

**KÖPEKLERDE DENEYSEL GRAM - NEGATİF SEPSİSTE  
PROSTAGLANDİN SENTEZİ İNHİBİSYONUN ETKİSİ\***

**Dr. Metin ŞEN\*\***

**Ö Z E T :**

Bu çalışmada intravenöz canlı *Pseudomonas aeruginosa* enjeksiyonu ile (0.5 ml/kg) oluşturulan gram - negatif sepsiste; santral venöz basınç, portal venöz basınç, hematokrit ve arteriel kan gazları tayinleri, lökosit ve trombosit sayımları, başlangıç ve sepsis oluşturulmasını takiben 10, 30, 60, 90 ve 120 nci dakikalarda yapıldı. Sepsis oluşturulmasını takiben santral venöz basınç, arteriel kan pH sı lökosit ve trombosit sayısında azalma, portal venöz basınç ve he hematokrit seviyesinde artış gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Hem deney hem de tedavi grubunda metabolik asidoz gelişti. Gram - negatif sepsis, akciğerde patolojik değişikliklerin gelişmesine sebep oldu ( $p < 0.05$ ). Sepsis oluşturulmadan 30 dakika önce intravenöz indomethacin (10 mg/kg) ön tedavisi ile prostaglandin sentezi inhibisyonun, bu değişikliklere etkisi araştırıldı.

Sonuçlar literatür verileri ile kıyaslandı. *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşturulan gram - negatif sepsiste indomethacin ön tedavisinin olumlu etkilerinin olduğu ancak bunun istatistikî öneminin olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ).

**S U M M A R Y :**

**THE EFFECT OF PROSTAGLANDIN SYNTHESIS  
INHIBITION IN EXPERIMENTAL GRAM - NEGATIVE  
SEPSIS IN DOGS\***

In this study central venous pressure, portal venous pressure, haematocrit, arterial blood gases, leukocyte and thrombocyte levels were measured initially and 10, 30, 60, 90 and 120 th minutes

(\*) Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Biriminde yapılmıştır.

(\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

after gram - negative sepsis induced with intravenous injection of alive *Pseudomonas aeruginosa* (0.5 mlt/kg). A decrease in central venous pressure, arterial blood pH, leukocyte and thrombocyte levels and increase in portal venous pressure and haematocrit levels were observed after induction of sepsis ( $p < 0.05$ ). Metabolic acidosis had developed both in experimental and treatment groups. Gram - negative sepsis resulted in pathologic changes in the lungs ( $p < 0.05$ ). The effects of prostaglandin synthesis inhibition by intravenous indomethacin (10 mg/kg) pretreatment 30 minutes before sepsis, was investigated.

Results were compared to those of the literature. It is seen that, indomethacin pretreatment had favourable effects on gram - negative sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa*, but is not significant ( $p > 0.05$ ).

Endotoksik şok fizyopatolojisi oldukça karmaşık ve halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamış bir konudur. Deney hayvanlarında endotoksinin intravenöz olarak verilmesinden sonra vasküler rezistansda artış daha sonra doku harabiyeti meydana gelmesinden, kapiller seviyede mekanik blokaj, (21) lökosit sekestrasyonu ve lökosit lizozomal enzimlerinin salınımı, (5) humoral bazı faktörlerin salınımı (14) ve yaygın damar içi pıhtılaşma (12, 13, 16) gibi birçok faktör veya bu faktörlerin bir veya birkaçının birlikte olması sorumlu tutulmaktadır. Bu mekanizmaların gelişmesinde de kininler, serotonin, histamin ve prostaglandinler gibi bazı vazoaaktif maddelerin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir.

Son yıllarda septik şok fizyopatolojisinde prostaglandinlerin önemine deyinene çok sayıda araştırma vardır (8, 20). Aspirin, indomethacin gibi non - steroidal antiinflamatuar ajanların prostaglandin sentezini inhibe ettiklerinin tesbiti, birçok biyolojik olayda prostaglandinlerin rolünü araştırmayı kolaylaştırmıştır. İntravenöz endotoksin verilmesini takiben ratlarda (5), köpeklerde (1), buzağılarda (2) ve kedilerde (4) plazma prostaglandin seviyesinin arttığı, benzer sonuçların canlı bakterilerin intravenöz enjeksiyonundan sonra da görüldüğü bildirilmektedir. Buna ilave olarak, prostaglandin sentezi inhibitörleri ile ön tedavisi yapıldıktan sonra endotoksin veya yaşayan bakteri enjeksiyonu yapılan

deney hayvanlarında, yaşamın uzadığı rapor edilmektedir (5, 10). Bu bilgilerin ışığı altında, çalışmamızda köpeklerde *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşturulan gramnegatif sepsiste oluşan patolojik değişikliklere, indomethacin ile prostaglandin sentezi inhibisyonunun etkisini araştırmayı planladık. Daha önceleri yapılan sepsis çalışmalarının çoğunda *E. coli* kullanılmıştır. Ancak, günümüzde gram - negatif sepsiste *Pseudomonas aeruginosa*'nın giderek önem kazanması gözönüne alınarak, çalışmamızda bu bakteriyi seçtik.

