

## SEPTİK ŞOK TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Ayşe Karabacak<sup>1</sup>@

Enver Yazar<sup>1</sup>

### Current Approaches in the Treatment of Septic Shock

**Özet:** Günümüzde ilaçlar ve yaşam destek cihazları hakkında oldukça fazla ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak bu gelişmelere rağmen, septik şoklu hastalarda ölüm oranı hâlâ çok yüksektir. Bu derlemede septik şok tedavisindeki yeni gelişmeler hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Septik şok, güncel yaklaşımlar

**Summary:** It is achieved that developments about care-intensive device and drugs, nowadays. However, mortality is still very high in septic shock patients. In this review, it is mentioned that the current approach in the treatment of septic shock.

**Key Words:** Septic shock, current approaches

### Giriş

Daha çok gram negatif bakterilerin neden olduğu septik şokta hemodinamik, koagülatik ve yangısal reaksiyonlar birlikte rol oynar. Bu süreç enfeksiyonla başlamakta, hipoperfüzyon ve organ yetmezliği ile devam edebilmektedir (De Backer 2001). Ağır sepsis, yaşam-destekleme teknolojisindeki gelişmeler, yeni antibiyotikler ve son terapötik gelişmelere rağmen en yaygın ölüm nedenlerinden biridir (Werdan 1999). Günümüzde septik şokun klasik tedavisinde yeterli sıvı desteği, vasoaktif madde, antibiyotik ve bunlara destek olarak nonsteroid anti-inflammatuar ilaç (NSAİ) ya da glikokortikoid uygulaması yapılmaktadır (Traş ve ark 2005).

### 2. YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

#### 2.1. Protein C Uygulaması

Aktif protein C (APC)'nin antikoagulant, anti-inflammatuar ve fibrinolizisi uyarma özellikleri vardır. Antikoagulant/fibrinolitik etkilerine ilaveten protein C, nükleer faktör kapp (NFκB) aktivasyonunun engellenmesi ile makrofajlardan sitokin salınımını en-

gelleiyici etkisi ve endotel hücrelerinde anti-apoptotik etki gibi faydalar sergilemektedir (Vincent ve ark 2002). Ağır sepsisin erken döneminde protein C, APC ve antitrombin miktarı önemli derecede azalmaktadır. Dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ile endotel hasar, azalmış fibrinolitik faktör miktarı ve anti-koagülasyon sistem yetersizliği ağır sepsiste çoğunlukla yer almakta ve yüksek ölümle ilgili bulunmaktadır (Fourrier ve ark 1992).

Ağır sepsis ya da septik şoklu hastalarda APC'nin DİK, organ yetmezliği ve trombinin neden olduğu tromboembolizmi engellediği ve ölüm oranını %19'a kadar düşürdüğü tespit edilmiştir (Gresele ve ark 1998; Sollet ve Garber 2002). Bu nedenle APC'nin toksik şoktaki terapötik etkisi antikoagulant etkisi ile açıklanabilmektedir (Esmon 2001). Ayrıca terapötik etkisine kısmen immunsupresif etkisi de katkıda bulunmaktadır (Okajima 2001). Bununla birlikte yüksek dozda APC, lipopolisakkarit (LPS)'in neden olduğu ölüm oranını artırabilmektedir (Toyosawa ve ark 2004).

## 2.2. Vasopressin Uygulaması

Vasopressin hipotalamusta üretilen endojen bir hormondur ve septik şokta plazma vasopressin seviyesi düşmektedir (Vasudevan ve ark 2005). Vasopressin beşeri hekimlikte yetişkin insanlarda vasodilatör şokta kullanılmakla (Landry ve ark 1997) birlikte, çocuklarda katekolamine dirençli septik şokta da başarısı gösterilmiştir (Vasudevan ve ark 2005). Ancak vasopressin şiplanik perfüzyonu daha da ağırlaştırdığından rutin kullanımı önerilmemektedir. Son zamanlarda sadece inatçı hipotansiyonda kullanılmaktadır (Vasudevan ve ark 2005).

## 2.3. Nitrik Oksit Sentetaz İnhibisyonu ve Nitrik Oksit Etkinliğinin Engellenmesi

Nitrik oksit (NO) güçlü vasodilatör maddedir ve sepsis süresince hipotansiyon, vazokonstriktörlere vasküler düşük cevaplılık ve organ hasarı gibi zararlı etkilere neden olmaktadır (Nava ve ark 1991). NO, sepsis ve septik şokun patofizyolojisinde tartışmalı rol oynamaktadır. Vasodilatör etkileri iyi bilinmekle birlikte pro-inflammatuar, anti-inflammatuar, oksidan ve antioksidan etki gösterebilmektedir. NO'nun zararlı etkilerini tersine çevirmek için nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibitörleri geliştirilmiştir (Hauser ve ark 2005).

Yapılan araştırmalarda L-arjinin analogları tarafından NOS'ın engellenmesi değişken sonuçlar vermiştir. NOS blokajı kan basıncını düzenlemesine rağmen, kalp indeksini düşürmekle birlikte, pulmoner ve sistemik vasküler direnci artırmaktadır (Petros ve ark 1994; Avontuur ve ark 1998). Deneysel çalışmalardan elde edilen bulgulara göre NOS inhibisyonu seçici bir şekilde hepatospienik kan akışını azaltabilmekte ve bazı hayvan modellerinde ölüm oranını artırabilmektedir (Mulder ve ark 1994). Seçici NOS inhibitörü olan aminoguanidinin LPS'den önce uygulanması yüksek arteriyel basıncı değiştirmezken, LPS'den sonra verilmesi ortalama arteriyel basınçta, dozla ilgili artışa neden olmuş ve hipotansiyonu tersine çevirmiştir (Wu ve ark 1995). Endotoksemik hayvanlara N(omega)-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) uygulanması kalp veriminde azalma olmaksızın arteriyel basınç ve sistemik vasküler direncin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca koyunlarda endotoksemide oluşan hipotansif-hiperdinamik sistemik dolaşım L-NAME infüzyonu ile normale getirilmiştir (Waurick ve ark 1997).

