

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEPTİK PERİTONİTLİ RATLARDA
DEKSMEDETOMİDİNİN AKUT AKCİĞER HASARI
ÜZERİNDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLSÜM KARABULUT

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NURDAN BEDİRLİ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE
01/2016-04 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA

HAZİRAN 2017

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Dr. Gülsüm KARABULU
Baba Adı	Yüksel
Doğum Yeri/Tarihi	Bolu / 26.09.1988
Diploma Tarihi/Diploma No	27.06.2012 -12.392.087
Mezum Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yapıldığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Uzmanlık Tezinin Adı: "Septik Peritonitli Ratlarda Deksmetomidinin Akut Akciğer Hasarı Üzerindeki Rolü"

JÜRİ KARARI:

14.06.2017 tarihinde saat 10⁰⁰ da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış olduğu "Septik Peritonitli Ratlarda Deksmetomidinin Akut Akciğer Hasarı Üzerindeki Rolü" isimli uzmanlık tezini değerlendirmiş ve oy birliği ile yeterli olarak kabul etmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı



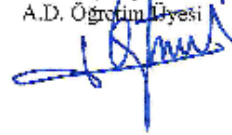
ÜYE

Doç. Dr. Nurdan Beçirli
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi



ÜYE

Doç. Dr. Levent ÖZTÜRK
Yıldırım Bayazıt Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Tablolar ve Resimler Listesi

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis	3
2.1.1. Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Risk faktörleri.....	5
2.1.3. Etiyolojisi	7
2.1.3.1 Enfeksiyöz olmayan nedenler (19).....	7
2.1.3.2. Enfeksiyöz nedenler	7
2.1.4. Patogenezi	8
2.1.5. Tedavisi ve yönetimi (TARD tedavi klavuzuna göre)	11
2.1.6. Sepsis ilişkili akciğer hasarı	21
2.1.7. Deneysel sepsis modelleri	22
2.2. İmmün Sistem ve Sitokinler	22
2.2.1. Anestezi ve immünmodülasyon	23

2.3. Deksmetomidin	24
2.3.1. Etki mekanizması	25
2.3.2. Farmakolojisi	27
2.3.2.1. Farmakokinetiği	27
2.3.2.2. Farmakodinamik etkileri	29
2.3.2.2.1. Hemodinamik etkileri	29
2.3.2.2.2. Metabolik etkileri	30
2.3.2.2.3. Respiratuar sisteme etkileri	30
2.3.2.2.4. Santral sinir sistemine etkileri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Denek Seçimi	32
3.2. Anestezi Uygulaması	32
3.3. Cerrahi İşlem	33
3.3.1. Çekal Ligasyon Perforasyon (ÇLP) Modeli	33
3.3.2. Sham Operasyonu	34
3.4. Deney Düzeni	35
3.5. Yapılan Analizler	36
3.5.1. Serum sitokin analizi	37
3.5.2. Dokuda MPO analizi	37
3.5.3. Akciğer histopatolojisi	37

3.5.4. Akciğer dokusunda in situ apoptoz tayini	38
3.6. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR.....	55
8. ÖZET	70
9. SUMMARY.....	72
10. EKLER	74
10.1 Etik Kurul Onayı.....	74
11. ÖZGEÇMİŞ	75

Tablolar

Tablo 1 Sepsis ile ilgili tanımlar	4
Tablo 2 Serum sitokin ve ICAM seviyeleri	39
Tablo 3 Akciğer dokusundaki MPO değerleri.....	40
Tablo 4 Akciğer dokusunda oluşan histopatolojik ve apoptotik değişiklikler	43

Resimler

- Resim 1** Anestezi sonrası sırtüstü pozisyonda sabitlenmiş ve karın bölgesi traş edilmiş rat görüntüsü. 34
- Resim 2** Orta hat insizyonu sonrası çekumun izole edilmesi 35
- Resim 3** İşlem sonrası 3.0 ipek ile karın duvarı ve cildin kapatılması sonrası görüntü..... 36
- Resim 4** H/E ile boyanmış akciğer dokusunun mikroskopik görüntüsü 41
- Resim 5** ApopTag(+) hücreleri gösteren Tünel boyama görüntüleri..... 42

Kısaltmalar

SIRS	: Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu
ALI	: Akut Akciğer Hasarı
TNF- α	: Tümör Nekroz edici faktör alfa
IL-1β	: İnterlökin 1 beta
IL- 6	: İnterlökin 6
SOFA	: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
TARD	: Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
CVP	: Santral Venöz Basıncı
ScvO₂	: Vena Cava O ₂ Satürasyonu
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
H₂RA	: H ₂ reseptör antagonistleri
NIMV	: Noninvaziv mekanik ventilasyon
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
ÇLP	: Çekum Ligasyon Perforasyon
VLPO	: Ventrolateral Preoptik Nükleus
GABA	: Gaba Amino Bütirik Asit
TMN	: Tuberomamiller nükleus
ICAM	: İntraselüler Adezyon Molekülü

1. GİRİŞ

Sepsis erişkin yoğun bakım ünitelerinde ölümlerin en yaygın nedenlerindedir. Gelişen yoğun bakım imkanları, antibiyoterapi ve ileri cerrahi tekniklere rağmen sepsise bağlı mortalite oranları hala yüksektir. Mikrovasküler hasar ve artmış vasküler endotelial permeabilite sepsise sekonder multipl organ yetersizliğinin karakteristik özellikleridir. Mikrovasküler endotelial hasar, değişik organlarda nötrofil aktivasyonu ve takiben nötrofil akümülyasyonuna neden olmaktadır. Endotoksin nötrofillerdeki adezyon moleküllerinin aşırı salınımına ve aktive olmalarına neden olur. Nötrofiller, adezyon molekülleri tarafından aktive olmuş endotelial hücre bileşkelerinden interstisyuma doğru ekstravaze olurlar. Nötrofillerden salınan inflamatuvar mediatörler hipotansiyon, metabolik asidoz, doku hasarı ve sonuçta sistemik inflamatuvar cevap sendromunun (SIRS) gelişimine neden olurlar. SIRS'ın tetiklediği akut akciğer hasarı (ALI) septik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve mortalitenin en önemli nedenidir. Birçok deneysel çalışmada sepsis oluşturulan hayvanların akciğerlerde belirgin nötrofil akümülyasyonu ile birlikte şiddetli ödem olduğu gözlenmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalar sepsiste tümör nekroz edici faktör (TNF)- α ve interlökin (IL)-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşıma geçmelerinin SIRS ve ALI gelişimde önemli rolünü ortaya koymuştur. Ayrıca, TNF- α ve IL-1 β blokajı ile sepsise bağlı akciğer hasarının önlenileceği gösterilmiştir.

Deksmedetomidin sedatif, aksiyolitik, sempatolitik etkileri olan selektif α_2 adrenerjik agonisttir. Yoğun bakımda sedasyon amaçlı olarak tercih edilen bir

ajandır çünkü deksmedetomidin sedasyonu ile solunum devamlılığı korunurken, hastaların ihtiyaç duyduğu opioid dozu da azalmaktadır. Yapılan çalışmalar deksmedetomidinin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Endotokseminin tetiklediği sistemik inflamatuvar cevabı azalttığı, tumor nekroz faktör α (TNF α), interlökin 1 β (IL 1 β), IL 6 gibi inflamatuvar sitokin salınımını inhibe ettiği ve sepsis de görülen akut organ hasarlarını azalttığı gösterilmiştir.

Deneysel sepsis modeli, ratlarda çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulanarak, lipopolisakkarit verilerek ya da canlı bakteri enjeksiyonu ile oluşturulabilmektedir. Bu çalışmada, sepsis modeli olarak çekal ligasyon perforasyon modeli kullanılacaktır. ÇLP insan intraabdominal sepsis patofizyolojisine benzer sonuçları olan ve sepsise bağlı akut akciğer hasarını belirlemede uygun bir modeldir.

Bu çalışma ratlarda oluşturulan deneysel sepsis modelinde deksmedetomidinin sepsisin neden olduğu akciğer hasarına olan etkilerini araştırmak amacı ile planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis uzun zamandan beri tanınmasına rağmen, 20. YY'nın sonlarına kadar klinik tanımlaması yapılamamıştır. Efektif antimikrobiklerin ve destekleyici tedavinin yetersiz oluşu sepsisteki hastaların sağkalım sürelerinin klinik çalışmalar için yeterli seviyede olmasını engellemiştir. Zamanla tıbbi bakımda iyileşme ve buna bağlı klinik sonuçlarda düzelmeye; hem klinisyenlerin hem de klinik çalışmalar tasarlayan araştırmacılar için daha kabul edilebilir ve genel geçer bir terminolojiye ihtiyaç duyulmuştur.(1) Bu amaçla 1990 yılının başlarında Amerikan Göğüs Hastalıkları uzmanları derneği ve yoğun bakım derneği tarafından yapılan bir toplantı ile SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanımları birtakım klinik ve laboratuvar bulgulara dayanarak oluşturulmuştur (tablo 1) (2) 2001 yılında revize edilen bu tanımlar günümüze kadar sepsisin klinik olarak tanınması, tedavisi ve yönetimi ile ilgili yapılan tüm klinik çalışmaların temelini oluşturmuştur. Ancak son zamanlarda SIRS kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sorgulanır olmuştur.(3, 4) Şubat 2016'da Avrupa Yoğun Bakım Derneği ve SCCM sepsis tanımı ve klinik kriterleri ile ilgili yeni bir konsensus yayınlamışlardır. Yapılan önemli değişiklikler: (5)

- SIRS ve ciddi sepsis tanımları kaldırılmış Sepsis, enfeksiyona karşı disregule konak yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak yeniden tanımlanmış
- Organ disfonksiyonunun bazal SOFA skorundaki değişiklikler ile tanımlanması kararlaştırılmış

- Septik şok ise, altta yatan dolaşımsal, hücrel ve metabolik bozuklukların mortaliteyi artıracak düzeyde daha belirgin olduğu sepsisin alt birimi olarak tanımlanmış. (5)

Tablo 1 Sepsis ile ilgili tanımlar

SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu)	Kriterlerin en az iki tanesi sağlanmalı: <ul style="list-style-type: none"> • Vücut sıcaklığı > 38 °C veya < 36 °C • Kalp hızı > 90 atım/dk • Solunum sayısı > 20/dk veya PaCO₂ < 32 mmHg • Beyaz küre sayısı >12.000/mm³ veya <4.000/mm³
Sepsis	SIRS + enfeksiyon (şüpheli veya kanıtlanmış)
Ciddi sepsis	Sepsis + akut organ disfonksiyonu bulguları (hipotansiyon, laktik asidoz, azalmış idrar çıkışı, azalmış PaO ₂ /FIO ₂ oranı, artmış kreatinin veya bilirubin, trombositopeni, INR artışı)
Septik şok	Sepsis + sıvı resüsitasyonuna rağmen dirençli hipotansiyon

2.1.1. Epidemiyolojisi

Sepsis ve ciddi sepsis, Amerika’da, koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakımlardaki kritik hastaların en sık ölüm nedenidir. Son 40 yılda ciddi sepsis insidansı popülasyon yaşının artmasının da etkisiyle giderek artmıştır. Amerika’da ciddi sepsis insidansı her 100.000 popülasyonda 300 olarak belirlenmiştir.(6) Son

iki dekatta, kritik hastaların destek tedavilerinin gelişmesi ile sepsisin olgu fatalite hızı düşmüştür. (7) Özellikle sepsis tedavi demetlerinin kullanılmaya başlanması, ARDS'li hastalarda düşük tidal volümle ventilasyon uygulanması ile son yıllarda kritik hastalarda ciddi sepsise bağlı mortalitede düşüş olmuştur. (8, 9) Avusturalya ve Yeni Zellanda'da bulunan yoğun bakım ünitelerinin % 90'ından fazlasının 2000-2012 yılları arasındaki datalarının dahil edildiği yakın zamanda yapılmış bir çalışma da sepsis insidansındaki artış ile mortalitedeki azalma trendini desteklemektedir.(10) Mevcut epidemiyolojik çalışmalardan yola çıkarak, ciddi sepsis sıklığı artmış ancak daha az ölümcül hale gelmiştir. (1)

2.1.2. Risk faktörleri

Yaş: İleri yaş, sepsis insidansı ve mortalitesi için önemli bir risk faktörüdür, bu durum komorbid hastalıkların varlığı ile biraz olsun açıklanabilir.(1) Amerika'daki 500 hastanenin dahil edildiği bir çalışmada 65 yaş üstü hastalar tüm popülasyonun % 12'si iken sepsis vakalarının % 65'ini oluşturmaktadır ve rölatif risk oranı 13.1 olarak hesaplanmıştır.(11) Ciddi sepsis gelişen hastaların % 50'sinden fazlasında en az bir kronik hastalık mevcuttur. ciddi sepsis, KOAH, kanser, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, diyabet gibi hastalığı bulunan kişilerde daha sık görülmektedir.(12)

Cinsiyet: Sepsis insidansı kadınlarda daha düşüktür (6, 13) Erkeklik hormonları, endotoksemi indüksiyonundan sonra sitokinlerin erken üretilmesine ve yüksek sitokin konsantrasyonuna neden olur; ayrıca hücreli(cell-mediated)

immün yanıtı baskılar.(14) Östradiolun ise lipopolisakkarit verilmesinden sonra mononükleer hücrelerin yanıtını artırdığı ve hastalığın erken döneminde koruyucu olduğu gösterilmiştir.(15)

Kanser ve immünsüpresyon: Doğal (innate) ve edinsel immüniteyi baskılayan durumlar sepsis için risk faktörüdür. Fransa'daki YBÜ'lerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada; immünsüpresyonun artmış ciddi sepsis insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(OR: (odds ratio) 2.8).(16) Kanserli hastalar hem kanserin kendisinden hem de tedavisinden dolayı çoğunlukla immünsüpresedirler. Amerika'daki 6 eyalette yapılan bir çalışmada, kanserli hastaların ciddi sepsis olma rölatif riski 4 (16.4 vaka/1000 kanser popülasyonu), kanser olmayan hastalara göre % 52 daha yüksek mortalite ve hastanede kalış sürelerinin 3 kat fazla olduğu bulunmuş. (17)

Genetik faktörler: Danimarka'da evlat edinilmiş 1000 kişide yapılan bir çalışmada, eğer kişinin biyolojik ebeveyni enfeksiyona bağlı bir nedenle ölmüş ise bu kişinin 50 yaşından önce enfeksiyona bağlı ölüm riski evlat edinen ebeveyne kıyasla belirgin artmış olarak bulunmuş (rolatif risk 5.8 vs 0.7)(18). Bu çalışma, genetik faktörlerin enfeksiyöz hastalıkların gidişatını belirlemede önemli olabileceğini vurgulamış, genetik faktörlerin sepsisteki rolü araştırmalarına dayanak olmuştur.(19) Bu konuda birçok çalışma yapılmasına rağmen, kesin verilere henüz ulaşılammıştır.

