

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DENEYSEL PERİTONİT OLUŞTURULAN RATLARDA SİMVASTATİN' İN
AKCİĞER HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

DR. ÇETİN ALTUNAL

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**DENEYSEL PERİTONİT OLUŞTURULAN RATLARDA SİMVASTATİN' İN
AKCİĞER HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

DR. ÇETİN ALTUNAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. H. FATİH AĞALAR

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Genel Cerrahi Anabilim dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi: 11/10/2010

Prof. Dr. H. Fatih AĞALAR

KÜTF Genel Cerrahi A.D. Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Çağatay E. DAPHAN

Doç. Dr. Oral SAYGUN

KÜTF Genel Cerrahi A.D.

KÜTF Genel Cerrahi A.D.

Üye

Üye

Yard. Doç. Dr. Kuzey AYDINURAZ

KÜTF Genel Cerrahi A.D.

Üye

TEŞEKKÜR

Uzun ve zahmetli bir eğitim süreci boyunca her anımda yanımda olan aileme, bu eğitim süreci boyunca bildiklerini benimle paylaşan, yol gösteren, öğreten ve kritik kararları verirken dikkat edilmesi gereken her şeyi öğretip bu kararlarda yanımda olan tez danışmanım ve bölüm başkanım Prof. Dr. H. Fatih AĞALAR' a, cerrahi beceri ve deneyiminin artması için canla başla yanımda olan Prof. Dr. Çağatay E. DAPHAN, Doç. Dr. Oral SAYGUN, Yard. Doç. Dr. Kuzey AYDINURAZ, Uzm. Dr. Sedat DÖM' e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Gerek tezime katkı sağlayan, gerekse de cerrahi hastalara enfeksiyon hastalıkları gözüyle bakmayı öğreten Prof. Dr. Canan AĞALAR' a minnet ve şükranlarımı sunarım. Tezimle ilgili çalışmalarda yardımlarını esirgemeyen Biyokimya A.D.' den Prof. Dr. Osman Çağlayan ve Dr. Arkut Deme' ye, Patoloji A.D.' den Doç.Dr. Pınar ATASOY' a teşekkür ederim. Ayrıca tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen dostum Dr. İ. Tayfun ŞAHİNER' e, tezimin deneysel kısmında yardımlarıyla yanımda olan Dr. Mahmut AKARSU ve Hemş. Beyhan KÜÇÜKALPELLİ' ye ve ayrıca 5 yıl boyunca kolayıyla zoruyla, acısıyla tatlısıyla yanımda olan tüm doktor arkadaşlarıma, bölüm ve ameliyathane hemşirelerine ve personeline teşekkür ederim.

Biliyorum ki bu süreç bir bitişten çok bir başlangıç ve biliyorum ki bundan sonraki yaşamımda her anımda öğretim üyelerimin öğrettikleri ve kazandırdıkları yolumu bulmamda yardımcı olacak. Her anımda yanımda olan ve bundan sonrada her aradığımda bana yardımcı olacağını bildiğim tüm saygıdeğer hocalarıma tekrar teşekkür ederim.

Dr. Çetin ALTUNAL

Kırıkkale – 2010

ÖZET

Altunal Ç, Deneysel peritonit oluşturulan ratlarda Simvastatin'in akciğer hasarı üzerindeki etkileri , Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010

Enfeksiyona karşı sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, önemli bir sağlık sorunudur. Yoğun bakım ünitelerinde görülen ölümlerin en sık nedenleri arasında sepsis ve bunların sonucu gelişen multiple organ yetmezliği yer almaktadır. Tıptaki bütün ilerlemelere rağmen sepsis sağaltımı halen başarılı değildir. Sepsiste multiorgan yetmezliğine bağlı olarak pek çok uzak organın fonksiyon bozukluğu ve yetmezliği görülmektedir. Akciğer, yoğun bakımdaki peritoneal sepsis tanısı alan hastalarda uzak organ olarak en sık fonksiyon bozukluğu veya yetmezliği görülen dokudur. 3 – hidroksi- 3 – metil – glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatin, ateroskleroz hastalarında kolesterol ve lipid düzeylerini düşürmede kullanılan bir ajandır. Ayrıca, antiinflamatuvar, immünomodülatör, endotel disfonksiyon düzeltici, prokoagülan aktivitesi ve trombosit fonksiyonlarını düzenleyici etkileri yanında, pleiotropik etkileri de vardır. Bu çalışmada ratlarda deneysel peritoneal sepsis modeli uygulanarak, sepsisin uzak organ hasarı olarak akciğer dokusunda gerçekleştirdiği hasarlanmaya simvastatinin etkisi araştırıldı. Toplam 40 rat dört eşit gruba bölündü. Sham grubunda (n=10) sadece laparotomi ile beraber sıvı resusitasyonu yapıldı, Simvastatin grubunda (n=10) laparotomiye ek olarak, işlemden 2 ve 18 saat önce oral gavaj yoluyla 10 mg/kg simvastatin verildi. Sepsis grubunda (n=10) laparotomi sonrasında 2/0 ipekle çekal ligasyon yapıldıktan sonra 21 G iğne ile çekal puncture yapılarak peritoneal sepsis oluşturuldu. Sepsis + simvastatin grubunda (n=10) sepsis grubundaki işleme

ek olarak preoperatif dönemde 18 ve 2 saat önce 10 mg/kg simvastatin oral gavaj olarak verildi. Tüm gruptaki ratlara işlem esnasında intraperitoneal olarak 100 mg/kg % 0.9 NaCl ile sıvı resüsütasyonu yapıldı. Tüm gruptaki ratlardan laparotomi sonrası sterilite testleri için batın içi sıvıdan örnek alındı. Tüm ratlar postoperatif 72. saat yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilerek akciğer sol lobları yaş akciğer ve kuru akciğer doku ağırlığının değerlendirilmesinde, sağ akciğer üst lobu sterilite testi ve doku MDA, NO değerlendirmesi için kullanıldı. Orta ve alt loblar ise histopatolojik inceleme için kullanıldı. Sağ ventrikülden serum CRP, tam kan sayımı için 2 ml kan örneği alındı. Sakrifikasyon esnasında batın içi sıvıdan tekrar örnek alındı. Akciğer dokuları MDA seviyeleri açısından incelendiğinde CLP ile sepsis oluşturulan grupta (5,36±1,92) sham grubuna (3,70±1,4) göre MDA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p:0.042 % 95 CI: -3.23 ; -0.07). Diğer gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0.05). Akciğer dokusu NO düzeyi açısından değerlendirildiğinde Sepsis (10,53±13,14) ile simvastatin+sepsis (1,15±1,03) grubu karşılaştırıldığında, simvastatin verilen sepsis grubunda NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.037 %95 CI: 0.62 – 18.14). Sham (16,25±18,07) ile simvastatin+sepsis (1,15±1,03) grubu karşılaştırıldığında ise simvastatin verilen sepsis grubunda NO düzeyi sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.017 % 95 CI: 3.07 – 27.12). Gruplar arasında lökosit ve CRP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Alveolar hemoraji açısından yapılan değerlendirmede sham grubuna göre sepsis grubunda ve sham ve sepsis gruplarına göre ise simvastatin verilen sepsis grubunda alveolar hemoraji anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05). Patolojik inceleme gruplar arası benzerdi.

Akciğer yaş-kuru ağırlık oranı incelendiğinde deneysel peritoneal sepsis oluşturulan ratlarda simvastatin verilen grupta hem sham, hemde sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, simvastatin verilen sepsis grubunda yaş-kuru akciğer oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Simvastatinin peritoneal sepsiste akciğer uzak organ hasarı üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için sepsis sürecinde akciğere olan etkileri 3 günden daha uzun sürede inceleyebilecek daha kronik gidişli modeller üzerinde simvastatinin etkilerinin incelenmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Peritoneal sepsis, simvastatin, HMG CoA Redüktaz İnhibitörü, Çekal Ligasyon Puncture, Deneysel Peritonit, CRP, MDA, NO

ABSTRACT

Altunal Ç., The Effect of Simvastatin on Pulmonary Damage in Experimental Peritonitis in Rats, Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Specilazitaion Thesis, Kirikkale, 2010.

