

Endotoksemik sıçan torasik aortasındaki damar yanıtları üzerine pentoksifilin'in etkileri

Effects of pentoxifylline administration on vascular response in thoracic aorta from endotoxaemic rats

Çınar G M Erol A

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir,Türkiye

Özet

Amaç: Endotoksin ve benzeri diğer bakteri ürünleri, mantar ve viruslar tarafından başlatılan olaylar dizisi olan septik şokta TNF- α ve NO başlıca rol oynayan medyatörlerdir. Çalışmada deneysel endotoksik şok modelinde, hücre içi gen transkripsiyonunu inhibe eden, fosfodiesteraz cAMP düzeyini artırarak TNF- α inhibitörü olan pentoksifilin'in sepsiste bozulmuş olan damar yanıtları üzerine olan etkileri araştırıldı.

Yöntem ve Gereç: Sıçanlarda endotoksik şok oluşturmak üzere 5 mg/kg LPS (E.coli, serotip 055:B5) intraperitoneal yolla verildi. LPS injeksiyonundan 1 saat sonra pentoksifilin (12.5 ve 25 mg/kg) intraperitoneal yolla uygulandı. LPS injeksiyonundan 18 saat sonra izole edilen torasik aort halkalarında kasılma (fenilefrin, KCl) ve gevşeme (asetilkolin ve sodyum nitroprussid) yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Sepsiste hem kasıcı yanıtların hem de endotel bağımlı, reseptör aracılı gevşeme yanıtlarının bozulduğunu göstermektedir. Sepsisteki damar yanıtlarındaki bu olumsuz değişikliklerde LPS'nin ve TNF- α gibi sitokinlerin neden olduğu iNOS indüksiyonu sonucu aşırı NO yapımının başlıca rol oynadığını göstermektedir. Pentoksifilin 12.5 mg/kg verilen sepsisli gruptaki bozulmuş fenilefrin kontraktıl yanıtlarını düzeltti ($p<0.05$). Sepsis grubunda azalmış olan asetilkolin yanıtları pentoksifilin (12.5, 25 mg/kg) verilmesiyle düzeldi ($p<0.05$). Direkt düz kas gevşetici ajan olan sodyum nitroprussid yanıtlarında gruplar arasında farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Pentoksifilin ile elde ettiğimiz sonuçlar, bu ajanın önemli bir mortalite nedeni olan septik şokun tedavisinde umut verici olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Endotoksemik şok, pentoksifilin, aorta, TNF- α , nitrik oksit.

Summary

Aim: Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and nitric oxide (NO) are important mediators playing key roles in septic shock, a situation which is triggered by endotoxin and other bacterial products. In this study we investigated the effects of a phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline on the impaired vascular responses in septic shock, since the agent is known to inhibit TNF- α gene expression by increasing intracellular cAMP levels.

Material and Methods: Rats were injected intraperitoneally with 5 mg/kg LPS (E.Coli, serotype 055:B5) to induce endotoxic shock. 1 hour after LPS administration pentoxifylline (12.5, 25 mg/kg) was given by the same route. Contractile responses to phenylephrine, potassium chloride-KCl) and relaxant responses to acetylcholine-ACh and sodium nitroprusside- SNP were studied in the thoracic aortas 18 hours after LPS injection.

Results: The contractile responses were decreased in septic shock as well as the endothelium-dependent, receptor-mediated vasorelaxant responses. These results show that excessive NO production via iNOS induction caused by LPS and cytokines such as TNF- α play a key role in the vascular responsiveness seen in septic shock. Pentoxifylline (12.5 mg/kg) reversed the contractile responses ($p < 0.05$) in the sepsis group, whereas it increased the ACh responses in both doses (12.5, 25 mg/kg) ($p < 0.05$), which were decreased in the endotoxaemic animals. No differences were found between the groups in terms of the responses to the direct smooth muscle relaxant, sodium nitroprussid.

Conclusion: These data obtained from the study consider that pentoxifylline administration might be a useful maneuver in the therapy of septic shock, which is a common cause of mortality.

Keywords: Endotoxaemic shock, pentoxifyllin, aorta, TNF- α , nitric oxide.

