

DENEYSEL E.COLİ SEPSİSİNDE HISTOPATOLOJİK BULGULAR VE ANTİPİRETİK TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ünsal ÖZGEN (*), Doç. Dr. Filiz KARAGÖZ (**), Yrd. Doç. Dr. İsmail İŞLEK (*), Yrd. Doç. Dr. Davut ALBAYRAK (*), Prof. Dr. Nuran GÜRSES (*), Dr. İbrahim KUŞKONMAZ (**)

ÖZET: Sepsis, çocuklarda ve özellikle yenidoğan döneminde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsis seyri sırasında salınan inflammatuar mediatörlerin organlar üzerindeki etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda 41 Yeni Zelanda tavşanında E.Coli ATCC 25922 ile deneysel sepsis oluşturularak ateşi düşürülen ve düşürülmeyen olmak üzere denekler iki gruba ayrıldı. Tüm deneklere seftriakson uygulandı ve tedavi sonunda öldürülerek karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları incelendi. Ateşi düşürülen ve düşürülmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

ANAHTAR KELİMELEER: Sepsis, ateş, histopatoloji, antipiretik tedavi.

SUMMARY: Septicemia is an important cause of mortality and morbidity in neonatal period. The effects of inflammatory mediators, released during septicemia, on human body are known well. In this study experimental septicemia has been formed with E.Coli ATCC 25922 serogroupe in 41 New Zeland rabbits, in half of which fever was decreased and half not decreased. All subjects were killed following ceftriaxone therapy, and livers, kidneys and lungs were investigated histopathologically. No significant differences were found between two groups.

KEY WORDS: Septicemia, fever, histopathology, antipretic therapy.

GİRİŞ

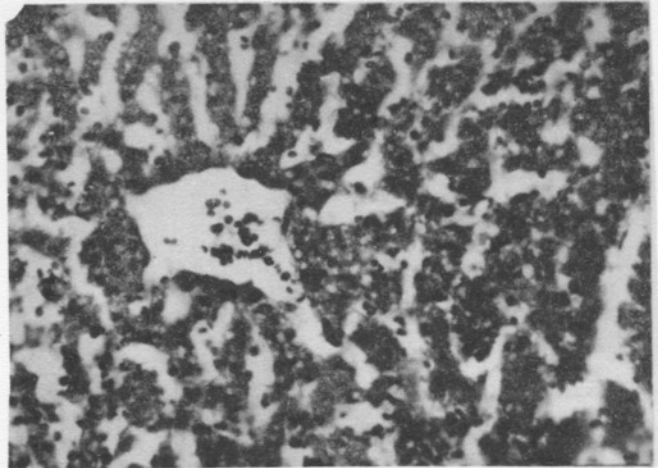
Akut bakteriyel enfeksiyonlarda mutipl organ yetmezliğinin geliştiği bilinmektedir (1,2,3). Özellikle karaciğer (4), akciğer (5) ve böbreklerde enflammatuar mediatörlere bağlı doku hasarı gelişebilmektedir (6,7,8). Ateş patogenezinde rol oynayan prostaglandinlerin sentezinin siklooksijenaz inhibitörleri kullanılarak bloke edilmesi ile doku hasarının azaldığını (9) ve önemli bir etkilenme olmadığını belirten çalışmalar (2) mevcuttur. Konuya açıklık getirmek amacıyla sepsise bağlı histopatolojik değişikliklerin antipiretik tedaviden etkilenip etkilenmediklerini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda yaşları 12-16 hafta, ağırlıkları 810-1320 gram arasında değişen 60 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Deneklere 5 x 10 bakteri/kg olacak şekilde E.Coli ATCC 25922 intraperitoneal olarak enjekte edildi (10) ve randomize olarak iki gruba ayrıldı.

A- Ateşe müdahale edilmeyen grup (Ateş pozitif grup: A.P.G.)

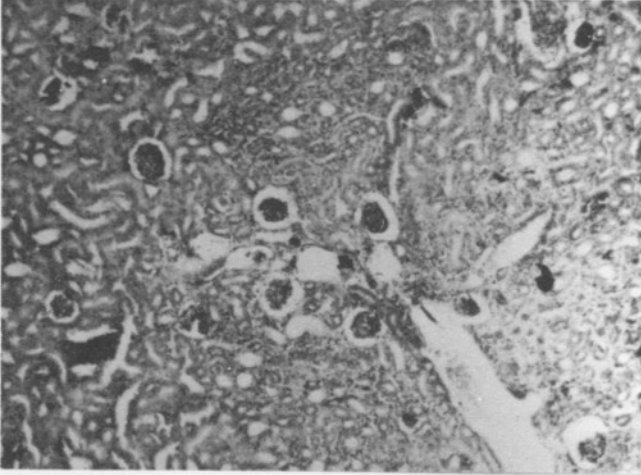
B- Ateşi düşürülen grup (Ateş negatif grup: A.N.G.): Bu gruptaki deneklerde bakteri inokülasyonunu takiben oluşan 39.8°C ve üzerindeki rektal ısı "ateş" olarak kabul edildi (11)



Resim 1: APG'de karaciğerde pasif konjesyon (HE x 400).