2.1.3. Etiyolojisi

2.1.3.1 Enfeksiyöz olmayan nedenler (19)

- Pankreatit
- Travmaya bağlı veya cerrahi nedenli doku hasarı
- Yanıklar
- Doku iskemisi
- Tromboemboli
- Vaskülitler
- İlaç reaksiyonları (nöroleptik malign sendrom dahil)
- Lenfoma ve hemofagositik lenfhistiyozis gibi otoimmün ve neoplastik olaylar

2.1.3.2. Enfeksiyöz nedenler

Yakın tarihli EPIC II çalışmasına (20) göre en sık gram negatif mikroorganizmalar etken olmaktadır (%62.2). Sıklık sırasına göre gram negatif bakterilerden; pseudomonas, E coli, klebsiella, acinetobacter; gram pozitif bakterilerden; s. aureus, MRSA, enterococcus, s. epidermidis, s. pneumoniae; mantarlardan candida ve aspergillus etken olarak gösterilmiştir.

2.1.4. Patogenezi

Organ ve Doku düzeyinde:

Endotel yaklaşık 1000 m² alanı kaplayan vazomotor tonusu, dokulardan hücre ve besin taşınmasını, koagülasyon sistemini ve inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yollar arasındaki dengeyi düzenleyen önemli bir organ olarak düşünülebilir.(21) Sepsiste endotel düzeyinde; artmış lökosit adezyonu, prokoagülan duruma geçiş, vazodilasyon ve bariyer fonksiyonun kaybı gibi belirgin değişiklikler meydana gelir ve bütün bu değişiklikler yaygın doku ödemeine neden olur.(22)

Sepsis patofizyolojisinde üç temel defekt bulunmaktadır: epitel bariyer disfonksiyonu, endotelde sızma, bozulmuş hücresel metabolizma.(23) Septik dokulardaki konak yanıtı hücresel düzeyde genellikle disfonksiyon şeklindedir, yaygın nekroz, apoptoz veya diğer hücre ölümleri görülmez.(24) Hücreler bireysel olarak uniselüler hayattakalım(survival) moduna geçerler, bu amaçla enerji tüketimlerini en aza indirmek için hücresel aktivitelerini kısıtlayıp fonksiyonel olarak işlevsiz hale gelirler ve organ disfonksiyonuna neden olurlar.(23)

1. Epitel bariyer disfonksiyonu: Epitel hücreler dokuları eksternal ortamdan ayırır ve apikal ve bazolateral yüzeyleri ile su, çözünmüş maddeler ve makromoleküllerin geçişini düzenleyen yarı geçirgen bir membrana sahiptir.(25) Epitel bariyer fonksiyonun kaybı sepsiste görülen immün disfonksiyon oluşumunda önemlidir.(26)

2. Endotel Hasarı: Endotel membran sepsiste mikrosirkülasyonda inflamasyonu ve koagülasyonu düzenler. Sepsisteki endotel disfonksiyonu hemostatik dengeyi bozar ve sepsisteki koagülopatiyi oluşturan dört ana patojenik yolağa katkıda bulunur. Bunlar; doku faktörü ilişkili trombin oluşumu, disfonksiyonel antikoagülasyon, bozulmuş fibrinoliz ve jeneralize trombosit aktivasyonu'dur.(22) Sepsiste endotel hasarının neden olduğu bozulmuş fibrinoliz sonucu kontrolsüz pıhtılaşma ve DİK gelişir.(23)
3. İmmün süpresyon: Sepsiste edinsel immünite fonksiyonunun kaybı ve doğal immün yanıtın down regülasyonu tanımlanmıştır.(27) Sepsiste majör histokompatibilite kompleksi-II antijen ekspresyonunun azaldığı, lenfositlerin proliferatif yanıtı, fonksiyonel kapasiteleri ve apoptozu önleme özelliklerinde zamana bağlı azalma görülmüştür.(28) Sepsisin neden olduğu immün süpresyon kompanzasyon için gerekli bir savunma mekanizması mı yoksa fırsatçı enfeksiyon riskini arttıran patolojik bir durum mu olduğu henüz anlaşılammıştır. Bu konunun netlik kazanması için iyi tasarlanmış daha çok kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.(29)

Hücrel ve moleküler düzeyde:

Hücrel ve moleküler düzeyde sepsis, kendini kuvvetlendiren patofizyolojik süreçler ile karakterizedir. İnflamatuar sitokin yanıtı, minör ve lokalize enfeksiyonların hızla kontrol altına alınmasını sağlayan çok iyi gelişmiş bir sistemdir. Ancak sepsiste olduğu gibi bu yanıt belirli bir eşik değeri aştığı zaman sistemik hasar meydana gelir.(30) Hidroksil iyonu ve nitrik oksit benzeri reaktif oksijen radikalleri hücre içi proteinleri, lipitleri ve DNA'yı hasarlayarak,

mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına neden olurlar. Kompleman sistem aktivasyonu reaktif oksijen radikallerinin daha da artmasına, granülosit enzim salınımına, endotel geçirgenliğinin artmasına ve doku faktörü ekspresyonuna neden olur ve adrenal medüller hücrelerin ölümü ile sonuçlanır. Yaygın immunotromboz DİK'e yol açar ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ile organ hasarı oluşur. Bu durum inflamatuvar yolakların daha çok aktive olmasına neden olur.(30) Çoğunluğu makrofajlar, monositler, granulositler, doğal öldürücü hücreler (natural killer- NK hücreler) ve dentritik hücrelerin oluşturduğu doğal bağışıklık sistemi, uyarıldığında tip I interferonların ve TNF-alfa, IL-1beta ve IL-6 gibi sitokinlerin transkripsiyonunu başlatır.(31, 32) Bir çalışmada, rekombinan TNF-alfa enjekte edilen ratlarda üç saat içinde septik şok kliniğine benzeyen takipne, laktik asidoz ve ölümcül seviyede şok durumu gözlenmiş, ayrıca akciğerlerde, barsakta, böbreklerde, pankreasta ve adrenal bezlerde iskemi alanları ve hemoraji bulunmuş.(33) Kompansatuvar anti-inflamatuvar sitokin yolaklarının ciddi sepsisin ilk saatlerinden itibaren aktive olduğu ve inflamasyon yanıtını kontrol altında tutmaya çalıştığı görülmüştür.(32)

Sepsiste, mitokondriye ait proteinlerin ve mitokondriyal DNA'nın yüksek seviyelerdeki reaktif oksijen radikalleri ile hasarlanması ile mitokondri hasarı oluşur.(34) Antibiyotiklerin mitokondri üzerindeki toksik etkileri de eklenince ATP seviyelerinde ciddi düşüş görülür, hücreler bu düşüşün ölümcül etkilerinden korunmak için hibernasyona benzer bir durum oluştururlar.(35) Birçok özelleşmiş hücreler enerji tüketimlerini en aza indirmek amacıyla fonksiyonlarını ciddi oranda azaltırlar. Bu durum da jeneralize organ disfonksiyonuna neden olarak;

akut böbrek hasarı, miyokardiyal disfonksiyon, ensefalopati, akut akciğer hasarı ve gastrointestinal sistemde bariyer ve taşıma disfonksiyonu kliniğini oluşturur.

(24)

2.1.5. Tedavisi ve yönetimi (TARD tedavi klavuzuna göre)

Sepsis tanısı olan tüm hastalar hastaneye yatırılarak yakın takip ile izlenmelidir.

Acil serviste sepsis hastasının yönetiminde genel ilkeler

a. Acil servise başvuru sonrası 3 saat içinde;

- Serum laktat düzeyi ölçülmeli
- Kan kültürü alınmalı (<45 dk) ve antibiyotik tedavisi bu nedenle geciktirilmemeli
- Olası etkeni kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı
- Hipotansiyon varlığında veya laktat > 4mmol/L (36mg/dL) olduğu durumda derhal en az 30 mL/kg olacak şekilde kristalloid tedavisi başlanmalı

b. Acil servise başvuru sonrası ilk 6 saatte;

- Başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt alınamayan olgularda; OAB \geq 65 mmHg olacak şekilde vazopressör desteği sağlamalı
- Sıvı resüsitasyonuna rağmen dirençli hipotansiyon varlığında veya ilk laktat değeri \geq 4mmol/L ise volüm durumu ve doku perfüzyonu tekrar değerlendirilmeli

- Başlangıçta laktat yüksekse tekrar ölçülmeli

Doku perfüzyonunu ve volüm durumunu değerlendirmek için iki yöntem:

1. Vital bulgular, kardiyopulmoner sistem muayenesi, kapiller dolun ve deri bulguları tümüyle tekrar değerlendirilmeli

2. Aşağıdakilerden en az ikisi değerlendirilmeli:

- CVP ölçümü
- ScvO₂ ölçümü
- Yatak başı ekokardiyografi
- Sıvı yanıtı dinamik olarak pasif bacak kaldırma veya kalp atım hacmindeki değişime bakılarak değerlendirilmeli
- 6 saat içinde septik şokun tanınması yüksek sağ kalım ile ilişkilidir.
- OAB'ı 65 mmHg üzerinde tutmak, kan laktat seviyesinde düşüşü sağlamak ve mikst venöz oksijen saturasyonunu (ScvO₂=vena kava oksijen saturasyonunu) %70'in üzerine çıkarmak için gerekli ise hızlı IV sıvı infüzyonu ve vasopressörler ile kan basıncı desteği sağlanabilir.
- Eğer mümkünse, resüsitasyon yeterliliğini değerlendirmek için ScvO₂ ölçmek önemlidir. ScvO₂<%70 ise hematokrit %30'un üstünde olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Transfüzyona ve yeterli sıvı tedavisine rağmen ScvO₂<70% ise inotropik ajan (dobutamin, milrinon) başlanmalıdır.

- 2001’de mortaliteyi azaltıcı bir tedavi yaklaşımı olarak öne sürülen ‘Erken Hedefe Yönelik Tedavi’ protokolünün tüm sepsisli hastalarda değil, başlangıç ScvO₂ değeri <%60 olan ‘daha kötü’ olgularda değerli olduğu ve uygulanabileceği belirtilmiştir.

IV Sıvı Tedavisi

- Kristalloidler (30 ml/kg İV) kolloidler ve diğer resüsitasyon sıvıları kadar etkilidir. Tedavide ilk tercih kristalloidlerdir. Çoğu hasta ilk 6 saatte 4-6 L sıvı desteğine ihtiyaç duyar.
- Kristalloidlerin ve albüminin diğer sıvılar ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azaltığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak kristalloid tedavisine ek olarak verilen albüminin 28-90 günlük sağ kalımı arttırdığına dair bir etki saptanmamıştır. Çok miktarda kristalloid alanlarda albümin tedaviye eklenebilir.
- Kristalloid sıvılardan en çok tercih edilen izotonik salin solüsyonudur ancak yüksek dozlarda verildiğinde hiperkloremik metabolik asidoza bağlı akut böbrek hasarını arttırdığı ve mortaliteyi yükselttiği görülmüştür.
- Dengeli tuz solüsyonlarının (Ringer’s laktat, Hartmann solüsyonu) kullanımı giderek artmaktadır ancak bu solüsyonlar da metabolik sorunlara neden olabilmektedir.
- Nişasta içerikli kolloid solüsyonlar kullanılmamalıdır.
- Protokol bazlı erken agresif sıvı resüsitasyonu sonrasında sıvı dengesi yönetiminin nasıl olacağı hala netlik kazanmamakla birlikte; konservatif ve liberal

yönetimlerin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, 90 günlük mortalite her iki grupta da benzer olarak görülmüştür. Ancak konservatif grupta olan hastaların entübe kalma sürelerinin daha kısa olduğu, oksijenizasyonlarının daha iyi olduğu saptanmış iken bu hastalarda minör metabolik anormallikler daha fazla görülmüştür.

- Sepsisin neden olduğu ARDS hastalarında, hastada hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı tedavisi tercih edilmelidir.

- Sepsiste aşırı sıvı tedavisinin solunum fonksiyonlarını kötüleştirdiği, intraabdominal basıncı arttırarak organ hipoperfüzyonuna neden olduğu, koagulopatiye yol açtığı, serebral ödem eğilimini arttırdığı ve bunların sonucunda mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir.

- İntravasküler volüm değerlendirmesi fizik muayene (turgor, venöz basınçlar, end organ hasarı) ve bazı ölçümler ile (CVP, inspriyumla arteriyel basınç değişimi, oksijen satürasyonu, inferior vena kava çapı değişimleri gibi) değerlendirilebilir. Ekokardiyografi yine kardiyak outputun değerlendirilmesinde diğer bir noninvaziv yöntemdir ve pulmoner arter kateterinden daha güvenlidir.

Vazopresör Desteği (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin)

- Eğer intravenöz hidrasyon ile OAB 65 mmHg üstünde tutulamıyorsa mutlaka vazopresör desteği sağlanmalıdır. İlk seçenek norepinefrin olmalıdır. Yeterli yanıt alınamayan durumlarda epinefrin veya vasopressin eklenebilir. Düşük doz vazopressin önerilmemektedir.