Defined as the inflammatory response to infection, sepsis is an important health problem and together with ensuing multiple organ failure it is the leading cause of death in intensive care units despite advances in medicine. An important aspect of sepsis is remote organ dysfunction and failure. Among patients with peritoneal sepsis in intensive care units, remote organ dysfunction and failure is most frequently seen lungs. Simvastatin, a 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, is used for lowering cholesterol and lipid levels in atherosclerotic patients. It also has antiinflammatory, immunomodulatory and procoagulant activity as well as pleitrophiceffects. Simvastatin regulates thrombocyte functions and corrects endothelial dysfunction. In this study, the effect of simvastatin on lung tissue injury due to sepsis was investigated in rats with experimental peritoneal sepsis. The study was conducted on 40 rats. In sham group (n=10), laparotomy was the standard procedure. In the simvastatin group (n=10), 100 mg/kg simvastatin was given p.o. 2 and 18 hours before laparotomy. In the sepsis group (n=10), after laparotomy peritoneal sepsis was constituted by cecal ligation and puncture. In the sepsis + simvastatin group (n=10) 100mg/kg simvastatin was given p.o. 2 and 18 hours before laparotomy. After laparotomy, cultures were taken to test sterility. Rats in all groups received 100mg/kg physiologic saline intraperitoneally before closure of abdomen. All rats were sacrificed at 72th hours after surgery by high dose anesthesia. Cultures were taken from abdomen immediately after sacrifice. Left lung was harvested for wet and dry weight measurement and right lobe was harvested for culture, tissue MDA and NO testes. Middle and lower lobes were used for histopathologic examination. Blood samples of 2 ml were taken from right ventricle for CRP and whole blood count. Lung tissue MDA levels were found to be significantly higher in sepsis group (5,36±1,92) when compared with sham

(3,70±1,4) group (p:0.042 % 95 CI: -3.23 ; -0.07). There was no significant difference between other groups (p>0.05). When lung tissue NO levels were measured, NO levels were found to be significantly lower in simvastatin+sepsis group (1,15±1,03) when compared with sepsis group (10,53±13,14) (p:0.037 %95 CI: 0.62 – 18.14). NO levels were significantly lower in simvastatin+sepsis group (1,15±1,03) when compared with sham group (16,25±18,07) as well (p:0.017 % 95 CI: 3.07 – 27.12). Alveolar hemorrhage was higher in sepsis group when compared with sham group (p<0.05) while alveolar hemorrhage in simvastatin+sepsis group was higher than both sepsis and sham groups (p<0.05). Pathologic examination was similar in all groups. In the simvastatin+sepsis group, there was a statistically significant difference for the ratio of wet and dry lung weights in the simvastatin group when compared with sham and sepsis groups. Wet/dry lung tissue ratio in simvastatin + sepsis was significantly higher than other groups (p<0.05). There existed no difference for both CRP and leukocyte levels between any group (p>0.05). For a better understanding of the effects of simvastatin on lung injury in peritoneal sepsis, experimental models of longer duration that enable to search the effects of simvastatin beyond three days will be more useful.

Keywords: Peritoneal Sepsis, Simvastatin, HMG CoA Reductase Inhibitor, Cecal Ligation Puncture, Experimental Peritonitis , CRP, MDA, NO.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xi
TABLolar ve GRAFİKLER	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Sepsis	4
2.2.Peritonit ve Sepsis	8
2.3.Sepsis ve Akciğer Hasarı	10
2.4.Statinler	10
3. GEREÇ – YÖNTEM	13
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR

TNF α	: Tümör nekroz faktör alfa
IL-1	: İnterlökin 1
SIRS	: Systemic Enflammatory Response Syndrome
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
HMG CoA	: 3 – Hidroksi- 3 – Metil – Glutaril Koenzim A
CLP	: Cecal Ligation Puncture
NO	: Nitrik Oksit
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
eNOS	: Endotelyal nitrik Oksit Sentetaz
ARDS	: Akut Respiartuar Distres Sendromu
LPS	: Lipopolisakkarit
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksin 1
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ALI	: Akut Lung Injury
CRP	: C Reaktif Protein
NK	: Natural Killer
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik
MDA	: Malondialdehid
TBA	: Tiyo Barbitürük Asit
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz

TABLULAR ve GRAFİKLER

Tablolar:

Tablo 1: HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Lipid Metabolizması Dışındaki Etkileri

Tablo 2: Deneysel Bulgular

Tablo 3: Akciğer Dokularının Alveolar Hemoraji Değerlendirilmesi

Tablo 4: Akciğer Patolojik Lezyonlarının Değerlendirmesi

Grafikler:

Grafik 1: Malondialdehid düzeylerinin deney grupları arasında karşılaştırılması

Grafik 2: NO düzeylerinin deney grupları arasında karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Sepsis, vücudumuzun toksinler ve mikroorganizmalara karşı oluşturduğu yanıtlar bütünü olarak tanımlanabilir [1]. Klinik açıdan tüm yaş gruplarını ve çeşitli hasta gruplarını etkileyebilen pek çok mikrobiyal etkenin sorumlu tutulduğu, insan vücudunun bir veya daha fazla organ sisteminde fonksiyon bozukluğu veya yetmezliğe sebebiyet verebilen sepsis, tanı ve tedavideki güncel gelişmelere rağmen halen yoğun bakımda takip ve tedavi altında olan hastalarda en sık mortalite nedenidir [2]. Günümüzde sepsis patofizyolojisi tam olarak ortaya konamasa da en çok kabul gören görüş, sepsisin kontrol dışı enflamatuar bir yanıt veya enfeksiyon varlığında ortaya çıkabilen sistemik enflamatuar yanıt sendromu olarak tanımlanmaktadır. Sepsis endotelial hasar ile başlayıp, kontrol dışı ve ilerleyici enflamasyonla beraber bir veya daha fazla organ sistemini etkileyerek yetmezliğe ve beraberinde sebep olduğu kalıcı hasarlar sonucunda mortaliteye neden olabilmektedir [3].

Sepsiste oluşan kaskad neticesinde pek çok organ etkilenebilmektedir, en çok etkilenen organların başında akciğer gelmektedir. Akciğer sepsiste iki açıdan önemli role sahiptir. İlk olarak sepsiste kaynak organ olabilir, ikincisi ise başka organ veya sistem kaynaklı sepsislerde ilk hedef yine akciğerlerdir. Gram negatif sepsislerde akut akciğer hasarı (ALI) % 40 – 60 oranında saptanmıştır [4-5] . Sepsiste lipopolisakkaritler IL-1 ve TNF α gibi çeşitli mediatörlerin salınımına neden olur, IL-1 araziidonik asit metabolizmasını indükler ve aynı zamanda komplemanı aktive eder. Kompleman yıkım ürünleri TNF α ' yı indükleyerek PAF sentezini uyarır. Sonuç olarak akciğer hasarı oluşmaktadır [6]. Alveolokapiller membranda hasar olduğundan dolayı akciğerde gaz değişimi bozulur. Akciğer alveol ve kapillerdeki

Tip I hücre hasarına bağlı permeabilite artar, fibrin ve plazma birikimi gerçekleşir. Ayrıca Tip II hücre hasarına bağlı olarak sürfaktan sentezi kesintiye uğradığından akciğer kompliyansı bozulur. Bu kısır döngü neticesinde arteriyel hipoksemi, ilerleyici bir hipoksi ve hiperkapni ile seyreden solunum yetmezliği gelişir [7-8].. Sepsis, SIRS, MODS ve MOF birbirine bağlı olarak organizmanın etyolojideki sebebe yönelik verebildiği cevap neticesinde ortaya çıkan klinik durumlardır.

HMG CoA redüktaz inhibitörü olan statinler, günümüzde kolesterol oluşumunu engelledikleri için hiperlipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı olan bireylerde statin kullanımının iskemik kardiyovasküler hastalık gelişim sıklığını ve aterosklerotik plak oluşumunu engelleyerek mortalite oranını azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Statinlerin lipid düşürücü etkisinin yanı sıra, pek çok olumlu etkileri bulunmaktadır. Trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu engeller, vasküler enflamasyonu azaltır. Statinlerin antiinflamatuvar, antioksidan, immünmodülatör ve endotel fonksiyonunu düzeltici etkileri olduğu gösterilmiştir [9]. Antiinflamatuvar etkisini nitrik oksit (NO) sentezini artırarak ve nükleer faktör kappa B (NF-kB) düzeyini azaltarak lökosit endotel adezyonunu engelleyerek ortaya çıkardığı düşünülmektedir [9]. Statinlerin immünmodülatör etkilerini major histokompatibilite antijeni (MHC Class II) üzerinden etki ederek, böylelikle hem monosit hem de T hücre aktivitesini azaltarak ortaya çıkardığı öne sürülmektedir [9]. Endotel hücre fonksiyonları üzerine olumlu etkilerini endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) üretimini artırarak gerçekleştirmektedir. Statinler LDL oksidasyonunu azaltarak süperoksit formasyonunu engelleyip, süperoksit radikallerinin temizlenmesini arttırdığından dolayı antioksidan etki de göstermektedirler [9].

Sepsis, MODS, SIRS gibi klinik durumlarda enflamatuvar cevap bozukluğu, immün dengenin bozulduğu endotel hücre fonksiyonlarının kötü yönde etkilendiği ve serbest oksijen radikallerinin ileri derecede arttığı iyi bilinir. Peritoneal sepsiste uzak organ olarak en sık etkilenen akciğer dokusunda Tip I ve Tip II endotelyal hücre hasarlanmasına bağlı akut akciğer hasarı, ARDS de gelişebilmektedir [7-8]. Bu çalışmada deneysel peritoneal sepsis oluşturulan ratlarda akciğer uzak organ hasarlanmasında statinlerden simvastatinin etkilerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis

Sepsis yıllar boyunca yoğun bakımda tedavisi güç, mortalite ve morbiditesi yüksek sorunların başında yer almıştır. Organ destek sistemlerindeki ilerlemelere rağmen sepsis halen yoğun bakım hastaları arasında en yüksek mortalite nedenlerindedir. En iyi destek tedavisinin verildiği merkezlerde dahi mortalite oranı % 30 – 70 arasında seyretmektedir. Sepsisin daha iyi anlaşılması için pek çok tanımlama veya sınıflamalar geliştirilmiştir. Sepsis tanısındaki karmaşalar konsensus toplantıları ile aşılmaya çalışılmıştır. Bu konu ile ilgili ilk anlamlı girişim 1991 yılında The Society of Critical Care Medicine (SCCM) ve The American Collage of Chest Physicians' ın (ACCP) bazı tanımlamaları oluşturmasıyla sağlanmıştır. Kabul edilen tanımlamalar aşağıda olduğu haliyle ifade edilmiştir. [10];

SIRS (Systemic Enflammatory Response Syndrome=Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu) [10]: İnfeksiyöz nedenlere bağlı olabileceği gibi, pankreatit, yanık, doku hasarı, iskemi gibi nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olabilecek bir klinik tablodur. Aşağıdaki durumların iki veya daha fazlası ile kendini gösterir:

- Hipotermi veya hipertermi varlığı (Ateş > 38 °C veya < 36 °C)
- Taşikardi (KTA > 90/dk.)
- Takipne (Solunum sayısı > 20/dk. veya PaCO₂ < 32 mmHg)
- Lökosit sayısı (> 12.000/ mm³ veya < 4.000 mm³ veya > % 10 çomak)

Sepsis: SIRS ile birlikte klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyon tablosudur.

