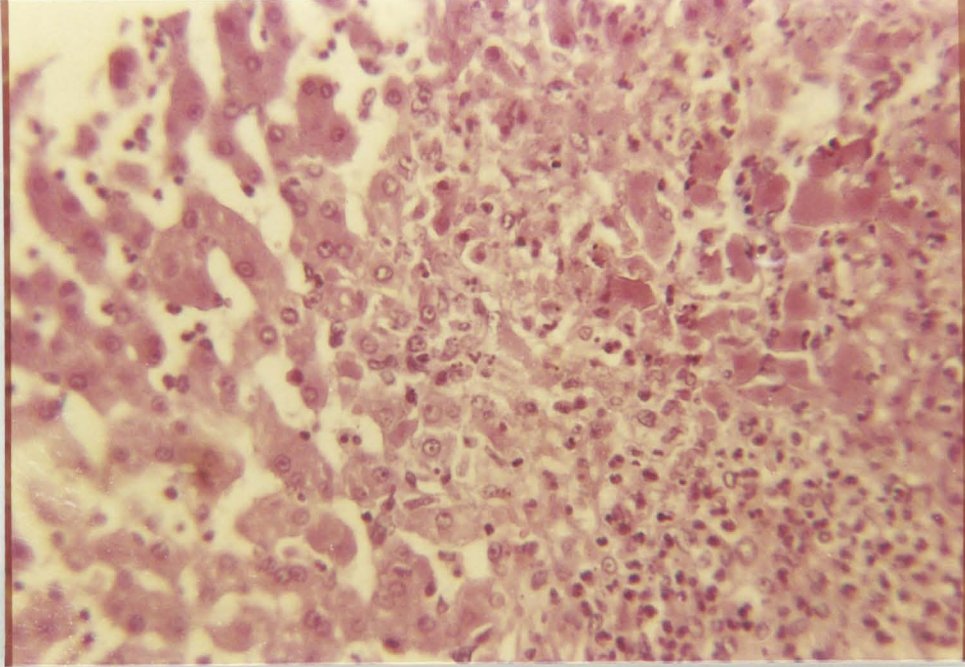
Grup	Zaman	n	$\bar{x}$	SH $\bar{x}$	Değerlendirme
G-I	Preşok	8	2,69	$\pm 0,27$	A
	Şok	8	2,38	$\pm 0,16$	A
G-II	Preşok	7	3,55	$\pm 0,12$	B
	Şok	7	3,88	$\pm 0,13$	B

x : gr%

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, gruplar arasında önemli fark vardır ( $P < 0.01$ ). Gruplar içinde ise önemli fark yoktur ( $P > 0.05$ ).

Histopatolojik incelemeler :

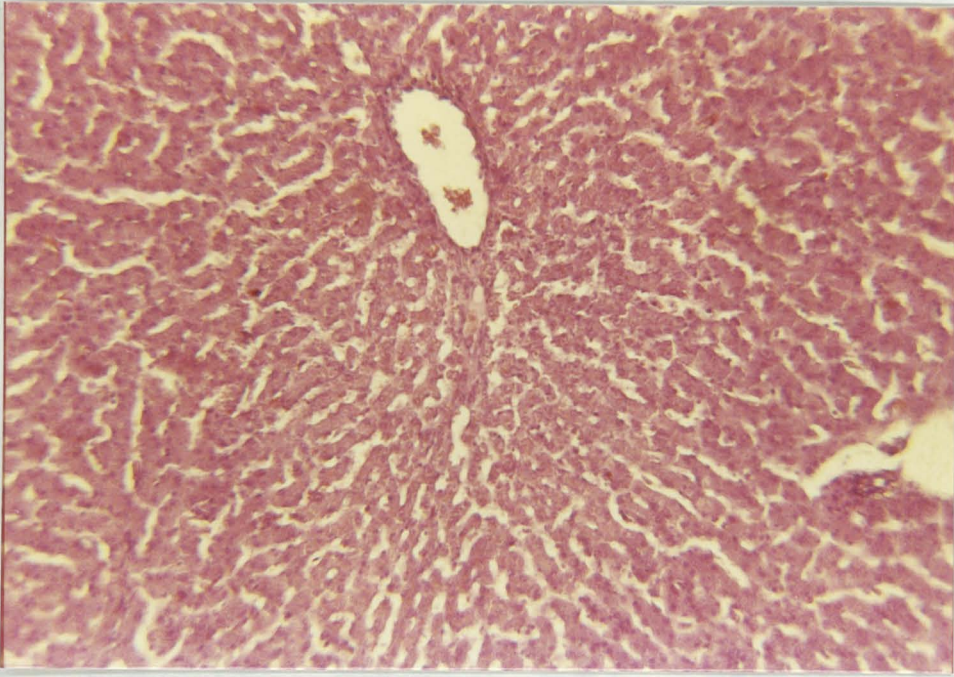
Karaciğerde; E.Coli verilen grupta; portal mesafelerde genişleme, polimorfonükleer lökosit ve lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Perisantral ve periportal hepatositlerde şişme ve hidropik dejenerasyon gözlenmiştir. Aktif konjesyon mevcuttur.(Resim-I)



