

# DENEYSEL SEPSİS MODELİNDE ERDOSTEİN'İN GLUTATYON, SERUM TNF- $\alpha$ VE DOKU MALONDİALDEHİD DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Gül M. \* Ayan M. \* Seydanoğlu A. \* Cander B. \* Girişgin S. \* Erayman İ. \*\*

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

\*\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gül : Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Meram - Konya  
Gsm: 0-542 720 56 39 E-mail : mehmetgul@selcuk.edu.tr

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı deneysel sepsis modelinde antioksidan bir ajan olan ErdosteİN'in serbest oksijen radikalleri ve plazma düzeylerine olan etkilerini belirlemektir.

**Metod:** Çalışmada ağırlıkları 180-200gr arasında değişen 30 adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 10'lu gruplara ayrıldılar. Ratlarda çekum ligasyon perforasyon (ÇLP) yöntemiyle sepsis oluşturuldu. Grup I (Sham), grup II (Sepsis) ve grup III (Sepsis + ErdosteİN 20 mg/kg/gün) şeklinde gruplar oluşturuldu. Grup III'te ErdosteİN 0.ve 12. saatte verildi. 24. saatte, eritrosit Glutatyon (GSH), serum Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ ) değerlerinin tayini için kan örnekleri alındı. Ayrıca histopatolojik inceleme ve doku Malondialdehid (MDA) tayini için, deneklerin ölümünü takiben akciğer, karaciğer, böbrek doku örnekleri alındı.

**Bulgular:** TNF- $\alpha$  ve eritrosit GSH değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (P>0.05). Karaciğer ve böbrek MDA değerleri açısından da gruplar arasında farklılık bulunmadı (P>0.05). Grupların akciğer, karaciğer ve böbrek dokusunun histopatolojik inceleme sonuçları açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı (P>0.05). Sonuç: Bu deneysel çalışmada ErdosteİN'in sepsis tedavisinde etkinliğinin olmadığı görüldü. Olası yararlı etkileri ortaya koymak için bu konuda daha kapsamlı ve yeni çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Sepsis, ErdosteİN, Glutatyon, TNF-  $\alpha$ , MDA

## THE EFFECTS OF ERDOSTEINE ON THE LEVELS OF GLUTATHIONE, SERUM TNF- $\alpha$ , RENAL AND LIVER TISSUE MDA IN A SEPSIS MODEL

### SUMMARY

**Aim:** To investigate the effect of erdosteine, an antioxidant agent, on free oxygen radicals and their plasma values in an animal model of sepsis.

**Methods:** 30 Sprague-Dawley rats, weighing between 180 and 200 grams were divided into 3 groups. Group I (Sham), Group II (Sepsis), and Group III (Sepsis + Erdosteine 20 mg/kg/day). Sepsis was created by caecum ligation and perforation. Erdosteine was administered at 0 and 12 hours. Blood samples were drawn at 24 hours and erythrocyte glutathion (GSH) and serum tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) were measured. After the animals were sacrificed, histopathological examination and measurement of tissue malondialdehyde (MDA) was performed on lung, liver, and kidney tissue samples.

**Results:** TNF- $\alpha$  and erythrocyte GSH values were not significantly different between groups (p>0.05). Kidney and liver MDA levels did not statistically differ between groups (p>0.05). Histopathological examination of lung, liver, and kidney tissues found no difference between groups (p>0.05).

**Conclusion:** Erdosteine was ineffective in this experimental sepsis model. Further studies are required to determine the possible useful effects of erdosteine.

**KEY WORDS :** Sepsis, Erdosteine, Glutathion, TNF-  $\alpha$ , MDA

## GİRİŞ

Sepsis Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölüm nedenleri arasında 13. sırada, koroner yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki YBÜ'lerde ise ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır<sup>(1)</sup>. Ülkemizle ilgili genel bir insidans ve ölüm oranı vermek mümkün olmasa da hastanede yatan hastalar-da, özellikle YBÜ'de, sepsis önemli bir enfeksiyon problemidir<sup>(2)</sup>. Sepsiste viral, bakteriyel, fungal veya parazitik enfeksiyonlarından sonra salınan TNF- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 $\beta$  ve IL-6 türündeki proinflatuvar sitokinler sürecin başlamasında önemli

rol oynamaktadır. Mediyatörler ve sitokinlerin sepsisin patofizyolojisindeki önemi anlaşılmasıyla araştırmalar serbest radikaller ve antioksidanlar üzerine yoğunlaşmıştır<sup>(3)</sup>. ErdosteİN mukolitik ilaç olmakla beraber hem serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek, hem de elastaz enziminin aktivitesini inhibe ederek etki gösterir<sup>(4)</sup>. Bu çalışmanın amacı ErdosteİN'in sepsis tedavisindeki olası rolünü araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp

Fakültesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde etik kurulun onayı ile yapıldı. Çalışmada her iki cinsten ve ağırlıkları ortalama 180-200 gr. arasında değişen 30 adet Sprague-Dawley rat kullanıldı. Çalışma öncesi ratlar standart laboratuvar koşullarında, kısıtsız rat yemi ve su ile beslendi. Operasyon öncesi ve sonrası 12 saat boyunca sadece su almalarına izin verildi. Sepsisin şiddetinden dolayı 20. saatte sadece bir rat exitus oldu. Diğer gruplarda ise exitus gözlenmedi. Antioksidan tedavi hedeflerine göre denekler 3 (n=10) gruba ayrıldı.

**1.Grup (Sham grubu):** Deneklere anestezi ve operatif işlem uygulandı, fakat ÇLP yapılmadı.

**2.Grup (Sepsis grubu):** ÇLP metoduyla sepsis oluşturuldu.

**3.Grup (Oral ErdosteİN grubu):** ÇLP metoduyla sepsis oluşturuldu. Ratlara feeding tüp ile oral yoldan Erdosteİne süspanسیون (20 mg/kg/gün) iki eşit dozda operasyondan sonra 0. ve 12. saatlerde verildi.

Ratlara subkutan (sc) olarak Ketamin HCl (50mg/kg) ve Xylasin HCL (15 mg/kg) ile genel anestezi uygulandı. Operasyon masasına alınan denekler prone pozisyonunda sabitlendikten sonra karın cildi tamamen traş edilip, aseptik koşullara uyularak 2 cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Sepsis oluşturmak için çekal ligasyon ve perforasyon (ÇLP) modeli seçildi. Laparotomi sonrası çekum izole edilerek, çıkan kolon sıvazlanarak, çekum gaita ile doldurulduktan sonra ileoçekal valvin altından 3/0 ipek ile bağlanıp, çekum ön yüzü 18 numara intraket iğnesi ile iki defa delindi. Batın iki tabaka halinde 3/0 ipekle devamlı sütürle kapatıldı. Sham grubunda ÇLP uygulanmayıp sadece çekum explore edildi. Ratlar 22 °C'de nemi, ışığı ve ısıyı kontrol altında tutulan odalarda takip edilerek ilaçları belirlenen saatlerde verildi. Postoperatif 12. saatten sonra deneklerin standart rat yemi ve içme suyu almalarına izin verildi. Tüm ratlar operasyondan 24 saat sonra sakrifiye edildi. Kardiyak ponksiyonla alınan kan örnekleri buz banyosu içinde Selçuk Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'na nakledildi. Kan örnekleri önceden hazırlanmış soğutmalı santrifüjde 3000 devir /dk'da 5 dakika santrifüje edilip plazma ve serum örnekleri ayrıldı. Örnekler farklı zamanlarda çalışılacağı düşünülerek, 3 ayrı eppendorf tüpüne konuldu ve çalışma süresine dek -70 °C'de saklandı. Santrifüjden elde edilen eritrosit hemolizatından uygun kitlerle eritrosit GSH tayini yapıldı. Karaciğer, akciğer ve böbrek doku örnekleri alındıktan sonra manuel metod kullanılarak doku MDA düzeyleri tayini yapıldı. Akciğer, karaciğer ve böbrek'den 1 gr. ağırlığında doku örnekleri alınıp histopatolojik tetkik için %10'luk formol çözeltisi içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Parafin bloklar hazırlanıp 5 mikron kalınlıkta kesitler alınarak Hemotoksilen- Eosin ile boyandı. Işık mikroskopu altında 40 büyütmede incelendi. İncelemeler patoloji uzmanı tarafından yapıldı. Patolojik bulgular semikantitatif olarak skorlandı 0; normal, +1; hafif, +2; orta, +3; ağır, +4; aşırı olarak yorumlandı. Akciğer dokusunun histopatolojik kesitlerinde, alveolar septal kalınlaşma, konjesyon, hemoraji, pulmoner

infiltrasyon varlığı ve şiddeti; karaciğer dokusunun histopatolojik kesitlerinde, konjesyon, hidropik dejenerasyon, fokal nekroz, polimof nüveli lökosit infiltrasyon varlığı ve şiddeti; böbrek dokusunun histopatolojik kesitlerinde ise konjesyon, perikapsüler iltihap, tubuler vakualizasyon, polimof nüveli lökosit infiltrasyon varlığı ve şiddeti değerlendirildi