Ciddi Sepsis [10]: Sepsise organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği klinik tablodur.

Septik Şok[10]: Uygun sıvı replasmanına rağmen diğer nedenlerle açıklanamayan hipotansiyonun (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya ortalama arteryel basıncının <60 mmHg olması ya da kan basıncında başlangıç değerine göre 40 mmHg düşüş görülmesi) ve perfüzyon bozukluğu bulgularının devam etmesidir.

1. Genel Parametreler[10]

- Ateş (vücut ısısı > 38.3 °C)
- Hipotermi (vücut ısısı < 36 °C)
- Taşikardi (KTA > 90 / dk)
- Takipne
- Bilinç değişiklikleri
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 ml/kg)
- Diabet öyküsü olmayan hastalarda hiperglisemi (glukoz > 120 mg/dl)

2. İnflamatuvar Parametreler[10]

- Lökositoz (lökosit sayısı > 12.000 / mm^3)
- Lökopeni (lökosit sayısı < 4.000 / mm^3)
- Lökosit sayısı normalden % 10' dan fazla immatür hücre sayısı
- C reaktif protein (CRP) düzeyinin normal değerinin > 2 SD
- Plazma prokalsitonin düzeyi > 2 SD

3. Hemodinamik Parametreler[10]

- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, ortalama arteriyel basınç < 70 mmHg, sistolik kan basıncında 40 mmHg' dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi)
- Venöz oksijen saturasyonu $> \% 70$
- Kardiyak indeks > 3.5 L/dk

4. Organ Bozukluğu Parametreleri[10]

- Arteriyel hipoksi ($PaO_2 / FiO_2 < 300$)
- Akut oligüri (idrar miktarı < 0.5 ml/kg/saat)
- Kreatinin artışı > 0.5 mg / dl
- Koagülasyon bozuklukları ($INR > 1.5$ veya $aPTT > 60$ sn)
- İleus
- Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100.000 / mm^3$)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg / dl)

5. Doku Perfüzyon Parametreleri[10]

- Hiperlaktatemi (laktat düzeyi > 1 mmol / L)
- Kapiller dolumun uzaması (> 2 sn)

Etyoloji

Sepsis etyolojisi değerlendirildiğinde birçok sorumlu etken saptanabilir. En sık bakteriler, bunları sırasıyla mantarlar, virüsler ve parazitler takip etmektedir [11].

Sepsis tanısı alan hastaların ancak $\% 45'$ inde etken ayırt edilebilmektedir. Kan

kültürleri çoğu zaman negatiftir. Sepsis, mikrobiyal proteinler ya da toksinler aracılığıyla da oluşabilir [12]. 1980 öncesi gram negatif bakteriler sepsisin asıl etkeniyken, son yıllarda özellikle gram negatif etkili antibiyotiklerin rolüyle gram pozitif sepsis insidansında artış söz konusudur [13].

Gram negatif bakteriyel enfeksiyonda ve enflamatuar süreçte endotoksin kilit rol oynar[14].

Patogenez

Sepsiste ilk aşamada konak immün sistemi, mikroorganizmaya ait antijenleri tanır. En iyi tanımlanmış antijen, bir bakteriyel antijen olan lipopolisakkarittir (LPS). Diğer bilinen önemli antijenler gram pozitif bakterilerde lipoteikoik asit ve mantarlarda ergosteroldür. Monosit – makrofaj sisteminin aktive olabilmesi için eşik değeri aşan antijene ihtiyaç vardır. Bu eşik değeri aşıldığında, monosit – makrofaj sisteminden salınan mediatörler diğer hücreleri aktive etmektedirler [15]. Buradan da anlaşılacağı üzere yalnızca mikroorganizmanın konakçıya bulaşı ve kan dolaşımındaki varlığı sepsisi tetiklemek için yeterli değildir. Önemli olan endojen mediatörlerin aktive olması ve enflamatuar yanıtın başlamasıdır. İlk aşamada nonspesifik immün yanıt fagositik hücreler (makrofajlar, monositler, PMN granülositler) ve kompleman yoluyla oluşturulur. İmmünglobulinler ve immünkompetan hücrelerin oluşturduğu spesifik immün yanıt bilahare oluşur. Bu yanıtın oluşumundan sorumlu olan gram pozitif bakterilerde teikoik asit ve gram negatif bakterilerde endotoksinlerdir (lipid A) . Lipopolisakkarit yapısında yer alan lipid A, bütün gram negatif bakterilerde bulunur ve endotoksemiden sorumludur [16-17].

Sepsiste fagositik aktivite, serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretimi, kemotaksis ve sitokin üretimi gittikçe artmaktadır ve enflamatuar safhadan antiinflamatuvar safhaya geçişte immünsüpresyon oluşumu söz konusudur. Eğer mikroorganizmalar bağışıklık sistemi tarafından yok edilemezse, organ hasarı oluşumuna doğru giden aşırı bir enflamatuar yanıt oluşabilir.

Gram negatif bakteri sepsisindeki ana mediatör yanıt, tümör nekroz faktör (TNF α) aracılığıyla sağlanır[18].

Sepsiste en çok vasküler endotel etkilenir. Endotoksin, PAF, TNF α , IL-1, lökotrienler ve nitrik oksit (NO) vasküler permeabilityyi arttırmaları. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarına yol açar. Endotel hasarı, mikrotrombüslerin oluşumuna ve ekstrasvazyona neden olur. Diffüz bir hipoksemi ve organ bozukluğu oluşur [3, 19]. Enflamasyon düzeltilemezse aşırı bir cevap nedeniyle birçok yerde endotel hasarı oluşur ve bu durum multiorgan yetmezliği ile sonuçlanır [20].

2.2 Peritonit ve Sepsis

Karın boşluğunda yerleşmiş olan organları sınırlandıran serozal zarların enflamasyonu olarak tanımlanan peritonit, sepsis nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Gastrointestinal sistemde içi boş organların perforasyonu sonucu periton zarının kontaminasyonu neticesinde meydana gelmektedir. Kolonik içerik, mide veya safra kesesi perforasyonu gibi çeşitli kimyasal iritan maddelerin peritonla teması sonucu enflamasyon meydana gelebileceği gibi, kadınlarda fallop tüplerindeki enfeksiyonlar gibi pelvik enflamatuar hastalıklarda sıklıkla peritonite yol açabilir [21-22].

Peritonitte önemli olan gastrointestinal sistemde hangi bölgenin peritonite yol açtığı, iritan maddenin miktarı ve cinsidir. Erken dönem mide perforasyonu ile geç dönemde tanı almış kolonik bir perforasyonun periton üzerinde yaratacağı enflamasyon ve konakçı hücre savunma mekanizmaları üzerinde yaratacağı etki doğal olarak farklı sonuçlar ortaya çıkartacaktır. Günümüzde peritonitte esas tedavi stratejisi kaynak kontrolüdür. Kaynak kontrolü sıklıkla cerrahi tedaviyle sağlanıp, neden olan etkenlere yönelik uygun antibiyotik kullanımı ve destek tedavileri peritonit ile mücadelede önemli bir başarı elde etmemizi sağlamıştır [23]. Altta yatan neden kimyasal, mekanik veya enfeksiyöz olabilir. Peritonitte önemli olan, kaynak kontrolünün sağlanabilmesidir. Peritonit, altta yatan neden ve etkene maruziyet süresiyle ilişkili olarak lokalize halde kalabilir, abse formasyonuna dönebilir, veya yaygın bir hale gelip sepsis, MODS ve SIRS ile sonuçlanabilir [22, 24-25].