Resim-I : G-I köpekte karaciğer

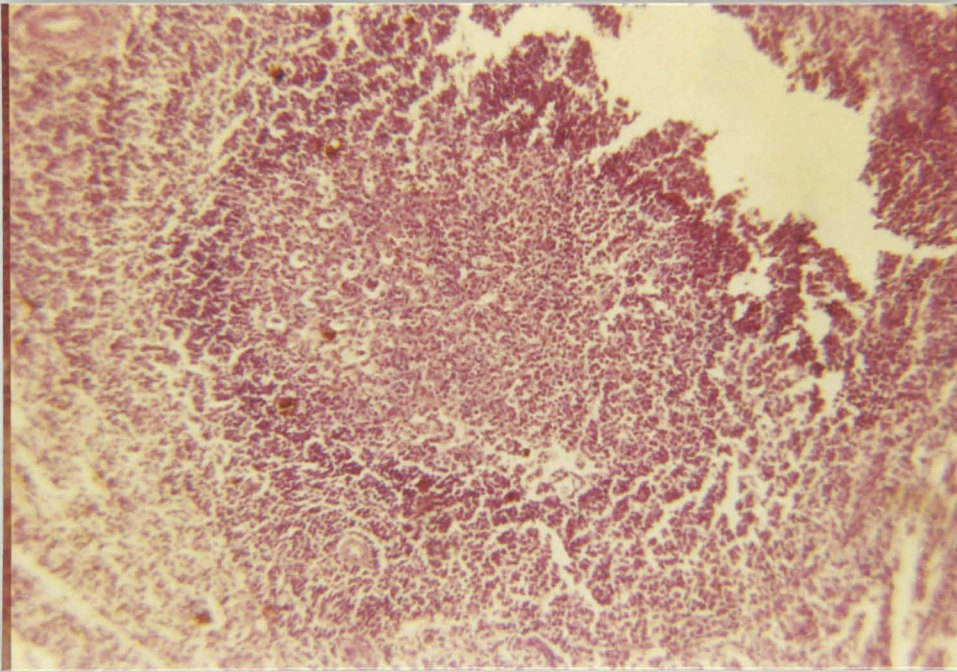
Işık mikroskobu H.E.x 6,3 x 10

E.Coli + Metilprednisolon verilen grupta ise; minimal konjesyon ve hepatositlerde hidropik dejenerasyon görülmüştür. (Resim-II)



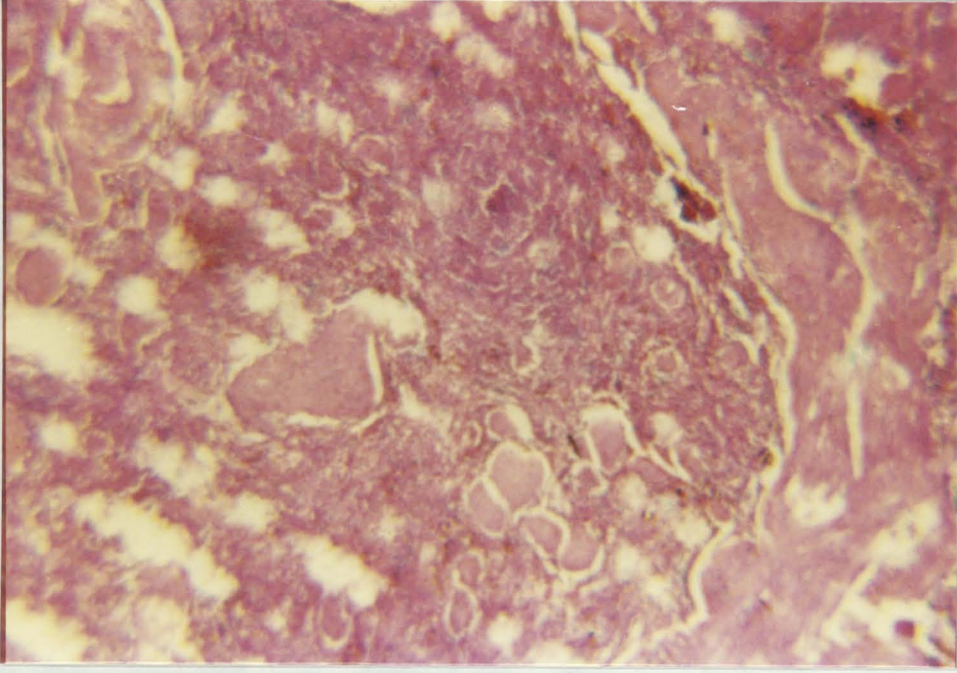
Resim-II : G-II köpekte karaciğer. Işık Mik. H.E. x6,3x10

Dalakta; G-I'de kırmızı pulpada yaygın kanama ve konjesyon, lenfoid folliküllerin germinal merkezlerinde genişleme görüldü. (Resim-III)



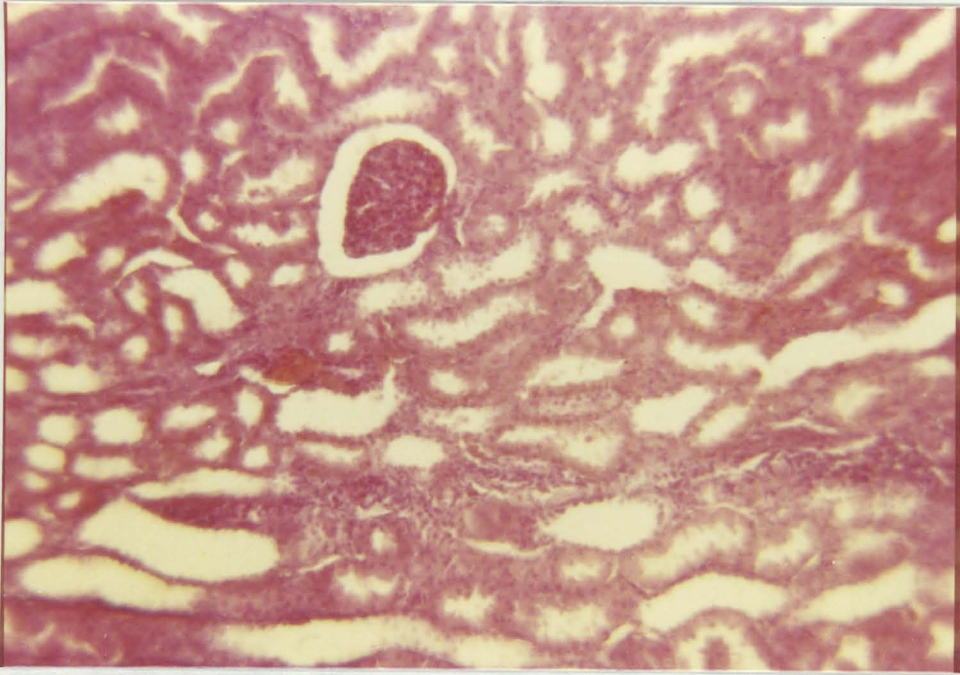
Resim-III : G-I köpekte dalak. Işık Mik. H.E. x6,3x10

Dalakta; G-II' de lenfoid follikül sayısında artma ve germinal merkez aktivasyonu görüldü. (Resim-IV)