## 2.4. Endotelin İnhibisyonu

Endotelin peptidlerinin, septik şoklu hastalarda ve deneysel endotoksemi de arttığı tespit edilmiştir (Sanai ve ark 1996). Endotoksinin mezenterik damar

yatağındaki zararlı etkilerine NO'den daha çok endotelin peptidleri aracılık etmektedir. Iskit ve Guc (2004) septik şokun ilk fazı sırasında NO üretiminin engellenmesi ile sonraki safhada endotelin reseptörlerin bosentan ile engellenmesinin septik şok tedavisinde uygulanabilir yeni bir strateji olduğunu bildirmişlerdir.

## 2.5. Trombin-tromboksan İnhibisyonu

Trombinin fizyolojik inhibitörü olan antitrombin (AT)-III, antikoagulant etkisinin yanı sıra endotel hücrelerden prostasiklin salınımını artırarak anti-inflammatuar etki göstermektedir. Sepsis sürecinde koagulasyon sistem uyarıldığı için AT-III tüketilmektedir (Vincent 1997). Tromboksan (TX)A2 ise pulmoner hipertansiyon, trombosit ve lökositlerin adezyonuna neden olmakta ve sonuçta hipoksi ve asidoza yol açmaktadır (Schutzer ve ark 1988). Sepsisli 54 hastada yapılan çalışmada tromboksan sentetaz inhibitörü olan ketokonazolun oral uygulanması ölüm oranını azaltmıştır (Yu ve Tomasa 1993). DİK'li hastalara AT-III uygulamasının denek sayısı az olan ilk çalışmalarda hemostazis üzerine yararlı etkileri gösterilmekle birlikte, 2000'den fazla hastanın bulunduğu bir çalışmada ise AT-III verilmesinin ölüm oranı üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Vincent ve ark 2002).

## 2.6. Bradikinin Antagonisti Uygulaması

Bradikinin, kallikrein-kinin sistemi aktivasyonu sonucu meydana gelmektedir ve sepsiste görülen hemodinamik değişiklikleri içeren güçlü vasodilatördür. Bradikinin antagonisti olan deltibant verilen bir çalışmada gram negatif enfeksiyonlarda ölüm oranı azalmasına rağmen, septik şoklu hastalarda etkisi olmadığı gösterilmiştir (Fein ve ark 1997).

## 2.7. Sitokinler

Yüksek ölüm oranını ile sonuçlanan ağır bakteriyel enfeksiyonlara sistemik cevap olan septik şok vakalarının çoğu gram negatif bakterilerin endotoksinleri tarafından oluşturulmaktadır (Dannaer ve ark 1991). Dolaşımdaki yüksek tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-12 ve interferon (IFN) $\gamma$  seviyelerindeki değişiklikler endotoksemi süresince bildirilmiştir. Bu sitokinler arasında inflammatuar sitokinler olan TNF $\alpha$ , IL-12 ve IFN $\gamma$  hastalığın gelişmesinde önemli faktörlerdir (Itoh ve ark 2003).

Sitokinlerin salınımı hemodinamik değişikliklerde önemli rol oynamakla birlikte mekanizması açık bir şekilde anlaşılabilmiştir. Moleküller düzeyde TNF $\alpha$ , sepsiste vasküler

permeabiliteyi, lökosit endotel etkileşimini artıran ve trombositleri uyaran başlıca mediatördür (Parrillo 1993). Ayrıca TNF $\alpha$  makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1 salınımını uyarmaktadır. IL-1 ise IL-6 gibi diğer pro-inflammatuar sitokinler ve prostaglandin (PG)'lerin salınımını başlatmaktadır (Itoh ve ark 2003). TNF $\alpha$ 'daki gibi kan IL-1 $\beta$  seviyesi sepsisli hastalarda yüksek tespit edilmiştir (Dinarelo 1989). Septik şokun önemli bir mediatörü olan TNF $\alpha$ 'nın doku hasarına, kan basıncında düşmeye, organ yetmezliğine ve en sonunda ölüme yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. IL-1 $\beta$  ise ateş, anoreksi ve hipotansiyon gibi sepsisin tüm bulgu ve semptomlarına yol açmaktadır (Tewari ve ark 1990). Her biri tek başına sepsisin fizyolojisini başlatabilme özelliğine rağmen TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  sinerjik etki göstermektedir (Dinarelo 1991).

Pro-inflammatuar sitokinlerin etkinliğinin engellenmesi klinikte uygulanabilir olarak düşünülmektedir. Günümüze kadar TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'ya karşı antisitokin klinik denemelerinde TNF $\alpha$  antikor, çözünebilir TNF $\alpha$  reseptörleri, IL-1ra ve çözünebilir IL-1 reseptörleri ile çalışılmıştır. Ancak sepsiste antisitokin denemelerinden beklenen neticeler alınamamıştır (Vincent ve ark 2002).

Anti-inflammatuar sitokinler: IL-1ra'nin yanı sıra, canlıda IL-4 ve IL-10'u içeren anti-inflammatuar mediatörler üretilmektedir. İnsan ve farelere uygulanan IL-10, TNF seviyesini ve endotoksinin öldürücü etkisini azaltmıştır (Gerard ve ark 1993). IL-10 ile erken tedaviye başlanması neticesinde şokun geri alınmayan ilk atağı ertelenebilmektedir. Standart tedavinin başarısız olduğu septik şokun ilerlemiş safhalarında da IL-10 ile tedavi, terapötik pencereyi uzatmaktadır (Manley ve ark 2005).