### İstatistiksel analizler

Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak tablolar halinde incelendi. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 13.0 programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans incelemesi (ANOVA) ile yapıldı; Post Hoc Test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Karaciğer ve böbrek dokusundaki histopatolojik skor verilerinin incelemesinde Chi-Square ve Kruskal-Wallis Testi kullanılarak anlamlı çıkanlara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulandı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Gruplar serum TNF- $\alpha$  değerleri açısından karşılaştırıldığında; grup 3'te grup 2'ye göre serum TNF- $\alpha$  değerlerinde azalma anlamlı bulunmadı (P>0.05). Gruplar eritrosit GSH değerleri açısından kıyaslandığında; Grup 3'de grup 2'ye göre artma anlamlı saptanmadı (P>0.05). Gruplar karaciğer MDA değerleri açısından incelendiğinde; grup 3'de grup 2'ye göre düşme istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (P>0.05). Gruplar böbrek MDA değerleri açısından değerlendirildiğinde; grup 3'de grup 2'ye göre azalma anlamlı bulunmadı (P>0.05). (Tablo 1). Gruplar akciğer dokusundaki histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; grup 3'de grup 2'ye göre düzelme anlamlı bulunmadı (P>0.05) (Tablo 2). Gruplar karaciğer dokusundaki histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; grup 3'de grup 2'ye göre düzelme anlamlı bulunmadı (P>0.05) (Tablo 3). Gruplar böbrek histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; grup 3'de grup 2'ye göre düzelme anlamlı bulunmadı (P>0.05) (Tablo 4).

### TARTIŞMA

Günümüzde sepsis tedavisinin temelini antimikrobik ve destekleyici tedavi oluşturmaktadır. Oksidan ajanların rolünün her geçen gün biraz daha anlaşılması, tedavinin de antioksidanlar üzerinden yürütülmesi ile ilgili çalışmaları artırmaktadır. Serbest radikaller, sitokinlerin sentezini tetikleyerek sepsiste rol alırlar. Yapılan çalışmalarda sepsiste ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin etkilerini nötralize etmek için uygulanan antioksidan ajanlardan alfa tokoferol analoglarının sepsiste sağ kalımı uzattığı gösterildi<sup>(5)</sup>.

ErdosteİN antiadeziv etkisini, bakteri fimbriasındaki disülfid bağlarını kırarak bakterinin hücre reseptörüne bağlanmasını sağlayan kimyasal yapıyı bozmak suretiyle gösterir. Bu etkisi kanıtlanmış tek mukolitik ajandır<sup>(6)</sup>. Hayashi ve ark. yaptıkları çalışmada ErdosteİN'in, intratrakeal

lipopolisakkaritle tedavi edilen farelerde nötrofil infiltrasyonunu önleyerek, oksidatif patlamayı baskılayarak antioksidan etki gösterdiğini bildirdi<sup>(7)</sup>. Vagliasindi ve ark. yaptıkları çalışmada, ErdosteİN'in akciğer dokusunda antioksidan etkiye sahip olan alfa-1 antitripsin düzeyinde artışa neden olduğunu gösterdi<sup>(8)</sup>. Hosoe ve ark. ErdosteİN ve metabolitinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hipoklorik aside karşı selektif temizleyici etkileri olduğunu gösterdi<sup>(9)</sup>. Böylece ErdosteİN lipid peroksidasyonunu direkt serbest radikal temizleyici özelliği ile azaltmaktadır. Bu da lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesinin ErdosteİN verilerek azaltılmasıyla gösterildi<sup>(10)</sup>. ErdosteİN ile yapılan diğer bir çalışmada ise kronik bronşitli hastalarda Ig G ve albumin gibi enflamasyon belirteçlerinde azalma sağlayarak antienflamatuar etki yaptığı gösterildi<sup>(11)</sup>.