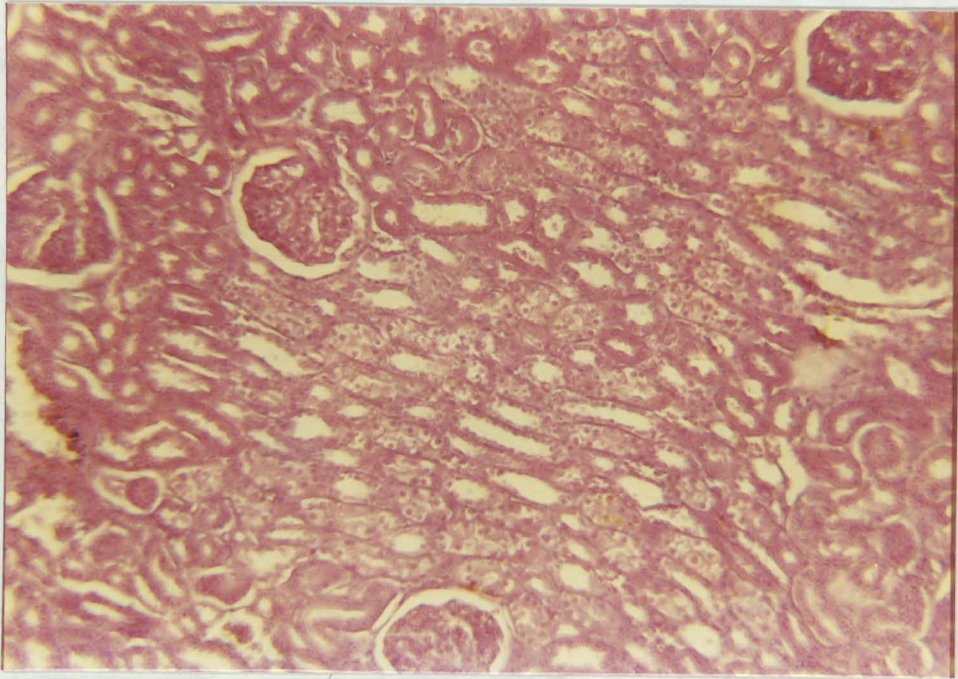
Resim-IV : G-II köpekte dalak. Işık Mik. H.E.x3,2x10

Böbrekte; G-I'de korteksten medullaya kadar uzanan geniş iskemik nekroz, distal tübüllerde granüler dejenerasyon, multifokal olarak interstisiumda lenfosit infiltrasyonu görüldü. (Resim-V)



Resim-V : G-I köpekte böbrek. Işık Mik. H.E. x6,3x10

Böbrekte G-II' de glomerüler konjesyon, distal tübül-  
lerde hidropik dejenerasyon gözlemlendi. (Resim-VI)

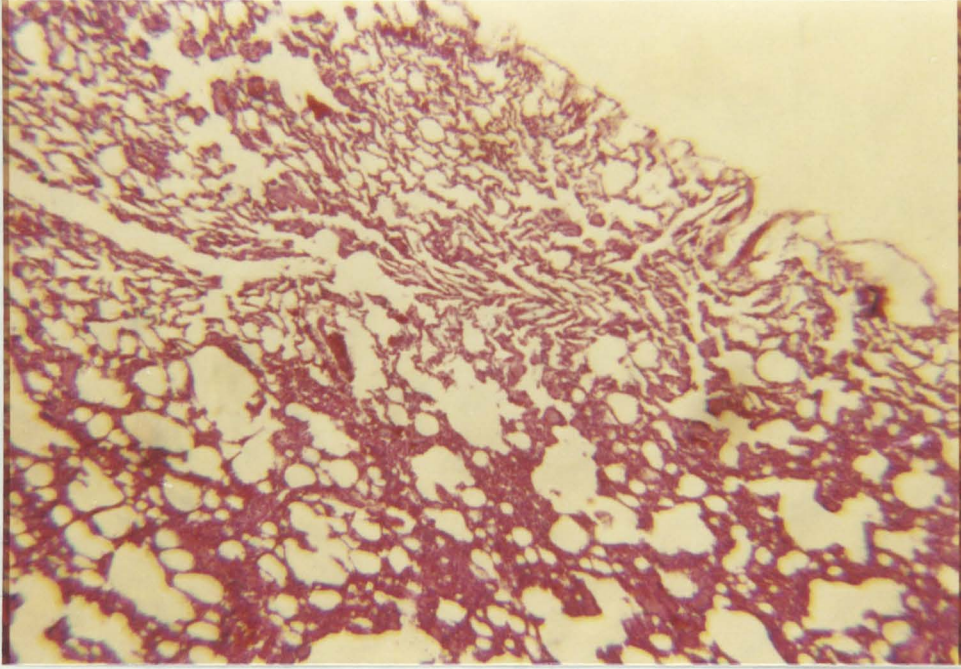


Resim-VI : G-II köpekte böbrek. Işık Mik. H.E. x6,3x10



Akciğerde; G-I' de, alveol içlerinde kanama ve konjesyon, yerel atelektazi ve amfizem sahaları gözlemlendi.'

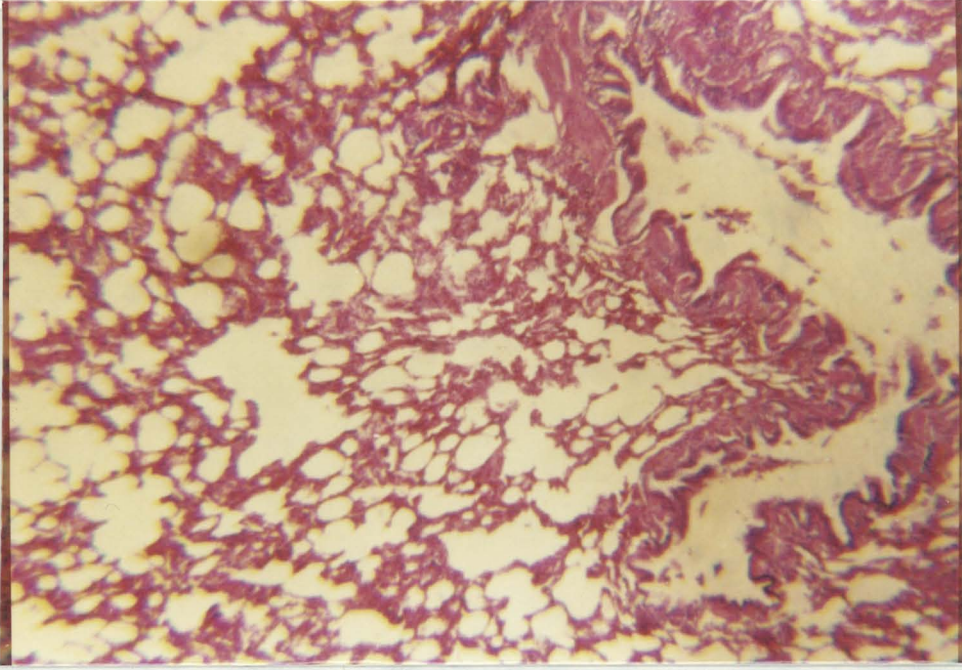
(Resim-VII)