#### MATERYAL ve METOD :

Çalışmamızda ağırlıkları 6 - 24 kg (ortalama 12 kg) arasında değişen, her iki cinsden toplam 18 köpek kullanılmıştır. 60 gün standart diyetle beslenen köpekler çalışma öncesi 18 saat süreyle aç bırakılmışlardır. Sodium thiopental (25 mg/kg) intravenöz ve lerek anestezi sağlanmış ve köpekler entübe edilerek spontan olarak oda havasını solumaları sağlanmıştır. Deney sırasında gerek tikçe 3 - 5 mg/kg intravenöz sodium thiopental ilave edilmiştir. Daha sonra her köpeğe aşağıdaki cerrahi işlemler yapılmıştır :

1. Femoral ven bulunarak kateterize edildi. Sağ atriuma kadar sokulan bu kateter santral venöz basınç ölçülmesi, hematokrit, lökosit ve trombosit tayinleri için kan numunesi alınması, indomethacin ve *Pseudomonas aeruginosa* verilmesi, anestetik madde verilmesi ve deney süresince mayii verilmesi amacıyla kullanılmıştır.

2. Femoral arter kateterize edildi. Bu kateter arteriel kan gazı tayinleri için kan numunesi alınımında kullanıldı.

3. Orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Splenik ven bulunarak kateterize edildi. Bu kateter portal venöz basınç ölçülmesi amacıyla kullanıldı.

Her grupta 6 köpek olmak üzere, 3 grupta çalışma yapıldı. Her bir köpekte bazal, 10, 30, 60, 90 ve 120 nci dakikalarda ölçümler yapıldı ve 60 ve 120 nci dakikalarda akciğer biopsisi alındı.

GRUP — 1 (6 köpek = kontrol grubu) : Bu gruptaki köpek- lere yukarıda sayılan cerrahi işlemler yapıldıktan sonra bazal pa-

rametre ölçümleri yapıldı. Daha sonra 0.5 mlt/kg. olacak şekilde, oda ısısında, % 0.9 NaCl bir defada ve 15 saniye sürede femoral ven yoluyla enjekte edildi. Daha sonra 10, 30, 60, 90 ve 120 nci dakikalarda ölçümler tekrarlandı 60 ve 120 nci dakikalarda akciğer biopsileri alındı.

**GRUP — 2** (6 köpek = deney grubu) : Grup - 1 deki gibi aynı zamanlarda aynı ölçümlerin yapıldığı bu grup köpeklerde tek fark; bazal ölçümler yapıldıktan sonra grup - 1 de verilen NaCl yerine bu bu grupta, 1 mlt sinde  $10^{11}$  canlı *Pseudomonas aeruginosa* bulunan solusyondan 0.5 mlt/kg. verilmesiydi. *Pseudomonas aeruginosa* köpeğe verilmeden önce 2 saat oda ısısında tutuldu.

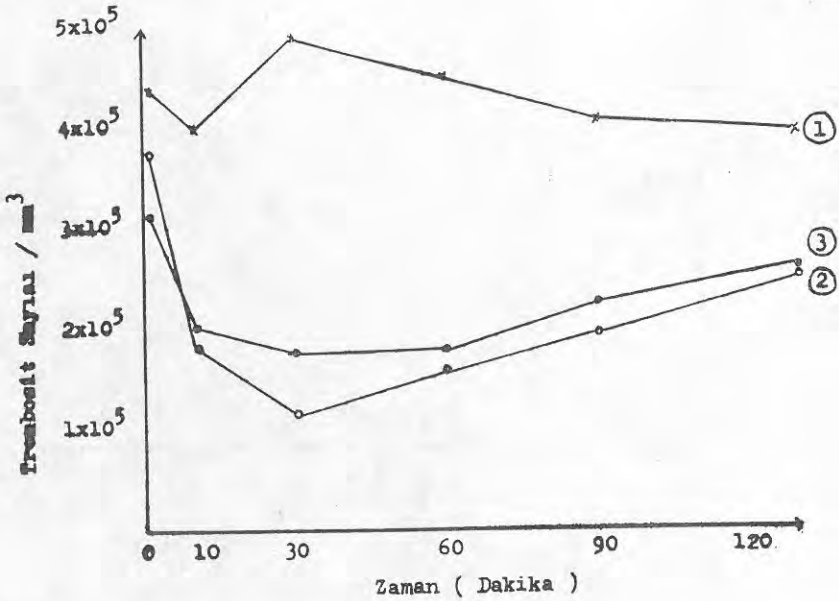
**GRUP — 3** (6 köpek = tedavi grubu) : Bu gruptaki köpeklerle indomethacin 10 mg/kg intravenöz tedavisi uygulandıktan sonra 30 dakika beklenilmiş ve daha sonra grup - 2 deki ölçümler yapılmıştır. Indomethacin (100 mg), % 0.9 luk NaCl içinde, anhydrous sodium carbonat (37.5 mg) ilave edilerek, deneyin yapılacağı günün sabahı hazırlanmıştır.