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

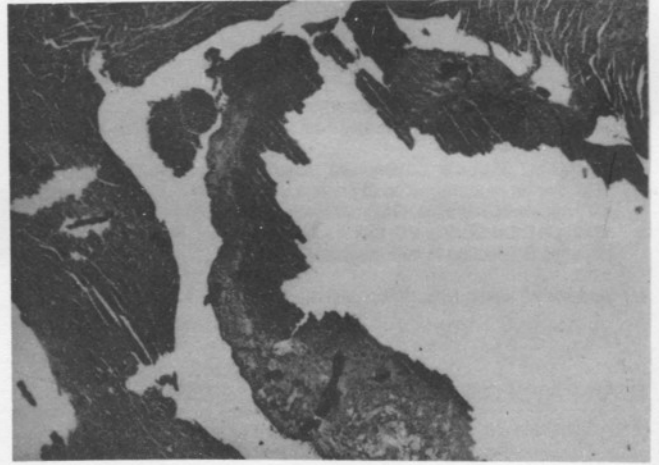


Resim 2: APG'd böbrekte pasif konjesyon (HE x 200).

ve rektal parasetamol (10-15 mg/kg/doz) uygulaması ile düşürüldü.

Kan kültürlerinde üreme olmadığı için APG'den 10 ve ANG'den 9 denek çalışma dışı bırakıldı. Rektal ısı ölçüleri için digital termometre (Omron Corp. MC-3B Tokyo/Japan) kullanıldı.

Bakteri enjeksiyonundan sonra periferik kan yayması takipleri ile septik bulguların belirlenmesinden sonra laboratuvar incelemeleri için kan örnekleri alındı ve seftriakson 100 mg/kg iki doza bölünerek intramusküler olarak başlandı. Günlük periferik yayma ve beyaz küre takipleriyle septik bulguların kaybolduğu gün belirlenerek deneklere anestezi altında sistemik formalin perfüzyonu uygulandı. Perfüzyon işlemi takiben karaciğer, böbrek ve akciğer dokularından açık biyopsi alındı. Hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Tüm organlar akut inflamasyon, konjesyon ve nekroz yönü ile; böbrek dokusu tabuli epitel değişikliği ve bağ dokusu artışı, karaciğer dokusu ise Kupffer hücre hiperplazisi, portal alanda inflamasyon, safra kanalikül proliferasyonu, kolestaz, portal alan genişlemesi, vakuoler ve granüler dejenerasyon açısından incelen-



Resim 3: ANG'de akciğerde nekroz ve inflamasyon (HE x 200).

di (4,6). Akut inflamasyon ve konjesyon; yok, hafif, belirgin, diğer parametreler ise var ya da yok şeklinde değerlendirildi. Dokulardan herhangi birinde akut inflamasyon, nekroz veya belirgin derecede konjesyondan en az birinin görülmesi halinde septik bulgu pozitif olarak kabul edildi. Karaciğer dokusunda portal alan inflamasyonu da septik bulgu olarak yorumlandı. Dokulardan herhangi birinde hafif konjesyon ya da diğer bulgulardan birinin görülmesi ise rejenerasyon bulgusu olarak yorumlandı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan deneklerin yaş ve vücut ağırlıkları yönüyle gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Toplam ateş süresi APG'de 13.1 ± 7.4 saat, ANG'de 4.8 ± 2.4 saat idi ($p<0.05$). APG'deki 21 denekten 4 tanesi (% 19.1), ANG'deki 20 denekten 5 tanesi (% 25.0) tedaviye cevap vermeyerek eksitus oldular ($p>0.05$). Histopatolojik incelemelerde elde edilen sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. APG'de en çok gözlenen bulgu; karaciğerde granüler dejenerasyon, pasif konjesyon (Resim 1) ve Kupffer hücre hiperplazisi; böbrekte pasif konjesyon (Resim 2), tubuli epitel değişikliği; akciğerlerde pasif konjesyon ve akut inflamasyon idi. ANG'de en çok gözlenen bulgular ise karaciğerde granüler dejenerasyon, pasif konjesyon ve portal alan inflamasyonu; böbrekte pasif konjesyon ve tubuli epitel değişikliği; akciğerde pasif konjesyon, akut inflamasyon ve nekroz (Resim 3) idi. Karaciğer, böbrek ve akciğer dokularının histopatolojik bulguları yönüyle gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Bu üç dokunun ortak değerlendirilmesi sonucu APG'de 7 (% 33.3), ANG'de 8 (% 40.0) denekte septik bulgu, her iki grupta da 15'er denekte rejenerasyon bulgusu tespit edildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Akut bakteriyel enfeksiyonlarda interlökin 1 ve tümör nekrozis faktörün (TNF) likefaksiyon ve abse formasyonuna neden oldukları (6) bilinmekte olup arashidonik asit metabolitlerinin doku hasarını artırdıkları yönünde bilgiler mevcuttur (9,12). Sepsiste görülen histopatolojik değişiklik-