- Eğer hastada; miyokardiyal disfonksiyon varsa veya hastanın OAB >65 mmHg ve normovolemik olmasına rağmen hipoperfúzyon bulguları varsa vazopresör tedaviye, pozitif inotropik ajan eklenmelidir. Dobutamin ilk tercihtir. (20mcg/kg/dk). Milrinon da kullanılabilir.
- Levosimendan'ın da kardiyak outputu arttırdığı ve akut organ yetmezliğini azalttığına dair kanıtlar mevcut olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir.
- Asidoz bikarbonat replasmanı ile deđil doku perfúzyonu dűzeltilerek tedavi edilmelidir.
- İnvaziv ve noninvaziv arteriyel basınç ölçűmleri arasında belirgin fark olmamasından dolayı hastaların takibinde OAB'ın kullanılması önerilmektedir. Hedef OAB 60-65 mmHg olarak belirlenmiştir. Ancak kronik hipertansiyonu olan hastalarda daha az renal replasman tedavisi gereksinimini azaltmak için bu hedef basıncın 80-85 mmHg'ye yükseltilmesi önerilmektedir. Bu olgularda daha yüksek dozda vasopressör verilmesi nedeniyle atrial fibrilasyon görűlme sıklığı da artmıştır. Aynı zamanda yapılan randomize kontrollű bir çalışmada esmololűn beta adrenerjik vasopresörlere bağlı oluşan advers etkileri ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.
- Vasopressin adrenerjik ajanlara yanıtı artırır. Vasopressin uygulaması; noradrenalin başlandıktan sonra hedef OAB'ye ulaşılamadığı takdirde eklenmelidir, 0.1 U/dk dozunda başlanıp 30-90 dakikada hedef değerlere ulaşılana dek arttırılmalıdır.

- Dopamin özellikle bradikardik ve aritmi gelişme riski düşük olan hastalar gibi seçilmiş hastalarda öncelikli olarak tercih edilmelidir. Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılması önerilmemektedir.
- Fenilefrin ise sadece, nadir bir durum olan, norepinefrin ile indüklenen aritmileri olan hastalarda seçilmelidir.

Antibiyotikler

- Septik şok tanısı almış hastalara 1 saat içerisinde mutlaka antibiyotik başlanmalıdır. Bu gerçek acil bir durumdur.
- Antibiyotik başlanmasını geciktirmeyecek ise öncesinde kan kültürü alınmalıdır. Eğer invaziv kandidiyazis şüphesi varsa 1,3 beta-D-glucan, mannan ve antimannan antikorları da bakılmalıdır.
- Enfeksiyon kaynağına etkili tek veya çoklu antibiyotik seçilmelidir.
- Gram pozitif ve gram negatifleri kapsayan geniş spektrumlu bir antibiyotik tercih edilmelidir. Gerekli ise antifungal ve antiviraller eklenmelidir.
- Antibiyotik etkinlik ve yararı günlük olarak tekrar değerlendirilmelidir.
- Başta septik gözüken ancak takibinde enfeksiyon lehine bulgu olmayan hastalarda, antibiyotik rejimine devam etmememe kararı, düşük prokalsitonin düzeyi ve benzeri belirteçlere göre verilebilir.
- Kortikosteroidlerin akut tedavi yönetimindeki yeri tartışmalıdır, durum netleşene kadar, yarar-zarar ilişkisi düşünülerek verilmelidir.

- Enfeksiyon kaynağı uygun radyolojik görüntüleme teknikleri ile görüntülenmeye çalışılmalıdır.
- Nötropenik hastalarda ve tedavisi zor çoklu ilaç direnci olan patojenlerde (asinetobakter, pseudomonas gibi) kombine antibiyoterapi kullanılmalıdır. Solunum yetmezliği olan septik şoktaki hastalarda, P. Aeruginosa bakteriyemisine karşı, geniş spektrumlu beta laktamlar, bir aminoglikozid veya florokinolon ile kombine edilmelidir. S. Pnömonia enfeksiyonlarında kombine beta laktam ve makrolidler önerilmektedir.
- Ampirik kombine antibiyoterapi 3–5 günden uzun süre verilmemelidir. Patojen bir an önce bulunup uygun tekli tedavi rejimine geçilmelidir.
- Genel olarak tedavi 7–10 gün olmalı, tedaviye yavaş yanıt alınanlar, drene edilemeyen fokal enfeksiyonu olanlar, S. Aureus bakteriyemileri, bazı fungal ve viral kaynaklı enfeksiyonlar, nötropenikler ve immünsüprese olgularda daha uzun rejimler olabilir.
- Non-enfeksiyöz, inflamatuvar süreçlerde antimikrobiyal ajanlar tedavide kullanılmamalıdır.

Kaynak Kontrolü

İlk 12 saatte; apse veya lokal enfeksiyon varsa drene edilmelidir. Drenaj için hasta fizyolojisinin en az etkileneceği yol seçilmelidir (cerrahi drenaj yerine peruktan drenaj gibi). Eğer kaynak peripankreatik nekroz ise drenaj için

demarkasyon hattı oluşmalıdır. İnfekte olabilecek cihazlar (kateter vb) çıkarılmalıdır.

Kan Transfüzyonu

- Alt hemoglobin eşiği (≤ 7 mg/dL) tercih edilir. Çalışmalara göre septik şok hastalarında yüksek (9 mg/dl ve altı) ve düşük (≤ 7 mg/dL) hemoglobin eşikleri arasında mortalite, yaşam desteği ve iskemik olay görülme oranları benzer bulunmuştur. Tedavide lökosit azaltılmış ve normal eritrosit süspansiyonu verilen olgular arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
- Sepsis ve anemide eritropoietin kullanımı önerilmemektedir.
- Hastalarda kanama yoksa veya cerrahi girişim planlanmıyorsa, kanama profilinde bozukluk olsa da taze donmuş plazma kullanımı önerilmemektedir.
- Antitrombin tedavisi önerilmemektedir.
- Trombosit sayısı $<10.000/mm^3$ olduğunda kanama olmasa da trombosit verilmelidir. Hasta kanama açısından yüksek riskli ise trombosit sayısı $<20.000/mm^3$ ise replasman sağlanmalıdır.

Steroid Tedavisi

Şok bulguları olmayan sepsis hastalarında önerilmemektedir. Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedaviye rağmen hemodinamik instabilite varlığında kullanılabilir. Hidrokortizon 200 mg/gün; 8 saat içinde infüzyon tedavisi bolus tedaviden daha etkili bulunmuştur.

Diğer Tedaviler;

- İntravenöz immün globülin kullanımı önerilmemektedir.
- Aktive protein C kullanılması önerilmemektedir.
- Hastaların kan pH >7.15 ise bikarbonat kullanılması önerilmemektedir.
- Venöz tromboembolilerin profilaksisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmalıdır (unfraksiyone heparin (UFH) günde 2 kez). Kreatinin klirensi <30ml/dk ise dalteparin veya UFH önerilmektedir. Eğer heparin kullanımı ile ilgili bir kontrendikasyonu varsa (yeni geçirilmiş serebral hemoraji, koagülopati, aktif kanama, trombositopeni gibi) farmakoprofilaksi yapılmamalıdır. Ancak varis çorabı ve aralıklı kompresyon cihazları kontraendike değilse kullanılabilir.
- Hastanın kanama riski var ise; stres ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörleri (PPI) veya H2 reseptör antagonistleri (H2RA) verilmelidir. PPI'ler H2RA'lara göre üstündür. Eğer hastanın kanama riski yoksa profilaksi almamalıdır.
- Tedavi sırasında hiperglisemi (ardışık iki ölçümde 180 mg/dl'nin üstünde olması) gelişmesi durumunda insülinin infüzyonu başlanmalı, kan glukoz düzeyi 100-180 mg/dl arasında tutulmalıdır. Glukoz düzeyi ve insülin infüzyon dozu 1-2 saatlik takiplerle stabil hale getirildikten sonra 4 saatlik takiplere geçilebilir. Kapiller kanda bakmak yerine arteriyel kanda veya plasmada glukoz

hesaplanması daha güvenilirdir. İnsulinin tetiklediği hipoglisemiye karşı dikkatli olunmalıdır.

- Hastalarda ajitasyon ve delirium gelişimine ve tedavisine dikkat edilmelidir, mekanik ventile edilen hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyon dozu minimumda tutulmalı ve dikkatle titre edilmelidir.

- ARDS dışı hastalarda nöromuskuler bloker ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Ventilasyon Tedavi

- Entübasyon öncesinde hastalar Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) açısından değerlendirilmelidir, uygun hastalarda (KOA, ARDS, hipoksik solunum yetmezliği durumlarında) NIMV'nin entübasyon oranını azalttığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak septik şoktaki hastalara NIMV önerilmemektedir ve bu yüzden seçilmiş sepsis hastalarına uygulanması gerekir.

- Gerilmeden ve volüm travmasından akciğer parankimini korumak için düşük tidal volümlü (6 ml/kg), düşük plato basınçlı (≤ 30 cmH₂O) erken mekanik ventilasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Alveolar kollapsı önlemek için pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) kullanılmalıdır. Yüksek PEEP tercih edilmelidir.

- Aspirasyon ve ventilatör ile ilişkili pnömoni riskini azaltmak için yatak başı 30-45 derece kaldırılmalıdır.

- Pulmoner arter kateteri rutin kullanımda önerilmemektedir.

- Hastaların mekanik ventilasyondan ayrılması için belirli kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Weaning düşünülebilecek hastalar;
- Uyandırılabilir olmalı,
- Hemodinamik stabil olmalı,
- Yeni ciddi bir durum gelişme potansiyeli düşük olmalı,
- Düşük ventilasyon ve PEEP ihtiyacı olmalı,
- Düşük FiO₂'de oksijen ihtiyacı olmamalı,
- Spontan solunum denemesi başarılı olmalıdır.

2.1.6. Sepsis ilişkili akciğer hasarı

Sepsisteki endotel değişiklikleri diğer organlarda bulunan bariyer fonksiyonunu etkiler. Akciğer kapillerlerindeki geçirgenlik artışı proteinden zengin ödem sıvısının akciğer interstisyel alanında birikmesine neden olur ve sepsisin neden olduğu alveollerdeki epitel bariyerin disfonksiyonu ile interstisyel ödem sıvısı alveollerin içine dolar. Bu değişiklikler ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna arteriyel hipoksemiye ve azalmış akciğer kompliyansına sonuçta ise ARDS'ye neden olur.(36)

2.1.7. Deneysel sepsis modelleri

Sepsis ve septik şokta üç temel deneysel model kullanılmaktadır. Bunlar; periton içine veya iv olarak lipopolisakkarit (LPS) veya endotoksin verilmesi, çekum bağlama ve delme modeli (cecal ligation and puncture [CLP]) ve damar veya periton içine canlı bakteri uygulanması şeklindedir.(37) CLP modeli, anestezi altındaki hayvanlarda, çekumun ileoçekal valvin distalinden bağırsak geçişini bozmaksızın bağlanması ve iğne ile bir veya iki defa delinmesi ile oluşturulur daha sonra abdomen suture edilir.(38) Polimikrobiyal olması ve klinikteki sepsis ve septik şok tablosuna benzer bir tablo (perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi) oluşturması ile CLP modeli kliniğe en yakın sepsis modelidir. (39)

2.2. İmmün Sistem ve Sitokinler

İmmün sistem doğal ve edinsel immünite olmak üzere ikiye ayrılır: Doğal immünite: Doğal immün yanıt, cilt ve diğer mukoza gibi koruma bariyerlerinin enfeksiyon veya bütünlüğünün bozulması durumlarında aktive olan doğal immün sistem hücreleri aracılığı ile oluşur. Hem hasara uğrayan doku hücrelerinden hem de hasarlı alana toplanan doğal immün sistem hücrelerinden sitokinler, kemokinler ve inflamatuvar mediatörler salınır. Uyarılan nötrofiller, monositler ,NK (doğal öldürücü) hücreler ve kompleman sistem immün yanıtı artırır. Cerrahi, sepsis, iskemi hatta hastanede bulunmanın ve cerrahi geçirecek olmanın oluşturduğu stres bile doğal immün yanıtı uyarabilir.(40)

Edinsel immünite: Edinsel immün yanıt, lenfositler aracılığı ile oluşur. Humoral ve hücre aracılı olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Humoral immün yanıt, B lenfositler tarafından üretilen antikor ve antimikrobiyal peptit adı verilen makromoleküller aracılığı ile oluşurken, hücre aracılı immün yanıt, genel olarak T lenfositler aracılığı ile olur.(40, 41)

Sitokinler: Sitokinler, hücre yüzeyindeki reseptörler üzerinden etki eden, lenfokinler, monokinler, interlökinler ve interferonlar gibi heterojen bir grup proteindir.(42) Sitokinler, enfeksiyona immüno-inflamatuar yanıt oluşumunda görev alan temel taşıyıcılardır ve sepsis, multiorgan yetmezliği ve septik şok semptomatolojisinin oluşumunda direkt rol alırlar.(43) Majör sitokinler ise; IL-1 alfa, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-6, TNF-alfa ve IFN-gama (interferon gama)'dır.(44)

2.2.1. Anestezi ve immünmodülasyon

Anestezinin immün sistem modülasyonuna neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.(45) Anestetiklerin immün sistem hücreleri üzerine direkt etkilerinin yanında, özellikle volatil anestetiklerin hipotalmik-hipofizer-adrenal aksan kaynaklanan nöroendokrin yanıtı etkileyerek immün sistem üzerine indirekt etkileri de bulunmaktadır.(46) Volatil anestetiklerin, nötrofil adezyonunu engelleyerek, monositlerin, makrofajların ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını baskılayarak ayrıca trombositler ve mikroglia hücreleri gibi dokularda bulunan konak hücreleri de etkileyerek doğal immüniteyi baskıladıkları

gösterilmiştir. Volatil anestetikler ayrıca lenfosit proliferasyonunu azaltarak ve lenfosit apoptozunu artırarak edinilmiş immüniteyi de baskırlarlar.(47)