Peritoneal alan büyük bir yüzeye ve hacme sahiptir. Peritonit başlangıcında periton savunma mekanizmaları lokal enfeksiyonun yayılımını önlemek amacıyla konak savunması abse formasyonu oluşturmaya çalışmaktadır. Aslında konağı korumaya yönelik bu durum, enfeksiyonun kalıcı olmasına veya daha da ilerleyip sepsis oluşumuna yol açabilmektedir [26]. Konak savunması altta yatan enfeksiyona yol açan ajanı temizleyemezse, sınırlandırarak daha fazla konağın zarar görmesini engellemeye çalışır. Bu engelleme esnasında aktive olan enflamatuvar cevabın şiddetli ve kontrolsüz olması durumunda SIRS meydana gelmektedir. Barsak lümen içeriğinin steril peritoneal membranlara sızması beraberinde konağın immünsüpresyon veya altta yatan çeşitli hastalıklar nedeniyle hemodinamik bozukluk neticesinde iskemi reperfüzyona uğraması, bakteriyel translokasyon olarak adlandırılan barsak florasındaki patojen mikroorganizmaların gerek hematolojik,

gerekse lenfatik yollarla genel dolaşıma katılıp bakteriyemi ve sepsise yol açabileceği bilinmektedir [26-27]. Genel dolaşıma katılan patojen mikroorganizmaların en sık hasarlanma yaptığı bölgelerden biriside akciğer olarak karşımıza çıkmaktadır. Diabet, malignensi, kemoterapötik ilaç kullanımı, altta yatan kardiyak ve pulmoner hastalıklar neticesinde vücut hemodinamisi bozulmuş organizmada peritoneal sepsis akciğerde ARDS/ akut akciğer hasarı (ALI) gelişimine neden olmaktadır [28-29].

2.3 Sepsis ve Akciğer Hasarı

Akciğerler sepsiste kaynak organ olarak önemli yere sahiptir. Ayrıca başka organ veya sistem kaynaklı sepsislerde de ilk hedef yine akciğerlerdir. Gram negatif sepsislerde akut akciğer hasarı (ALI) % 40-60 oranında saptanmıştır [4-5]. LPS endotelden IL-1 salınımına neden olur. IL-1, araşidonik asit metabolitleri ve PAF sentezini indükler. Ayrıca LPS komplemanı da aktive eder. Kompleman yıkım ürünlerinin aktive ettiği TNF α , araşidonik asit metabolitleri ve PAF sentezini uyarır. Sonuç olarak akciğer hasarı oluşur [6]. Akciğerlerde alveolokapiller membranda hasar oluşur. Alveollerde ve kapillerlerde tip I hücrelerin zedelenmesiyle permeabilite artar ve alveollere fibrin ve plazma sızar. Ayrıca tip II alveol hücreleri zedendiğinde sürfaktan sentezi sekteye uğrar ve akciğer kompliyansı bozulur. [7-8, 30]. Ayrıca apopitoz sonucu oluşan düzensiz hücre ölümlerinin sepsisteki doku zedelenmesinde kritik rol oynadığına inanılmaktadır[31].

2.4 Statinler

HMG CoA redüktaz inhibitörleri olarak bilinen statinler kolesterol ve lipid düzeylerini düşürücü etkilerinden dolayı günümüzde koroner arter ve hiperlipidemi hastalarında sıklıkla kullanılan bir ajanlardır. Aterosklerozlu hastalarda statin

kullanımının mortaliteyi azalttığı bilinmektedir[32-33]. Statinler ayrıca antiinflamatuvar, immünmodulatör, endotel fonksiyon düzeltici etkilere sahip olup prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine de olumlu etkilere sahiptir[32-34]. Statinlerin antiinflamatuvar etkileri farklı birçok mekanizmayla açıklanabilir. Statinler NO salınımını arttırarak lökosit epitel etkileşimini engellemektedir [34]. Artan NO salınımı özellikle nötrofillerin enflamasyon bölgesine geçişini azaltmaktadır. Statinler T hücre aktivasyonunu ve monositlerin hücre duvarına toplanmasını engellemektedir [33, 35]. Statinlerin endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin sentezlenmesini etkilediğini gösteren bilgiler de vardır [33-34, 36]. Yapılan çalışmalarda statin kullanımının proenflamatuar sitokinler olan TNF α ve IL-1' in düzeylerinde azalmaya sebebiyet verdiği görülmüştür [37-38]. Statinler antiinflamatuvar etkilerini kemoatraktanların salınımını azaltarak ta göstermektedir [39-40]. Matriks metalloproteinazların üretimini baskılamalarıyla statin grubu ilaçlar hem vasküler hemde sistemik enflamasyonu baskılamaktadır [33]. Statin ayrıca akut faz reaktanı CRP sentezini de azaltır [41-42]. Statinlerden simvastatinin immünmodulatuar özelliklerini natural killer (NK) hücrelerinin proliferasyonunu önleyerek ortaya koyduğunu gösteren bilgiler vardır [43]. Bir başka çalışmada yine simvastatinin MHC II antiijenlerinin ekspresyonunu engelleyerek immünmodulatör etkisinin olduğu gösterilmiştir [44]. MHC II ekspresyonunun baskılanması sonucu T helper 1 (Th1) hücrelerinin aktivasyonu azalmakta ve dolayısıyla proenflamatuar sitokin salınımı engellenmektedir [44]. Statinler endotel kaynaklı vazorelaksasyon yapmaktadır [45-46]. Statin grubu ilaçların antiinflamatuvar, antioksidatif ve immünmodulatör

özellikleri göz önüne alındığında sepsis ve akciğer uzak organ hasarı üzerine olumlu etkileri olabilir [47].

Tablo 1 [34] HMG CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Lipid Metabolizması Dışındaki Etkileri

Antienflamatuar	İmmünomodulatuar	Endotel Foksiyonları Üzerine
<ul style="list-style-type: none">• Adezyon molekülleri ↓• Kemoatretan Moleküller ↓• Proenflamatuar transkripsiyon molekülleri ↓• Proenflamatuar enzimler ↓• İnflamatuar serum belirleyicileri ↓• Nükleer faktör kB aktivasyonu ↓	<ul style="list-style-type: none">• Lenfoid hücre proliferasyonu ↓• Natuller killer aktivitesi ↓• MHC Class II antijenleri ↓• Organ rejeksiyonu ↓	<ul style="list-style-type: none">• Vazorelaksasyon ve antitrombotik etki• Endotelin üretimi ↓• eNOS aktivitesi ↑• Trombomodulin ekspresyonu ↑• Doku faktörü ↓• Plazminojen aktivatörü ↑• Von Willebrand faktörü ↓

Yukarıdaki bilgiler ışığında bu çalışmada deneysel peritoneal sepsis modelinde akciğer uzak organ hasarına statinlerden simvastatinin olumlu etkileri olabileceği öngörülerek bu etkiler araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 26.05.2010 tarih ve 10/53 sayılı onayı ile Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi hayvan besleme ünitesinde gerçekleştirilmiştir.

Denekler

Çalışmada ağırlıkları 180-200 gram arasında değişen 40 adet dişi wistar albino rat kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm ratlar 1 hafta öncesinden deney hayvanları laboratuvarında % 30 – 70 nem ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda 1 hafta boyunca bakıldı. Tüm ratlar standart laboratuvar yemi ve su ile ad libitum beslendi. Ratlar randomize olarak sham(A), sepsis (B), simvastatin (C) ve simvastatin+sepsis (D) grubu olmak üzere eşit dört gruba ayrıldı.

1. Sham Grubu(A) (n=10): Bu gruptaki ratlara laparotomi ve 100 ml/kg intraperitoneal sıvı resusitasyonu yapıldı.
2. Sepsis Grubu(B) (n=10): Bu gruptaki ratlara çekal ligasyon puncture yapılarak sepsis oluşturuldu ve 100 ml/kg intraperitoneal sıvı resusitasyonu yapıldı.
3. Simvastatin Grubu(C) (n=10): Bu gruptaki ratlara laparotomi öncesi 18 ve 2 saat önce oral gavaj ile 10 mg/kg simvastatin mikroemülsiyonu verildi. Ayrıca bu gruptaki ratlara laparotomi ve 100 ml/kg intraperitoneal sıvı resusitasyonu yapıldı.
4. Simvastatin+Sepsis Grubu(D) (n=10): Bu gruptaki ratlara çekal ligasyon puncture ile sepsis oluşturulmadan 18 ve 2 saat öncesinde 10 mg/kg simvastatin mikroemülsiyonu oral gavaj ile verildi. Ayrıca bu gruptaki ratlara laparotomi, CLP ve 100 ml/kg intraperitoneal sıvı resusitasyonu yapıldı.

Simvastatin Mikroemülsiyonunun Hazırlanması ve Ratlara Verilmesi:

40 mg.'lık simvastatin tablet (Zocor® Fort Tablet, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA) 20 ml % 0.9 NaCl içinde eritilerek mikroemülsiyon hazırlandı. Böylece 200 gr. ağırlığındaki bir rata 10 mg/kg dozunda verilmesi gereken simvastatin 1 ml olarak hesaplandı. Ratlara operasyondan 18 ve 2 saat önce orogastrik takılarak 10 mg/kg dozunda simvastatin ve ardından 1 ml serum fizyolojik orogastrikten verildi.