Deney süresince köpeklere femoral ven yoluyla 8 mlt/saat/kg gidecek şekilde % 0.9 NaCl verildi. Sepsis oluşturmak için kullanılan *Pseudomonas aeruginosa* Üniversitemiz Mikrobiyoloji Anabilim Dalında hazırlanmıştır. Arteriel kan gazı örnekleri Üniversitemiz Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalında, AVL kan gaz analizere çalışıldı. Akciğer biopsileri sırasıyla bir sağ bir sol akciğerden alınmış ve biopsiler % 10 tamponlanmış formol solusyonunda daha sonraki incelemeler için saklanmıştır. Her bir biopsi örneği; atelektazi, vasküler konjesyon, polimorf çekirdekli lökosit infiltrasyonu, hemoraji ve ödem olmak üzere 5 kriter yönünden değerlendirilmiştir. Her bir biopsi örneği 0, 1, 2 ve 3 olmak üzere dört derecede değerlendirildi (0 = patoloji yok, 3 = maksimal patoloji). Sonuçta elde edilen değerlerin ortalaması alınarak «Patolojik İndeks» bulundu. Biopsiler Üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında patoloğun etkilenmesi için biopsi örnekleri geliş güzel numaralandırılmıştır.

## **B U L G U L A R :**

**1. Trombosit sayısındaki değişiklikler :** Sepsis oluşturulmasını takiben trombosit sayısında süratli bir azalma gözlemlendi. Sepsisi

takiben 30 uncu dakikaya kadar devam eden bu düşüş daha sonra normal değerlere doğru yükseldi, ancak deney süresince hiçbir zaman normale dönmedi (Tablo - 1). İndomethacin ön tedavisinin



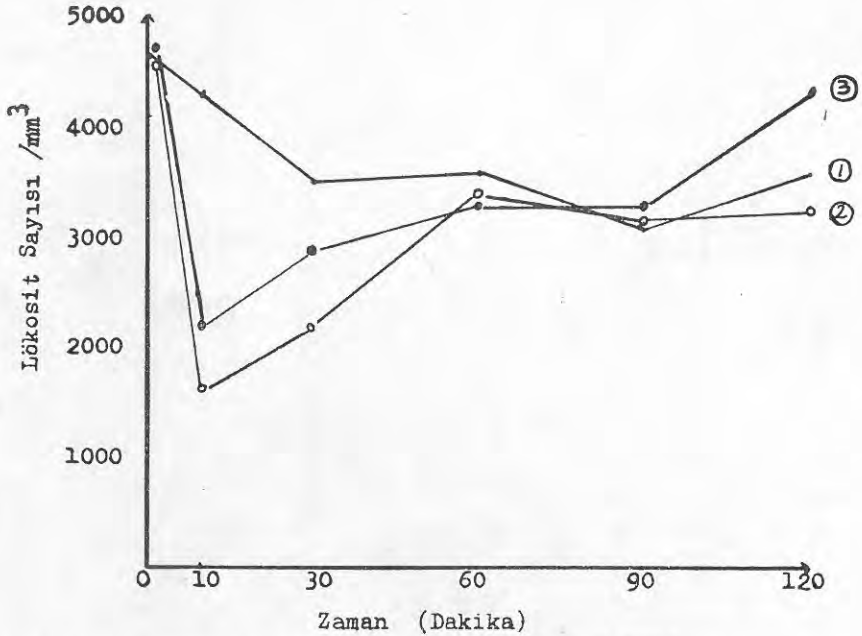
Tablo : 1 Her üç grup köpekde trombosit sayısındaki değişiklikler.  
(1 = Grup - 1, 2 = Grup - 2, 3 = Grup - 3).

yapıldığı grup - 3 te de benzer şekilde düşme gözlemlendi. Her ne kadar grup - 3 deki düşme, grup - 2 den daha az idi ise de, her iki grup arasında önemli fark tesbit edilemedi ( $p > 0.05$ ).

2. **Lökosit sayısındaki Değişiklikler** : Hem grup - 2 de hem de grup - 3 de sepsis oluşturulmasını takiben lökosit sayısında önemli azalma gözlemlendi. (Tablo - 2) ( $p < 0.05$ ). Ancak her iki grup arasında istatistiki bakımdan fark tesbit edilemedi ( $p > 0.05$ ). Her iki grupta da özellikle ilk 10 dakikada gözlenen bu düşme, daha sonra normal değerlere doğru yükseldi, ancak deney süresince hiçbir zaman normal değerlerine ulaşamadı.