2.3. Deksmetomidin

Deksmetomidin, sempatolitik, sedatif, amnestik ve analjezik özellikleri olan potent ileri derecede selektif alfa 2 adreno reseptör agonistidir.(48, 49) Diğer ilaçlardan farklı olarak; solunum depresyonu olmadan analjezi ve hastaların istenildiği zaman uyandırılabilirdiği uyku durumu olan “ bilinçli sedasyon” sağlar.(50)

Alfa 2 adrenerjik reseptörler uyarılabilir G-proteinlerinden oluşan transmembran reseptörleridir, hücre membranını geçerek selektif olarak ekstrasellüler ligandlara bağlanırlar (endojen moleküller ya da ilaçlar). Alfa 2 adrenerjik reseptörler 3 izoreseptörlerden oluşur bunlar: alfa 2a, alfa 2b ve alfa 2c'dir.(51)

Alfa 2a reseptör agonizması, sedasyon, hipnoz, analjezi, sempatolizis, nöroproteksiyon ve insülin sekresyonunun inhibisyonuna neden olurken; Alfa 2b reseptör agonizması, santral yolla titremenin süpresyonu, spinal kord düzeyinde analjezi sağlanması ve periferik arterlerde vazokonstriksiyonun indüklenmesine; Alfa 2c reseptörler ise, bilişsel ve sensöryal süreçlerin, modun ve uyarın ile tetiklenen lokomotor aktivitenin modülasyonunda ve adrenal medulladan epinefrin salınmanın düzenlenmesinde ilişkili bulunmuştur. Norepinefrin

salınmasının üç izoreseptörün tamamı tarafından eşit oranda inhibe olduğu görülmüştür.(52)

Bu reseptörler presinaptik, postsinaptik ve ekstrasinaptik olarak etki etmektedirler. Trombositlerde karaciğer, pankreas, böbrekler, göz, santral ve periferik sinir sisteminde otonomik ganglia, pre ve postsinaptik kavşakta bulunur. Presinaptik etkisi negatif feedback mekanizması ile ATP ve norepinefrinin salınmasının modülasyonu klinik olarak önemlidir. Fizyolojik etkileri Alfa 2 reseptörlerinin buldukları yere göre değişmektedir. Örneğin; beyin ve spinal kordtaki alfa 2 reseptörlerinin uyarılması buradaki nöronal aktiviteyi inhibe ederek, hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Alfa 2 reseptörü bulunan diğer organlardaki yanıtlardan bazıları; salivasyonun azalması, gastrik motilitenin ve sekresyonun azalması, renin salınımının inhibe olması, artmış glomerüler filtrasyon hızı, böbreklerden su ve sodyum sekresyonunun artması, intraoküler basıncın azalması, pankreastan insülin sekresyonunun azalması, alfa 2 reseptörlerinin uyarılması nöron terminallerine kalsiyum girişini azaltır ve bu sayede nörotransmitter salınımını inhibe eder.(53)

2.3.1. Etki mekanizması

Deksmedetomidinin hipnotik etkisi; beyin sapında bulunan locus ceruleus'taki (uyanıklığı düzenleyen primer merkez) noradrenerjik nöronların hiperpolarizasyonu ile sağlanır. Alfa 2 reseptörü uyarıldığı zaman cAMP oluşumundan sorumlu adenilat siklaz enzimi inhibe olur, cAMP birçok katabolik

olayda görev alan kritik bir ikincil haberci moleküldür. Hücredeki cAMP miktarı düşünce, anabolik yollar katabolik yollara baskın hale gelir, sinir uçlarında, kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarından potasyum geçişi olurken kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişi engellenir.(54) Membrandaki iyon iletimindeki bu değişiklik membranın hiperpolarizasyonuna yani locus ceruleus ve asendan noradrenerjik yolaktaki nöronal aktivitenin baskılanmasına neden olur.(55) Locus ceruleus ayrıca, nosiseptif nöroiletimini düzenleyen önemli bir yolak olan desendan medullospinal adrenerjik yolağın başlangıç noktasıdır. Locus ceruleus'tan noradrenalin salınımının azalması spinal kordun arka boynuzuna uzanan desendan inhibitör yolları aktive ederek ağrılı uyarının beyne taşınmasını inhibe ederler.(56) Bu ilaçların lokal anestetiklerin periferik sinir bloke edici etkilerini arttırıcı etkisi buna bağlanmıştır.(57)

Laboratuar hayvanlarına hipnotik dozda deksmedetomidin verildiğinde, locus ceruleus'tan norepinefrin salınımı inhibe olur VLPO (ventrolateral preoptik nükleus) üzerindeki inhibitor kontrolünün ortadan kalkması ile GABA ve galanin salınımı ile locus ceruleus ve TMN (tuberomamiller nükleus) inhibe olur. Bu inhibitör yanıt ayrıca histamin salınımında azalmaya neden olur ve hipnotik yanıt ortaya çıkar. Bu yanıt normal uyku sırasında görülen yanıtı benzerdir (locus ceruleus'tan norepinefrin salınımının azalması VLPO'dan GABA ve galanin salınımını tetikler. Bu nörotransmitterler daha sonra locus ceruleus'tan norepinefrin salınımını ve TMN'den histamin salınımını inhibe ederler.) subkortikal alandaki histamin reseptörlerinin histamine bağlanma oranının azalması hipnotik durumu indükler.(58)

2.3.2. Farmakolojisi

Deksmedetomidinin kimyasal adi: (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1 H-imidazol monohidroklorid'dir, moleküler ağırlığı: 236.7, pH aralığı:4.5-7. Suda çözünür ve pKa'si 7.1'dir. Deksmetomidin, etomidinin metile formu olan medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstro enantiyomeridir. Primer olarak alfa 2 reseptör agonisti olarak tanınsa da yapısındaki imidazol'den dolayı imidazol reseptörlerine agonistik etki gösterir.

Deksmedetomidin kimyasal olarak klonidin'e benzer, ancak klonidine kıyasla alfa 2 reseptörlerine yaklaşık 8 kat daha spesifik olarak bağlanır. ($\alpha_2:\alpha_1$ selektivitesi; deksmedetomidin: 1620:1 iken klonidin: 200:1). Bu spesifikite özellikle alfa 2a alttipi için daha belirgindir ve bu durum da deksmedetomidini klonidine kıyasla sedasyon ve analjezi açısından daha efektif kılar.(59) Etkisi, atipamezol gibi selektif α_2 antagonisti tarafından doz bağımlı olarak geri çevrilebilir.(52)

2.3.2.1. Farmakokinetiği

Deksmedetomidin için, lineer (zero-order kinetics) kinetik kuralları geçerlidir, yani saatte ilacın sabit bir miktarı elimine olur (first-order kinetics'te ilacın belli bir fraksiyonu elimine olur). Sağlıklı erişkin gönüllülerde, deksmedetomidin iv uygulandıktan yaklaşık 15 dk sonra etkinin başladığı ve 1 saatlik sürekli infüzyonun sonucunda pik konsantrasyonlara ulaşıldığı görülmüştür. Deksmetomidin ayrıca transdermal, oral ve intramusküler yollarla

sistemik olarak alınabilir, biyoyararlanımları oral yol için % 82 ve intramusküler yol için % 104'tur.(52) serum albuminine ve α 1-glikoproteine bağlanma oranı %94 ve bu oran değişen ilaç konsantrasyonlardan etkilenmemektedir. Hepatik disfonksiyonu olanlarda protein bağlı ilaç oranında belirgin düşüş bulunmuştur bu nedenle, bu hastalarda doz azaltılması gerekebilir.

Hızlı dağılım fazı bulunur. Dağılım hacmi steady –state durumunda 118 litredir ve 0.2-0.7 mikrogr/kg/sa doz aralığında dağılım yarı ömrü 6 dk, atılım yarı ömrü 2-2.5 saat arasında ve klerensi 39L/sa'tir.

Deksmedetomidinin toplam plazma klerensi yaştan bağımsızdır bu sayede, çocuklarda da erişkinde kullanılan infüzyon dozları kullanılabilir.(60) Ancak, 65 yaş üstü hastalarda daha yüksek oranda hipotansiyon ve bradikardi rapor edildiği için bu popülasyonda doz azalması gereklidir.(59) 2 yaş altındaki çocuklarda, kararlı-durumdaki dağılım hacmi artmış bulunmuştur bu nedenle, kararlı duruma ulaşmak için daha yüksek dozlar gereklidir, fakat atılım yarı ömrü de bu grupta uzamış olduğu için bu durum zamanla ilacın birikmesine neden olabilir.(60)

Deksmedetomidin, sitokrom P450 enzim sistemi ile biyotransformasyon ve glukronid konjugasyonu ile karaciğerde yüksek oranda metabolize olur. Bilinen aktif toksik metaboliti yoktur, ancak ciddi karaciğer hastalığında hepatik klerensi % 50 oranında azalır. Sağlıklı hastalar ile renal bozukluğu olanlar arasında farklılık gösterilmemiştir. Metabolitlerin %95'i idrarla % 4'u ise dışkı ile atılır. Teorik olarak uzamış uygulama ile idrarda birikme riski olabilir.(61)

2.3.2.2. Farmakodinamik etkileri

2.3.2.2.1. Hemodinamik etkileri

Deksmedetomidinin ilk dozundan sonra, kısa süreli, doz bağımlı, kardiyovasküler bir yanıt rapor edilmiştir. 1 mcgr/kg'dan uygulanan bolus doz sonrası başlangıçta kan basıncında yükselme ve refleks bradikardi görülmüştür, bu yanıt genç ve sağlıklı hastalarda daha çok görülmektedir. Kan basıncındaki yükselmeye vasküler düz kaslardaki alfa 2b reseptörlerinin uyarılmasının neden olduğu düşünülmektedir. Kan basıncındaki bu artış yavaş infüzyon ile ve bolus dozu uygulanmaması ile azaltılabilir.(53)

Başlangıç etkisi 5-10 dk sürdükten sonra bu etkiyi santral sempatetik akışın inhibe olması ile kan basıncında hafif bir düşüş takip eder. Presinaptik alfa 2 reseptörleri de stimüle olarak norepinefrin salınımını azaltarak kan basıncında ve kalp hızında düşüğe neden olurlar. Deksmedetomidinin doz bağımlı bradikardi etkisi, primer olarak sempatik tondaki azalmayla, kısmen de artmış vagal aktivite ve baroreseptör refleks nedeniyle olmaktadır.(55, 62)

Deksmedetomidinin kardiyovasküler etkileri tahmin edilebilir ve alfa 2 adreno reseptörlerin farmakolojik etkilerinden çıkarılabilir. Bolusun yavaş uygulanması ya da hiç uygulanmaması ile başlangıçta görülen hipertansiyonun ve refleks bradikardinin engellenmesi ve doz ayarlanması, yeterli sıvı replasmanı, dikkatli hasta seçimi ve monitorizasyon gibi müdahalelerle deksmedetomidinin yan etkilerinin yönetilebilmesi, ilacın geniş güvenlik aralıklı ilaçlar sınıfına ait olduğunu gösterir.(55)

2.3.2.2.2. Metabolik etkileri

Deksmedetomidin ve diğer alfa 2 agonistler beynin hipotalamik termoregülatör merkezinde bulunan alfa 2b reseptörleri aracılığıyla titremeyi önlediği düşünülmektedir. Düşük doz deksmedetomidin meperidin ile kombine edildiğinde titreme eşik değerini düşürmede additif etki gösterir. Postoperatif titremede hasta konforu için ve akut inme ve santral sinir sistemi hasarı gibi teröpatik hipotermi gereken durumlarda titremeyi kontrol altına almak için de kullanılabilir.(63) Easley ve ark. prospektif pediatrik bir çalışmada 3-5 dk'da 0.5 mcgr/kg'dan uygulanan deksmedetomidinin postanestetik titremeyi önlemede etkili olduğunu bulmuşlar.(54, 63)

2.3.2.2.3. Respiratuar sisteme etkileri

Belirgin sedatif özelliklerine rağmen, plazma seviyeleri normalin 15 katına çıktığında bile respiratuar sisteme etkileri sınırlıdır, bu sayede geniş güvenli sınıra sahiptir.(64) hiperkapnik uyanma korunur ve apne eşik değeri düşmüştür.

Hastaların entübe olduğu süre boyunca ve sonrasında opioid, benzodiyazepin veya propofol infüzyonlarına kıyasla deksmedetomidin infüzyonu güvenle uygulanabilir.(52) Respiratuar depresyona neden olmamasına rağmen FDA tarafından sadece entübe ve mekanik ventilasyona bağlı hastalarda kullanılması onaylanan deksmedetomidinin, Kasım 2008'de entübe olmayan hastalarda sedasyon endikasyonu ile kullanılmasını FDA onayladı.(52)

2.3.2.2.4. Santral sinir sistemine etkileri

Diğer alfa 2 adrenoreseptör agonistleri gibi deksmedetomidin de sedasyon, hipnoz, anksiyoliz, amnezi ve analjezi sağlar. Deksmetomidinin doz bağımlı sedatif/hipnotik etkileri çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Artan dozlarda deksmedetomidin ile belirgin anestetik etkiler tarif edilmesi deksmedetomidinin total intravenöz anestezi ajan olarak kullanılabilceği ihtimalini göstermektedir.(55, 65, 66)

Deksmetomidin ile indüklenen sedasyonun doğal uyku süreci ile benzerliği dikkat çekicidir. Ratlarda yapılan çalışmaların da önerdiği gibi deksmedetomidinin sedasyon etkisini ortaya çıkarmak için endojen non-REM uyku yolaklarını aktive ettiği düşünülmektedir.(55) Ayrıca, serebral kan akımı paterni de normal uykudaki gibidir.