Giriş

En sık gram negatif enterik basillerin bakteremisi sonucu ortaya çıkan septik şok, yetersiz doku perfüzyonu, vasküler hasar ve dissemine intravasküler koagülasyon ile karakterize klinik bir tablodur (1). Hastanede yatan hastaların %1'inde görülen sepsis ve sekelleri (sepsis sendromu ve septik şok) antimikrobiyal tedavi ve tıbbi destek konusundaki ilerlemelere rağmen günümüzde hala yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Söz konusu mortalite oranı %60-90 arasındadır (2).

Sepsise neden olan inflamatuvar olaylar dizisinde başlatıcı faktör, gram negatif bakteri hücre duvarı komponenti olan endotoksin ile mantarlar, viruslar veya gram pozitif bakterilerden kaynaklanan belirli maddelerin dolaşıma geçmesidir. Dolaşıma geçen endotoksin, mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden çeşitli sitokin ve mediyatörlerin saliverilmesine neden olur. Sitokinler konaktaki inflamatuvar yanıtın süre ve şiddetini düzenleyen peptid yapısında moleküllerdir. Sepsisteki bu inflamatuvar yanıtta rol oynayan mediyatörler çeşitli yollarla birbirleriyle etkileşirler (3). Hayvan çalışmalarında dolaşımdaki endotoksinin tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökinler (İL 1, 6, 8), trombosit aktive eden faktör (PAF) ve tromboksan A₂ birçok mediyatör saliverilmesini stimüle ettiği gösterilmiştir (4, 5, 6, 7, 8). Endotoksin ve bu mediyatörler, makrofaj, nötrofil, vasküler endotel ve vasküler düz kas hücrelerini kapsayan birçok hücre tipinde indüklenebilir nitrik oksit sentaz'ın (iNOS) ekspresyonunu indüklemektedir (9). Bu indüksiyon aşırı nitrik oksit (NO) yapımına neden olur. (10). Bu da endotoksemik şokta vasküler hiporeaktivite ve hipotansiyona neden olur (11). Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) septik şokta önemli mediyatörlerden biridir ve endotoksemide plazma konsantrasyonlarının yükseldiği gösterilmiştir (12, 13). TNF- α deneysel olarak tek başına veya düşük doz endotoksinle birlikte verildiğinde hipotansiyon, periferik

vazodilatasyon gibi septik şokla ilgili bazı kardiyovasküler belirtileri ve organ hasarı gibi benzer bulguları oluşturmaktadır (14). Bu moleküllerin salınmasının inhibe edilmesi deney hayvanlarında endotoksin ve bakterinin etkilerinin önlenmesine neden olduğu da gösterilmiştir (15).

Sitokinlerin sentez ve saliverilmesini inhibe etmeye yönelik ajanlar arasında fosfodiesteraz inhibitörleri yer almaktadır. Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin (PTX) hücre içi cAMP düzeyini artırarak TNF- α gen transkripsiyonunu inhibe etmektedir (16). Monosit ve makrofajlarda PTX'in yaptığı TNF- α supresyonu hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel mekanizmaları kapsamaktadır (17). PTX, TNF- α 'nın indüklediği nötrofil aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca antitrombotik aktivitesi vardır ve endotel hücresin prostasiklin sentezini indükler. Bu iki özelliğin endotoksinin neden olduğu düşük akım durumlarında doku perfüzyonunu sağlaması beklenmektedir (18). Organ hasarı ve sağkalım ile ilgili çalışmalarda elde edilen sonuçlar söz konusu bileşiğin septik şokta kullanımının ümit verici olduğu yönündedir (19, 20).

Bu çalışmada, PTX'in endotoksemik şokta gözlenen vasküler hiporeaktivite üzerinde etkili bir tedavi olup olamayacağı in vitro organ banyosunda yapılan deneylerle araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deney hayvanı ve çevre koşulları

Üniversitemiz Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan izin alınarak çalışmamız gerçekleştirilmiştir (2008-79). Çalışmamızda, Tıp Fakültesi Hayvan Bakım Merkezi'nden sağlanan 200-250 g ağırlığında erkek albino sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar $21 \pm 3^\circ$ C oda ısısında 12/12 gece-gündüz periyodunda kalacak şekilde gruplar halinde kafeslere yerleştirildi. Miktarı sınırlanmaksızın sıçan yemi ve çeşme suyu verildi.