Resim-VII : G-I köpekte akciğer. Işık Mik. H.E.x3x10

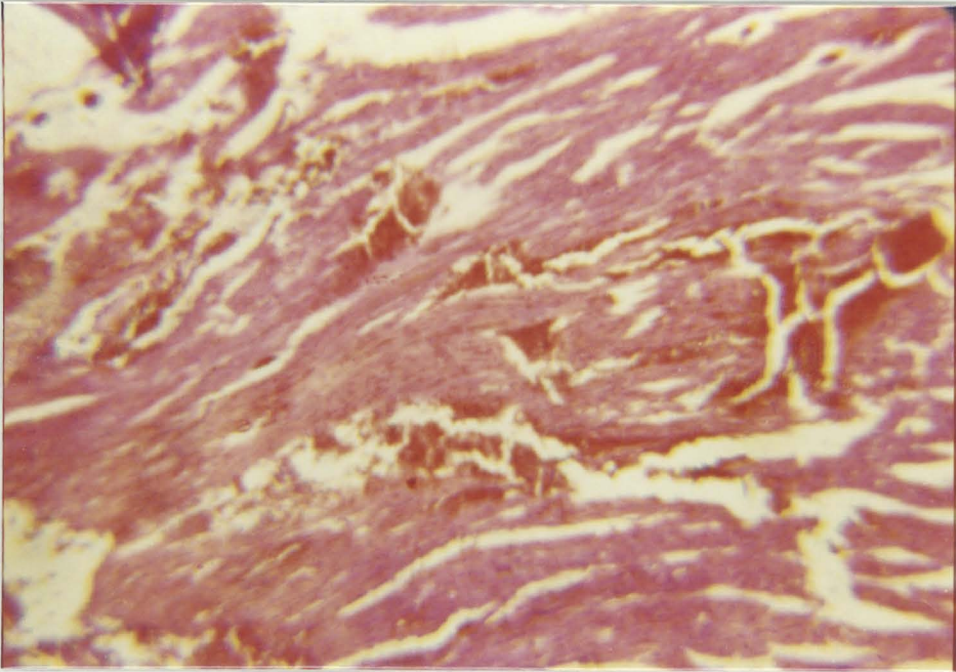
Akciğerde; G-II' de, konjesyondan, yerel atelektazi ve amfizem sahalarına kadar varan görünümler elde edildi.

(Resim-VIII)



Resim-VIII : G-II köpekte akciğer. Işık Mik.H.E.x3,2x10

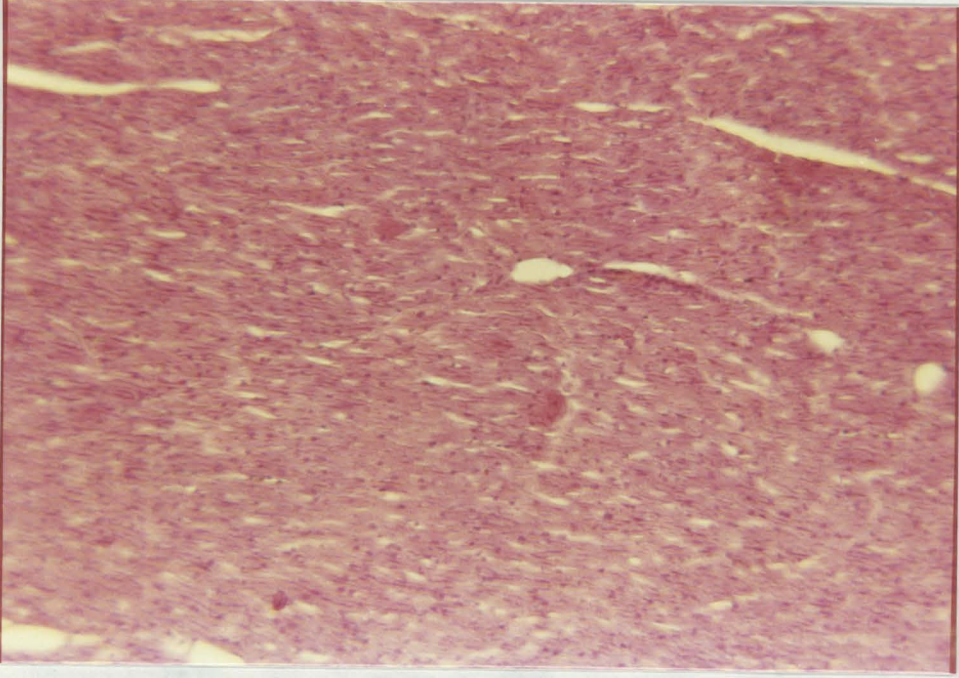
Kalb'de; G-I' de, hafif konjesyon veya minimal pete-  
şiel kanama görüldü. (Resim-IX)



Resim-IX : G-I köpekte kalb. Işık Mik.H.E.x3,2x10

Kalb'de; G-II' de, minimal konjesyon görüldü.

(Resim-X)



Resim-X : G-II' köpekte kalb. Işık Mik.H.E.x6,3x10

Pankreas, ince barsak ve deri preperatlarında ise; her iki grupta da önemli olabilecek kayda değer histopatolojik bulgular saptanmadı.