Deksmetomidinin amnestik etkisi benzodiazepinlere kıyasla daha az belirgindir. Benzodiyazepinlerle ayılma sırasında konfüzyona neden olacak düzeyde derin anterograd amnezi görülürken, deksmedetomidinle görülen amnezi sadece yüksek plazma seviyelerinde (> 1.9 ng./ml) ve retrograd amnezi olmadan görülür.(66)

Deksmetomidinin insanlardaki analjezik özellikleri tartışmalı bir konu olmuştur. Alfa2 adrenoreseptör agonistlerinin analjezik özelliğinin esas etki yerinin spinal kord olduğu öne sürülmektedir. Görünen o ki analjezik etki spinal kord düzeyinde ve supraspinal alanda olmaktadır. Deksmetomidin antinosisepsiyonu non-spinal mekanizmalarla da gerçekleştiriyor olabilir- diz

cerrahisi sırasında deksmedetomidinin intra-artiküler uygulanması postoperatif analjeziyi iyileştirmiş ve iv yola göre daha az sedasyona neden olmuştur.(67) Muhtemel mekanizmalar ise; alfa-2a reseptörlerinin aktive olması, C ve A delta liflerindeki iletimin inhibisyonu ve lokal olarak enkefalinin salınması'dır.(68)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışmamız Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan, G.Ü.ET-16.002 kod numaralı etik kurul onayı (20.11.2015) alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (GÜDAM) Nisan-2016 tarihinde gerçekleştirildi.

3.1. Denek Seçimi

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında 42 adet Wistar cinsi erişkin erkek rat kullanıldı. Denekler GÜDAM hayvan laboratuvarından temin edildi ve çalışma başlangıcına kadar 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda, standart oda ısısında bırakılarak standart rat gıdasına ve sıvıya serbest erişim sağlandı.

3.2. Anestezi Uygulaması

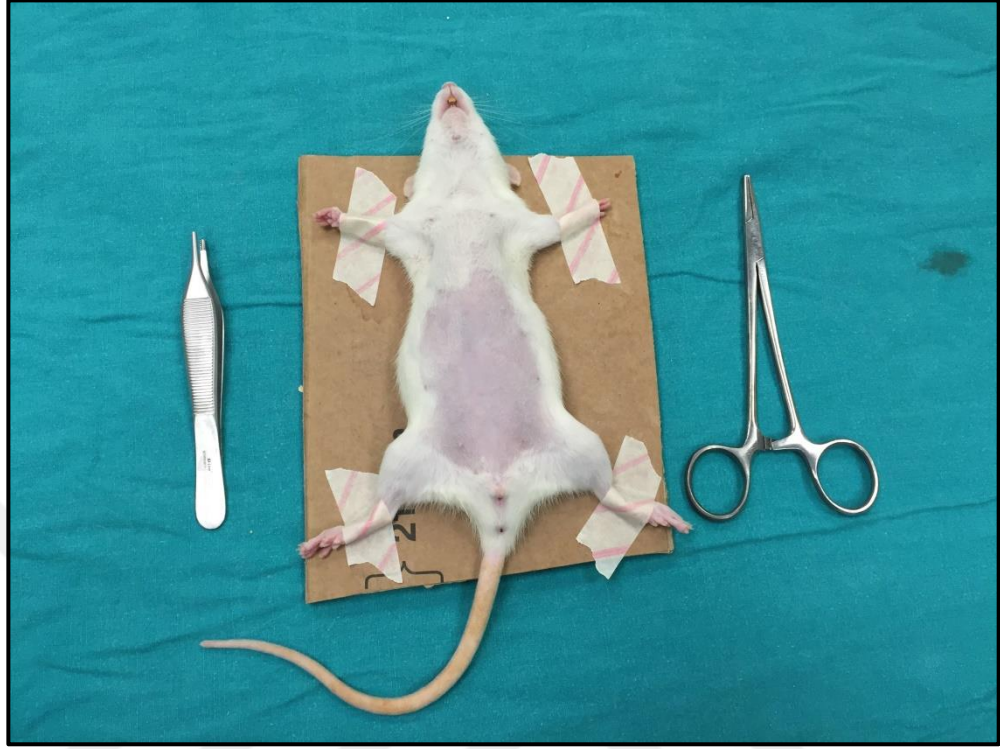
İşlem sırasında anestezi intramüsküler (im) olarak 50 mg/kg dozunda ketamin (Ketalar® Pfizer Pharma GMBH, Germany) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (Alfazyne®, % 2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland)

uygulanarak sağlandı. İşlem derin sedasyon altında ve spontan ventilasyona bırakılarak gerçekleştirildi.

3.3. Cerrahi İşlem

3.3.1. Çekal Ligasyon Perforasyon (ÇLP) Modeli

Denekler anestezi uygulandıktan sonra sırtüstü pozisyonda sabitlenerek, karın bölgesi traş edildi(Resim 1). Traş edilen bölge povidon iyot ile silinerek sterilize edildi. 3cm orta hat insizyonu yapılarak laparotomi uygulandı. Çekum izole edilerek terminal ileumun hemen distalinden 3/0 ipek ile tam obstrüksiyon oluşturmayacak şekilde bağlandı(Resim 2). 18 G intraket iğnesi ile iki defa perfore edildikten sonra çekum hafifçe sıvazlanarak karın boşluğunun gaita ile kontamine olması sağlandı. İntraperitoneal 3 ml serum fizyolojik verildikten sonra abdomen 3/0 ipek ile periton ve cilt ayrı ayrı sutüre edildi.



Resim 1 Anestezi sonrası sırtüstü pozisyonda sabitlenmiş ve karın bölgesi traş edilmiş rat görüntüsü.

3.3.2. Sham Operasyonu

Denekler anestezi uygulandıktan sonra sırtüstü pozisyonda sabitlenerek, karın bölgesi traş edildi. Traş edilen bölge povidon iyot ile silinerek sterilize edildi. 3cm orta hat insizyonu yapılarak laparotomi uygulandı. Çekum izole edildi daha sonra herhangi bir işlem yapılmaksızın karın duvarı 3/0 ipek ile periton ve cilt ayrı ayrı sutüre edildi.



Resim 2 Orta hat insizyonu sonrası çekumun izole edilmesi

3.4. Deney Düzeni

Çalışmada kullanılan 42 rat; sham grubu(n=6), kontrol grubu (n=12), düşük doz deksmedetomidin (DDD) grubu (n=12) ve yüksek doz deksmedetomidin (YDD) grubu (n=12) olmak üzere 4 gruba ayrıldı:

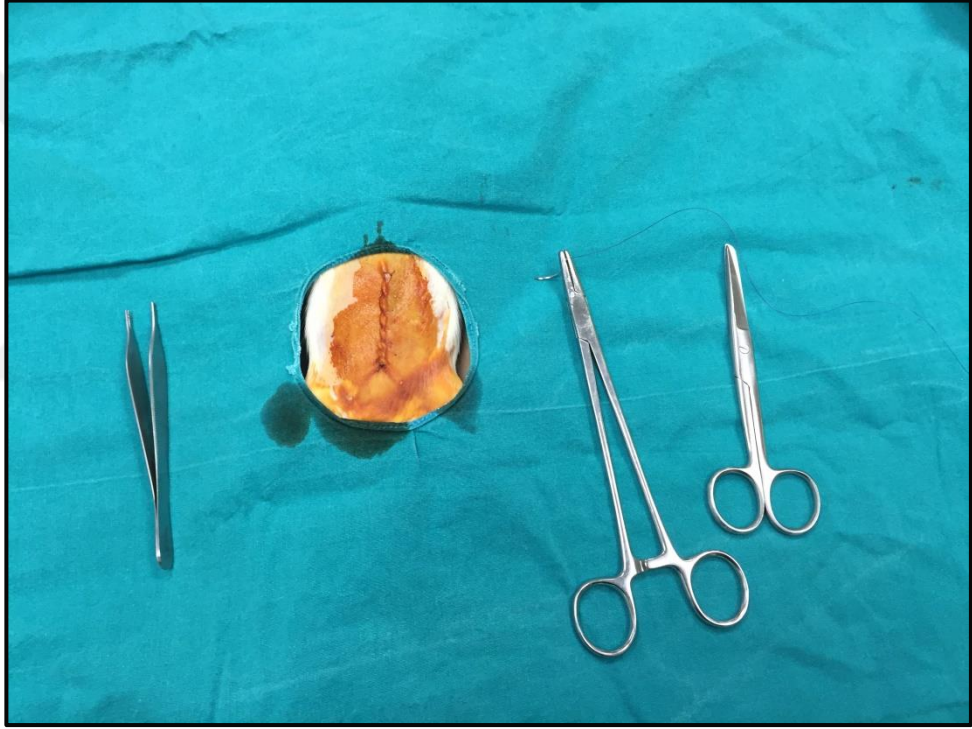
I. Sham (n=6): Sham operasyonu, 5 ml/kg/sa % 0,9 NaCl infüzyonu

II. Kontrol (n=12): Çekal ligasyon perforasyon (ÇLP), 5 ml/kg/sa % 0,9 NaCl infüzyonu

III. DDD (n=12): Çekal ligasyon perforasyon (ÇLP), 5 mcg/kg/sa deksmedetomidin (5ml/kg/sa % 0,9 NaCl içinde) infüzyonu

IV. YDD (n=12): Çekal ligasyon perforasyon (ÇLP), 10 mcg/kg/sa deksmedetomidin (5ml/kg/sa % 0,9 NaCl içinde) infüzyonu

Ratlara uygulanan infüzyonlar, kuyruk veninden 24 Gauge (G) intravenöz kanül takılarak sağlandı.



Resim 3 İşlem sonrası 3.0 ipek ile karın duvarı ve cildin kapatılması sonrası görüntü.

3.5. Yapılan Analizler

Sham grubundan 3 diğer gruplardan 6 rat 6. saatin sonunda sakrifiye edilerek serumda TNF-alfa, IL-1beta ve ICAM (intraselüler adezyon molekülü) bakılmak üzere ratlardan kan örnekleri alındı. Diğer ratlar ise 24. saatin sonunda

sakrifiye edilerek akciğer dokuları alındı. Akciğer dokusunda MPO (myeloperoksidaz) , H/E boyama ile histopatolojik inceleme ve TUNEL immünohistolojik boyama ile apoptoz tayini yapıldı.

3.5.1. Serum sitokin analizi

Ratlardan alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra ayrıştırılan serumlarda TNF-alfa, IL-1beta ve ICAM analizleri Elisa kiti (Elabscience Biotechnology Co., Ltd) ile kullanım talimatları doğrultusunda yapıldı.

3.5.2. Dokuda MPO analizi

24. saatte alınan akciğer dokularında Elabscience Biotechnology Co., Ltd kiti kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda “Colorimetric Method” ile MPO analizi yapılmıştır.

3.5.3. Akciğer histopatolojisi

Akciğer dokuları formalinde tespit edildikten sonra parafine gömüldü. Hazırlanan hematoksilen eozin kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Her akciğer kesiti akciğer zedelenme bulgularına göre değerlendirildi. Buna göre alveoler kapiller konjesyon, hemoraji, damar duvarında nötrofil infiltrasyonu ve alveoler

duvar kalınlaşması skorlandı. 0= minimal hasar, 1= hafif hasar, 2= orta derecede hasar, 3= ağır hasar, 4= maksimal hasar

3.5.4. Akciğer dokusunda in situ apoptoz tayini

Akciğer dokusunda in situ DNA fragmentasyonu, TdT-(terminal deoksिनुकлеотидил transferaz) aracılı floresan-dUTP işaretleme (TUNEL) yöntemiyle belirlendi. TUNEL, üreticinin talimatlarına göre ApopTag Peroxidase In Situ Apoptosis detection kit (S7110, Chemicon International, Inc., Temecula, CA, USA) kullanılarak uygulandı. Apoptotik hücrelerin görüntülenmesi için peroksidaz substrat 3.3-diaminobenzidin kullanıldı. Nükleer boyama için methyl green (%0.5) kullanıldı. TUNEL-pozitif hücreler ışık mikroskobu (Olympus, Bx51, Japan) altında görüntülendi. Akciğer dokusunda lenfoid follikül oluşumu alanları dışındaki 5 farklı bir büyük büyütme alanındaki (x40 objektif) TUNEL pozitif hücreler sayıldıktan sonra ortalaması hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median [Min – Maks] değerler ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Grupların sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Siegel Castellan

testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Serum sitokin ve ICAM değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasından elde edilen veriler Tablo 2’de sunulmuştur. TNF alfa seviyeleri YDD grubunda hem DDD hem de Kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). IL-1 beta ve ICAM seviyeleri ise hem DDD hem de YDD gruplarında Kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu.