Çalışma grupları

1) Kontrol grubu: İntraperitoneal serum fizyolojik uygulandı. Uygulamadan 18 saat sonra izole edilen torasik aort halkalarına kasıcı [fenilefrin (0.003-30 µM) KCl (120 mM)] ve gevşetici ajanlar [asetilkolin (0.003-30 µM) ve sodyum nitroprussid (0.001-3 µM)] uygulanarak doz-yanıt eğrileri elde edildi.

Tüm çalışma gruplarına yukarıdaki deney protokolu uygulanmıştır.

2) İlaç uygulanan kontrol grubu: Kontrol grubuna serum fizyolojik enjeksiyonundan 1 saat sonra iki farklı dozda, pentoksifilin (12.5, 25 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı.

3) Sepsis grubu: 5 mg/kg lipopolisakkarid (LPS) steril serum fizyolojik içinde çözündürülerek intraperitoneal tek doz uygulandı.

4) İlaç uygulanan sepsis grubu: Sepsis grubuna LPS uygulanmasından 1 saat sonra iki farklı dozda pentoksifilin (12.5, 25 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı.

Preparatın Hazırlanması:

LPS enjeksiyonundan 18 saat sonra sıçanların torasik aortları derin eter anestezisi altında çıkarılarak 4°C Krebs Henseleit solüsyonu içine kondu. Endoteli hasarlamadan yağ ve destek dokulardan temizlendi ve 3-4 mm'lik halkalara bölündü. Bazı halkalarda damar lümeni içine yerleştirilen penset ile düz kasın bütünlüğü korunarak endotel mekanik olarak hasarlandı. 37°C'de Krebs Henseleit solüsyonu (mM: NaCl, 118.1; KCl, 4.7; MgSO₄, 1.2; KH₂PO₄, 1.2; CaCl₂, 2.5; NaHCO₃, 25; glukoz, 11.1; % 95 O₂-% 5 CO₂ karışımı ile gazlandırıldığında pH:7.4) içeren 30 ml'lik organ banyolarına bir tane endotelli bir tane endotelsiz olmak üzere iki preparat 2 g istirahat gerilimi altında horizontal olarak asıldı. 60-90 dakikalık dinlenme dönemi sırasında preparatlar 15 dk aralarla yıkandı. Dinlenme döneminden sonra çeşitli ajanlarla oluşturulan gerilim değişiklikleri izometrik güç iletilicisi ile (MAY-COM-FDT 10-A COMMAT İletişim Ltd., Ankara, Türkiye) 8 kanallı amplifikatör ve dijital çevirici kart aracılığı ile (TDA 94, COMMAT İletişim Ltd., Ankara, Türkiye) bilgisayara kaydedildi ve bir software programı (Polywin 95 ver. 1.0 COMMAT İletişim Ltd., Ankara, Türkiye) kullanılarak analizi yapıldı.

İlaçlar:

Çalışmada kullanılan lipopolisakkarid (E.coli serotip 055:B5), pentoksifilin, asetilkolin, fenilefrin, potasyum klorür ve sodyum nitroprussid "Sigma Chemical"dan temin edilmiştir. İntraperitoneal yolla uygulanan ilaçlar serum fizyolojik içinde çözündürülmüştür.

İstatistiksel yöntem:

Sonuçlar ortalama±standart hata olarak verildi. Kümülatif doz-yanıt eğrilerinin analizi tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi (ANOVA for repeated measures) kullanılarak yapıldı. Tek doz KCl depolarizasyonu, fenilefrinin pD₂ ve E_{max} değerleri ve asetilkolin ile sodyum nitroprussidin pD₂ değerleri arasındaki fark 'student's t testi ile değerlendirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sepsisli grupta endotelsiz preparatlarda fenilefrin kontraktıl yanıtı ve pD₂ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (p<0.05). Sepsisli grupta endotelli ve endotelsiz preparatların fenilefrin yanıtları arasında fark bulunmadı. Kontrol grubunun endotelsiz preparatlarının fenilefrin yanıtları endotelli preparatlardan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). Endotelli preparatlarda ortalama pD₂ değeri endotelsiz preparatlarda anlamlı olarak azaldı (p<0.05) (Şekil 1A-1B) (Tablo 1).