3. **Santral Venöz Basınc Değişiklikleri** : Hem grup - 2 hemde grup 3 de sepsis oluşturulmasını takiben ilk 10 dakika içinde



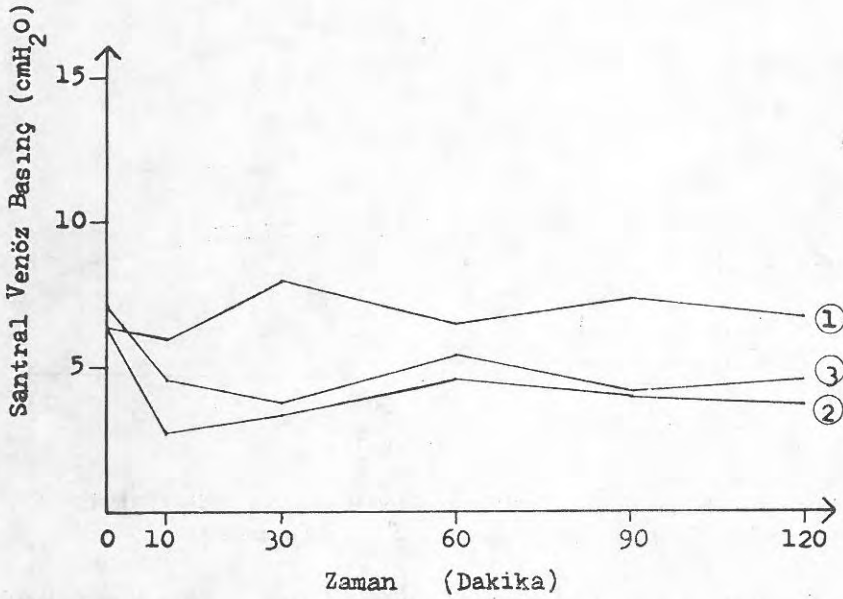


Tablo : 2 Her üç grup köpekte lökosit sayısındaki değişiklikler.  
(1 = Grup - 1, 2 = Grup - 2, 3 = Grup - 3).

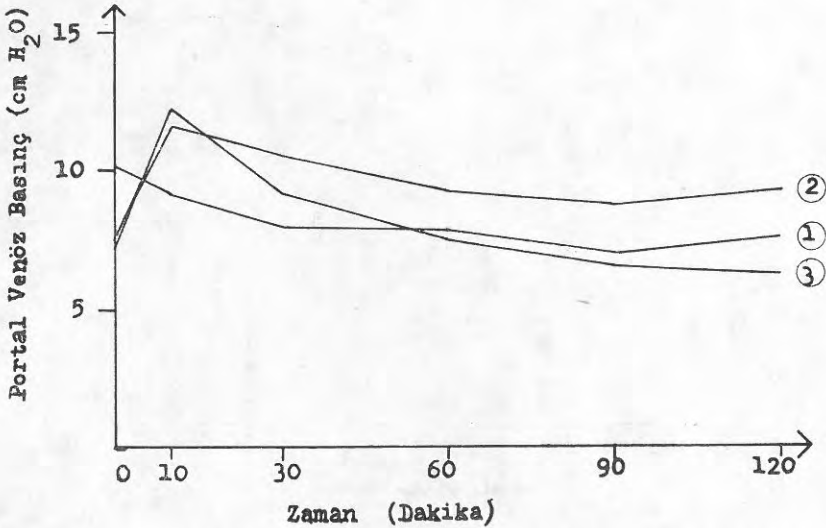
santral venöz basınçta önemli düşüş gözlemlendi (Tablo - 3) ( $p < 0.05$ ). Ancak her iki grup arasında önemli fark tesbit edilemedi.

**4. Portal Venöz Basınç Değişiklikleri :** Santral venöz basınçtaki düşmeye paralel olarak grup - 2 ve 3 deki köpeklerde portal venöz basınçta önemli yükselme gözlemlendi. 10 ncu dakikadan itibaren portal venöz basınç normal değerlere doğru azalmaya başladı (Tablo - 4). Portal venöz basınçtaki yükselme miktarları bakımından grup - 2 ve 3 arasında önemli fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