Tablo 2 Serum sitokin ve ICAM seviyeleri

Gruplar	TNF_alfa	IL_1beta	ICAM
Sham (n=3)	106,1±25,4	133,7±27,0	0,415±0,379
	93,3 [89,7 – 135,4]	120,0 [116,3 – 164,9]	0,240 [0,155 – 0,851]
Kontrol (n=6)	686,7±91,7	553,6±64,9	3,256±0,124
	651,4 [627,5 – 868,1]	521,2 [504,7 – 759,6]	3,205 [0,150 – 3,426]
DDD (n=6)	582,3±597,1	189,6±123,3	0,835±0,653
	349,4[268,7– 1795,5]	142,2 [91,1 – 401,0]	0,570 [0,280 – 1,032]
YDD (n=6)	273,4±382,5	182,7±69,4	0,376±3,544
	233,8 [175,2 – 511,3]	182,4 [88,0 – 310,4]	0,889 [0,440 – 0,977]
P	0,014*	0,040*†	0,007†*

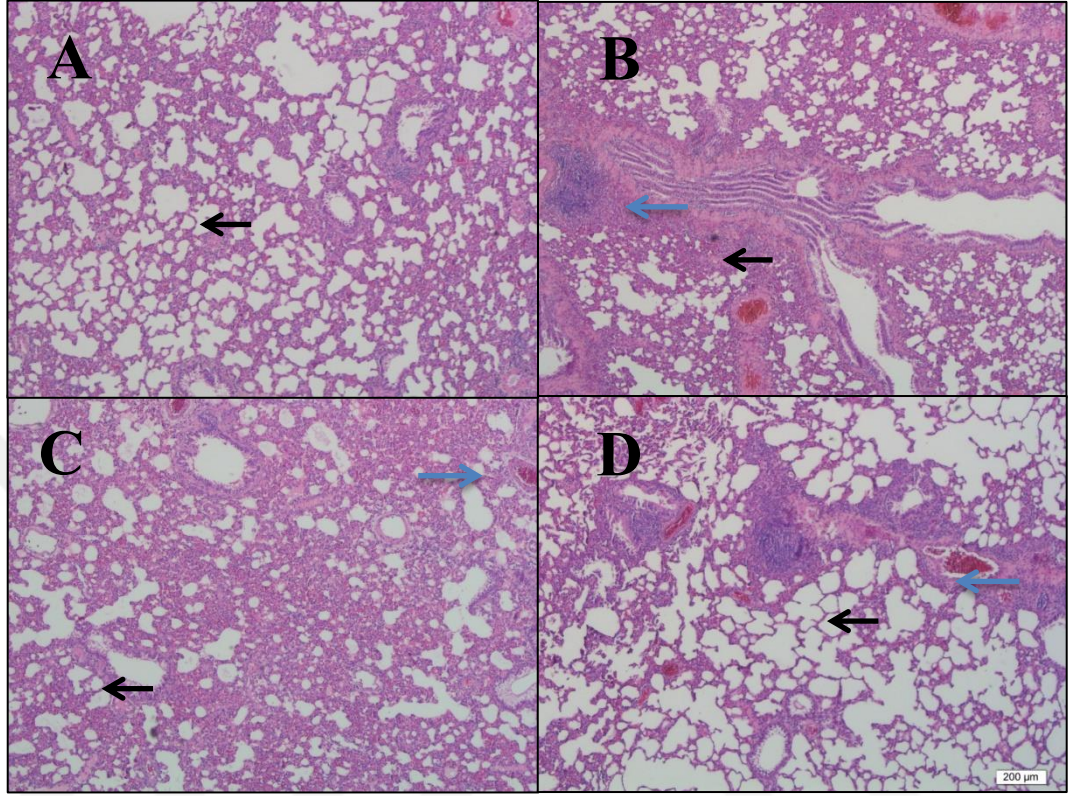
*YDD grubunda Kontrol grubuna kıyasla farklı; †DDD grubunda kontrolden farklı

Düşük ve yüksek doz deksmedetomidin tedavisinin akciğer dokusunda MPO oluşumuna etkileri Tablo 3'te sunulmuştur. Hem DDD hem de YDD gruplarındaki ratlardan elde edilen akciğer doku örneklerinde MPO seviyeleri Kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu ($P<0.05$).

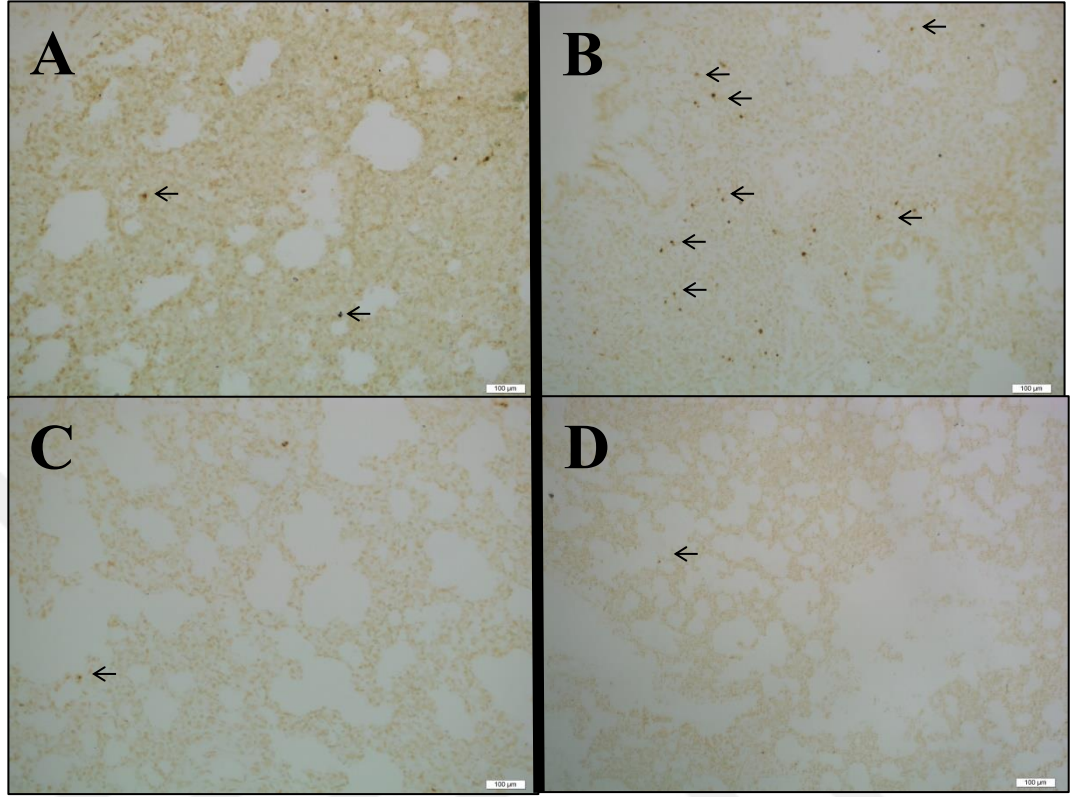
Tablo 3 Akciğer dokusundaki MPO değerleri

Gruplar	MPO
Sham (n=3)	0,619±0,256 0,563 [0,396 – 0,899]
Kontrol (n=6)	3,718±0,111 3,757 [3,570 – 4,850]
DDD (n=6)	0,799±0,150 0,789 [0,641 – 0,988]
YDD (n=6)	0,849±0,187 0,809 [0,673 – 1,158]
P	0,334*†

*YDD grubunda Kontrol grubuna kıyasla farklı; †DDD grubunda Kontrolden farklı



Resim 4 H/E ile boyanmış akciğer dokusunun mikroskopik görüntüsü (40x büyütmede). (A) Sham grubuna ait akciğer dokusu örneği; alveol duvarında kalınlaşma yok (siyah ok) ve nötrofil infiltrasyonu minimal düzeyde. (B) Kontrol (CLP) grubuna ait akciğer dokusu örneği; CLP sonrası oluşmuş akciğer hasarı; alveol duvarında kalınlaşma (siyah ok) ve ağır derecede nötrofil infiltrasyonu mevcut (mavi ok). (C) DDD grubuna ait akciğer dokusu örneği; kontrol grubuna göre alveol duvarında kalınlaşma daha az (siyah ok) ve nötrofil infiltrasyonu orta düzeyde (mavi ok). (D) YDD grubuna ait akciğer dokusu örneği; alveol duvarında kalınlaşma (siyah ok) ve nötrofil infiltrasyonu (mavi ok) hafif düzeyde.



Resim 5 ApoptTag(+) hücreleri gösteren Tünel boyama görüntüleri (100x büyütmede); ApoptTag(+) hücre çekirdekleri koyu kahverengi olarak boyanmıştır. (siyah oklar); (A) Sham grubu; (B) Kontrol grubu; (C) DDD grubu; (D) YDD grubu.

Tablo 4’te akciğer doku örneklerinin H&E ve TUNEL boyamasından elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Total akciğer skorunun hem DDD hem de YDD gruplarında kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu bulundu ($P<0.05$). Apoptoz ise sadece YDD grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu ($P<0.05$). YDD grubunun apoptoz değerleri DDD grubuna kıyasla düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gruplardaki apoptotik hücreler Resim 5’te gösterilmiştir.

Tablo 4 Akciğer dokusunda oluşan histopatolojik ve apoptotik değişiklikler

Gruplar	Apoptoz	Akc hasar total skor
Sham (n=3)	0,03±0,001 0 [0 – 1]	1,33±0,002 1 [0– 1]
Kontrol (n=6)	6,40±0,55 3 [3 – 10]	9,60±0,89 9 [9 – 11]
DDD (n=6)	4,17±3,06 3 [2 – 6]	4,33±1,21 4 [2 – 5]
YDD (n=6)	2,13±1,97 2 [2 – 4]	4,67±1,63 4 [1– 5]
p	0,006*	0,014*

*YDD grubunda Kontrol grubuna kıyasla farklı

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada yoğun bakımlardaki ölümlerin başlıca nedeni sepsis ve septik şoktur.(6) Kompleks patofizyolojiye ve heterojen hastalık paternine sahip olması sepsisin tedavisinin çok zorlu olmasının başlıca nedenleri arasındadır. (13, 69-71) Enfeksiyona karşı zararlı konak yanıtını azaltmaya yönelik birçok yaklaşım denenmesine rağmen klinik olarak bir iyileşme gözlenmemiştir. Sepsis bifazik bir immünolojik paterne sahiptir. Erken dönemde görülen hiperinflamatuvar paterne daha sonradan antiinflamatuvar bir yanıt oluşarak geç dönemde hipoinflammatuar bir duruma neden olur. Geç dönem monosit deaktivasyonu ile

karakterize bir immün yetmezlik tablosu ile ilişkilidir.(72) Sepsisin hiperinflamasyon dönemi inflamatuvar koagülasyon ve fibrinolitik kaskadların aktivasyonu ile karakterizedir.(73) Sepsis, monosit ve makrofajlar tarafından artmış hücre içi anti ve proinflamatuvar aracı molekül üretimi ile ilişkilidir. Alveolar makrofajlar sepsisin indüklediği akut akciğer hasarında görülen pro ve antiinflamatuvar olayların regülasyonunda alveolar makrofajları önemli bir yere sahiptir.(74-76) Sistemik olarak proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6) ve NO'nun üretimi inflamasyon hücrelerinin birikmesine ve aktive olmasında neden olur.(77, 78) Apoptoz programlanmış hücre ölümüdür. Sepsiste endotel düzeyinde; artmış lökosit adezyonu, prokoagülan duruma geçiş, vazodilasyon ve bariyer fonksiyonun kaybı gibi belirgin değişiklikler meydana gelir ve bütün bu değişiklikler yaygın doku ödemeine neden olur.(22) Birçok deneysel çalışmada sepsis oluşturulan hayvanların akciğerlerde belirgin nötrofil akümüülasyonu ile birlikte şiddetli ödem olduğu gözlenmiştir.

Patofizyolojisinin çalışmalarla daha iyi aydınlatılmış olmasına ve hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla yapılan onca çalışmaya rağmen septik hastalarda mortalite oranları halen çok yüksektir.(79) Sepsise bağlı mortalite oranı % 28 ile %50 arasında olduğu tahmin edilmektedir.(6) Septik hastaların yaklaşık %85'inin invaziv ya da non invaziv mekanik ventilasyon desteğine ihtiyacı olmaktadır.(80) Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen sepsis hastalarının %55 ile %70 arası oranlarda entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır ve sedasyon uygulanması gerekmektedir.(81, 82) Yoğun bakımlarda opioidlerle kombine edilen benzodiazepinler standart konvansiyonel

sedasyon prosedürü olarak uygulanmaktadır.(83) Yoğun bakımlarda sedasyon amaçlı benzodiazepinler yerine alternatif olarak propofol de infüzyon olarak uygulanmaktadır.(83) Ancak Schlapfer ve ark yaptığı bir çalışmada rat sepsis modelinde propofolün sıvı resüsitasyonuna yanıtsız derin hipotansiyona neden olduğunu ve mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir.(84)

Yoğun bakım ünitelerinde ağrı, ajitasyon ve deliryumun yönetimi kritik hastaların bakımında kullanılan tedavi modalitelerinin halen en önemlileri arasında bulunmaktadır. Deliryum, kritik hasta popülasyonunun %80'inde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur ve hastanede yatış süresinin uzaması, sağlık hizmeti masrafının artışı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.(85-87) Yoğun bakım deliryumunun önlenmesi ve tedavisi, multi modal bir yaklaşım gerektirmektedir.(88) Günümüzde antipsikotiklerin, yoğun bakımda görülen deliryumun hem tedavisinde hem de profilaksisinde etkinlikleri mevcut olup özellikle haloperidol kullanımı yoğun bakım deliryumunun tedavisinde guideline'lar tarafından önerilmektedir.(89, 90) Yoğun bakımlarda deliryum gelişimi, benzodiyazepinlerin kullanımı –özellikle yüksek doz lorezepam- ile ilişkilendirilmiştir.(91) Ağrı, ajitasyon ve deliryum yönetiminin suboptimal düzeyde olması daha kötü sonuç ile ilişkilendirilmiştir.(92, 93) Deksmetomidin, YBÜ'nde ağrı, ajitasyon ve deliryumun yönetiminde kullanılma potansiyeline sahip farmakolojik özellikler barındıran bir alfa 2 agonistidir.(94) İntravenöz infüzyon yoluyla verildiğinde düşük dozlarda kolaylıkla uyandırılabilen hafif sedasyon durumu oluşturur ve minimal düzeyde respiratuar yan etki ile anksiyoliz, sempatoliz ve analjezi sağlar.(94) YBÜ'nde sedasyon yönetimindeki

konvansiyonel yöntemler; benzodiyazepinler, barbitüratlar ve propofol gibi GABA agonist etkiye sahip olan ilaçlardan oluşmaktadır.(95) Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin sedasyonunun benzodiyazepinlerle karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.(96-99) Maldonado ve ark'nın bir çalışmasında; perioperatif dönemde başlanan deksmedetomidinin, propofol ve midazolama kıyasla yoğun bakım ünitelerinde görülen deliryum insidansını azalttığını göstermişlerdir.(99)

Son zamanlarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla anestezi ve sedatif ilaçların immünmodülasyon etkileri ortaya çıkarılmıştır.(45) Bu gelişmelerle sepsisin halen yüksek mortalite ile seyretmesi, yoğun bakım ünitelerindeki yatışların büyük bir çoğunluğunu oluşturması ve sıklıkla mekanik ventilasyon ve buna bağlı sedasyon ihtiyacının bulunması, aynı zamanda hastalığın ilk dönemlerinde görülen abartılı immün yanıtı etki gösterecek immünmodülasyon tedavilerinin gündemde olması gibi sebepler, sepsise yönelik immünosedasyon kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur.(100) Deksmetomidinin, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla uygulanan standart konvansiyel yöntemlere iyi bir alternatiftir ve immünmodülasyon etkilerinin olduğu da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.(94, 101, 102) Sepsisin tetiklediği akut akciğer hasarı da septik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve mortalitenin en önemli nedenidir. Bu bilgiler doğrultusunda, bu çalışma ratlarda oluşturulan septik peritonit modelinde deksmedetomidinin akut dönemde sistemik inflamatuvar yanıtı azaltacağı ve sepsise bağlı gelişen akut

akciğer hasarını ve akciğer dokusundaki apoptozu azaltacağı hipotezi ile planlanmıştır.