Pentoksifilin 12.5 mg/kg dozunda ilaç uygulanan grup, sepsisli grupla karşılaştırıldığında fenilefrin yanıtları endotelsiz preparatlarda anlamlı olarak düzelerken, 25 mg/kg dozunda ilaç uygulanan grupta anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 1). Her iki ilaç grubundaki pD₂ değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 1A-1B) (Tablo 1).

Tek doz KCl (120 mM) depolarizasyonu ile elde edilen kontraktıl yanıtlar sepsisli grupta hem endotelli hem de endotelsiz preparatlarda kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldı (p<0.05). Sepsisli gruplara uygulanan pentoksifilin 12.5 ve 25 mg/kg dozlarında azalmış olan KCl yanıtını endotelsiz ve endotelli preparatlarda düzeltti (p<0.05) (Şekil 2A-2B).

Tablo 1. Tüm gruplardan fenilefrine karşı elde edilen maksimum kasılma (mg) ve pD_2 ($-\log EC_{50}$) değerleri.

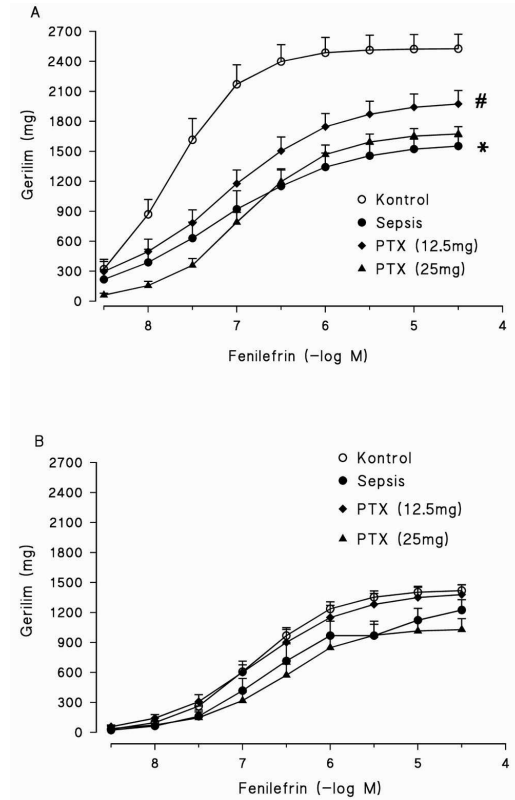
GRUPLAR	ENDOTELSİZ		ENDOTELLİ	
	Maksimum kasılma	pD_2	Maksimum kasılma	pD_2
Kontrol	2529.11+144.01**	7.76+0.11**	1427.35+57.3	6.88+0.08
Sepsis	1578.65+91.14*	7.20+0.24*	1292.05+102.75	6.64+0.15
Sepsis+PTX (12.5mg)	2012.09+141.75#	7.33+0.17	1401.91+99.08	6.83+0.13
Sepsis+PTX (25mg)	1688.19+72.35	6.95+0.09	1040.68+111.64*	6.68+0.13

Veriler ortalama+standart hata olarak verilmiştir. PTX: Pentoksifilin.

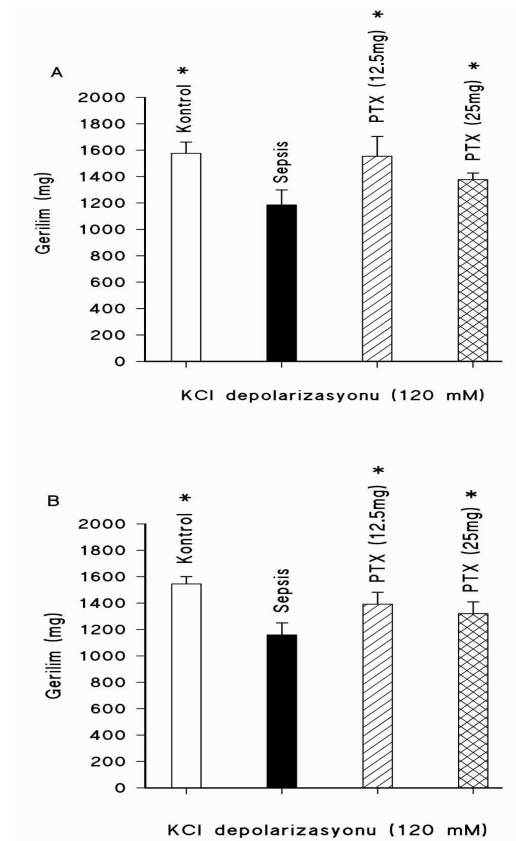
* $p < 0.05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