Alkan ve ark. hemorajik şokun neden olduğu akut akciğer yaralanmasında N-Asetil SisteİN (NAC) ve ErdosteİN'in koruyucu etkilerini araştırdığı deneysel hayvan modelinde, akciğer dokusundaki MDA ve L-gamma-glutamyl-L-cysteinyl-glycine düzeyleri ile BAL sıvısındaki alveolar makrofaj ve nötrofil sayılarını değerlendirdi. ErdosteİN tedavisi alan grupta, hemorajik şok ve NAC grubuna göre serum ve doku MDA düzeylerinde belirgin düşme saptandı. Bu sonuçlar ışığında hemorajik şokun indüklediği akciğer hasarında ErdosteİN'in koruyucu etkisi olduğu ileri sürüldü<sup>(12)</sup>.

Gürel ve ark. renal iskeMi/reperfüzyon (I/R) modelinde nötrofil infiltrasyonu ve lipid peroksidasyonunda ErdosteİN'in etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, MDA düzeyi ile Myeloperoksidaz (MPO), Ksantin oksidaz (XO), Katalaz (CAT) ve Süperoksid dismutaz SOD aktiviteleri değerlendirildi. ErdosteİN tedavisi ile doku MPO ve XO aktivitelerinde düşme görüldü. Bu veriler ErdosteİN'in I/R injurisinin neden olduğu renal doku harabiyetini XO aktivitesi ve nötrofil sekestrasyonunun inhibisyonu yolu ile en aza indirdiğini gösterdi<sup>(13)</sup>. Çalışmamızda ErdosteİN tedavisinden sonra karaciğer ve böbrek doku MDA seviyelerinde sepsis grubuna göre azalma olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. ErdosteİN'in doku MDA üzerine etkisinin yetersiz bulunması verilen doz ve ErdosteİN tedavisinin kısa olmasıyla ilişkilendirildi. Fadilloğlu ve ark. tarafından yapılan bir başka deneysel çalışmada ise, ratlarda eritrosit ve plazmada, oksidan (NO) ve antioksidan durum (SOD, Katalaz, GSH-Px) ile Doksurobisin toksisitesine karşı ErdosteİN tedavisinin etkinliği araştırıldı. Bu çalışmada, ErdosteİN 10 mg/kg/gün dozunda uygulandı. Sonuç olarak Doksurobisin uygulanmasının eritrositlere ilave olarak plazmada lipid peroksidasyonunun artışına neden olduğu, ErdosteİN tedavisinin bilhassa SOD, GSH-Px, Katalaz, gibi antioksidan enzimlerin oksidatif hasarlanmasının önlenmesine yardım ettiği tespit edildi<sup>(14)</sup>. Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde; sadece sepsis grubunda oksidatif strese bağlı olarak eritrosit GSH değerinde azalma olduğu görüldü. Buna karşılık ErdosteİN tedavisinin eritrosit GSH değerlerini sepsis grubuna göre daha fazla artırmasına

rağmen bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. ErdosteİN tedavisinin eritrosit GSH değerlerini artırmadaki etkisinin beklenildiğinden az olması, sepsisin şiddetine ve ErdosteİN dozunun yetersiz olmasına bağlandı. Demiralay ve ark. endotoksine bağlı akciğer yaralanmasında apoptozis regülasyonu üzerine NAC ve ErdosteİN'in etkilerini araştırdı. Çalışmada ayrıca akciğerdeki apoptozis üzerine TNF- $\alpha$ 'nın ve lipopolisakkarid (LPS) endotoksininin ratlara intratrakeal uygulamasından sonra akciğer epitelyal hücrelerindeki apoptozis sıklığına etkileri karşılaştırılmaları olarak araştırıldı. Dişi Wistar cinsi ratlara oral yoldan ErdosteİN 10-500 mg/kg ve NAC 10-500 mg/kg 3 gün süreyle günde tek doz verildi. Ratlar LPS uygulanmasından 24 saat sonra sakrifiye edildi. Çalışmada 10 mg/kg dozunda uygulanan ErdosteİN'in LPS'e bağlı akciğer toksisitesine karşı koruyucu bir etkinliği olmadığı, buna karşın daha yüksek dozlarda etkinliğinin ortaya çıktığı görüldü. 300-500 mg/kg dozlarda akciğer epitelyal hücrelerde apoptozis oranlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna karşılık NAC'ın 500 mg/kg dozunda apoptozis regülasyonu üzerine herhangi bir anlamlı etki görülmedi. TNF- $\alpha$ 'nın lokal üretim düzeyine her iki antioksidan ajanın da anlamlı bir etkisi saptanmadı. Çalışma sonucunda ErdosteİN'in akut letal akciğer yaralanmasında terapotik bir ajan olarak kullanılabileceği öne sürüldü<sup>(15)</sup>. Çalışmamızda ErdosteİN tedavisinden sonra serum TNF- $\alpha$  seviyelerinde sepsis grubuna göre düşme olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Boyacı ve ark. ratlarda Bleomisine bağlı akciğer fibrozisinde ErdosteİN'in etkilerini araştırdıkları çalışmada, BAL sıvısı analizi, histolojisi, akciğer dokusu, SOD biyokimyasal ölçümleri ile birlikte antioksidan ajan olarak GSH, lipid peroksidasyonu için MDA, Nitrat ve Nitrit düzeyleri incelendi. Çalışma sonucunda, ErdosteİN'in BAL sıvısında nötrofil içeriği ve total hücre sayısında artışları önlediği bulundu. Ayrıca antioksidan özelliği ile nötrofil toplanmasını engellediği görüldü<sup>(16)</sup>.