Anti-TNF: Sepsisli hastalarda, hastalığın ciddiyeti ve sonucu TNF seviyesi ile ilişkilendirilmektedir (Debets ve ark 1989). Mümkün olan ilk anti-TNF stratejisi, TNF salınımının engellenmesidir. Pentoksifilin, TNF salınımını ve nötrofillerin aktivasyonu ile degranulasyonunu engellemektedir. Polimiksinler ise LPS'ye bağlanabilmekte ve TNF $\alpha$  sentezini engelleyebilmektedir. İkinci stratejiyi anti-TNF $\alpha$  monoklonal antikorların uygulanması içermektedir (Vincent 1997). Monoklonal antikorlar bugün için çok pahalıdır ve kesin olarak yararı kanıtlanmamış olmakla birlikte ümit verici görünmektedir (Erhan ve Yaşar 2000). Murin anti-TNF monoklonal antikor preperasyonları ilk kullanılan antikor maddeleridir, fakat ilk olumlu sonuçlara rağmen, daha sonra ölüm oranı üzerine yararlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir

(Vincent ve ark 2002). Üçüncü strateji ise TNF'yi detoksifiye etmek için anti-TNF reseptör uygulanmasıdır. Çözünebilir TNF (sTNF) $\alpha$  reseptörleri, TNF $\alpha$  inhibitörleri olarak canlıda üretilmektedir (Vincent 1997). TNF $\alpha$ 'nın kendisi gibi TNF $\alpha$ 'yı bağlayan ve etkilerini azaltan çözünebilir TNF reseptörleri, endotoksin uygulamasından sonra ve sepsis sürecinde yükselmektedir (Shapiro ve ark 1993). Çözünebilir TNF $\alpha$  reseptörünün infüzyonu bakteriyemik ve endotoksemik hayvanları ölümden korumaktadır (Vincent 1997).

Anti-IL-1: Doğal olarak vücutta oluşan protein olan IL-1ra, IL-1'in reseptörüne bağlanmasını engellemektedir. Çözünebilir IL-1ra kullanımı ile IL-1 $\beta$ 'nin blokajı, hayvan modellerinde sepsis ve şokun şiddetini ve ölüm oranını azaltmaktadır (Vincent 1997). Çözünebilir TNF $\alpha$  reseptörlerinde olduğu gibi IL-1ra seviyesi deneysel insan endotoksemisi ve septik şokta yükselmektedir (Granowitz ve ark 1991). IL-1 $\beta$ 'nin etkilerini azaltmak için sadece IL-1ra değil aynı zamanda doğrudan IL-1 reseptör antikorları da kullanılabilir (Cain ve ark 1998).

Anti-platelet aktive edici faktör (PAF): Ağır sepsisli 262 hastada yapılan çalışmada PAF antagonisti BN52021 ile tedavi edilen gram negatif enfeksiyonlu grupta ölüm oranının azaldığı bildirilirken (Dhainaut ve ark 1994) daha sonraki çalışmalarda ise ölüm oranında önemli azalma görülmediği ifade edilmiştir (Vincent 1997).

## 2.8. Koloni Uyarıcı Faktör Uygulaması

Enfeksiyona karşı konakçı cevabında nötrofillerin fonksiyonu önemlidir. Koloni uyarıcı faktörler (CSFs) olan granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), doğal olarak monosit ve nötrofillerin üretimini ve bunların antibakteriyel fonksiyonlarını uyaran sitokinleri meydana getirmektedir. Neonatal tıpta CSFs tanımlanmış sistemik enfeksiyonda yardımcı tedavi ve enfeksiyona karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır. Sağlıklı bireylere uygulandığı zaman toksik etkileri gözükmemekle birlikte G-CSF, 4-5 saat içinde nötrofil seviyesinde doza-bağımlı bir artış meydana getirmektedir. G-CSF, risk taşıyan sepsisli hastalarda koruyucu amaçlı faydalı bir seçenek olarak gözükmektedir (Faust ve ark 2004).

## 2.9. Prostaglandin Uygulaması

Sepsiste, siklooksijenaz ve lipoksioksijenaz yolları PG'ler ve lökotrienlerin üretimi ile uyarılmaktadır. PGE1 ve PGI2 (prostasiklin), oksijen radikalleri ile lizozomal enzimlerin salınımını engelleyerek anti-inflammatuar etkinlik gösterir (Vincent ve ark 2002). PG uygulanması, sepsisli hayvanlarda doku per-

füzyon ve oksijenasyonunu düzeltmektedir (Zhang ve ark 1994). Pittet ve ark (1990) septik vakalarda prostasiklinin deri mikrovasküler kan akımını artırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, prostasiklin trombosit toplanmasını engelleyerek ve hasarlı damar endoteline lökositlerin adezyonunu sınırlandırarak kan hücrelerini etkileyebilmektedir (Jones ve Hurley 1984).

#### 2.10. İmmunglobulin Uygulaması

Sepsisli hastaların serum immunglobulin (Ig) seviyesi sıklıkla normalden düşük bulunmuştur. Ağır enfeksiyon ve sepsisli hayvan modellerinde, intravenöz Ig (IVIG)'nin yararlı etkileri kolaylıkla gösterilebilmektedir. Ayrıca klinik çalışmalarda birçok organdaki yetmezliğin iyileştirildiği bildirilmiştir (Werdan 1999). Enfeksiyonu sonradan belirlenmiş 262 vakada IVIG tedavisi istatistiksel olarak ölüm oranında önemli azalma ile sonuçlanmıştır (Ohlsson ve Lacy 2001). Ayrıca, septik şok ve endotoksemili hastalara IgM ve IgG içeren bir preparatın uygulanması tedavi edilmeyenlerle karşılaştırıldığında, ölüm oranını önemli derecede azaltmıştır (Schedel ve ark 1991).

#### 2.11. Ghrelin Uygulaması

Ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur (Yiş ve ark 2005). Ghrelinin, LPS ile aynı zamanda (erken tedavi) ya da LPS uygulamasından 12 saat sonra (geç tedavi) verilmesi ölüm oranını önemli derecede azaltmış ve endotoksik şoklu ratlarda hipotansiyonu düzeltmiştir (Chang ve ark 2003).