TABLO 1: HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN GRUPLARA DAĞILIMI

Doku	Bulgu	APG		ANG		P
		(n)	(%)	(n)	(%)	
KA	Akut inflamasyon	2	9.5	2	10.0	> 0.05
	Konjesyon	6	28.6	7	35.0	> 0.05
	Nekroz	0	0.0	0	0.0	> 0.05
	PA inflamasyonu	4	19.1	5	25.0	> 0.05
CI	Veziküler dejener.	4	19.1	4	20.0	> 0.05
	Granüler dejener.	10	47.6	11	55.0	> 0.05
GER	Kolestaz	0	0.0	0	0.0	> 0.05
	SK proliferasyonu	2	9.5	2	10.0	> 0.05
	KH hiperplazisi	5	25.8	4	20.0	> 0.05
	PA genişlemesi	2	9.5	5	25.0	> 0.05
BÖB	Akut inflamasyon	0	0.0	0	0.0	> 0.05
	Konjesyon	11	52.4	14	70.0	> 0.05
REK	Nekroz	0	0.0	0	0.0	> 0.05
	Bağ dokusu artışı	4	19.1	5	25.0	> 0.05
AK	Tubuli epitel değ.	7	33.3	7	35.0	> 0.05
	Akut inflamasyon	6	28.6	4	20.0	> 0.05
CI	Konjesyon	12	57.1	14	70.0	> 0.05
	Nekroz	0	0.0	0	0.0	> 0.05

n: Denek sayısı, PA: Portal alan, SK: Safra kanalikül, KH: Kupffer hücre

lerin prostaglandinlerle ve siklooksijenaz inhibitörleri ile ilişkisini konu alan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Şen ve arkadaşları (2) bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazinin deneysel sepsiste koruyucu etkisini araştırdılar ve anlamlı bir etki bulamadılar. Kettelhut ve arkadaşları (13) ise siklooksijenaz inhibitörlerinin TNF toksisitesini azalttığını bildirdiler. Ateş patogeneğinde rol oynayan sitokinlerin ve araşidonik asit metabolitlerinin septik hasarı artırdıkları bilinmektedir (7,8). Araşidonik asit metabolitlerinin sentezinin inhibisyonu ile bu hasarın azaltılması beklenen bir durumdur. Ancak bizim sonuçlarımız siklooksijenaz enzim inhibisyonunun sepsise bağlı histopatolojik değişiklikler üzerine önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu sonuç ise muhtemelen antipiretik olarak kullandığımız parasetamolün sitokinlerin salınımına etkisiz olmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Ayala A, Kisala JM, Felt AJ et al. Does endotoxin tolerance prevent the release of inflammatory monokines (Interleukin-1, interleukin-6 or tumor necrosis factor) during sepsis? Arch Surg 1992; 127: 191-197.
2. Şen M, Karagöz F, Arıtaş Y et al. Protective effect of indomethacin in experimental gram negative bacteremia in dogs. Erciyes Tıp Dergisi 1988; 10: 377-384.
3. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Folk HC. Multiple system organ failure. Arch Surg 1980; 115: 136-140.
4. Caruana JA, Montes M, Camara DS et al. Functional and histopathologic changes in the fever during sepsis. Surg Gynec Obst 1982; 154: 653-656.
5. Tsao TCV, Tsai VH, Lan RS et al. Pulmonary manifestations of staphylococcus aureus septicemia. Chest 1992; 101: 574-576.
6. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1989.
7. Zamir O, Hasselgren PO, Kunkel SL et al. Evidence that tumor necrosis factor participates in the regulation of muscle proteolysis during sepsis. Arch Surg 1992; 127: 170-174.
8. Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG et al. Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and pulmonary inflammatory response. J Infect Dis 1989; 159: 189-194.
9. Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1364-1370.
10. Özgün Ü. Bakteriyel enfeksiyon hastalıklarında görülen ateşe yaklaşım. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Uzmanlık Tezi. Samsun, 1992.
11. Lebas F, Caudert P, Rouvier R et al. The rabbit, Husbandary, Health and Production. Rome, FAO Animal Production and Health Series No: 21, 1986: 149-175.
12. Stephens KE, Ishizaka A, Wu Z et al. Granulocyte depletion prevents tumor necrosis factor-mediated acute lung injury in guinea pig. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1300-1307.
13. Kettelhut IC, Fiers W, Goldberg AI. The toxic effects of tumor necrosis factor in vivo and their prevention by cyclooxygenase inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84 (12): 4273-7.