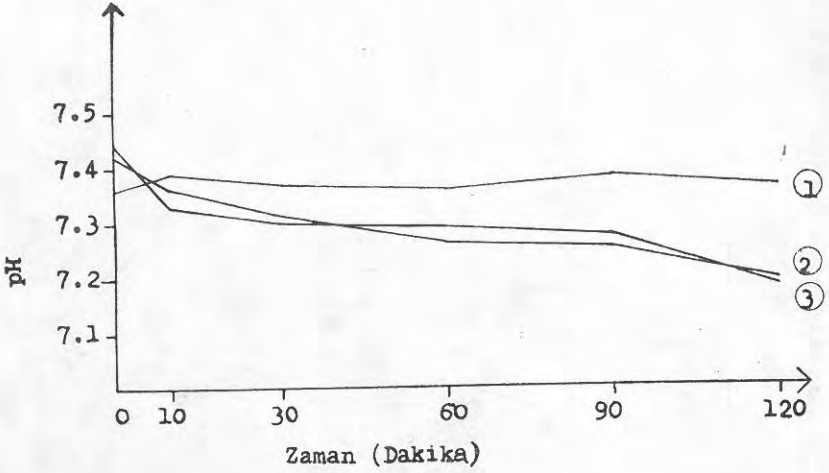
**5. Arteriel Kan Gazlarındaki Değişiklikler :** Kontrol grubunda deney süresince arteriel kan pH sında önemli değişiklik gözlemlenmezken, hem grup - 2 hemde grup - 3 de, pH zamanla doğru orantılı olarak düştü. Her iki grupta da metabolik asidoz gelişti. Grup - 2 ve 3 arasında arteriel kan pH sındaki değişiklikler bakımından önemli fark tesbit edilemedi (Tablo - 5) ( $p > 0.05$ ).



Tablo : 3 Her üç gruptaki köpeklerde santral venöz basınç değişiklikleri.  
(1 = Grup - 1, 2 = Grup - 2, 3 = Grup - 3).

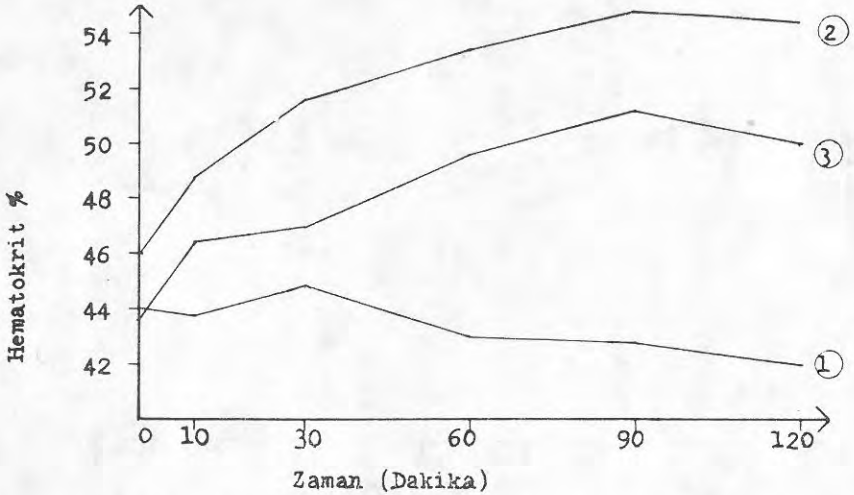


Tablo : 4 Her üç gruptaki köpeklerde Portal Venöz Basınç Değişiklikleri.  
(1 = Grup - 1, 2 = Grup - 2, 3 = Grup - 3).



Tablo : 5 Her üç gruptaki köpeklerde arteriel kan pH değişiklikleri.  
(1 = Grup - 1, 2 = Grup - 2, 3 = Grup - 3).

**6. Hematokrit Değerindeki Değişiklikler :** Sepsis oluşturulmasını takiben hem grup - 2 hemde grup - 3 de hematokrit değerleri önemli oranda yükseldi (Tablo - 6)  $p < 0.05$ ). Her iki grup arasında istatistiki bakımdan önemli fark yoktu ( $p > 0.05$ ).



Tablo : 6 Her üç gruptaki köpeklerde hematokrit değişiklikleri.  
(1 = Grup - 1, 2 = Grup - 2, 3 = Grup - 3).



7. Akciğer Patolojilerindeki Değişiklikler : Kontrol grubunda deney süresince, bazal değerlerle kıyaslandığında önemli akciğer patolojisi gelişmezken ( $p > 0.05$ ), hem deney grubunda, hemde tedavi grubunda bazal değerlerle kıyaslandığında önemli patolojik değişiklikler gözlemlendi (Tablo - 7) ( $p < 0.05$ ). Ancak sepsis oluşturulmadan 30 dakika önce indomethacin ön tedavisi uygulamasının, hem 60 hemde 120 nci dakikalarda gelişen akciğer patolojilerine önemli etkisi gözlenemedi ( $p > 0.05$ ).