İntraabdominal Sepsis Oluşturulması

Tüm ratlarda intramusküler 50 mg/kg ketamin (*Ketalar* ®, Pfizer Pharma GMBH, Almanya) ve 20 mg/kg xilazin (*Alfazyne*®, %2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Hollanda) enjeksiyonu ile anestezi sağlandı ve ratlar spontan solunuma bırakıldı. Sırt üstü operasyon masasına sabitlenen ratlarda, orta hat laparotomi öncesi karın cildi traş edilip, povidin iyodür ile asepsi sağlandı. Orta hat insizyon ile yapılan laparotomi sonrası tüm gruplardan karın içi kültür alındı. Çekal ligasyon puncture ile sepsis oluşturulacak olan gruplarda çekum bulundu ve ileoçekal valvin 1 cm distalinden 2/0 ipek ile bağlandı. Daha sonra 21 gauge iğne ile çekumun antimezenterik tarafına 2 delik açıldı. 100 ml/kg % 0.9 NaCl ile sıvı resusitasyonu

yapıldı. Orta hat 4/0 prolen ile kapatıldı. 72 saat sonra intramuskuler yüksek doz ketamin anestezisi ile ratlar sakrifiye edilerek, karın içi kültür alındı. Sternotomi yapılarak sağ ventrikülden biyokimya tüpüne 1 ml kan CRP ölçümü için, ayrıca etilendaimintetraasetikli (EDTA) tüpe 1 ml lökosit sayımı için kan örneği alındı. Sağ akciğer üst lobu doku kültürü ve doku MDA (reperfüzyon hasarı ile ilişkili serbest radikal oluşumu ve buna bağlı lipid peroksidasyonunu gösteren bir belirteç) ve NO düzeyi ölçümü için enjektörlere ayrıldı. MDA ve NO ölçümü için ayrılan doku – 80 derecede dondurularak saklandı. Sağ akciğer orta ve alt lobu histopatolojik inceleme için % 10 formalin solüsyonu içine konuldu. Toplanan örnekler kültür için enfeksiyon hastalıkları laboratuvarına, histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına çalışma protokolüne laboratuvar görevlisinin kör olması sağlanarak teslim edildi.

Lökosit Tayini

Lökosit tayini için alınan kan örnekleri EDTA' lı tüplerde biyokimya laboratuvarına kör olarak ulaştırıldı. Laboratuvarda tam kan sayımı Coulter Hematology Analyzer (Coulter Beckman HMX, Miami, USA) cihazı ile yapıldı.

CRP Tayini

Biyokimya tüplerine alınan 1 ml.lik kan aynı gün içinde biyokimya laboratuvarına götürüldü ve serum ayrılarak çalışma gününe kadar ependorf içinde – 80 °C' de saklandı. Çalışma günü Olympus AU600 Chemistry Immuno Analyzer ile turbidümetrik metod ile CRP çalışıldı.

Yaş Akciğer/ Kuru Akciğer Ağırlık Ölçümü

Sakrifikasyon esnasında alınan sol akciğer örnekleri standart ağırlıktaki alüminyum folyolara konuldu ve numaralandırıldı. Bu dokular hassas tartı (Precisa Moisture Balance Swiss Quality 310M HA300) ile tartılarak yaş ağırlık olarak kaydedildi. Daha sonra bu dokular, alüminyum folyolar açılarak kuru hava sterilizatörüne (NÜVE, FN400, Ankara, Türkiye) konuldu ve 90 °C' de 24 saat kuruması beklendi. Tekrar tartılarak kuru ağırlık olarak kaydedildi.

Malondialdehid Düzey Tayini:

Doku kaynaklı lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesi için akciğerlerdeki MDA düzeyi tayin edildi. Tiyobarbitürik asitin (TBA) MDA ile verdiği renkli kompleksin spektrofotometrik olarak ölçümü temeline dayanan bu yöntem Mihara ve Uchiyama tarafından tanımlanmıştır [48]. Ölçümler için, 3 mL % 1'lik fosforik asit ve 1 mL % 0,67'lik TBA solüsyonu 0,5 mL'lik homojenize edilmiş doku örneğine eklendi. Karışım 1 saat süreyle kaynar suda ısıtıldı. Soğuduktan sonra 4 mL 1-butanol eklenerek iyice karıştırıldı. Santrifüjlendikten sonra, butanol fazı ayrıldı. MDA standardı 1,1,3,3- tetramethocyclopropan kullanılarak hazırlandı. Süpernatanın absorbansı 532 nm'de ölçülerek MDA konsantrasyonu hesaplandı. Doku homojenatlarındaki MDA konsantrasyonu Lowry ve arkadaşları tarafından tanımlanmış yöntem kullanılarak hesaplanmış olan protein konsantrasyonuna oranlanarak verildi [49]. Sonuçlar nanomol/mg protein olarak verildi.

NO Düzey Tayini

Nitrit ve nitrat ölçümleri Griess reaksiyonuna dayanır. Örnekler Smogiyi ajanı ile deproteinize edildiler. Total nitrit saptanması; örnekler nitrit ve nitrata ulaşmak için gliserin içerisinde pH 9,7'de kopporize cadmiyumla muamele edildi.

Temizleme işleminden sonra örnekler taze ayıraçla karıştırıldı ve spektrometrede total nitrit konsantrasyonları ölçüldü. Sodyum nitratın seri dilüsyonlarında standart eğri elde edildi. Denklem çözülmesinde bilinmeyen örnek konsantrasyonlarının toplamı kullanıldı. Sonuçlar akciğer dokusunda nmol/mg protein olarak belirlendi.

Akciğer Dokusunun Histopatolojik İncelemesi

Tüm gruplara ait akciğer örnekleri kör olarak patoloğa teslim edildikten sonra % 10 tamponlu nötral formalinde tespit edildiler. Tespit süresi sonunda rutin ışık mikroskop doku takip yöntemine göre dehidrate edilen ve parafine gömülen doku örneklerinden 5 mikron kalınlığında seri kesitler alındı. Kesitler hemotoksilen-eozin (HE) ile boyandıktan sonra mikroskop (Nikon , Eclips E600, JAPAN) ile incelendi ve dijital olarak görüntüler bilgisayara aktarıldı. Patolog çalışma protokolüne kördü ve patolojik grupları bu şekilde değerlendirdi.

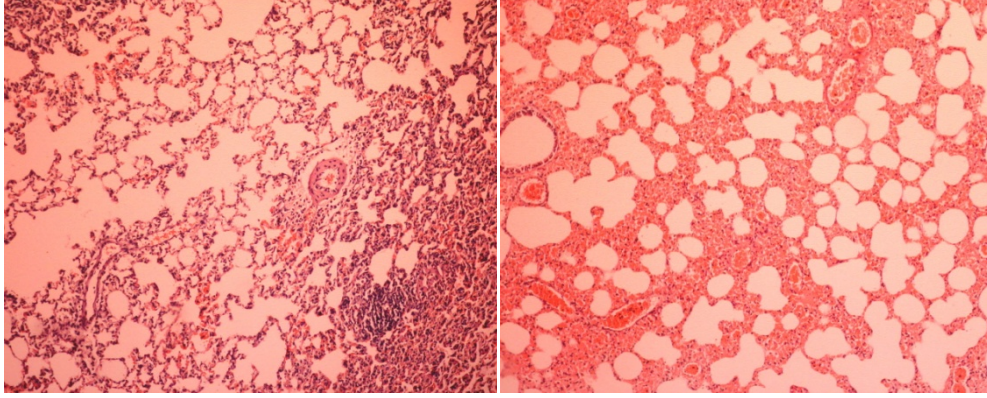
Alveolar hemorajinin değerlendirilmesi [50]

Grade 0 Hemoraji yok

Grade 1 Alveol içinde bir veya birkaç eritrosit

Grade 2 Alveolleri tamamen doldurmayan eritrosit toplulukları

Grade 3 Alveolleri tamamen dolduran eritrosit toplulukları



Normal Alveoler Görünüm

Alveolar Hemoraji ve İnflamasyon

Patolog ayrıca tamamen kör olmak kaydıyla, akciğer dokularını fokal enflamasyon, perviasküler ödem, peribronşial ödem, interstiyel ödem, vasküler konjesyon, vasküler enflamasyon, ve tromboz açısından da değerlendirdi.

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Anestezi sırasında ve sonrasında arrest gelişip hipoksik kalan sıçanlar.
- Bakım sırasında hastalık gelişen veya anatomik bozukluğu olan sıçanlar.
- Bakım sırasında exitus olan hayvanlar.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak gruplar arası farklılıkları değerlendirmek için non parametrik testlerde Kruskal- Wallis testi, non parametrik testlerde iki grup arasındaki farkı karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrik test varsayımına uyan verilerde Student's t testi, çoklu grupların birbiri ile karşılaştırılması ANOVA, Post Hoc testi ve Bonferroni

düzeltilmesi yapıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Değerler (non-parametrik için) med (min-maks) olarak, parametrik değerler için $\text{mean} \pm \text{SD}$ olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Ratlar postoperatif 3. Gün sakrifiye edilmiştir. Deney süresince çalışmaya dahil edilen ratlardan (n=40) hiçbirinde mortalite, yara yeri enfeksiyonu, anestezi komplikasyonu görülmedi.