$p < 0.05$, sepsisli grup ile karşılaştırıldığında,

** $p < 0.05$, endotelli preparatlar ile karşılaştırıldığında.



Şekil 1. Pentoksifilin tedavisi alan sepsisli grupların A) endotelsiz B) endotelli aort preparatlarında fenilefrin doz-yanıt eğrileri. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. * $p < 0.05$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, # $p < 0.05$, sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.



Şekil 2. Pentoksifilin tedavisi alan sepsisli grupların A) endotelsiz B) endotelli aort preparatlarında tek doz KCl (120 mM) depolarizasyonu. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. * $p < 0.05$, sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.

Tablo 2. Tüm gruplardan asetilkolin ve sodyum nitroprussid karşı elde edilen maksimum gevşeme (%) ve pD₂ (-log EC₅₀) değerleri.

GRUPLAR	ASETİLKOLİN		SODYUM NİTROPRUSSİD	
	Maksimum gevşeme	pD ₂	Maksimum gevşeme	pD ₂
Kontrol	84.63±2.79	7.68±0.24	96.59±1.20	8.25±0.11
Sepsis	50.63±4.33*	7.25±0.28	94.37±2.12	7.85±0.34
Sepsis+PTX(12.5mg)	72.4±5.31#	6.95±0.12	89.48±3.85	8.52±0.10
Sepsis+PTX(25mg)	84.51±3.72#	6.95±0.66	90.49±3.52	8.84±0.26

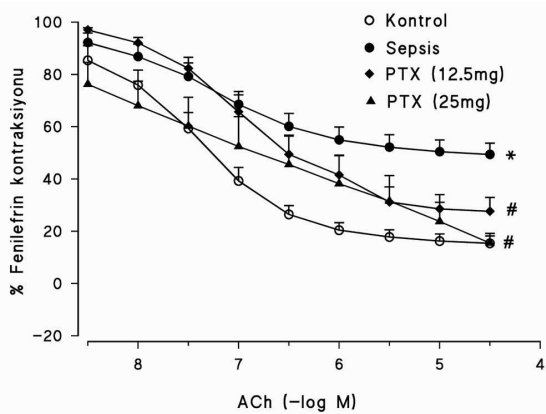
Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. PTX: Pentoksifilin.

* p<0.05, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

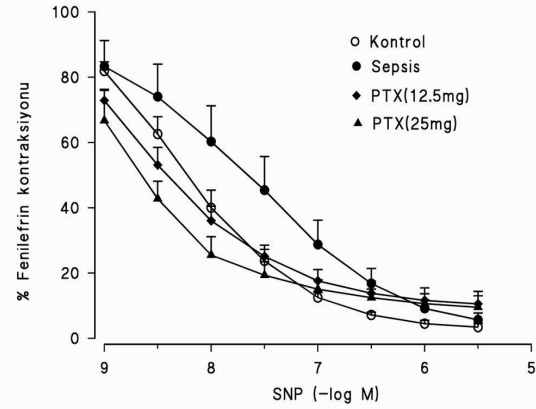
p<0.05, sepsisli grup ile karşılaştırıldığında

Sepsis grubu kontrolle karşılaştırıldığında asetilkolin gevşeme yanıtlarının azaldığı görüldü (p<0.05). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sepsisli grupta pD₂ değerinde anlamlı bir fark olmadı (p<0.05) (Şekil 3) (Tablo 2). Sodyum nitroprussid yanıtlarında kontrol ve sepsis grupları arasında fark gözlenmedi (Şekil 4) (Tablo 2).

Pentoksifilin verilen sepsisli gruplarda 12,5 ve 25mg/kg alanlarda azalmış olan asetilkolin yanıtları düzeldi (p<0.05) (Şekil 3); ancak, pD₂ değerlerinde farklılık gözlenmedi (Tablo 2). Pentoksifilin verilen sepsisli gruplar kontrolle ve sepsisli grupla karşılaştırıldığında sodyum nitroprussid gevşeme yanıtlarında ve pD₂ değerlerinde farklılık gözlenmedi (Şekil 4) (Tablo 2).