#### 2.12. Çinko Uygulaması

Çinko, immun fonksiyonun sürdürülmesinde görevli iz elementtir ve serum düzeyi endotoksemi gibi ağır enfeksiyonlarda düşmektedir. Çinko yetmezliğinin endotoksemisinin neden olduğu ölüm ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar çinko ile tedavi edilen hayvanlarda endotoksemi ölümünün engellendiğini bildirmişlerdir (Unoshima ve ark 2001)

#### 2.13. N-asetilsistein Uygulaması

Prooksidanların lehinde olmak üzere, prooksidan ve antioksidanlar arası dengenin bozulması olan oksidatif stres, septik şok sırasında oluşan endotel hücre hasarı, miyokardiyel değişiklikler ve birçok organda yetmezliği içermektedir (Victor ve ark 2003).

N-asetilsistein (NAC) sepsiste kalp fonksiyonu ve oksijen ekstraksiyonunu düzeltten bir antioksidandır (Zhang ve ark 1994). Bununla birlikte

NAC ile tedavide, kalp fonksiyonunun bas-kılayabileceğini de gösterilmiştir (Peake ve ark 1995).

NAC tedavisi, reaktif oksijen türleri, inflammatuar sitokinler ve antioksidan düzeyi ayarlayan NFκB'nin seviyesini düşürmektedir. Yapılan çalışmada LPS enjeksiyonundan sonraki 30 saatte hayatta kalma oranını yüzdesi % 0 iken, NAC verilen hayvanlarda hayatta kalma oranı % 45 bulunmuştur. İlk çalışmalarda birtakım yararlı etkileri olduğu gösterilmekle birlikte, sonraki çalışmalar bu sonuçları desteklememiştir (Victor ve ark 2003).

#### 2.14. Askorbik Asit Uygulaması

Askorbat doğrudan bakteriostatik etkilidir (Zhang ve ark 1997). Ayrıca nötrofillerin bakterisidal etkinliği için gerekli olduğundan dolayı septik sendromun gelişmesinde askorbat önemli bir maddedir (Goldschmidt 1991). Kan dolaşımındaki askorbat seviyesi septik hastalarda azalmaktadır (Metnitz ve ark 1999). Askorbat uygulaması septik hayvanların iskelet kaslarında mikrovasküler yetmezliği engellemekte (Armour ve ark 2001), kardiorespiratuar fonksiyonundaki zararı azaltmakta (Dwenger ve ark 1994) ve farelerde endotoksin uygulamasından sonraki hayatta kalma oranını artırmaktadır (Nonaka ve ark 1990).

Septik şoklu hastalarda antioksidan kombinasyonunun parantal uygulanması (askorbat, N-asetil sistein ve tokoferol) sistemik damar direncini azaltırken, kalp atım hızı ve kalp indeksini artırmıştır (Galley ve ark 1997). Başka bir antioksidan karışımının (askorbat, N-asetil sistein ve glutasyon) uygulanması da farelerdeki ölümlü azaltmıştır (LaLonde ve ark 1997). Uzun süreli antioksidan karışımların (askorbat, N-asetil sistein, selenyum ve vitamin E, prednizolon) uygulanmasının da septik şokta faydalı olduğu bildirilmiştir (Porter ve ark 1999, Yazar ve ark 2004b, Yazar ve ark 2004c).

#### 2.15. Vitamin B2 Uygulaması

Vitamin B2'nin damar içi infüzyonu LPS'in neden olduğu pro-inflammatuar sitokinler ve NO yükselmesini azaltmaktadır. Vitamin B2 ve APC'nin birlikte uygulanması septik şoklu hastaların tedavisinde değerli olarak kabul edilmektedir (Toyosawa ve ark 2004).

#### 2.16. Anti-endotoksin Uygulaması

Bakteri, virus ve mantarların içerdiği endotoksin, peptidoglikan, lipoteikoik asit ve ekzotoksinler yangısal cevabı başlatabilmektedirler. Bu komponentlerden endotoksinlerin etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Endotoksin nötrofillerin in-

filtrasyonu, lipid peroksidasyon ve mikrovasküler hasar ile karakterize birçok dokuda yangısal cevaba yol açmaktadır (Vincent ve Cohen 1997).

Anti-endotoksin antikolar kanda dolaşan aşırı LPS miktarını bağlama ve etkisiz hale getirmek suretiyle, zararlı sitokinlerin salınımı ve immun sistem aktivasyonunu engelleyebilmektedir (Gluck ve Opal 2004).

Klinik denemelerde ilk kullanılan anti-endotoksin antikolar, ısıyla öldürülmüş *Escherichia coli* 0111-J5 aşısını alan gönüllülerin kanındaki polikonal immunoglobulin preparatlarıdır. Bu "J5 serum" ile ilk denemelerde mikrobiyolojik olarak belgelenmiş gram negatif enfeksiyonu olan hastalarda daha düşük ölüm oranı göstermiştir. Aynı serumun kullanıldığı sonraki birkaç çalışmada ise başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Günümüzde anti-LPS antikoları ile devam eden klinik denemeler bulunmamaktadır (Gluck ve Opal 2004).

Diğer endotoksin stratejisini endotoksine yüksek affinite gösteren ve onu nötralize eden bakterisidal permeabiliteyi artırıcı protein kapsamaktadır (Vincent 1997). Bu madde uyarılmış nötrofillerden salınmakta ve gram negatif bakteriyel endotoksinin lipid A komponentini bağlamaktadır. Meningokokal sepsisli çocuklarda bildirilen ilk sonuçlar olumlu bulunmuştur. Endotoksini bağlamada etkili fakat sistemik verildiğinde toksik olan polimiksin B'nin çözünmeyen polistren fibere bağlanarak üretilmiş şekli kullanılabilir (Vincent ve ark 2002). İntraperitoneal peksiganan ve polimiksin B tedavisi TNF $\alpha$  seviyesinde belirgin azalmaya neden olduğundan dolayı peksiganan ya da polimiksin B yalnız ya da betalaktamlarla kombine kullanıldığında, plazma endotoksin ve TNF $\alpha$ 'de azalma ile sonuçlanan anti-endotoksin etkinlik göstermektedir. Bu çalışmada, peksigananın antimikrobiyel ve endotoksin bağlayan etkileri betalaktam ve polimiksin B ile karşılaştırılmıştır. Polimiksin B hem LPS'yi bağlama affinitesi ve hem de LPS'in etkinliğini engelleme yeteneği açısından oldukça etkili bulunmuştur (Giacomettia ve ark 2004).