## T A R T I Ő M A

Tıp alanında hızlı ilerlemelere rağmen septik Şok g¼n¼m¼zde y¼ksek mortalitesi ile hala Őoz¼m bekleyen bir sorun olmaya devam etmektedir. Septik Şokta tedavinin temeli; erken cerrahi debridman veya drenaj ile enfeksiyonun kontrol¼ ve uygun antibiyotiğin kullanılmasıdır. Ancak antibiyotikler, toksinlere etkili olamadıklarından genellikle tedavi yetersiz kalmaktadır. Sıvı - elektrolit replasmanı ve vazoaktif ilaçlar da istenilen sonucu sağlayamamaktadır. Bu durumda tedavi planına y¼ksek doz kortikosteroid dahil edilebilir.<sup>37,45,46.</sup>

Şok tablosunda olan ve metilprenisolon dışında Şok tedavisi yapılan hastalar ile metilprednisolon ilave edilen hastalar karıŐlaŐtırıldıęında, metilprednisolon alanların ortalama 30 g¼n¼n¼zerinde bir yaŐam sansı elde ettikleri g¼zlendi. Pek Şok klinisyen, kortikosteroidlerin diğer sentetik ekivalanlarının aşırı dozda verilmesinin, gastrointestinal sistemde stress ¼lserleri yapacağından, yara iyileŐmesini geciktireceğinden ve enfeksiyona karşı direnci azaltacağından korkarlar. Fakat 48 saat iĀinde, massif doz kortikosteroid y¼klenen hastalarda, verilmeyenlere g¼re bu komplikasyonlardan hiĀbiri oluŐmamıŐtır. OluŐsa bile ilacı

almayanlarla karşılaştırıldığında da bunlara göre çok az olduğu saptanmıştır.<sup>15,37,45-52.</sup>

Bizim çalışmamızda elde edilen hemodinamik sonuçlara göre E.Coli verilen grupta zaman ilerledikçe arteriyel kan basıncındaki düşmenin devam ettiği, buna karşılık E.Coli + M.P. verilen grupta, arteriyel kan basıncının ilk gruptaki en düşük AKB. değerine inmediği ve üstelik ikinci ve üçüncü MP. tatbikinden sonra, normale doğru yükseldiği gözlenmiştir (  $P < 0.001$  ve  $P < 0.001$  ). Bu bulgumuz literatüre uygunluk göstermektedir.<sup>48,49,50,51.</sup>

MP. nin nabız düzeyleri üzerine belirgin etkisi gözlenmemiştir. (  $P < 0.05$  ).

MP. verilen grupta merkezi venöz basınç yönünden, birinci gruba göre değişiklik görülüş, MP. verilen grupta ikinci doz MP. tatbikinden sonra, MVB yükselmiştir (  $P < 0.001$  ). Burada metilprednisolonun etkisi periferdeki göllenmeyi azaltma şeklinde olmakta ve venöz dönüş artmaktadır. Bu bulgumuz literatür verileriyle uygunluk göstermektedir.<sup>46,53.</sup>

MP. verilen grupta lökosit sayısında azalma gözlenmiştir (  $P < 0.01$  ). Bu da kortikosteroidlerin lökosit kümeleşmesinde azalmaya neden olması sebebiyledir.<sup>8,53.</sup>

Her iki grup arasında kan şekeri yönünden preşok ve şok dönemlerinde fark mevcuttur. MP.'nin kan şekeri üzerine etkisi ise kan şekerinin şoka bağlı olarak eriştiği düzeyde diğer gruba oranla bir süre daha bu düzeyde kalması şeklinde olmuştur (  $P < 0.001$  ). Çünkü MP., karaciğerde glikoneogenezisi sitümüle etmektedir, ve bu bulgumuz literatür ve-

rilerine uygunluk göstermektedir.<sup>2,16,17,38,39,54,55</sup>

Kortikosteroidler, protein metabolizmasına etki ederek üre sentezini yavaşlatırlar. G-I' de; BUN ( kan üre nitrojeni ) düzeyinde şok sırasında artış olduğu halde, G-II' de, BUN düzeyinde önemli bir değişme olmamıştır ( $P < 0.01$ ). Bu bulgumuz literatür verilerine uygunluk göstermektedir.<sup>2,14</sup>

Septik şokta görülen en önemli olaylardan birisi, akut böbrek yetmezliğidir. Burada, endotoksinin, nefrotoksik etkisi yanında, böbreğe gelen kan akımında azalma ve doku perfüzyonunun bozulmasıdır. Septik şokta; katekolaminlerin böbrek arterlerinde oluşturduğu vazokonstriksiyon sebebi ile böbrek kan akımı normalin % 25' ine inmektedir. Kortikomedüller şantların açılması sonucu kan akımının çoğu medulla yöneltmekte, dolayısıyla korteks doku perfüzyonu ileri derecede bozulmaktadır. Alfa adrenerjik blokörler ve kortikosteroid; katekolaminlerin oluşturduğu bu vazokonstriksiyonu kırarak şok böbreği üzerinde olumlu yönde etki yapmaktadırlar. Böbrekte; E.Coli + M.P. verilen grupta sadece glomerüler konjesyon ve distal tübüllerde hidropik dejenerasyon görülmesi, M.P.' un böbrek kan akımını düzenlemedeki olumlu etkisi ile oluşmuştur.<sup>6,24,51,53,55,56,57.</sup>

Kreatinin düzeyleri değerlendirildiğinde, E.Coli verilen grupta preşok ve şoktaki kreatinin değerleri birbirinden önemli derecede farklılık göstermiştir. ( $P < 0.01$  ). E.Coli verilen grupta şok sırasında BUN ve kreatinin değerlerinin yükselmiş olması, bize şokta böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir. E.Coli + M.P. verilen

grupta BUN ve kreatinin düzeylerinde bu belirgin artışların görülmemesi, metilprednisolonun etkisi ile olmuştur. Bu da bize kortikosteroidlerin, şokta böbrek kan akımını olumlu yönde etkilediğini ve koruduğunu göstermektedir. 8,18,19, 22,28,29,32,49,53,58,59,60.

Doku zedelenmesini, özellikle kalb kasında zedelenmeyi gösteren SGOT ile daha çok karaciğerdeki zedelenmeyi gösteren SGPT değerleri incelendiğinde her iki grupta da SGOT ve SGPT düzeyleri, şok öncesi ve şok dönemlerinde önemli farklılık göstermiş olup şok sırasında yükselmişlerdir (  $P < 0,001$  ). Bu sonuçlara göre M.P.' un, şokta en çok etkilenen organlardan biri olan karaciğeri yeterli şekilde koruyamadığı görülmüştür. Yine bu düşüncüyü albümin seviyelerinin şokta her iki grupta da düşmüş olması (  $P < 0,001$  ) desteklemektedir. 16,17,61.