Şekil 3. Pentoksifilin tedavisi alan sepsis gruplarında fenilefrin (10⁻⁶ M) ile prekontrakte edilmiş endotelli preparatlarda asetilkolin doz-yanıt eğrileri. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. *p<0.05, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, #p<0.05, sepsis grubu ile karşılaştırıldığında.



Şekil 4. Pentoksifilin tedavisi alan sepsis gruplarında fenilefrin (10⁻⁶ M) ile prekontrakte edilmiş endotelli preparatlarda sodyum nitroprussid doz-yanıt eğrileri. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Tartışma

Septik şokta vazokonstriktör ajanlara karşı yanıt azlığı ve hipotansiyon septik şokun bulgularını oluşturmaktadır. Hipotansiyon nedeniyle doku perfüzyonunun azalması organ hasarına yol açmakta ve giderek ölümlü sonuçlanmaktadır (21).

Septik şokta, endotoksin ve sitokinler, endotel hücrelerinde, damar düz kas hücrelerinde ve başka hücre ve dokularda (makrofajlar, fibroblastlar, hepatositler, Kupffer hücreleri, keratinositler ve megakaryositler, akciğer, dalak, kalp, böbrek) aşırı miktarda NO üreten iNOS indüksiyonu yapmaktadırlar. iNOS kalsiyumdan bağımsız NOS'un izoformudur (22, 23, 24, 25). Bu indüksiyon sonucunda vazokonstriktörlerin etkisini aşacak derecede vazodilatasyon ve endotel hasarı

oluşur (26, 27). Oluşan endotel hasarı ise endotel bağımlı asetilkolin gevşemelerinin bozulmasına yol açmaktadır (28). Çalışmamızda da sepsisli hayvanlardan izole edilen torasik aort halkalarında fenilefrin ve KCl kasılma yanıtlarında, ayrıca asetilkolin ile elde edilen endotel bağımlı gevşeme yanıtlarında azalma gözlenmiştir. Sodyum nitroprussid ile oluşan gevşeme yanıtlarında ise değişiklik gözlenmemiştir. Benzer sonuçlar çeşitli araştırmacılar da tarafından gösterilmiştir (28, 29, 30).

Fenilefrin, α_1 -reseptör agonistidir. Ca^{+2} kanalları yoluyla hücre dışı kalsiyum girişini aktive eder ve bir inozitol-1,4,5-trifosfat (IP_3)-duyarlı mekanizma ile sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salıverilmesini uyarır (31). Kontrol grubunda endotelli preparatlarda fenilefrin yanıtlarının, endotelsiz preparatlardaki yanıtlardan daha düşük oluşu, NO'nin fizyolojik koşullarda endoteli hasarlanmamış olan damarları vazodilatasyon durumunda tutarak karşı düzenleyici rol oynamasıyla açıklanabilir. Sepsisli grupta endotelli ve endotelsiz preparatların fenilefrin yanıtları arasında fark bulunmadı. Sepsiste meydana gelen endotel harabiyeti NO'in endotelli preparatlardaki karşı düzenleyici rolünün bozulduğunu göstermektedir (11, 26).

Damar düz kasının K^+ depolarizasyonu ile oluşan kontraktıl yanıtı, sarkolemma membranı üzerinde uzanan voltaj-bağımlı Ca^{+2} kanallarının açılmasına bağlıdır. Kanal açılması ile hücre içine Ca^{+2} girişi olur, bu da kontraktıl proteinleri aktive eder (32). Kalsiyum girişi, IP_3 'e duyarlı olmayan bir mekanizma ile sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyumun salıverilmesini tetikler (kalsiyum ile indüklenen kalsiyum salıverilmesi) (33, 34). Sepsisli grupta KCl yanıtlarının kontrol grubuna göre azalmış olması, septik şokta kalsiyum mobilizasyonunda bazal değişimler veya damar düz kasının kontraktıl aparatında yaygın bir defektin olduğunu düşündürmektedir ve bu yorum daha önce yayınlanmış çalışmalarla da desteklenmektedir (28).