Deneysel ve klinik çalışmalar sepsiste tümör nekroz edici faktör (TNF)- α ve interlökin (IL)-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşıma geçmelerinin SIRS ve ALI gelişimde önemli rolünü ortaya koymuştur. Ayrıca, TNF- α ve IL-1 β blokajı ile sepsise bağlı akciğer hasarının önlenebileceği gösterilmiştir. Myeloperoksidaz ise aktive nötrofiller tarafından üretimi indüklenen bir enzimdir ve nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesi kabul edilmektedir.(103) nötrofillerden normalden fazla miktarda myeloperoksidaz salınması inflamatuvar hastalıklardaki patolojik sürecin bir göstergesi kabul edilir.(104) İnflamatuvar süreçlerin araştırıldığı hayvan çalışmaları, ICAM-1 (intrasellüler hücre adezyon molekülü) ve VCAM-1(vasküler hücre adezyon molekülü) gibi hücre adezyon moleküllerinin akciğerdeki lökosit infiltrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(105) Ayrıca, akciğer hasarının oluşturulduğu modellerde, ICAM-1'e karşı oluşturulmuş monoklonal antikörlerin pulmoner polimorfonükleer nötrofil akümüasyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.(106) Bedirli ve ark ÇLP ile oluşturulmuş rat sepsis modelinde artmış ICAM-1 ekspresyonunu göstermişler, ayrıca septik hastalarda pulmoner ICAM-1 ekspresyonunun ve dolaşımda bulunan çözülebilir ICAM-1 formlarının artmış olduğunu göstermişlerdir.(107) Bu nedenlerle; çalışmamızda, sistemik inflamatuvar yanıtı araştırmak amacıyla serumda TNF-alfa, IL-1beta ve ICAM çalışıldı, akut akciğer hasarını araştırmak amacıyla da akciğer dokusunda MPO analizi yapıldı.

Apoptoz programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozu tetikleyen reseptörlerin ya da intrasellüler spesifik serin proteazların (kaspaz) aktivasyonu sonucu DNA disintegrasyonu ve hücre ölümü meydana gelir.(108, 109) Apoptoz hızlı bir süreç olup, başlangıcından, apoptotik hücrenin ayrışmasına kadar 4-6 saatte tüm süreç tamamlanmaktadır. (110) Apoptoza uğrayan hücreler ve hücre çekirdekleri doku makrofajlarının spesifik yüzey reseptörleri ile tanınarak sindirilir.(109) Yapılan deneysel sepsis çalışmalarında, sepsise bağlı organ hasarı araştırıldığında, sham grubuna kıyasla apoptotik hücrelerde artış gösterilmiştir.(101, 111) Bu nedenle çalışmamızda, akut akciğer hasarı değerlendirmesinde, akciğer dokusunda TUNEL boyama ile apoptotik hücre sayımı yapıldı ve deksmedetomidinin apoptoz üzerine etkisi araştırıldı.

Literatürde, periton içine veya iv olarak lipopolisakkarit (LPS) veya endotoksin verilmesi, çekum bağlama ve delme modeli (cecal ligation and puncture [CLP]) ve damar veya periton içine canlı bakteri uygulanması olmak üzere üç farklı sepsis modeli kullanılmaktadır.(37) Bu çalışmada polimikrobiyal olması ve klinikteki sepsis ve septik şok tablosuna benzer bir tablo (perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi) oluşturması ile kliniğe en yakın sepsis modeli olan CLP modelini tercih ettik.(39)

Progresif bakteriyemi, sitokin salınımı hipermetabolizm gibi sepsisin neden olduğu akut inflamatuvar cevap bulguların ortaya çıktığını ancak 12. Saat sonrasında bu ilk cevap şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir. Akut inflamatuvar cevap değerlendirilmeleri için rattan kan örneklerinin CLP sonrası ilk 2-6 saat içinde alınması gerekmektedir. Akciğerlerde de CLP sonrası 4-6 saat içinde

alveolekapiller membranda yıkım, alveolar protein içeriği yüksek eksuda birikimi ve apoptosis gösterilmiştir. İlk 6 saatte akut akciğer hasarı oluşmakta ancak sepsis ilişkili ARDS tablosu ve alveol yıkımı için 12-24 saat beklemek gerektiği yine çalışmalarla gösterilmiştir.(77) Bu nedenle çalışmamızda akut inflamatuvar cevap ve çalışma ilacımız olan deksmedetomidinin etkilerini göstermek için 6. saatte ratlar sakrifiye edilerek sitokin cevabı alınan kan örneklerinden değerlendirildi. 24. saatte ise sakrifiye edilen ratlardan alınan akciğer doku örneklerinde CLP ilişkili akciğer hasarı ve apoptoz bakıldı.

Koca ve ark'nın ratlarda CLP sepsis modeli kullanarak yaptığı bir çalışmada; CLP işlemi uygulandıktan hemen sonra ratlara intraperitoneal olarak 50 mikrogram/kg dozunda deksmedetomidin uygulamışlar ve 6. saatin sonunda plazma örneği, böbrek ve akciğer dokuları alınmış; böbrek ve akciğer dokusunda histopatolojik inceleme yapılmış ve immunohistokimyasal boyama ile apoptotik hücreler incelenmiş; deneyin sonucunda deksmedetomidinin sepsisin indüklediği akciğer ve böbrek hasarını ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir.(101) Koca ve ark'nın yaptığı bu çalışma, ÇLP modeli kullanılarak oluşturulan sepsise bağlı organ hasarının işlemden 6 saat sonra gelişebildiğini göstermektedir. Biz de çalışmamızda sistemik inflamasyon parametrelerini 6. saatin sonunda aldığımız serum örneklerinde çalıştık, Koca ve ark 50 mcg/kg intraperitoneal deksmedetomidinin anti-inflamatuvar etkisini gösterirken biz çalışmamızda kliniğe daha yakın olan intravenöz formu tercih ettik ve 5mcg/kg'dan uygulanan deksmedetomidinin serum IL-1beta ve ICAM değerlerini kontrol grubuna göre azalttığını gösterdik.

Taniguchi ve ark ratlara intravenöz bolus olarak uyguladıkları E.Coli endotoksini ile oluşturdukları sepsis modelinde, 5 mcg/kg/sa'ten deksmedetomin infüzyonu uygulamışlar, 2. 4. ve 5. saatlerde sitokin (TNF alfa, IL6) düzeylerine bakılmış, 8. saat sonunda ratlar sakrifiye edilerek akciğer dokusunda histopatolojik inceleme yapılmış. Çalışmanın sonucunda deksmedetomidinin akciğer damar duvarında ve hücreler arası boşluktaki nötrofil infiltrasyonunu ve plazma sitokin (TNF alfa, IL6) düzeylerini azalttığını göstermişler. Ayrıca çalışmada 8 saat boyunca mortaliteye de bakılmış ve deksmedetomidinin mortalitede azalma sağladığını bulmuşlar.(102) Biz de çalışmamızda intravenöz infüzyon yöntemini tercih ettik 1 saat boyunca uyguladığımız iki farklı dozda (5mcg/kg/sa ve 10 mcg/kg/sa) deksmedetomidin infüzyonlarının etkisini inceledik, çalışmamız Taniguchi ve ark'nın çalışmasını destekler niteliktedir.

Shi ve ark intravenöz LPS uygulayarak oluşturdukları sepsis modelinde, intravenöz bolus şeklinde uyguladıkları üç farklı deksmedetomidin dozunun (0,5 mcg/kg, 1,5 mcg/kg, 4,5 mcg/kg) sepsise bağlı akciğer hasarı üzerindeki etkilerini araştırmışlar, deksmedetomidinin orta ve yüksek infüzyon dozlarında akciğer dokusunda TNF-alfa, IL-1 beta ve IL6 düzeylerini azalttığını ve histopatolojik olarak antiinflamatuvar etkisini göstermişlerdir.(112) Bu çalışma, 0,5 mcg/kg deksmedetomidin dozunun antiinflamatuvar etkisi bakımından yetersiz bir doz olduğunu göstermektedir, ayrıca sitokinlerin serumda değil de akciğer dokusunda çalışılması da bu çalışmayı benzer çalışmalardan ayırmaktadır.

Dokularda apoptoz belirteci olarak kaspaz 3 ekspresyonuna bakılması çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.(111, 113) Qiao ve ark ÇLP ile

oluşturdukları septik rat modelinde, 8 saat boyunca uygulanan 0,6 mg/kg/sa midazolam ve 5 mcg/kg/sa'ten deksmedetomidin infuzyonlarının serum TNF-alfa ve IL6 düzeylerine ve dalaktaki apoptoza olan etkisini araştırmışlar. Çalışmanın sonucunda her iki sedatif ajanın TNF-alfa seviyesini azalttığını ancak yalnızca deksmedetomidinin IL-6 miktarının azalttığını, ayrıca deksmedetomidinin midazolamaa ve salin gruba kıyasla anlamlı olarak dalaktaki kaspaz 3 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir.(111) Deksmetomidinin antiapoptotik özelliğinin gösterildiği sepsis dışı çalışmalar da bulunmaktadır. Sanders ve ark ratlarda izofluran ile indüklenen serebral korteksteki kaspaz 3 ekspresyonunun deksmedetomidin ile inhibe edildiğini göstermişlerdir.(113) Engelhard ve ark ise ratlarda uyguladıkları serebral iskemi reperfüzyon modelinde deksmedetomidinin proapoptotik proteinleri azalttığını, antiapoptotik proteinleri ise arttırdığını gözlemlemişlerdir.(114) Bizim alışmamızda da akciğer dokusundaki apoptoz 10mcg/kg/sa'den uygulanan deksmedetomidin ile kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur. Buna göre çalışmamız, deksmedetomidinin antiapoptotik özelliği açısından daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Deksmetomidinin antiinflamatuvar özelliğini hangi etki mekanizmasıyla gerçekleştirdiği henüz tam açıklanamıştır. Bu etkinin alfa 2 reseptör aracılığı ile olup olmadığını araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Örneğin, Zhang ve ark deksmedetomidinin iki farklı dozunda (5mcg/kg, 10mcg/kg) LP modeli septik ratlarda plazma ve BAL sıvısında IL-6 ve TNF alfa düzeylerini etkili olarak azalttığını göstermişler. Ayrıca çalışmada alfa2-adrenoreseptör antagonisti yohimbinin septik ratlarda deksmedetomidinin anti inflamatuvar etkisini geri

döndürmediği gösterilmiş. Bu durum ÇLP modeli ile oluşturulmuş septik ratlarda deksmedetomidinin koruyucu etkilerinin alfa 2- adrenoreseptöründen bağımsız ve bu etkinin TLR4/MyD88/MAPK/NF-kappaB sinyal yolağı aracılığı ile olabileceğini önermişler.(115) Diğer taraftan, Yang ve ark yüksek tidal volüm ile mekanik ventilasyon uygulayarak oluşturdukları akciğer hasarı modelinde 0,5 – 2,5 -5 mcg/kg/sa olmak üzere üç farklı dozlarda uyguladıkları deksmedetomidinin 5mcg/kg/sa uygulanan dozunun TNF alfa, IL-1beta ve IL6 düzeylerini azalttığını bu etkinin de yohimbin ile geri döndürüldüğünü göstermişler ve etkinin alfa 2 reseptörü aracılı mekanizma ile olabileceğini önermişlerdir.(116) Deksmetomidinin antiinflamatuvar etki mekanizmasının tam anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. Çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) modeli klinik bulgu veren sepsis oluşumuna neden olmuştur.
2. Septik peritonit oluşumu ÇLP'nin 6. saatinde serumda sitokin (TNF α , IL-1 β) ve intraselüler adezyon molekülü (ICAM) artışı ile gösterilmiştir.
3. ÇLP'nin 24. saatinde elde edilen akciğer dokusundaki inflamasyon histopatolojik değişiklikler ile gösterilmiştir.
4. ÇLP'nin 24. saatinde akciğer dokusundaki apoptoz varlığı saptanmıştır.
5. Deksmetomidin (i.v infüzyon) ÇLP'nin neden olduğu sistemik inflamatuvar cevabı azaltmıştır.
6. 10 mcg/kg/sa'den uygulanan deksmedetomidin dozunun, 5mcg/kg/sa'ten uygulanan deksmedetomidin dozuna kıyasla sistemik inflamatuvar cevabı baskılamada daha etkili olduğu gösterilmiştir.
7. 10 mcg/kg/sa'den ve 5mcg/kg/sa'ten uygulanan deksmedetomidin dozunun kontrol grubuna kıyasla akciğer dokusundaki histopatoloji değişiklikleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.
8. 10 mcg/kg/sa'den uygulanan deksmedetomidin dozunun kontrol grubuna kıyasla akciğer dokusundaki apoptozu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

9. 5 mcg/kg/sa'den uygulanan deksmedetomidin dozunun kontrol grubuna kıyasla akciğer dokusundaki apoptozu azaltmış olduğu gösterilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

10. 10 mcg/kg/sa'den uygulanan deksmedetomidin dozunun, 5mcg/kg/sa'ten uygulanan deksmedetomidin dozuna kıyasla akciğer dokusundaki apoptozu daha çok azalttığı gösterilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

11. Nötrofil infiltrasyonu akciğer dokusunda myeloperoksidaz (MPO) ve serumda ICAM seviyelerinin ölçümü ile belirlenmiştir. Deksmetomidin infüzyonunun ÇLP'ye cevap olarak oluşan serumda ve akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir.