#### 2.17. Pirfenidon Uygulaması

Pirfenidon yeni geliştirilmiş bir anti-fibrotik maddedir. Endotoksik şokta pirfenidonun profilaktik etkisi, sitokin düzenleyici özelliği ve terapötik etkisi araştırılmıştır. LPS/D-galaktosaminden önce pirfenidonun tek sefer oral verilmesi TNF $\alpha$ , IL-12 ve IFN $\gamma$  üretimini engellerken, belirgin şekilde IL-10 seviyesini artırmış ve doza bağımlı durumda sonraki ölümcül semptomlardan korumayı sağlamıştır (Oku ve ark 2002). Farelere periton içi pirfenidon uy-

gulanmasının hem endotoksinin neden olduğu şoku hem de endotoksinin yol açtığı belirgin TNF $\alpha$  artışı engellediği bildirilmiştir (Cain ve ark 1998).

#### 2.18. Milrinon Uygulaması

Milrinon, seçici fosfodiesteraz (PDE) III inhibitörüdür. Milrinonun sepsiste kalp verimini iyileştirdiği gösterilmesine rağmen, vasodilatör etkisi sonucu sistemik arteriyel basıncı azalttığından dolayı sepsisin tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Milrinonun endotoksemi süresince arteriyoller daralmayı engelleyerek barsak mukozası doku perfüzyonunu düzelttiği gözlenmiştir (Schmidt ve ark 2000). Bununla birlikte milrinonun kardiovasküler etkilerinin yanında anti-inflammatuar özelliği olduğu da bildirilmiştir (Heinz ve ark 1999).

#### 2.19. Baskılayıcı Oligodeoksinükleotid Uygulaması

Baskılayıcı oligodeoksinükleotidler (ODN), LPS'nin neden olduğu IFN-beta ve IL-12 aracılığındaki uyarıları bloke ederek, fareleri LPS'nin yol açtığı endotoksemik şoktan korumaktadır. Bu nedenle baskılayıcı ODN endotoksik şokun tedavisinde kullanılabilir (Shirota ve ark 2005).

#### 2.20. Propofol Uygulaması

Propofol antioksidan etkilere sahiptir (Mathy-Hartert ve ark 1998) ve  $\alpha$ -tokoferole benzemektedir (Murphy ve ark 1992). Nötrofillerin yangısal hasara katılımını azaltmakta ve hemostazisi etkilemeksizin trombosit toplanmasını engellemektedir (Aoki ve ark 1998). Sonuç olarak bu etkileri ile propofol septik şokta avantaj sağlayabilmektedir (Basu ve ark 2001).

#### 2.21. Nalokson ve Naltrekson Uygulaması

Dolaşan kan hacminin azalması ve damar direncinin değişmesine ilişkin şok hallerinde özellikle hipofizden  $\beta$ -endorfin salıverilmektedir. Açığa çıkan  $\beta$ -endorfin beyin, kalp, sindirim kanalı, böbrek, adrenal bezler ve diğer yapılardaki opioid reseptörlere bağlanmasını engelleyen nalokson özellikle sistemik arteriyel basınç, kalp verimi ve kalp kasının kasılma gücünü artırmaktadır (Kaya 2002).

Opioid antagonisti olan naltreksonun önceden uygulanması LPS uygulamasından sonraki 6 saat hipotansiyon ve bradikardiye azaltmıştır. Ayrıca naltrekson plazma TNF $\alpha$  seviyesini azaltmış ve superoksit anyonların aşırı üretimini engellemiştir. Bununla birlikte naltrekson NO'in aşırı üretimini baskılamamıştır (Lin ve ark 2005).

#### 2.22. Pentoksifilin Uygulaması

Pentoksifilin, TNF üretimini ve etkinliğini engelleyen PDE inhibitörüdür. Pentoksifilin hemodinamik performansı geliştirerek (Staubach ve ark 1998), oksijen dağılımını artırarak, mikrovasküler kan akışını koruyarak (Steeb ve ark 1992), doku oksijenasyonunu düzelterek (Waxman ve ark 1987), hiperdinamikten hipodinamik cevaba geçişi engelleyerek (Koo ve ark 2000) ve serum biyokimyasını etkileyerek (Yazar ve ark 2004a) metabolik cevabı düzeltmektedir.

İnsanlara endotoksin uygulamasından sonra pentoksifilin uygulanması TNF salınımını engellemiştir (Zabel ve ark 1989). TNF üretimindeki azalma ile birlikte pentoksifilin, dolaşımda endotelin-1, IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerini azaltmakta (Koo ve ark 2000) ve deneysel sepsiste hayatta kalma oranını artırmaktadır (Dickerson ve ark 2001). Ancak endotoksemili tavşanlarda antioksidan sistem üzerinde olumsuz etkileri tespit edilmiştir (Keskin ve ark 2005).

### 2.23. Ketamin Uygulaması

Anestezik ve analjezik etkileri bilinen ketaminin, anti-inflammatuar mekanizması belirsiz olmakla birlikte *E. coli*'nin neden olduğu IL-6 ve TNF $\alpha$  üretimini engellemiş ve *E. coli* inokulasyonundan sonra hayatta kalma oranını artırmıştır (Shaked ve ark 2004).