Asetilkolin indirekt etki ile vazodilatasyon oluşturmaktadır. Muskarinik reseptöre bağlanarak cNOS tarafından sentezlenen NO'in salıverilmesine neden olur. Hızla damar düz kas hücrelerine geçen NO, guanilat siklazı aktive ederek cGMP'yi artırır ve gevşeme oluşur. Endotoksinin endotelde NO biyosentezine olan direkt inhibitör etkisi ve oluşturduğu endotel zedelenmesi, sepsis grubunda gözlenen asetilkolinin endotel bağımlı gevşeme yanıtındaki azalmayı açıklayabilmektedir (11, 26, 28). SNP direkt etkili bir düz kas gevşeticidir. Dokuda katalizlenen bir indirgenme reaksiyonu ile NO açığa çıkarır. Oluşan NO

direkt olarak damar düz kas guanilat siklazın sitozolik fraksiyonunu aktive eder, sonuçta endojen vazodilatör cGMP'de intraselüler artış yapar ve vazodilatasyon ortaya çıkar (32). Sepsisli gruptaki SNP yanıtlarının kontrolden farklı bulunmaması, septik şokta NO ile oluşan guanilat siklaz etkileşiminin ve sonuçta damar düz kasında cGMP bağımlı mekanizmaların bozulmadığını göstermektedir. Endotelin nitrik oksid salıverilmesini tetikleyen asetilkolin yanıtı azalırken kendisi NO açığa çıkararak SNP yanıtının bozulmaması sepsisteki endotel disfonksiyonunun daha çok endotelden NO salıverilmesi düzeyinde olduğunu düşündürmektedir (32).

Pentoksifilin 12.5 mg/kg verilen sepsisli grupta fenilefrin kontraktıl yanıtlarında anlamlı düzelme oldu. Bu dozda TNF- α 'nın oluşturduğu endotel zedelenmesini ve iNOS indüksiyonu ile aşırı NO yapımını engellemeye yeterli olduğunu düşünülebilir. Kontrol gruplarına verilen pentoksifilin iki dozda da kontraktıl yanıtları etkilemediği gözlenmiştir.

12.5 ve 25 mg/kg pentoksifilin verilen sepsisli gruplarda asetilkolin yanıtlarının düzeldiği gözlemlendi. Bu bulgularımızın daha önce yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlarla tutarlı olduğu görülmektedir. Kontrol grubuna verilen pentoksifilin iki dozda da yanıtları etkilemedi.

SNP yanıtları sepsis ve kontrol grubu arasında anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Pentoksifilin verilen kontrol grubu ve sepsisli grupta tüm dozlarda yanıtları bozmadı. Bu durum damar düz kası üzerinde pentoksifilin zarar verici etkisi olmadığını göstermektedir.

Sepsis sendromunda yer alan başlıca patolojik olayları anlamamıza rağmen yardımcı tedaviler henüz bu öldürücü hastalığın seyrini değiştirememiştir. Şu anda in vitro ve in vivo hayvan deneylerinde çeşitli tedavi stratejileri geliştirilmektedir.