Karaciğerde; E.Coli verilen grupta, aktif konjesyon, portal mesafelerde polimorfonükleer lökosit ve lenfosit infiltrasyonu, hepatositlerde hidropik dejenerasyon görülmüştür. Buna karşılık E.Coli + M.P. verilen grupta, minimal konjesyon ve hepatositlerde hidropik dejenerasyon vardır. Bu bulgularla metilprednisolonun karaciğerde lizozomal membran stabilizasyonunu koruma ve viseral organ kan akımını artırma yönündeki etkilerinin, karaciğeri şoka karşı ancak belirli bir düzeyde koruyabildiğini göstermektedir. Bu gözlem bi-öşimik olarak; şok sırasında her iki çalışma grubunda da SGOT ve SGPT düzeylerinin yükselmiş olması ve albümin düzeyinin düşmüş olması ile de gözlenmiştir. 62-66.

Dalakta; E.Coli verilen gurupta; kırmızı pulpada yaygın kanama ve konjesyon, germinal merkezlerde genişleme görüldüğü halde, E.Coli + M.P. verilen gurupta sadece lenfoid follükül sayısında artma ve germinal merkez aktivasyonu görülmüştür. Bu bulgumuz, literatür verileri ile uygunluk göstermektedir. 62,63.

Endotoksinin aktive ettiği polimorfonükleer lökositler, damar endoteline yapışarak buradan arachidonic asit salgılatırlar. Bu asit ve deriveleri de (prostoglandinler) toksik etkiyle kapiller endotelinden sızıntılara sebep olurlar. Kompleman aktivasyonu sonucu oluşan lökosit aggregasyonu ve bunu izleyen endotelial hücrelere yönelik toksik etkiler yüksek kortikosteroid konsantrasyonlarında inhibe edilebilmektedirler. Septik şokta verilen yüksek doz kortikosteroid pulmoner kapillerlerde oluşan sızıntıyı büyük oranda azaltmaktadırlar. 8,18,19,22,28,29,32,49,53,58-60.

Akciğerde, histopatolojik olarak her iki deney grubu arasında önemli fark vardır. Zira, E.Coli verilen gurupta; alveol içlerinde kanama ve konjesyon, yerel atelektazi sahaları görülürken, E.Coli + M.P. verilen grupta minimal atelektazi ve amfizem sahaları görülmüştür. İki çalışma grubu arasındaki bu fark, M.P.' un akciğerde ekstravasküler sahadaki sıvıda azalma, lizozomal membranlarda stabilizasyon ve vasküler membran bütünlüğünün yeniden sağlanması yönündeki etkilerinden dolayı meydana gelmiştir. 40,41,67-69.

Kalb' de ise, histopatolojik olarak M.P.' un etkisi gözlenmiştir. E.Coli + M.P. verilen gurupta; kalbde minimal



konjesyon görülürken, sadece E.Coli verilen gurupta, minimal konjesyon veya minimal kanamalar vardır. Bu da M.P.'un koroner kan akımında artma, myokard infarkt sahasında azalma yolundaki etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu bulgumuz literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.<sup>62,63.</sup>

Çalışmamızda; ince barsak, pankreas ve deride histopatolojik yönden her iki deney gurubunda da önemli patolojik bulgular saptanmamıştır. Bu bulgumuz literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.<sup>6,62.</sup>

Sonuç olarak metilprednisolon, septik şokta hemodinamik, biyosimik ve histopatolojik olarak şoka bağlı olayları olumlu yönde etkilemektedir. Kortikostreoidlerin tedavide etkili olabilmesi için yüksek dozda kullanılması gerekmektedir. Endokrin sistemi durdurmada, bir defalık yüksek dozun, küçük dozlarinkinden fazla olmaması ilgi çekicidir. Bu nedenle septik şokta; diğer tedavilerin yanı sıra, erken dönemde yüksek doz kortikosteroid kullanımının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

## S O N U Ç

Bu çalışmamız, septik şok tedavisinde kortikosteroidlerin yerini ve önemini belirtmek amacıyla yapılmıştır. Yapılan deneysel çalışmada; birinci guruba E.Coli, ikinci guruba E.Coli + Metilprednisolon verilmiştir. İki gurubun çalışma sonuçları karşılaştırıldığında aşağıdaki bulgular elde edilmiştir :

1. Metilprednisolon septik şoktaki hemodinamik değişimleri; arteriel kan basıncı, merkezi venöz basıncı olumlu yönde etkilemiş, nabız üzerinde önemli etkisi olmamıştır.

2. Hematolojik olarak lökosit sayısı üzerinde ,M.P. azalma yönünde etki göstermiştir.

3. Bioşimik olarak, M.P., kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT üzerinde olumlu yönde etki göstermiştir. Albümin ve globülin üzerinde olumlu etkisi görülmemiştir.

4. Histopatolojik incelemelerde, metilprednisolonun, karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ve kalb' daki şoka bağlı zedelenmeleri önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

## Ö Z E T

Septik şok tedavisinde kortikosteroidlerin yerini ve önemini belirtmek amacıyla yapılan deneysel çalışmada, 18 köpek deney hayvanı olarak kullanıldı. İki köpek deney sırasında öldü. Bir köpek kontrol olarak kullanıldı. Köpekler 8 ( Gurup - I, G-I ) ve 7 ( Grup-II, G-II ) deney hayvanı olarak iki guruba ayrıldı. İki gurupta E.Coli ile septik şok oluşturulduktan sonra ikinci guruba yüksek doz kortikosteroid uygulandı.

Densyin başlamasından sonra 30' ar dakikalık aralarla arteriel kan basıncı, merkezi venöz basınç, nabız sayısı ölçümleri yapıldı. Şok öncesi ve şok dönemlerine ait olmak üzere lökosit, hematokrit, kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, potasyum, albümin, globülin düzeyleri incelendi.

4. Saatin sonunda yapılan laparotomi ile karaciğer, dalak, pankreas, ince barsak, deri, akciğer ve kalb' den do-ku örnekleri alındı.