### T A R T I Ş M A :

Kritik hastalarda sepsisin en önemli ve en öldürücü komplikasyonu akut solunum yetmezliğidir. Her ne kadar akut solunum yetmezliği gelişmesinde şok, trauma, aşırı sıvı yüklenmesi gibi sebepler rol oynarsa da, bu faktörlerin olmaması halinde dahi, sepsis - pulmoner yetmezlik ilişkisi vardır (12). Akut solunum yetmezliği geliştiği zaman ise mortalite oranı hala % 50 nin üzerinde seyretmektedir (22). Endotoksik şok tedavisinde ilk kez Northover ve Subramanian (15) tarafından kullanılmasından bu yana, non - steroidal antienflamatuvar ajanlar kedi, köpek, buzağı ve rat gibi çeşitli hayvanlarda kullanılmışlardır (1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 19, 20). Parratt ve Sturgess (19, 20) kedilerde indomethacin ön tedavisinden sonra E. coli endotoksini verdiklerinde yaşamın uzadığını rapor etmişlerdir. Benzer çalışmalar bu gözlemi desteklemektedir (9, 11).

Endotoksin verilmesinden sonra akciğerde lökosit sekestrasyonu olduğu ve sekestre olan lökositlerden salınan lizozomal enzimlerin (beta - glucuronidase, aryl - sulfatase) plazmada arttıkları gösterilmiştir (3, 6). Muhtemeldir ki bu sekestrasyon sonucu salınan lizozomal enzimler akciğerdeki patolojik değişikliklerden sorumlu olabilir. Nitekim çalışmamızda lökosit sayısında, sepsis oluşturulmasını takiben önemli oranda düşme gözlenmiştir. Bu görüş Demling ve arkadaşlarının bulguları ile uygunluk sağlamaktadır (6). Non - steroidal antienflamatuvar ajanların lizozomal membranları stabilize ettikleri bildirilmektedir (17). Bu bakımdan indomethacin tedavisinin akciğerde gelişen patolojik lezyonları önlemesi beklenmelidir. Fakat çalışmamızda; a) Hem grup - 2 hem de grup - 3 de lökopeni görülmüş ve iki grup arasında önemli fark tesbit edilememiştir ( $p > 0.05$ ). b) Yine her iki grup arasında, sep-

KÖPEK SAYISI	PATOLOJİ					Patolojik İndeks		
	Atelektazi	Vas. Konjesyon	P. Lök. İnflit.	Hemoraji	Ödem			
GRUP - 1	Bazal	1	0	1	0	0	0.2	
		2	0	0	0	0	0.0	
		3	1	1	1	1	0	0.8
		4	1	1	0	0	0	0.4
		5	0	1	0	0	0	0.2
		6	0	0	0	1	0	0.2
	O.P.İ.						0.3	
	60 Dakika	1	1	1	0	0	0	0.4
		2	1	1	0	0	0	0.4
		3	1	1	0	1	0	0.6
		4	1	0	0	0	0	0.2
		5	0	0	0	1	0	0.2
		6	1	0	0	0	0	0.2
	O.P.İ.						0.36	
120 Dakika	1	1	1	0	1	0	0.6	
	2	1	1	0	0	0	0.4	
	3	2	0	0	0	0	0.4	
	4	1	0	0	0	0	0.2	
	5	1	1	0	0	0	0.4	
	6	1	0	0	1	0	0.4	
O.P.İ.						0.4		
GRUP - 2	60 Dakika	1	1	1	1	0	0	0.6
		2	2	1	1	0	0	0.8
		3	1	1	1	1	1	1.0
		4	2	2	1	0	0	0.8
		5	2	2	1	1	1	1.2
		6	1	1	1	1	0	0.8
	O.P.İ.						0.86	
	120 Dakika	1	2	1	1	0	1	1.0
		2	1	2	0	2	1	1.2
		3	2	1	2	1	2	1.6
		4	1	1	0	0	0	0.4
		5	1	2	1	0	0	0.8
		6	1	1	0	1	2	1.0
	O.P.İ.						1.0	
GRUP - 3	60 Dakika	1	1	1	0	0	1	0.6
		2	0	1	0	0	0	0.2
		3	1	2	1	2	1	1.4
		4	1	1	1	0	0	0.6
		5	1	1	2	0	2	1.2
		6	1	0	1	1	1	0.8
	O.P.İ.						0.8	
	120 Dakika	1	1	1	1	0	1	0.8
		2	2	1	0	1	2	1.2
		3	1	2	0	1	1	1.0
		4	1	1	2	0	1	1.0
		5	1	2	0	0	1	0.8
		6	1	0	1	1	0	0.6
	O.P.İ.						0.9	

Tablo : 7 Kontrol, deney ve tedavi gruplarında tesbit edilen akciğer patolojileri ve patolojik indeks (O.P.İ. = Ortalama Patolojik İndeks).

sis sonrası gelişen patolojik akciğer değişiklikleri patolojik değişikliklere lizozomal membranları stabilize ederek etkiliyorsa, bu etkisini sepsis oluşturulduktan sonra indomethacin tedavisi yapıldığında da göstermelidir. Kaldı ki Parratt ve Sturgess, (19), bakteremik veya septik şok sırasında indomethacin verilmesinin faydalı olmayacağını rapor etmişlerdir. Bu bakımlardan indomethacinin septik şokta yaşamı uzatmasını lizozomal membran üzerine olan etkisi yoluyla yaptığını sanmıyoruz.