Bu çalışmada, fosfodiesteraz inhibisyonu sonucu hücre içi cAMP'yi arttıran, böylece TNF- α gen transkripsiyonunu inhibe eden pentoksifilin kullanılarak, sıçan endotoksemik şok modelinde aşırı nitrik oksit salıvermesine bağlı gelişen bozulmuş damar yanıtları üzerine bu ilaçların tedavi edici etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, septik şokta hem kasıcı ajanlara, hem de endotel bağımlı gevşetici ajanlara karşı yanıt azlığı görülmektedir. Pentoksifilin, sıçan endotoksemik şok modelinde torasik aortada çeşitli agonistlere karşı gelişen hem reseptör aracılı kasılma, hem de endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını düzeltmektedir. Septik şokta gelişen hemodinamik parametrelerdeki bozulmaları düzeltilir, bu nedenle tedavide umut verici bir seçenek olarak araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(3): 485-501.
2. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 171:989-993.
3. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-469.
4. Johnston RB. Monocytes and macrophages. *N Engl J Med* 1988; 318: 747–752.
5. Boughton-Smith NJ, Hutchesson I and Whittle BJR. Relationship between PAF-acether and thromboxane A₂ biosynthesis in endotoxin-induced intestinal damage in the rat. *Prostaglandins* 1989; 38: 319–331.
6. Beasley D. Interleukin-1 and endotoxin activate soluble guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1990; 259: 38–44.
7. Tabor DR, Burchett SK and Jacobs RF. Enhanced production of monokines by canine alveolar macrophages in response to endotoxin-induced shock. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 187: 408–415.
8. Tracey KJ, Vlassara H and Cerami A. Cachectin/tumour necrosis factor. *Lancet* 1989; 1: 1122–1126.
9. Nathan C. Nitric oxide is a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051–3064.
10. Moncada S and Higgs EA. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 2002–2012.
11. Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I et al. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990; 259: H1038–H1043.
12. Michie HR, Manogue KR, Springs DR et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318:481-486.
13. Klosterhafen B, Horstmenn-Jungemann K, Vogel P et al. Time course of various inflammatory mediators during recurrent endotoxaemia. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 2103-2109.
14. Billiau A, Vandekerchove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 559-573.
15. Giroir BP. Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993; 21 (5): 780-789.
16. Doherty GM, Jensen JC, Alexander R et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991; 110: 192-198.
17. Bernard C, Barnier P, Merval R et al. Pentoxifylline selectivity inhibits tumor necrosis factor synthesis in the arterial wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(Suppl. 2): S30-33.
18. Lerner MR, Kalla AK, Wilson MF et al. Pentoxifylline interferes with potential sources of free radical generation during endotoxemia. *Advanc Exp Med Biol* 1994; 366: 450-451.
19. Harada H, Ishizaka A, Yonemaru M. The effects of aminophylline and pentoxifylline on multiple organ damage after *Escherichia coli* sepsis. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140: 974-980.
20. Van Leenen D, van der Poll T, Levi M. Pentoxifylline attenuates neutrophil activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Immunol* 1993; 151: 2318-2325.
21. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(3) :485-501.
22. Sodha NR, Clements RT, Sellke FW. Vascular changes after cardiac surgery: role of NOS, COX, kinases, and growth factors. *Front Biosci* 2009; 14: 689-98.

23. Chatterjee A, Black SM, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol* 2008; 49(4-6): 134-40.
24. Pinto VL, Brunini TM, Ferraz MR, Okinga A, Mendes-Ribeiro AC. Depression and cardiovascular disease: role of nitric oxid. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008; 6(2): 142-9.
25. Moncada S, Higgs EA. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 2002-2012.
26. Reidy MA, Schwart SM. Endothelial injury and regeneration. Endotoxin: A nondenuding injury to aortic endothelium. *Lab Invest* 1983; 48 (1): 25-34.
- 27- Kao SJ, Wang D, Hsieh NK, Hsu YH. Nitric oxide in the cardiovascular and pulmonary circulation--a brief review of literatures and historical landmarks. *Chin J Physiol* 2007; 50(2): 43-50.
27. Umans JG, Wylam ME, Samsel RW et al. Effects of endotoxin in vivo on endothelial and smooth muscle function in rabbit and rat aorta. *Am Rev Res Dis* 1993; 148: 1638-1645.
- 29- Wu CC, Chen SJ, Szabo C et al. Aminoguanidin attenuates the delayed circulatory failure and improves survival in rodents models of endotoxic shock. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1666-1672.
- 30- Wakabayashi I, Hatake K, Kakishita H. Diminution of contractile response of the aorta from endotoxin injected rats. *Eur J Pharmacol* 1987; 141: 117-122.
- 31- Bigaud M, Julou-Schaeffer G, Parrat JR, Stoclet JC. Endotoxin-induced impairment of vascular smooth muscle contractions elicited by different mechanisms. *Eur J Pharmacol* 1990; 190: 185-192.
- 32- Parker JL, Adams HR. selective inhibition of endothelium –dependent vasodilator capacity by *Escherichia coli* endotoxemia. *Circ Res* 1993; 72: 539-551.
- 33- Berridge MJ, Irvine RV. Inositol phosphates and cell signalling. *Nature* 1989; 341: 197-202.
- 34- Solmyo AP, Himpens B. Cell calcium and its regulation in smooth muscle. *FASEB J* 1989; 3: 2266-2276.