Elde edilen bulgular karşılaştırıldığında; metilprednisolon, arteriel kan basıncı, merkezi venöz basınç, kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT üzerinde olumlu yönde etki gösterdi. Nabız, albümin ve globülin üzerinde önemli bir etkisi görülmedi. Histopatolojik incelemelerde, M.P.' un ,

karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ve kalb' deki şoka bağlı zedelenmeleri önemli ölçüde azalttığı görüldü.

Bu bulgularla, septik şokta; diğer tedavilerin yanı sıra erken dönemde farmakolojik dozda kortikosteroid kullanımının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

## K A Y N A K L A R

1. Landesman,S.H., Gorbach,S.L.: Gram negative sepsis and shock. Orto. Clin.North Amer., 9:611-621, 1978.
2. Garcia-Barreno,P., Balibrea,J.L.: Metabolic response in shock.Surg.Gyneco.Obstet., 146:182-188, 1978.
3. Ledingham,I.McA.: Septik shock. Br.J.Surg., 62:777-780, 1975.
4. Lillehei,R.C., Dietzman,R.H.: Circulatory collapse and shock. Ed.:Schwartz,S.I., etal.: Principles of surgery, Mc Graw-Hill Book Company, NewYork., 1974, pp: 133-164.
5. Parker,M.M., Parillo,J.F.: Septic shock. Jama, 250:3324-27, 1983.
6. Cavanagh,D., et al.: Pathophysiology of endotoxin shock in the primate.Amer.J.Obstet.Gyneco., 108:705-719, 1970.
7. Jawetz,E., Melnick,J.L., Adelberg, E.A.: Gram - negatif barsak bakterileri.Çev.Ed.: Akman,M., Gülmezoğlu,E.: Tıbbi Mikrobiyoloji., Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara. 1976, S:338-387.
8. Latour, J.G., Mc Kay,D.G.,Nasu,K.: Prevention of the generalized Schwartzman reaction by glucocorticoids. Am.J.Obstet.Gyneco., 113:863-867, 1972.

9. Shires, G.T., Canizaro, P.C., Carrico, C.J.: Shock. Ed. : Schwartz, S.I., et al.: Principles of Surgery, Mc Graw-Hill Book Company, New York., 1984, pp:115-164.
10. İliçin, G., Bozer, Y.: Şok/Patogenez ve tedavisi. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara., 1977, S:169 - 187.
11. Condon, R.E., Malangoni, M.A.: Pathophysiology of sepsis. Ed.: Schwartz, S.I., et al.: Principles of Surgery, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1984, pp:1398-1400.
12. Bocking, J.K., Sibbald, W.J., Hollidny, R.L., et al. : Plasma catecholamine levels and pulmonary dysfunction in sepsis. Surg. Gynecol. Obstet., 148:715-719, 1970.
13. Gustafsson, L., Appelgren, L., Myrvold, H.E.: Hemoconcentration, hemodilution, and apparent viscosity in vivo in experimental shock. J. Surg. Res., 33:116-122, 1982.
14. Hinshaw, L.B., et al.: Endotoxin shock (Hemodynamic and survival effects of methylprednisolone). Arch. Surg., 94:61-66, 1967.
15. Hinshaw, L.B., et al.: Escherichia Coli shock in the baboon and the response to adrenocorticosteroid treatment. Surg. Gynecol. Obstet., 147:545-556, 1978.
16. Manny, O., Rabinovici, N., Schiller, M.: Insulin response to continuous glucose load in endotoxin shock in the dog. Surg. Gynecol. Obstet., 145:198-202, 1977.
17. Manny, J., et al.: Effect of glucose-insulin-potassium on survival in experimental endotoxic shock. Surg. Gynecol. Obstet., 147:405-409, 1978.

18. Dehring, D.J., et al. : Comparison of live bacteria infusions in a porcine model of acute respiratory failure. *J.Surg.Res.*, 34:151-158, 1983.
19. Gabel, J.C., et al.: Unchanged pulmonary capillary filtration coefficients after Escherichia Coli endotoxin infusion. *J.Surg.Res.*, 25:97-104, 1978.
20. Gülmezoğlu, E.: Bağışıklığın temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara., 1975, S:115-147.
21. Holcroft, J.W., Blaisdell, F.W., Trunkey, D.D., et al.: Intravascular coagulation and pulmonary edema in the septic baboon. *J.Surg.Res.*, 22:209-220, 1977.
22. Bessman, J.A., Gardner, F.H.: Platelet size in thrombocytopenia due to sepsis, *Surg. Gyneco.Obstet.*, 156:177-180, 1983.
23. Heideman, M., Kaijser, B., Gelin, L.: Complement activation early in endotoxin shock. *J.Surg.Res.*, 26:74-78, 1979.
24. Auguste, L.J., Stone, A.M., Wise, L.: The effects of E.Coli bacteremia on in Vitro perfused kidney. *Ann. Surg.*, pp:65-68, July 1980.
25. Ferguson, J.L., Spitzer, J.J., Miller, H.I.: Effects of endotoxin on regional blood flow in the unanesthetized guinea pig. *J.Surg.Res.*, 25:236-243, 1978.
26. Perbellini, A., Shatney, C.H., Mac Carter, D.J., et al. : A new model for the study of septic shock. *Surg. Gyneco.Obstet.*, 147:68-74, 1978.

- 27- Cerra, F.B., Hassett, J., Siegel, J.H.: Vasodilator therapy in clinical sepsis with low output syndrome. *J.Surg.Res.*, 25:180-183, 1978.
28. Clowes, G.H., et al.: Septic lung and shock lung in man. *Ann.Surg.*, pp:681-691, May 1975.
29. Groves, A.C., et al.: Fibrin thrombi in the pulmonary microcirculation of dogs with gram-negative bacteremia. *Surg.Gyneco.Obstet.*, 134:433-436, 1972.
30. Grossman, J., et al.: Plasma fibronectin concentration in animal models of sepsis and endotoxemia. *J.Surg. Res.*, 34:145-150, 1983.
31. Hammon, J.W., Kitzmiller, J.L., et al.: The role of fibrin formation in the pathogenesis of bacteremic shock in the primate. *Surg.Gyneco.Obstet.*, 146:535-540, 1978.
32. Kux, M., Coalson, J.J., Massion, W.H., et al.: Pulmonary effects of E.Coli endotoxin: Role of Leukocytes and Platelets. *Ann.Surg.*, 175:26-34, 1972.
33. Myrvold, H.E., Svalander, C.: Pulmonary microembolism in early experimental septic shock. *J.Surg.Res.*, 23:65-74, 1977.
34. Rice, C.L., et al.: The effect of sepsis and reduced colloid osmotic pressure on pulmonary edema. *J.surg. Res.*, 27:347-351, 1979.
35. Schuler, J.J., Nyhus, L.M.: Shock following abdominal operations. Ed.: Maingot, R.: *Abdominal Operations*, Volume 2., Appleton-Century-Crofts, New York., 1980. pp:2427-2434.