Çalışmamızda hem grup - 2 hemde grup - 3 de trombosit sayısında azalma gözlenmiştir. Bu trombositlerin akciğer mikrosirkülasyonunda mikrotrombuslar yaparak azaldığını öne sürebiliriz. Nitekim, Pennington ve arkadaşları, (21) ve Myrvold ve Svalander (18) endotoksin enjeksiyonunu takiben pulmoner mikrosirkülasyonda trombosit agregasyonun olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak çalışmamızda, indomethacin ile trombosit agregasyonunu önlemenin trombositopeni üzerine önemli bir etkisini gözleyemedik ( $p > 0.05$ ). Bunu da indomethacinin dozuna bağladık. Daha yüksek dozlarda bunu başarmak mümkün olabilir kanısındayız.

Kedilerde intravenöz E. coli endotoksini verilmesini takiben 3 - 5 dakika içinde pulmoner vazokonstriksiyon ve hipertansiyon olduğu, bunu takiben ise sistemik hipotansiyon, santral venöz basınçta düşme ve metabolik asidoz ile karakterize geç şok fazının olduğu gösterilmiştir (20). Çalışmamızda santral venöz basınç ve portal venöz basınç belirli aralıklarla takip edilmiştir. Hem grup - 2 hemde grup - 3 te 10 uncu dakikadan itibaren santral venöz basınçta ani düşme gözlenmiştir. Bu düşme hepatik arteriel ve venöz vazokonstriksiyon sonucu kanın portal mesafede göllenmesi ile izah edilebilir. Nitekim, splenik ven kateterizasyonu ile yapılan portal venöz basınç ölçümleri aynı dönemlerde portal venöz basıncın yükseldiğini göstermektedir. İndomethacin ön tedavisi her iki parametreyi de önemli oranda etkilememiştir ( $p > 0.05$ ). İndomethacinin bu etkisizliği plazma volüm kaybı nedeniyle olabilir düşüncesiyle hematokrit değerindeki değişiklikler kıyaslandığında, hem grup - 2 hemde grup - 3 te hematokrit değerlerindeki yükselme arasında önemli fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Hem grup - 2 hemde grup - 3 deki köpeklerde 120 nci dakikaya doğru arteriel kan pH sında düşme ve metabolik asidoz gelişmiştir. pH daki düşme baki-

mından her iki grup arasında önemli fark tesbit edilememiştir. Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı gibi, geç şok fazının bazı karakterleri (arteriel kan oksijen basıncında azalma, pH da düşme, metabolik asidoz, santral venöz basınçta düşme gibi) hem grup - 2 de hemde grup - 3 de görülmektedir. Buda diğer bazı araştırmacılar tarafından indomethacin ön tedavisinin endotoksik şokda yaşamı uzattığı şeklindeki raporları ile çelişkili bir bulgu gibi görülmektedir (9, 20). Ancak şurası unutulmamalıdır ki; çalışmamızda bizim ölçümlerimiz genellikle akut şok fazı (3 - 5 dakika) geçtikten sonraki ölçümlerdir. Eğer şokda yaşamı etkileyen değişiklikler bu erken şok fazında oluyorsa ve indomethacin ön tedavisi bu erken şok fazındaki değişiklikleri önliyorsa, geç şok fazının bazı karakterlerinin görülmesine rağmen yaşamın uzaması normaldir. Nitekim, indomethacin tedavisinin bu erken şok fazında etkili olduğu gösterilmiştir (7, 9, 10, 19, 20).

Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı üzere, sepsiste akciğerde oluşan patolojik değişikliklerden; lökosit sekestrasyonu ve lökosit lizozomal enzimlerinin salınımı, mikrosirkülasyondaki mekanik blokaj gibi bir çok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamıza bu patolojik değişikliklere indomethacin ön tedavisinin etkisinin olup olmadığını araştırdık. İndomethacin ön tedavisinin olumlu etkilerinin olduğunu, ancak bunun istatistiksel olarak önemi olmadığını saptadık. ( $p > 0.05$ ). İndomethacinin endotoksik şokda yaşamı uzatma mekanizmasının literatür verilerinde de tam olarak açık olmadığını gördük.

Bu çalışmanın yapılmasında yardımları geçen; Prof. Dr. Yaşar YEŞİLKAYA, Doç. Dr. Yücel ARITAŞ, Doç Dr. Tahir PATIROĞLU ve Dr. Levent KARAGÖZ'e teşekkür ederim.