### 3. SONUÇ

Septik şokun oluşumu hakkındaki birçok bilgiye rağmen, bu sürecin patofizyolojisi ile ilgili çok sayıda cevaplanmamış soru bulunmaktadır. Araştırılan tedavi denemelerinde anti-inflammatuar mediatörlerin tek başlarına kullanımlarında ciddi anlamda başarı sağlanamamıştır. Tıptaki gelişmelere rağmen, ağır sepsislerde %30'dan %50'e kadar değişen yüksek ölüm oranı bulunmaktadır. Sepsisin durdurulmasında erken teşhis ve tedavinin önemli etkisi olduğundan, tedavi erkenden acil bölümde başlatılmalı ve hastanede kaldığı dönem boyunca devam ettirilmelidir.

Septik şok tedavisinde birçok yeni madde denenmesine rağmen, klasik tedaviye alternatif yeni bir tedavi şekli ortaya konamamıştır. Ancak derlemede bildirilen ve kolayca bulunabilecek maddeler klasik tedaviye destek olarak uygulanabilir.

### Kaynaklar

- Aoki, H., Mizobe, T., Nozuchi, S., Hiramatsu, N. (1998). In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. *Anesthesiology*, 88, 362-370.
- Armour, J., Tyml, K., Lidington, D., Wilson, J.X. (2001). Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J. Appl. Physiol.*, 90, 795-

803.

- Avontuur, J.A., Biewenga, M., Buijk, S.L., Kanhai, K.J., Bruining, H.A. (1998). Pulmonary hypertension and reduced cardiac output during inhibition of nitric oxide synthesis in human septic shock. *Shock*, 9, 451-454.
- Basu, S., Mutschler, D.K., Larsson, A.O., Kiiski, R., Nordgren, A., Eriksson, M.B. (2001). Propofol (Diprivan-EDTA) counteracts oxidative injury and deterioration of the arterial oxygen tension during experimental septic shock. *Resuscitation*, 50, 341-348.
- Cain, B.S., Meldrum, D.R., Harken, A.H., McIntyre, R.C. (1998). The physiologic basis for anticytokine clinical trials in the treatment of sepsis. *J. Am. Coll. Surg.*, 186, 337-350.
- Chang, L., Zhao, J., Yang, J., Zhang, Z., Dud, J., Tanga, C. (2003). Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 473, 171-176.
- Dannaer, R.L., Elin, R.J., Hosseini, J.M., Wesley, R.A., Reilly, J.M., Parillo, J.E. (1991). Endotoxemia in human septic shock. *Chest*, 99, 169-175.
- De Backer, D. (2001). Is there a place for prostacyclin in the treatment of septic shock? *Intensive Care Med.*, 27, 1110-1112.
- Debets, J.M., Kampmeijer, R., van der Linden, M.P., Burman, W.A., van der Linden, C.J. (1989). Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit. Care Med.*, 17, 489-494.
- Dhainaut, J.F., Tenailon, A., Le Tulzo, Y., Schlemmer, B., Solet, J.P., Wolff, M., Holzappel, L., Zeni, F., Dreyfuss, D., Mira, J.P., et al. (1994). Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group. *Crit. Care Med.*, 22, 1720-1728.
- Dickerson, R.N., Mouser, J.F., Methvin, J.T., Kuhl, D.A., Hak, E.B., Brown, R.O., Hak, L.J. (2001). Effect of pentoxifylline on nitrogen balance and 3-methylhistidine excretion in parenterally fed endotoxemic rats. *Nutrition*, 17, 623-627.
- Dinareello, C.A. (1989). Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv. Immunol.*, 44, 153-205.
- Dinareello, C.A. (1991). Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*, 77, 1627-1652.
- Dwenger, A., Pape, H.C., Bantel, C., Schweitzer, G., Krumm, K., Grotz, M., Lueken, B., Funck, M., Regel, G. (1994). Ascorbic acid reduces the endotoxin-induced lung injury in awake sheep. *Eur. J. Clin. Invest.*, 24, 229-235.
- Erhan, Ö.L., Yaşar, M.A. (2000). Sepsis ve septik şok In "İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji", İstanbul, 397-410.
- Esmon, C.T. (2001). Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit. Care Med.*, 29, 48-51.