Tablo 2: Deneysel Bulgular

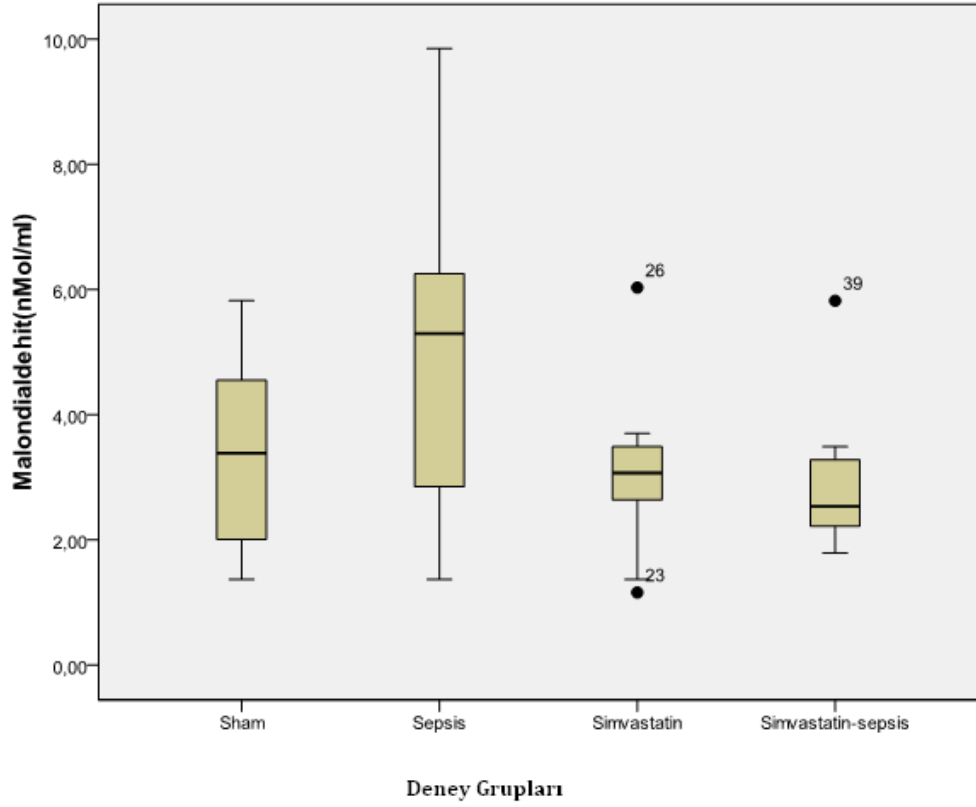
	Denek	Lökosit	CRP (mg/L)	MDA (nmol/mg protein)	NO (nmol/mg protein)	Yaş/Kuru Akciğer
Sham	10	5660±1438	0.020±0.004	3.70±1.40	16.25±18.07	2.87±0.51 ⁴
Sepsis	10	5540±1327	0.021±0.007	5.36±1.92 ¹	10.53±13.14 ²	3.52±0.66 ⁵
Simvastatin	10	5920±1888	0.019±0.007	3.83±1.87	3.92±7.69	7.43±2.23 ⁸
Simvastatin +Sepsis	10	5980±1088	0.024±0.006	3.87±1.23	1.15±1.03 ³	5.51±0.49 ^{6 7}

- ¹ Sepsis grubu sham grubuyla karşılaştırıldığında p:0.042 (% 95 CI: -3.23 - -0.07)
- ² Sepsis ile simvastatin+sepsis grubu karşılaştırıldığında p:0.037 (%95 CI: 0.62 - 18.14)
- ³ Sham ile simvastatin+sepsis grubu karşılaştırıldığında p:0.017 (% 95 CI: 3.07 - 27.12)
- ⁴ Sham ile sepsis grubu karşılaştırıldığında p:0.027 (%95 CI: -1.20 - -0.08)
- ⁵ Sepsis ile simvastatin grubu karşılaştırıldığında p:0.00 (%95 CI: -5.46 - -2.36)

- ⁶ Sham ile simvastatin+sepsis grubu karşılaştırıldığında p:0.00 (% 95 CI: -3.11 - -2.16)
- ⁷ Sepsis ile simvastatin+sepsis grubu karşılaştırıldığında p:0.00 (% 95 CI: -2.54 - -1.43)
- ⁸ Sham ile simvastatin grubu karşılatırıldığında p:0.00 (% 95 CI: -6.08 - -3.03)

Akciğer Dokusu MDA Düzeyleri

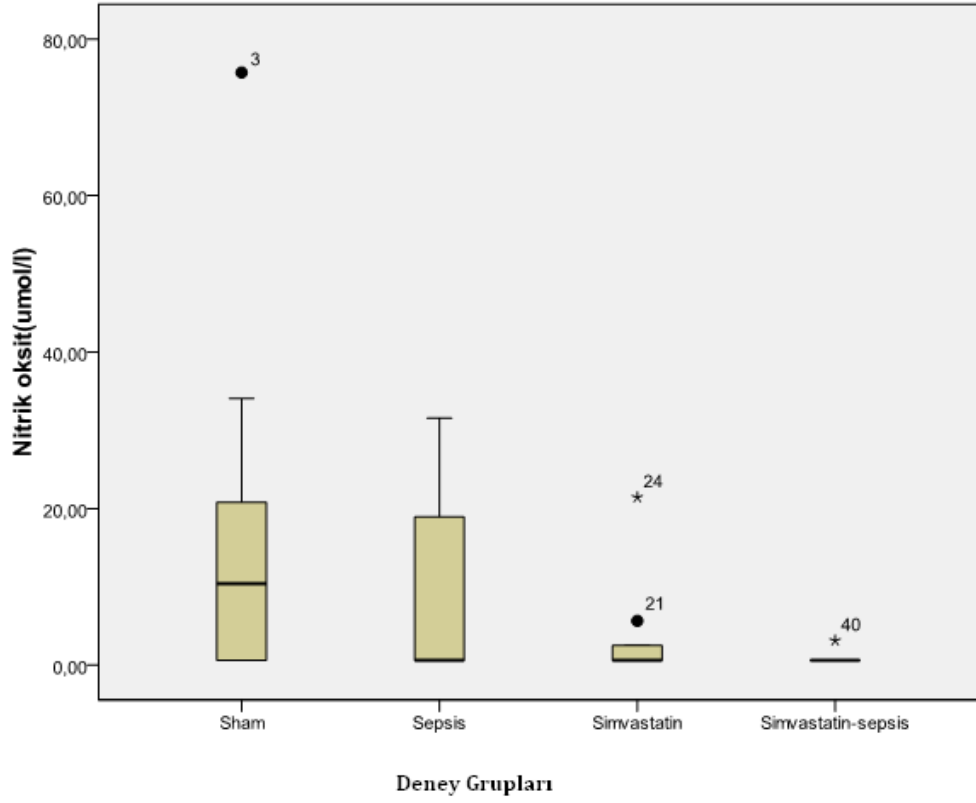
Her bir rat için sağ akciğer orta ve alt loblarını içeren akciğer dokusunda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyi tayin edildi. Akciğer dokusundaki MDA düzeyi değerlendirildiğinde **grafik 1**' de görüldüğü gibi sham grubu (3,7±1,4) ile sepsis grubu (5,3±1,9) karşılaştırıldığında sepsis grubunda MDA düzeyleri daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.042, % 95 CI: -3.23 - -0.07). Diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05).



Grafik 1: Malondialdehid düzeylerinin deney grupları arasında karşılaştırılması

Akciğer Dokusu NO Düzeyleri

Akciğer dokusu NO düzeyi açısından değerlendirildiğinde **grafik 2'** de görüldüğü gibi; sepsis ($10,53 \pm 13,14$) ile simvastatin+sepsis grubu ($1,15 \pm 1,03$) karşılaştırıldığında, simvastatin verilen sepsis grubunda NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.037$ %95 CI: 0.62 – 18.14). Sham grubu ($16,25 \pm 18,07$) ile simvastatin+sepsis grubu ($1,15 \pm 1,03$) karşılaştırıldığında ise simvastatin verilen sepsis grubunda NO düzeyi sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.017$ % 95 CI: 3.07 – 27.12).



Grafik 2: NO düzeylerinin deney grupları arasında karşılaştırılması

Yaş – Kuru Akciğer Oranlarının Değerlendirilmesi:

Yaş-kuru akciğer oranları açısından gruplar değerlendirildi. Sham($2,87 \pm 0,51$) ile sepsis grubu ($3,52 \pm 0,66$) karşılaştırıldığında sepsis grubunda oranın sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p:0.027$ %95 CI: -1.20 - -0.08). Sham ($2,87 \pm 0,51$) ile simvastatin ($7,43 \pm 2,23$) grubu karşılaştırıldığında simvastatin grubunda oranın sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p:0.00$ % 95 CI: -6.08 - -3.03). Sham ($2,87 \pm 0,51$) ile simvastatin+sepsis ($5,51 \pm 0,49$) grubu karşılaştırıldığında simvastatin+sepsis grubunda oranın sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p:0.00$ % 95 CI: -3.11 - -2.16). Sepsis ($3,52 \pm 0,66$) ile simvastatin ($7,43 \pm 2,23$) grubu

karşılaştırıldığında simvastatin grubunda yaş-kuru akciğer oranının sepsis grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır(p:0.00 %95 CI: -5.46 - -2.36). Sepsis (3,52±0,66) ile simvastatin+sepsis grubu (5,51±0,49) karşılaştırıldığında simvastatin+sepsis grubunda oranın sepsis grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p:0.00 % 95 CI: -2.54 - -1.43).