Başka bir çalışmada akciğer toksisitesine karşı 10 mg/kg/gün dozda uygulanan ErdosteİN'in koruyucu etkisi bulunmadığı, yüksek dozlarda (300-500 mg/kg) uygulanan ErdosteİN'in akciğer epitelyal hücrelerde apoptozis oranlarındaki azalma yaptığı öne sürüldü<sup>(17)</sup>. Sonuç olarak; Bu çalışmada, ErdosteİN tedavisi ile akciğer, karaciğer ve böbrek dokusunda saptanan histopatolojik düzelenin (sepsis grubuyla kıyaslandığında) istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı tespit edildi. Literatürde ErdosteİN'in bilhassa akciğer zedelenmesi tedavisinde antioksidan özellikleriyle ilgili olumlu etkileri sıkça bildirilmektedir. Sepsiste ilk olarak ve en fazla etkilenen organ akciğerler olup, klinikte pulmoner veya nonpulmoner sepsis sıklıkla ARDS ile birlikte dir. Buna karşın ErdosteİN'in antioksidan özelliği nedeniyle sepsis tedavisindeki kullanımı ile ilgili yeterince bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Bu deneysel çalışmada ErdosteİN'in sepsis tedavisinde olumlu rolü gözlenmemesine rağmen ileriki kapsamlı çalışmalarla olumlu sonuçlar bulunacağını ümit etmekteyiz.

**Tablo 1. Deneklerin eritrosit GSH, doku MDA ortalama ve standart sapma değerleri.**

	S. TNF- $\alpha$ (pg/ml)	E.GSH ( $\mu$ M)	K.MDA (nmol/ml)	B.MDA (nmol/g protein)
<b>Grup 1</b> (n=10)	8.07 $\pm$ 3.98	156.14 $\pm$ 35.35	2.28 $\pm$ 0.66	2.21 $\pm$ 0.39
<b>Grup 2</b> (n=9)	19.03 $\pm$ 7.90 <sup>a</sup>	92.13 $\pm$ 21.16 <sup>a</sup>	4.33 $\pm$ 1.24 <sup>a</sup>	4.26 $\pm$ 1.47 <sup>a</sup>
<b>Grup 3</b> (n=10)	9.84 $\pm$ 4.89	116.27 $\pm$ 22.52	3.86 $\pm$ 2.39	3.19 $\pm$ 0.94

E;Eritrosit, K;Karaciğer, B;Böbrek, S;Serum, MDA;Malondialdehid, GSH;Redükte glutatyon TNF;Tümör Nekroz faktör  
a: Grup 1 ile kıyaslandığında p<0,05

**Tablo 2. Deneklerin Akciğer dokusundaki PMNL artışı, konjesyon, alveolar septal kalınlaşma ve hemoraji skorlaması**

PUAN	PMNL-A	ASK	KONJESYON	HEMORAJI
<b>Grup 1</b> (n=10)	0.40 $\pm$ 0.51	0.90 $\pm$ 0.73	0.30 $\pm$ 0.48	0.50 $\pm$ 0.70
<b>Grup 2</b> (n=9)	2.78 $\pm$ 0.66 <sup>a</sup>	2.89 $\pm$ 1.05 <sup>a</sup>	2.22 $\pm$ 0.66 <sup>a</sup>	2.44 $\pm$ 1.13 <sup>a</sup>
<b>Grup 3</b> (n=10)	1.60 $\pm$ 0.516	1.77 $\pm$ 1.01	1.36 $\pm$ 0.87	1.40 $\pm$ 0.51