- Faust, S.N., Welch, S.B., Modi, N. (2004). New therapies for treating infections in infants and children. *Current Pediatrics*, 14, 122-130.
- Fein, A.M., Bernard, G.R., Criner, G.J., Fletcher, E.C., Good, J.T., Knaus, W.A., Levy, H., Matuschak, G.M., Shantes, H.M., Taylor, R.W., Rodell, T.C. (1997). Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (CP-0127). Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group. *JAMA*, 277, 482-487.
- Fourrier, F., Chopin, C., Goudemand, J., Hendrycx, S., Caron, C., Rime, A., Marey, A., Lestavel, P. (1992). Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*, 101, 816-823.
- Galley, H.F., Howdle, P.D., Walker, B.E., Webster, N.R. (1997). The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. *Free Radic. Biol. Med.*, 23, 768-774.
- Gerard, C., Bruyns, C., Marchant, A., Abramowicz, S.D., Vandenaabeele, U.P., Delvaux, A., Fiefs, W., Michel Goldman, M., Velu T. (1993). Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J. Exp. Med.*, 177, 547-550.
- Giacomettia, A., Cirionia, O., Ghisellib, R., Orlandoc, F., Kamyszd, W., Rocchie, M., DiAmatoa, G., Mocchegianib, F., Silvestria, C., Lukasiakd, J., Sabab, V., Scalisea, G. (2004). Effects of pexiganan alone and combined with betalactams in experimental endotoxic shock. *Peptides*, 26, 207-216.
- Gluck, T., Opal, S.M. (2004). Advances in sepsis therapy. *Drugs*, 64, 837-859.
- Goldschmidt, M.C. (1991). Reduced bactericidal activity in neutrophils from scorbutic animals and the effect of ascorbic acid on these target bacteria in vivo and in vitro. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 1214-1220.
- Granowitz, E.V., Santos, A.A., Poutsiaaka, D.D., Cannon, J.G., Wilmore, D.W., Wolff, S.M., Dinarello, C.A. (1991). Production of interleukin-1-receptor antagonist during experimental endotoxaemia. *Lancet*, 338, 1423-1424.
- Gresele, P., Momi, S., Berrettini, M., Nenci, G.G., Schwarz, H.P., Semeraro, N., Colucci, M. (1998). Activated human protein C prevents thrombin induced thromboembolism in mice. *J. Clin. Invest.*, 101, 667-676.
- Hauser, B., Bracht, H., Matejovic, M., Radermacher, P., Venkatesh, B. (2005). Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth. Analg.*, 101, 488-498.
- Heinz, G., Geppert, A., Delle, Karth, G., Reinelt, P., Gschwandtner, M.E., Neunteufl, T., Zauner, C., Frossard, M., Siostrzonek, P. (1999.) IV milrinone for cardiac output increase and maintenance: comparison in nonhypodynamic SIRS/sepsis and congestive heart failure. *Intensive Care Med.*, 25, 620-624.
- Iskit, A.B., Guc, M.O. (2004). A new therapeutic approach for the treatment of sepsis. *Med. Hypotheses*, 62, 342-345.
- Itoh, A., Nishihira, J., Makita, H., Miyamoto, K., Yamaguchi, E., Nishimura, M. (2003). Effects of IL-1beta, TNF-alpha, and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *Respirology*, 8, 467-472.
- Jones, G., Hurley, J.V. (1984). The effect of prostacyclin on the adhesion of leucocytes to injured vascular endothelium. *J. Pathol.*, 142, 51-59.
- Kaya, S. (2002). Dolaşım şoku ve sağaltımı. In "Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji" Ed., S. Kaya, İ. Pirinçci and A. Bilgili, 3, Medisan Yayın Serisi: 54, Ankara.
- Keskin, E., Oztekin, E., Col, R., Sivrikaya, A., Uney, K., Yazar, E. (2005). Effect of pentoxifylline on antioxidant status of healthy and endotoxemic New Zealand white rabbits. *Acta Vet. Brno*, 74, 17-21.
- Koo, D.J., Yoo, P., Cioffi, W.G., Bland, K.I., Chaudry, I.H., Wang, P. (2000). Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline during sepsis: maintenance of adrenomedullin responsiveness and downregulation of pro-inflammatory cytokines. *J. Surg. Res.*, 91, 70-76.
- LaLonde, C., Nayak, U., Hennigan, J., Demling, R.H., . (1997). Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants. *J. Burn. Care Rehabil.*, 18, 187-192.
- Landry, D.W., Levin, H.R., Gallant, E.M., Seo, S., D'Alessandro, D., Oz, M.C., Oliver, J.A. (1997). Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit. Care Med.*, 25, 1279-1282.
- Lin, S.L., Lee, Y.M., Chang, H.Y., Cheng, Y.W., Yen, M.H. (2005). Effects of naltrexone on lipopolysaccharide-induced sepsis in rats. *J. Biomed. Sci.*, 12, 431-440.
- Manley, M.O., O'riordan, M.A., Levine, A.D., Latifi, S.Q. (2005). Interleukin 10 extends the effectiveness of standard therapy during late sepsis with serum interleukin 6 levels predicting outcome. *Shock*, 23, 521-526.
- Mathy-Hartert, M., Deby-Dupont, G., Hans, P., Deby, C., Lamy, M. (1998). Protective activity of propofol, diprivan and intralipid against active oxygen species. *Mediat. Inflamm.*, 7, 327-333.
- Metnitz, P.G.H., Bartens, C., Fischer, M., Fridrich, P., Steltzer, H., Druml, W. (1999). Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, 25, 180-185.
- Mulder, M.F., van Lambalgen, A.A., van Lambalgen, A.A., Huisman, E., Visser, J.J., van den Bos, G.C., Thijs, L.G. (1994). Protective role of NO in the regional hemodynamic changes during acute endotoxemia in rats. *Am. J. Physiol.*, 266, 1558-1564.
- Murphy, P.G., Myers, D.S., Davies, M.J., Webster, N.R., Jones, J.G. (1992). The antioxidant potential of propofol

(2,6-diisopropylphenol). *Br. J. Anaesth.*, 68, 613-618.

Nava, E., Palmer, R.M., Moncada, S. (1991). Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial? *Lancet*, 338, 1555-1557.

Nonaka, A., Manabe, T., Tobe, T. (1990). Effect of a new synthetic free radical scavenger, 2-octadecyl ascorbic acid, on the mortality in mouse endotoxemia. *Life Sci.*, 47, 1933-1939.

Ohlsson, A., Lacy, J.B. (2001). Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2, CD001239.

Okajima, K. (2001). Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. *Immunol. Rev.*, 184, 258-274.

Oku, H., Nakazato, H., Horikawa, T., Tsuruta, Y., Suzuki, R. (2002). Pirofenidone suppresses tumor necrosis factor- $\alpha$ , enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *Eur. J. Pharmacol.*, 446, 167-176.

Parrillo, J.E. (1993). Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 328, 1471-1477.

Peake, S.L., Moran, J.L., Leppard, P.I. (1995). N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 23, 1430-1439.

Petros, A., Lamb, G., Leone, A., Moncada, S., Bennett, D., Vallance, P. (1994). Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc. Res.*, 28, 34-39.

Pittet, J.F., Lacroix, J.S., Gunning, K., Laverriere, M.C., Morel, D.R., Suter, P.M. (1990). Prostacyclin but not phenolamine increases oxygen consumption and skin microvascular blood flow in patients with sepsis and respiratory failure. *Chest*, 98, 1467-1472.

Porter, J.M., Ivatury, R.R., Ivatury, R.R., Azimuddin, K., Swami, R. (1999). Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am. Surg.*, 65, 478-483.

Sanai, L., Haynes, W.G., MacKenzie, A., Grant, I.S., Webb, D.J. (1996). Endothelin production in sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, 22, 52-56.

Schedel, I., Dreikhausen, U., Dreikhausen, U., Nentwig, B., Hockenschnieder, M., Rauthmann, D., Balıkcıoğlu, S., Coldewey, R., Deicher, H. et al (1991). Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit. Care Med.*, 19, 1104-1113.