#### KAYNAKLAR

- (1) Anderson, F.L., Jubiz, W., Tsangaris, T.J., et al : Endotoxin - induced prostaglandin E and F release in dogs. *Am. J. Physiol.* 228 : 410 - 414, 1975.
- (2) Anderson, F.L., Jubiz, W., Tsangaris, T.J., et al : Prostaglandin F and E levels during endotoxin - induced pulmonary hypertension in calves. *Am. J. Physiol.* 228 : 1479 - 1482, 1975.
- (3) Coalson, J.J., Hinshaw, L.B. and Guenter, C.A. : The pulmonary ultrastructure in septic shock. *J. Exp. Mol. Pathol.* 12 : 84 - 103, 1970.

- (4) Coker S.J., Hughes, B., Parratt, J.R., et al : The release of vrostonoids during the acute pulmonary response to *E. coli* endotoxin in anesthetized cats. *Br. J. Pharmacol.* 78 : 561 - 570, 1983.
- (5) Cook, J.A., Wise, W.C., Halushka, P.V. : Elevated tromboxane levels in rat during endotoxin shock : Protective effects of imidazole, 13 - azapropstanoic acid, or essential fatty acid deficiency. *J. Clin. Invest.* 65 : 227 - 230, 1980.
- (6) Demling, R.H., Proctor, R., Grossman, J. et al : Lung injury and lysosomal enzyme release during endotoxemia. *J. Surg. Res.* 30 : 135 - 141, 1981.
- (7) Erdős, E.G., Hinshaw, L.B. and Gill, C.C. : Effect of indomethacin in endotoxin shock in the dog. *Proc. Soc. exp. Biol.* 125 : 916 - 919, 1967.
- (8) Fink, M.P., MacVittie, T.J., Casey, L.C. : Inhibition of prostaglandin synthesis restores normal hemodynamics in canine hyperdynamic sepsis. *Ann. Surg.* 200 : 619, 626, 1984.
- (9) Fletcher, J.R., Ramwell, P.W. : Modification, bü Aspirin and Indomethacin, of haemodynamic and prostaglandin releasing effects of *E. coli* endotoxin in the dog. *Br. J. Pharmacol.* 61 : 175 - 181, 1977.
- (10) Fletcher, J.R., Ramwell, P.W. : *E. coli* endotoxin shock in the dog : Treatment with lidocaine or indomethacin. *Br. J. Pharmacol.* 64 : 185 - 191, 1978.
- (11) Fletcher, J.R., Ramwell, P.W. : Lidocaine or Indomethacin improves survival in baboon endotoxin shock. *J. Surg. Res.* 24 : 154 - 160, 1978.
- (12) Fulton, R.L., and Jones, C.E. : The cause of post - traumatic pulmonary insufficiency in man. *Surg. Gyne. Obstet.* 140 : 179 - 186, 1975.
- (13) Groves, V.C., Griffiths, J. Leung, F.T.Y. et al : Fibrin thrombi in the pulmonary microcirculation of dogs with gram - negative bacteremia. *Surg. Gyne. Obstet.* 134 : 433 - 436, 1972.
- (14) Kux, M., Coalson, J.J., Massion, W.H. et al : Pulmonary effects of *E. coli* endotoxin : Role of leukocytes and platelets. *Ann. Surg.* 175 : 26 - 34, 1972.
- (15) Northover, B.J., and Subramanian, G. : Analgesic - antipyretic drugs as antagonists of endotoxin shock in dogs. *J. Path. bact.* 83 : 463 - 468, 1962.
- (16) McKay, D.G., Margaretten, W., and Csavossy, I. : An electron microscope study of endotoxin shock in rhesus monkeys. *Surg. Gyne. Obstet.* 125 : 825 - 832, 1967.
- (17) Miller, W.S., and Smith, J.H. : Effect of acetylsalicylic acid on lysosomes. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 122 : 634 - 636, 1966.
- (18) Myrvold, H.E., and Svalander, C. : Pulmonary microembolism in early experimental septic shock. *J. Surg. Res.* 23 : 65 - 74, 1977. .



- (19) Parratt, J.R., and Sturgess, R.M.: E. coli endotoxin shock in the cat: treatment with indomethacin, Br. J. Pharmacol. 53 : 485-488, 1975.
- (20) Parratt, J.R. and Sturgess, R.M.: The effect of indomethacin on the cardiovascular and metabolic responses to E. coli endotoxin in the cat. Br. J. Pharmacol. 50 : 12-25, 1973.
- (21) Pennington, D.G., Hyman, A.L., Jaques, W.E.: Pulmonary vascular response to endotoxin in intact dogs. Surgery. 73 : 246-255, 1973.
- (22) Rinaldo, J.E., and Rogers, R.M.: Adult Respiratory - Distress syndrome. New. Eng. J. Med. 306 : 900-909, 1982.