36. Ludmerer, K.M., Kissane, J.M.: Septic shock in a young splenectomized man. *Am. J. Med.*, 74:129-143, 1983.
37. Christy, J.H.: Treatment of Gram-negative shock. *Amer. J. Med.*, 50:77-86, 1971.
38. Daniel, A.M., Shizgal, H.M., Maclean, L.D.: The anatomic and metabolic source of lactate in shock. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 147:697-700, 1978.
39. Hardaway III, R.M.: Monitoring of the patient in a state of shock. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 148:339-345, 1979.
40. Weissglas, I.S., Hinchey, E.J., Chin, R.C.J.: Naloxone and methylprednisolone in the treatment of experimental septic shock. *J. Surg. Res.*, 33:131-135, 1982.
41. White, G.L., et al.: Increased survival with methylprednisolone treatment in canine endotoxin shock. *J. Surg. Res.*, 25:357-364, 1978.
42. Kinney, J.M.: Shock and metabolism. *ACS Bulletin*, 69:50-53, 1984.
43. Lopukhin, Yu.M.: *Experimental Surgery* (Translated from the Russian by Aksenova, L.), 1976, pp:24-37.
44. Düzgüneş, O.: *Bilimsel araştırmalarda istatistik*. Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir, 1963.
45. Forgacs, P.: Treatment of septic shock. *Med. Clin. North Amer.*, 63:465-471, 1979.
46. Hinshaw, L.B., et al.: Endotoxin shock (Hemodynamic and survival effects of methylprednisolone). *Arch. Surg.*, 94:61-66, 1967.

47. Emerson, T.E., Raymond, R.M.: Methylprednisolone in the prevention of cerebral hemodynamic and metabolic disorders during endotoxin shock in the dog. Surg. Gyneco.Obstet., 148:361-366, 1979.
48. Hinshaw, L.B., et al.: Survival of primates in LD<sub>100</sub> septic shock following steroid/Antibiotic therapy. J.Surg.Res., 28:151-170, 1980.
49. Schumer, W.: Steroids in the treatment of clinical septic shock. Ann.Surg., 184:333-339, 1976.
50. Smith, J.R., Norman, J.W.: Use of glucocorticoids in refractory shock. Surg.Gyneco.Obstet., 149:369-373, 1979.
51. Stone, A.M., et al.: Effect of steroids on the reno-vascular changes of sepsis. J.Surg.Res., 26:565-569, 1979.
52. Goth, A.: Tıbbi farmakoloji. Çev.Ed.: Kaymakçalan, Ş., Kayaalp, O., Kiran, B.K.: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Ankara, 1976., S:569.
53. Prager, R., et al.: The benefits of corticosteroids in endotoxic shock. Ann.Thoracic Surg., 19:142-152, 1975.
54. Kuttner, R.E., J.J.: Gluconeogenesis from alanine in endotoxin-treated dogs. J.Surg.Res; 25:166-173, 1978.
55. Liddell, M.J., Maclean, L.D., Shizgal, H.M.: The role of stress hormones in the catabolic metabolism of shock. Surg.Gyneco.Obstet., 149:822-830, 1979.

56. Cronenwett, J.L., Lindenauer, S.M.: Distribution of intrarenal blood flow during bacterial sepsis. *J.Surg. Res.*, 24:132-141, 1978.
57. Stone, A.M., et al.: Changes in intrarenal blood flow during sepsis. *Surg.Gyneco.Obstet.*, 148:731-734, 1979.
58. Garcia-Barreno, P., Balibrea, J.L., Aparicio, P.: Blood coagulation changes in shock. *Surg.Gyneco.Obstet.*, 147:6-12, 1978.
59. Pennington, D.G., Hyman, A.L., Jaques, W.E.: Pulmonary vascular response to endotoxin in intact dogs. *Surgery*, 73:246-255, 1973.
60. Thomas, C.S., Brackmann, S.K.: The role of adrenal corticosteroid therapy in E.Coli endotoxin Shock. *Surg. Gyneco.Obstet.*, pp:61-69, Jan 1968.
61. Marchuk, J.B., et al.: Catabolic hormones and substrate patterns in septic patients. *J.Surg.Res.*, 23:177-182, 1977.
62. Coalson, J.J., et al.: A pathologic study of Escherichia Coli shock in the baboon and the response to adrenocorticosteroid treatment. *Surg.Gyneco.Obstet.*, 147:726-736, 1978.
63. Cowley, R.A., Mergner, W.J., Fisher, R.S., et al.: The subcellular pathology of shock in trauma patients : studies using the immediate autopsy. *Am.Surg.*, pp:255-269, Ap.1979.

64. Holtzman, S., Balderman, S.C.: Comparison of lactate and pyruvate during endotoxic shock. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 145:677-681, 1977.
65. Shimahara, Y., et al.: Role of mitochondrial enhancement in maintaining hepatic energy charge level in endotoxin shock. *J. Surg. Res.*, 33:314-323, 1982.
66. Brennan, M.F.: Shock and metabolism. *ACS Bulletin*, 68:53-56, 1983.
67. Hill, S.L., Flings, V.B., Lewis, F.R.: Changes in lung water and capillary permeability following sepsis and fluid overload. *J. Surg. Res.*, 28:140-150, 1980.
68. Seyfer, A.E., Zajtchuk, R., Hazlett, D.R., et al.: Systemic vascular performance in endotoxic shock. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 145:401-407, 1977.
69. Blaisdell, F.W.: Traumatic shock: The search for a toxic factor. *ACS Bulletin*, 68:2-9, 1983.