Schmidt, W., Secchi, A., Martin, E. (2000). Milrinone improves intestinal villus blood flow during endotoxemia. *Can. J. Anaesth.*, 47, 673-679.

Schutzer, K.M., Lindholm, E., Haglund, U., Falk, A. (1988). Cardiopulmonary function as related to thromboxane A<sub>2</sub> synthesis in experimental septic shock. *Circ. Shock*, 26, 27-40.

Shaked, G., Czeiger, D., Dukhnoa, O., Levy, I., Artru, A.A., Shapira, Y., Douvdevani, A. (2004). Ketamine improves survival and suppresses IL-6 and TNF $\alpha$  production in a model of Gram-negative bacterial sepsis in rats. *Resuscitation*, 62, 237-242.

Shapiro, L., Clark, B.D., Orencole, S.F., Poutsiaika, D.D., Granowitz, E.V., Dinarello, C.A. (1993). Detection of tumor necrosis factor soluble receptor p55 in blood samples from healthy and endotoxemic humans. *J. Infect. Dis.*, 167, 1344-1350.

Shirota, H., Gursel, I., Gursel, M., Klinman, D.M. (2005). Suppressive oligodeoxynucleotides protect mice from lethal endotoxic shock. *J. Immunol.*, 174, 4579-4583.

Sollet, J.P., Garber, G.E. (2002). Selecting patients with severe sepsis for drotrecogin alfa (activated) therapy. *Am. J. Surg.*, 184, 11-18.

Staubach, K.H., Schroder, J., Stuber, F., Gehrke, K., Traumann, E., Zabel, P. (1998). Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Surg.*, 133, 94-100.

Steeb, G.D., Wilson, M.A., Garrison, R.N. (1992). Pentoxifylline preserves small-intestine microvascular blood flow during bacteremia. *Surgery*, 112, 756-764.

Tewari, A., Buhles, W.C., Starnes, H.F. (1990). Preliminary report: effects of interleukin-1 on platelet counts. *Lancet*, 336, 712-714.

Toyosawa, T., Suzuki, M., Kodama, K., Arai, S. (2004). Effects of intravenous infusion of highly purified vitamin B2 on lipopolysaccharide-induced shock and bacterial infection in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 492, 273-280.

Traş, B., Yazar, E., Eimas, M. (2005). Şok tedavisinde kullanılan ilaçlar. In "Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım" S.Ü. Basımevi, Konya.

Unoshima, M., Nishizono, A., Takita-Sonoda, Y., Iwasaka, H., Nogochi, T. (2001). Effects of zinc acetate on splenocytes of endotoxemic mice: Enhanced immune response, reduced apoptosis, and increased expression of heat shock protein 70. *J. Lab. Clin. Med.*, 137, 28-37.

Vasudevan, A., Lodha, R., Kabra, S.K. (2005). Vasopressin infusion in children with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Paediatr.*, 93, 380-383.

Victor, M., Rocha, M., De La Fuente, M. (2003). N-acetylcysteine protects mice from lethal endotoxemia by regulating the redox state of immune cells. *Free Radic. Res.*, 37, 919-929.

Vincent, J.L. (1997). New therapies in sepsis. *Chest*, 112, 330-338.

Vincent, J.L., Cohen, J. (1997). Another antiendotoxin strategy to be added to the list. *Crit. Care Med.*, 25, 1949-1950.

Vincent, J.L., Sun, Q., Dubois, M.J. (2002). Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin. Infect. Dis.*, 34, 1084-1093.



- Waurick, R., Bone, H.G., Meyer, J., Booke, M., Meißner, A., Prien, T., Van Aken, H. (1997). Haemodynamic effects of doxamine and nitric oxide synthase inhibition in healthy and endotoxaemic sheep. *Eur. J. Pharmacol.*, 333, 181-186.
- Waxman, K., Holness, R., Tominaga, G., Oslund, S., Pinderski, L., Soliman, M.H. (1987). Pentoxifylline improves tissue oxygenation after hemorrhagic shock. *Surgery*, 102, 358-361.
- Werdan, K. (1999). Immunoglobulins in sepsis: therapeutic use of immunoglobulins. *Sepsis*, 3, 239-245.
- Wu, C.C., Chen, S.J., Szabo, C., Thiemermann, C., Vane, J.R. (1995). Aminoguanidine attenuates the delayed circulatory failure and improves survival in rodent models of endotoxic shock. *Br. J. Pharmacol.*, 114, 1666-1672.
- Yazar, E., Col, R., Uney, K., Atalay, B., Elmas, M., Tras, B. (2004a). Effect of pentoxifylline on biochemical parameters in endotoxaemic New Zealand white rabbits. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 48, 297-299.
- Yazar, E., Col, R., Konyalioglu, S., Birdane, Y.O., Elmas, Bas, A.L. (2004b). Effects of vitamin E and prednisolone on biochemical and haematological parameters in endotoxaemic New Zealand white rabbits. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 48, 105-108.
- Yazar, E., Konyalioglu, S., Col, R., Birdane, Y.O., Birdane, Y.O., Bas, A.L., Elmas, M. (2004c). Effects of vitamin E and prednisolone on some oxidative stress markers in endotoxaemic rabbits. *Rev. Med. Vet.*, 155, 538-542.
- Yig, U., Öztürk, Y., Büyükgebiz, B. (2005). Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 196-201.
- Yu, M., Tomasa, G. (1993). A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 21, 1635-1642.
- Zabel, P., Wolter, D.T., Schonharting, M.M., Schade, U.F. (1989). Oxpentifylline in endotoxaemia. *Lancet*, 2, 1474-1477.
- Zhang, H., Beniabed, M., Spapen, H., Nguyen, D.N., Vincent, J.L. (1994). Prostaglandin E1 increases oxygen extraction capabilities in experimental sepsis. *J. Surg. Res.*, 57, 470-479.
- Zhang, H.M., Wakisaka, N., Maeda, O., Yamamoto, T. (1997). Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. *Cancer*, 80, 1897-1903.