PMNL-A ; Polimorf nüveli lökosit artışı ASK; Alveolar septal kalınlaşma  
a: Grup 1 ile kıyaslandığında p<0,05

**Tablo 3. Deneklerin Karaciğer dokusundaki konjesyon, hidropik dejenerasyon, fokal nekroz, PMNL infiltrasyonu artışı skorlaması.**

PUAN	PMNL-A	HD	KONJESYON	F N
<b>Grup 1</b> (n=10)	0.20 $\pm$ 0.42	0.00 $\pm$ 0.00	0.50 $\pm$ 0.52	0.00 $\pm$ 0.00
<b>Grup 2</b> (n=9)	1.56 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	1.33 $\pm$ 0.50 <sup>a</sup>	2.78 $\pm$ 0.83 <sup>a</sup>	1.44 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>
<b>Grup 3</b> (n=10)	1.40 $\pm$ 0.51	1.30 $\pm$ 0.48	1.70 $\pm$ 0.67	1.50 $\pm$ 0.52

PMNL-A ; Polimorf nüveli lökosit artışı HD; Hidropik dejenerasyon FN; Fokal nekroz  
a: Grup 1 ile kıyaslandığında p<0,05

**Tablo 4. Deneklerin Böbrek dokusundaki konjesyon, perikapsüler iltihap, tubuler vakualizasyon ve PMNL infiltrasyonu artışı skorlaması.**

PUAN	PMNL-A	PKİ	KONJESYON	TV
Grup 1 (n=10)	0.10±0.31	0.00±0.00	0.20±0.42	0.00±0.00
Grup 2 (n=9)	1.78±0.83 <sup>a</sup>	1.78±0.83 <sup>a</sup>	1.44±0.52 <sup>a</sup>	1.56±0.52 <sup>a</sup>
Grup 3 (n=10)	1.60±0.696	1.10±10.56	1.40±0.51	1.30±0.67

PMNL-A ; Polimorf nüveli lökosit artışı      PKİ; Perikapsüler iltihap      TV; Tübüler vakualizasyon  
a: Grup 1 ile kıyaslandığında p<0,05

#### KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
2. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:179-92.
3. Kansu E. Sepsis fizyopatolojisinde güncel kavramlar. Yoğun bakım enfeksiyonları (Eds. Köksal İ, Çakar N, Arman D). Bilimsel Tıp yayınevi. Ankara. 2005;381-393.
4. Titti G, Lizzio A, Temrini C, Negri P, Fazzino S, Mancini C. A controlled multicenter pediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000;38(8):402-7.
5. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF Jr, Dikdan GS. Effect of oxygen-free radical scavengers on survival in sepsis. *Am Surg* 1991;57(2):86-8.
6. Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT, Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung* 1999 ;49(4):344-50.
7. Hayashi K, Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol* 2000;52(11):1411-16.
8. Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27(5):238-41.
9. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Effects on the reactive oxygen species of erdosteine and its metabolite in vitro. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(6):435-40.
10. Nadiger HA. Serum malondialdehyde levels in cigarette smokers. *Atherosclerosis* 1987;64:71-734.
11. Marchioni CF et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties; Pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung* 1990; 168:285-293.
12. Alkan A, Eroglu F, Eroglu E, Ergin C, Cerci C, Alsancak G. Protective effects of N-acetylcysteine and erdosteine on hemorrhagic shock-induced acute lung injury. *Eur J Emerg Med* 2006;13(5):281-5.
13. Gurel A, Armutcu F, Cihan A, Numanoglu KV, Unalacak M. Erdosteine improves oxidative damage in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Eur Surg Res* 2004 ;36(4):206-9.
14. Fadilloğlu E, Erdogan H. Effects of erdosteine treatment against doxorubicin-induced toxicity through erythrocyte and plasma oxidant/antioxidant status in rats. *Pharmacol Res* 2003;47(4):317-22.
15. Demiralay R, Gursan N, Ozbilim G, Erdogan G, Demirci E. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol* 2006;26(4):301-8.
16. Boyaci H, Maral H, Turan G, Basyigit I, Dillioglugil MO, Yildiz F, et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem* 2006;281(1-2):129-37.
17. Jang YY, Song JH, Shin YK, Han ES, Lee CS. Depressant effects of ambroxol and erdosteine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol* 2003;92(4):173-9.