Lökosit Sayılarının değerlendirilmesi:

Gruplara ait lökosit değerleri ikili olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

CRP Ölçümlerinin Değerlendirilmesi:

Gruplara ait CRP değerleri ikili olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Akciğer Dokularının Histopatolojik Değerlendirilmesi:

<i>Alveolar Hemoraji Değerlendirmesi *</i>	Denek	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III
Sham	10	1	5	4	0
Sepsis	10	1	5	4	0
Simvastatin	10	2	2	6	0
Simvastatin+Sepsis	10	0	2	6	2

Tablo 3: Akciğer Dokularının Alveolar Hemoraji Değerlendirilmesi

* *Alveolar Hemoraji Değerlendirmesi* [50]

Alveolar hemoraji açısından yapılan değerlendirmede sham grubu ile simvastatin+ sepsis grubu karşılaştırıldığında, simvastatin+sepsis grubunda alveolar hemorajinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p:0.038). Gruplar arası yapılan diğer karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Histopatolojik sonuçlar: Akciğer dokusunun enflamasyon süreci patoloğ tarafından incelendiğinde bariz bir fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Alveolar hemoraji açısından yaptığımız çalışma değerlendirildiğinde, sham grubuyla hem sepsis hem de simvastatin+sepsis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Sepsis oluşturulan gruplarda hemorajinin arttığı izlenmiştir. Bu durum sepsiste beklenen bir sonuçtur. Sonuçta akciğer, sepsis ve SIRS gibi klinik durumlarda en fazla etkilenen organlardandır. Enflamatuvar sistemde bozukluk, immün sistemdeki kontrolsüzlük sonucu olarak akciğerde alveol düzeyinde hasar beklenen bir durumdur [51]. Bu çalışmada da sepsis ile sham grubu karşılaştırıldığında sepsiste alveolar hemoraji daha fazla saptanmıştır. Simvastatinin lipid düşürücü etkisinin yanı sıra pleiotropik etkilerinde olduğu Liao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir [9]. Yaptığımız çalışmada simvastatin verilen sepsisli grupta alveolar hemorajide simvastatinin koruyucu etkilerine binaen azalma beklenmesine rağmen alveolar hemorajide, diğer gruplarla karşılaştırıldığında artış olduğu görülmüştür. Bu durumun nedeni tam olarak anlaşılacakla birlikte çekal ligasyon sepsis modelinde bu aşamadaki müdahalede simvastatinin akciğer üzerine pek de olumlu etkisi olmadığı düşünülebilir. Dahası, yapılan bu çalışmada akciğer dokusunun fokal enflamasyon, perivasküler, peribronşial ödem, vasküler konjesyon ve enflamasyon, interstisyel ödem ve tromboz açısından histopatolojik olarak değerlendirildiğinde tüm gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Akciğer yaş-kuru ağırlık oranı incelendiğinde simvastatin+sepsis grubunda hem sham, hemde sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, simvastatin verilen sepsis grubunda yaş-kuru akciğer oranının istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Yaş-kuru akciğer oranı akciğer hasarının indirekt bir göstergesidir. Yaş akciğer ağırlığı, pulmoner ödem, konjesyon

ve alveolar hemoraji gibi akciğer parankiminin enflamasyon ve immünsistem bozukluğundan kaynaklanan hasarlanmasının bir göstergesidir. Sepsis, SIRS gibi klinik durumlarda akciğer en çok etkilenen hedef organdır ve kontrol edilemeyen enflamasyon, enfeksiyon ve immün sistemin uyarılmasında doğal olarak akciğer dokusunda konjesyon, ödem ve kanamaya bağlı olarak ağırlık artışı beklenir. Carraway ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara benzer olarak CLP ile deneysel sepsis oluşturulmuş gruplarda yaş-kuru akciğer oranı diğer gruplara oranla yüksek bulunmuştur [52]. Bizim yaptığımız çalışmada Carraway ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi oran yüksektir. Bu durum sepsisin etkisiyle oluşan alveolar hemoraji, intraalveolar ve interstisyel sıvı artışına bağlı oluşmuş olabilir. Simvastatin verilen sepsis grubunda bu orandaki artışın nedeni bu model ile tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmada alınan akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde sepsisli gruplarda fokal enflamasyon, perivasküler-peribronşial ödem, vasküler konjesyon ve enflamasyon, interstisyel ödem ve tromboz fazla beklenirken bizim çalışmamızda mekanizması açık olmamakla birlikte alveolar hemoraji ve yaş-kuru akciğer oranına tezat olarak histopatolojik incelemede gruplar arasında fark izlenmemiştir. Bu durum alveolar hemoraji ve pulmoner ödemin nedeninin enflamasyon ve tromboz gibi durumlarla açıklanamayacağını düşündürmüştür.

Simvastatinin pleiotropik etkilerinden dolayı akciğerdeki hasarlanmada koruyucu etkileri olduğu Jacobson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [53]. Oysa bizim yaptığımız çalışmada simvastatin verilen grupta, gerek yaş-kuru akciğer oranına bakıldığında, gerekse de alveolar hemorajik değerlendirmeye bakıldığında simvastatinin böyle bir etkisinin ortaya çıkmadığı görülmüştür. Simvastatinin antiinflamatuvar, immunmodulator, antioksidan etkilerinden dolayı yaş-kuru akciğer

oranlarının düşük çıkması beklenirdi. Bu konuyla ilgili literatür incelendiğinde yine karşımıza çelişkili sonuçlar çıkmaktadır. Thomsen ve arkadaşları yaptıkları bir kohort çalışmada pnömoni nedeniyle hospitalize edilen ve hospitalizasyon öncesinde statin kullanan hastalarda düşük mortalite izlendiğini rapor etmişlerdir [54]. Majumdar ve arkadaşları ise pnömonili hastalarda mortalite açısından etki izlemediklerini bildirmişlerdir [55]. Dahası yine intersitsiyel akciğer hastalığı ve statin etkilerinin araştırıldığı bir derlemede statinlerin interstisyel akciğer hastalığı oluşturabileceği belirtilmiştir [56].

MDA lipid peroksidasyonunun son ürünü olup, peroksidayona bağlı oluşan oksidatif hasarın önemli bir belirteçidir. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı tavşanlarla statin çalışmasında HMG CoA redüktaz inhibitörlerinden atorvastatinin karaciğer dokusunda MDA düzeyi üzerine düşüşe neden olduğu gösterilmiştir [57]. MDA düzeyinin akciğer dokusunda artması lipid peroksidasyonunu, indirekt olarak akciğer hasarlanmasını göstermektedir. Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında ve Leipzig ve arkadaşlarının çalışmalarında hücre hasarlanmasını takiben MDA'nın dokuda artış gösterdiği bulunmuştur [57-58]. Deneysel çekal ligasyon puncture ile sepsis oluşturulan bu çalışmada uzak organ hasarı olarak akciğer dokuları incelenmiş ve akciğer dokusundaki hasarın gösterilmesi açısından MDA seviyelerine bakılmıştır. MDA seviyeleri incelendiğinde CLP ile sepsis oluşturulan grupta sham grubuna göre MDA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Sepsis, SIRS gibi durumlarda en sık uzak organ olarak etkilenen akciğer dokusunda, kontrolsüz enflamasyon, immün sistemin yaratacağı harabiyet, antioksidan sistemin yetersiz çalışması, hipoksi, koagülasyon sisteminin bozukluğu

gibi birçok nedenle akciğer dokusunda alveolar hemoraji, pulmoner konjesyon gibi hasarlar neredeyse kaçınılmazdır. Akciğer dokusundaki hasarlanmanın doğal bir sonucu olarak doku MDA düzeyinde artma beklenir. Yaptığımız bu çalışmada sepsis oluşturulan grupta akciğer hasarlanmasına bağlı olarak doku MDA düzeylerinde artış saptanmıştır.

Simvastatinin akciğer hasarlanmasında pleiotropik etkilerinden faydalanarak, koruyucu olup olmadığını anlamak için CLP ile sepsis oluşturulan gruplardan birine operasyondan 18 ve 2 saat önce simvastatin verilmiştir. Sakrifikasyon sonrası akciğer dokusu MDA düzeyi açısından değerlendirildiğinde MDA düzeylerinin simvastatin verilmeden sepsis oluşturulan gruba göre anlamlı düzeyde düşmediği görülmüştür. Ayrıca CLP öncesi simvastatin verilen grupla, sadece simvastatin verilen ve sham grupları karşılaştırıldığında akciğer doku MDA düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Burada simvastatinin CLP ile sepsis oluşturulan deneysel rat modelinde akciğer uzak organ hasarlanmasında indirekt olarak lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan doku MDA düzeyinin artışını engellemediği sonucuna varılmıştır.

Sepsis, SIRS gibi organizmanın bütününe ilgilendiren kontrolsüz enflamasyon, enfeksiyon, denetimden çıkmış immünsistem gibi çeşitli klinik durumlarda gerek hedef organ, gerekse yaygın olarak tüm dokulardaki endotel seviyesindeki hasarlanmaya bağlı olarak özellikle endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) fonksiyonunun bozulmasından dolayı endotelial nitrik oksit seviyesinin azalması, travma, sepsis, şok, SIRS gibi çeşitli durumlarda iNOS' un tetiklenmesinden dolayı NO seviyesinin göreceli olarak artması beklenir.

HMG CoA redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatinin iskemi reperfüzyon hasarında eNOS seviyesini artırarak etki gösterdiği Trocha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir [59].

Yaptığımız bu çalışmada CLP ile sepsis oluşturulup, akciğer uzak organ hasarlarında akciğer doku NO düzeylerinede bakılmıştır. Simvastatinin CLP ile sepsis oluşturulmuş grupta akciğer doku NO düzeylerini, sepsis grubuna göre azalttığı görülmüştür. NO' daki bu düşüşün endotel hasarına bağlı eNOS seviyesindeki azalmaya bağlanması söz konusu olabilir. Simvastatinin pleiotropik etkilerinden olan antioksidan etkisi birçok mekanizmayla birlikte NO üzerinden gerçekleşmektedir. Yapılan bu çalışmada simvastatin verilen gruplarda yaş-kuru akciğer oranının artış göstermesi, simvastatinin NO düzeyini azaltıp, antioksidan işlev göstermemesi ile açıklanabilir.

CRP çeşitli enflamatuvar durumlarda üretilen akut faz reaktanıdır. IL-1, IL-6 ve TNF α CRP salınımını artırır. CRP ölçümleri çeşitli enflamatuvar durumları ve eşlik eden hastalıkları monitörize etmek amaçlı sık kullanılır [60]. Yapılan bu çalışmada tüm gruplar arasında CRP ve lökosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çeşitli çalışmalarda immünomodulator ve antienflamatuvar etkisi olduğu ortaya konan simvastatinin, CLP ile deneysel sepsis oluşturulan ratlarda hem CRP, hem de lökosit sayısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülememiştir. HMG CoA redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatinin deneysel peritoneal sepsis modelinde akciğer uzak organ hasarı üzerindeki etkilerini ortaya koyabilmek için daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer dokusundaki MDA düzeyi değerlendirildiğinde sham grubu ($3,7\pm 1,4$) ile sepsis grubu ($5,3\pm 1,9$) karşılaştırıldığında sepsis grubunda MDA düzeyleri daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.042$ % 95 CI: $-3.23 - -0.07$). Diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

Akciğer dokusu NO düzeyi açısından değerlendirildiğinde sepsis grubu ($10,53\pm 13,14$) ile simvastatin+sepsis grubu ($1,15\pm 1,03$) karşılaştırıldığında, simvastatin verilen sepsis grubunda NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.037$ %95 CI: $0.62 - 18.14$). Sham grubu ($16,25\pm 18,07$) ile simvastatin+sepsis grubu ($1,15\pm 1,03$) karşılaştırıldığında ise simvastatin verilen sepsis grubunda NO düzeyi sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.017$ % 95 CI: $3.07 - 27.12$).

Gruplar arasında lökosit ve CRP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Alveolar hemoraji açısından yapılan değerlendirmede sham grubu ile simvastatin+ sepsis grubu karşılaştırıldığında, simvastatin+sepsis grubunda alveolar hemorajinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p:0.038$). Gruplar arası yapılan diğer karşıştırmalarda anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Fakat akciğer dokuları patolojik lezyon açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Akciğer yaş-kuru ağırlık oranı incelendiğinde, deneysel peritoneal sepsis oluşturulan ve öncesinde simvastatin verilen grupta hem sham, hemde sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, simvastatin verilen sepsis grubunda yaş-

kuru akciğer oranının istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

HMG CoA redüktaz inhibitörlerinden olan simvastatinin, deneysel peritoneal sepsis modelinde akciğer uzak organ hasarı üzerindeki etkilerini ortaya koyabilmek için daha kronik gidişli ve sepsisin akciğerdeki etkilerini daha belirgin gösteren deneysel sepsis modelleri ile daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wickel DJ, Cheadle WG, Mercer-Jones MA, Garrison RN. Poor outcome from peritonitis is caused by disease acuity and organ failure, not recurrent peritoneal infection. *Ann Surg.* 1997;225:744-53.
2. Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin.* 2008;24:1-47.
3. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-50.
4. Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW. The role of chemokines in the immunopathology of pulmonary disease. *Forum (Genova).* 1999;9:339-55.
5. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334-49.
6. Friedland IR, Jafari H, Ehrett S, et al. Comparison of endotoxin release by different antimicrobial agents and the effect on inflammation in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J Infect Dis.* 1993;168:657-62.
7. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest.* 1987;91:883-8
8. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* 1993;21:19-24.
9. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
11. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:77-84.
12. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med.* 1993;153:2241-7.
13. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:495-512.
14. Kaymak C, Kadioglu E, Ozcagli E, et al. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in rats during experimental gram-negative sepsis. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:485-91.

15. López-Bojórquez LN, Dehesa AZ, Reyes-Terán G. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Arch Med Res.* 2004;35:465-79.
16. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;112:235-43.
17. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
18. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005;41:504-12.
19. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420:885-91.
20. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:946-55.
21. Perdue PW, Kazarian KK, Nevola J, Law WR, Williams T. The use of local and systemic antibiotics in rat fecal peritonitis. *J Surg Res.* 1994;57:360-5.
22. Crowley B. Antibiotic therapy and peritonitis. *Lancet.* 2001;357:396.
23. Agalar F, Eroglu E, Bulbul M, Agalar C, Tarhan OR, Sari M. Staged abdominal repair for treatment of moderate to severe secondary peritonitis. *World J Surg.* 2005;29:240-4.
24. Fang CC, Yen CJ, Tsai TJ, Chen RH, Lee PH, Tomino Y. Antibiotics induce apoptosis of human peritoneal mesothelial cells. *Nephrology.* 2003;8:142-9.
25. Hau T. Biology and treatment of peritonitis: the historic development of current concepts. *J Am Coll Surg.* 1998;186:475-84.
26. Seiler CA, Brügger L, Forssmann U, Baer HU, Büchler MW. Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. *Surgery.* 2000;127:178-84.
27. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features. A single-center experience. *Eur J Intern Med.* 2002;13:194-198.
28. Ozturk E, Demirbilek S, Begec Z, et al. Does leflunomide attenuate the sepsis-induced acute lung injury? *Pediatr Surg Int.* 2008;24:899-905.
29. Pang Q, Dou L, Pan X, et al. Methylene chloride protects against cecal ligation and puncture-induced acute lung injury by modulating inflammatory mediators. *Int Immunopharmacol.* 2010;10:929-32.
30. Deniz T, Agalar C, Agalar F, et al. The effect of hypothermia on splanchnic flows and lung in a two-hit hemorrhagic shock model. *J Surg Res.* 2010;158:121-6.
31. Marshall JC, Watson RW. Programmed cell death (apoptosis) and the resolution of systemic inflammation. *Can J Surg.* 1997;40:169-74.
32. Calabrò P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:541-6.
33. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int.* 2003;63:12-23.

34. Tesfamariam B. The effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6:115-20.
35. Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1521-6.
36. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med*. 2000;48:183-9.
37. Solheim S, Seljeflot I, Arnesen H, Eritsland J, Eikvar L. Reduced levels of TNF alpha in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks. *Atherosclerosis*. 2001;157:411-5.
38. Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:427-31.
39. Wilson SH, Best PJ, Edwards WD, et al. Nuclear factor-kappaB immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2002;160:147-53.
40. Grimm S, Baeuerle PA. The inducible transcription factor NF-kappa B: structure-function relationship of its protein subunits. *Biochem J*. 1993;290:297-308.
41. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001;103:1191-3
42. McMullan R, Moore JE, Silke B. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors on serum C-reactive protein levels: possible implications. *Am Heart J*. 2002;144:13.
43. Kurakata S, Kada M, Shimada Y, Komai T, Nomoto K. Effects of different inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological functions in human lymphocytes in vitro. *Immunopharmacology*. 1996;34:51-61.
44. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6:1399-402.
45. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481-7.
46. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997;95:1126-31.
47. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med*. 2006;32:75-9.

48. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978;86:271-8.
49. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-75.
50. Balci AE, Sehitogullari A, Eren S, Buyukbayram H, Eren N. The Effect of Metilprednisole On Oleic-Acid Mediated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Turkiye Klinikleri Journal of Medicine Science* 2003;23:23-26.
51. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med.* 2005;31:865-70.
52. Carraway MS, Piantadosi CA, Jenkinson CP, Huang YC. Differential expression of arginase and iNOS in the lung in sepsis. *Exp Lung Res.* 1998;24:253-68.
53. Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma SF, Tuder RM, Garcia JG. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:1026-32.
54. Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, Christensen S, Johnsen SP, Sørensen HT. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med.* 2008;168:2081-7.
55. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ.* 2006;333:999.
56. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest.* 2008;134:824-30.
57. Aydın S, Uzun H, Sozer V, Altug T. Effects of atorvastatin therapy on protein oxidation and oxidative DNA damage in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacol Res.* 2009;59:242-7.
58. Leipnitz G, Seminotti B, Fernandes CG, et al. Striatum is more vulnerable to oxidative damage induced by the metabolites accumulating in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency as compared to liver. *Int J Dev Neurosci.* 2009;27:351-6.
59. Trocha M, Merwid-Lad A, Szuba A, et al. Effect of simvastatin on nitric oxide synthases (eNOS, iNOS) and arginine and its derivatives (ADMA, SDMA) in ischemia/reperfusion injury in rat liver. *Pharmacol Rep.* 2010;62:343-51.
60. Buyukkocak U, Daphan C, Caglayan O, et al. Effects of different anesthetic techniques on serum leptin, C-reactive protein, and cortisol concentrations in anorectal surgery. *Croat Med J.* 2006;4:862-8.