12. 10 mcg/kg/sa'den uygulanan deksmedetomidin dozunun, 5mcg/kg/sa'ten uygulanan deksmedetomidin dozuna kıyasla akciğer dokusundaki nötrofil infiltrasyonuna etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir.

13. Akciğer dokusundaki sepsis ilişkili akciğer hasarı deksmedetomidin ile azaltılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Critical care medicine*. 1992;20(6):724-6.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. the accp/sccm consensus conference committee. american college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
3. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(8):958-64.
4. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9868):774-5.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
6. 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. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10.

7. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical care* (London, England). 2013;17(2):R81.
8. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Critical care medicine*. 2010;38(2):668-78.
9. Storgaard M, Hallas J, Gahrn-Hansen B, Pedersen SS, Pedersen C, Lassen AT. Short- and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2013;45(8):577-83.
10. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in australia and new zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
11. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(1):15-21.
12. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
13. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54.
14. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014;5(1):12-9.

15. Asai K, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Unou K, Kaminishi M. Gender differences in cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells: role of estrogen in modulating LPS-induced cytokine secretion in an ex vivo septic model. *Shock (Augusta, Ga)*. 2001;16(5):340-3.
16. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama*. 1995;274(12):968-74.
17. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care*. 2004;8(5):R291-R8.
18. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *The New England journal of medicine*. 1988;318(12):727-32.
19. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353.
20. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-9.
21. Wolinsky H. A proposal linking clearance of circulating lipoproteins to tissue metabolic activity as a basis for understanding atherogenesis. *Circulation research*. 1980;47(3):301-11.

22. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101(10):3765-77.
23. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(5):581-614.
24. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463-75.
25. Dominguez JA, Samocha AJ, Liang Z, Burd EM, Farris AB, Coopersmith CM. Inhibition of IKKbeta in enterocytes exacerbates sepsis-induced intestinal injury and worsens mortality. *Critical care medicine*. 2013;41(10):e275-85.
26. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JPM, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;2(3):61-9.
27. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(12):862-74.
28. Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, Ayala A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends in molecular medicine*. 2014;20(4):224-33.
29. Cavillon J-M, Eisen D, Annane D. Is boosting the immune system in sepsis appropriate? *Critical Care*. 2014;18(2):216-.
30. Ward PA, Gao H. Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(10):4154-60.

31. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
32. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
33. Beutler B. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986;234:470-5.
34. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9328):219-23.
35. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66-72.
36. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(8):2731-40.
37. Garrido AG, Figueiredo LFPd, Silva MRe. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2004;19:82-8.
38. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *The Journal of surgical research*. 1980;29(2):189-201.
39. Parker SJ, Watkins PE. Experimental models of gram-negative sepsis. *The British journal of surgery*. 2001;88(1):22-30.
40. Parham P. *The immune system*. 2nd. Edition New York: Garland Science, QR181 P. 2005;335:2005.

41. Immunobiology : the immune system in health and disease. In: Janeway C, editor. 6th ed. ed. New York :: Garland Science; 2005.
42. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-17.
43. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 1994;72(3):280-5.
44. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine.* 2000;12(7):1156-9.
45. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, Seleny FL, Stevenson HC. The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology.* 1990;72(3):542-52.
46. Marana E, Annetta MG, Meo F, Parpaglioni R, Galeone M, Maussier ML, et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie.* 2003;50(4):348-54.
47. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology.* 2016;125(2):399-411.
48. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Current opinion in anaesthesiology.* 2008;21(4):457-61.
49. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for

- postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999;54(12):1136-42.
50. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2012;62(1):118-33.
51. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. Current opinion in critical care. 2001;7(4):221-6.
52. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Critical care clinics*. 2009;25(3):451-69, vii.
53. Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situations. *AANA journal*. 2008;76(5):335-9.
54. Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha- 2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54(2):146-65.
55. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1345-9.
56. Granata F, Frattini A, Loffredo S, Del Prete A, Sozzani S, Marone G, et al. Signaling events involved in cytokine and chemokine production induced by secretory phospholipase A2 in human lung macrophages. *European journal of immunology*. 2006;36(7):1938-50.
57. Koca U, Olguner CG, Ergur BU, Altekin E, Tasdogan A, Duru S, et al. The effects of dexmedetomidine on secondary acute lung and kidney injuries in

the rat model of intra-abdominal sepsis. *TheScientificWorldJournal*.

2013;2013:292687.

58. Nelson LE, You T, Maze M, Franks N. Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway. *Anesthesiology*. 2001;95(A1368):A1368.

59. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2008;4(5):619-27.

60. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *British journal of anaesthesia*. 2008;100(5):697.

61. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93(5):1205-9.

62. Penttilä J, Helminen A, Anttila M, Hinkka S, Scheinin H. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2004;82(5):359-62.

63. Blaine Easley R, Brady KM, Tobias JD. Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Pediatric Anesthesia*. 2007;17(4):341-6.

64. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical care*. 2000;4(5):302.

65. Scholz J, Tonner PH. α 2-Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2000;13(4):437-42.

66. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colarco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(2):382-94.
67. Al-Metwalli R, Mowafi H, Ismail S, Siddiqui A, Al-Ghamdi A, Shafi M, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(3):395-9.
68. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, Higuchi H, Shimada M, Miyawaki T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an α -2A adrenoceptor. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(1):96-101.
69. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(2):138-50.
70. Russell JA. Management of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(16):1699-713.
71. Slade E, Tamber PS, Vincent J-L. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Critical care*. 2003;7(1):1.
72. Kox WJ, Bone RC, Krausch D, Döcke W-D, Kox SN, Wauer H, et al. Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome: a new approach: proof of principle. *Archives of internal medicine*. 1997;157(4):389-93.
73. Cohen J. The immunopathology of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-91.
74. Chopra M, Reuben JS, Sharma AC. Acute lung injury: apoptosis and signaling mechanisms. *Experimental biology and medicine*. 2009;234(4):361-71.

75. Goya T, Abe M, Shimura H, Torisu M. Characteristics of alveolar macrophages in experimental septic lung. *Journal of leukocyte biology*. 1992;52(2):236-43.
76. Charavaryamath C, Janardhan KS, Caldwell S, Singh B. Pulmonary intravascular monocytes/macrophages in a rat model of sepsis. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2006;288(12):1259-71.
77. Macdonald J, Galley H, Webster N. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;90(2):221-32.
78. Kabir K, Gelinas J-P, Chen M, Chen D, Zhang D, Luo X, et al. Characterization of a murine model of endotoxin-induced acute lung injury. *Shock (Augusta, Ga)*. 2002;17(4):300-3.
79. Claessens Y-E, Dhainaut J-F. Diagnosis and treatment of severe sepsis. *Critical Care*. 2007;11(5):S2.
80. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(3):207-14.
81. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1368-77.
82. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Current opinion in critical care*. 2004;10(1):40-6.

83. Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(5):486-97.
84. Schläpfer M, Piegeler T, Dull RO, Schwartz DE, Mao M, Bonini MG, et al. Propofol increases morbidity and mortality in a rat model of sepsis. *Critical Care*. 2015;19(1):45.
85. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell Jr FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama*. 2004;291(14):1753-62.
86. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Anesthesiology clinics*. 2011;29(4):721-7.
87. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Critical care medicine*. 2004;32(4):955-62.
88. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit. *Drugs*. 2012;72(14):1881-916.
89. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical care medicine*. 2002;30(1):119-41.
90. Hofmann M, Schneider D. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. *Essential Practice Guidelines in Primary Care*. 2007:341-9.
91. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in

intensive care unit patients. *The Journal of the American Society of*

Anesthesiologists. 2006;104(1):21-6.

92. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lutz A, MacGuill M, Wernecke KD, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *The Journal of international medical research*. 2010;38(5):1584-95.

93. Sessler CN, Pedram S. Protocolized and target-based sedation and analgesia in the ICU. *Anesthesiology clinics*. 2011;29(4):625-50.

94. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *American journal of health-system pharmacy*. 2007;64(1):37-44.

95. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Critical care clinics*. 2009;25(3):431-49.

96. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama*. 2009;301(5):489-99.

97. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *Jama*. 2007;298(22):2644-53.

98. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged

mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*.

2012;307(11):1151-60.

99. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009;50(3):206-17.

100. MacLaren R. Immunosedation: a consideration for sepsis. *Critical Care*. 2009;13(5):191.

101. Koca U, Olguner ÇG, Ergür BU, Altekin E, Taşdöğen A, Duru S, et al. The effects of dexmedetomidine on secondary acute lung and kidney injuries in the rat model of intra-abdominal sepsis. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.

102. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Critical care medicine*. 2004;32(6):1322-6.

103. Funakoshi T, Ishibe Y, Okazaki N, Miura K, Liu R, Nagai S, et al. Effect of re- expansion after short- period lung collapse on pulmonary capillary permeability and pro- inflammatory cytokine gene expression in isolated rabbit lungs. *British journal of anaesthesia*. 2004;92(4):558-63.

104. Gaut JP, Yeh GC, Tran HD, Byun J, Henderson JP, Richter GM, et al. Neutrophils employ the myeloperoxidase system to generate antimicrobial brominating and chlorinating oxidants during sepsis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(21):11961-6.

105. Choudhury S, Wilson MR, Goddard ME, O'Dea KP, Takata M. Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator-induced

lung injury in mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2004;287(5):L902-L10.

106. Seekamp A, Mulligan MS, Till GO, Smith CW, Miyasaka M, Tamatani T, et al. Role of beta 2 integrins and ICAM-1 in lung injury following ischemia-reperfusion of rat hind limbs. *The American journal of pathology*. 1993;143(2):464.

107. Bedirli N, Demirtas CY, Akkaya T, Salman B, Alper M, Bedirli A, et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *journal of surgical research*. 2012;178(1):e17-e23.

108. Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, Moldawer LL. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *The FASEB Journal*. 2001;15(6):879-92.

109. Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(3):214-20.

110. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*. 1980;284(5756):555-6.

111. Qiao H, Sanders RD, Ma D, Wu X, Maze M. Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats. *Critical care*. 2009;13(4):R136.

112. Shi Q-Q, Wang H, Fang H. Dose-response and mechanism of protective functions of selective alpha-2 agonist dexmedetomidine on acute lung injury in rats. *Saudi medical journal*. 2012;33(4):375-81.

113. Sanders R, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic- induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54(6):710-6.
114. Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, et al. The effect of the α 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S (+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96(2):524-31.
115. Zhang J, Wang Z, Wang Y, Zhou G, Li H. The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats. *BMC Anesthesiology*. 2015;15:68.
116. Yang C-L, Tsai P-S, Huang C-J. Effects of dexmedetomidine on regulating pulmonary inflammation in a rat model of ventilator-induced lung injury. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2008;46(4):151-9.

8. ÖZET

Septik Peritonitli Ratlarda Deksmetomidinin Akut Akciğer Hasarı Üzerindeki Rolü

Sepsis erişkin yoğun bakım ünitelerinde ölümlerin en yaygın nedenlerindedir. Gelişen yoğun bakım imkanları, antibiyoterapi ve ileri cerrahi tekniklere rağmen sepsise bağlı mortalite oranları hala yüksektir. Deneysel ve klinik çalışmalar sepsiste tümör nekroz edici faktör (TNF)- α ve interlökin (IL)-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşıma geçmelerinin akut akciğer hasarı (ALI) gelişimde önemli rolünü ortaya koymuştur. Deksmetomidin, YBÜ'nde ağrı, ajitasyon ve deliryumun yönetiminde kullanılma potansiyeline sahip farmakolojik özellikler barındıran bir alfa 2 agonistidir ve immünmodülasyon etkilerinin olduğu da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışma; ratlarda çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) yöntemi ile oluşturulan septik peritonit modelinde deksmedetomidinin sistemik inflamatuvar yanıtı azaltacağı ve sepsise bağlı gelişen akut akciğer hasarını ve akciğer dokusundaki apoptozu azaltacağı hipotezi ile planlanmıştır.

Çalışmada; 250-300 gram ağırlığında 42 adet Wistar cinsi erişkin erkek rat kullanıldı; ratlar, sham grubu(n=6; Sham operasyonu, 5 ml/kg/sa %0,9 NaCl), kontrol grubu (n=12; ÇLP, 5 ml/kg/sa %0,9 NaCl), düşük doz deksmedetomidin (DDD) grubu (n=12; ÇLP, 5 mcg/kg/sa deksmedetomidin) ve yüksek doz deksmedetomidin (YDD) grubu (n=12; ÇLP, 10 mcg/kg/sa deksmedetomidin) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 6. saatte alınan serum örneklerinden TNF- α , IL-1 β ve

ICAM çalışıldı. 24. saat sonunda alınan akciğer örneklerinde ise histopatolojik inceleme yapıldı, MPO düzeyi ve apoptoz bakıldı.

Kontrol grubunda sham grubuna kıyasla serum sitokin ve ICAM değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi. TNF alfa seviyeleri YDD grubunda hem DDD hem de kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). IL-1 β ve ICAM seviyeleri ise hem DDD hem de YDD gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu. Hem DDD hem de YDD grubunda akciğer dokusundaki MPO seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu ($P<0.05$). Akciğer hasar skoru hem DDD hem de YDD gruplarında kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu bulundu ($P<0.05$). Apoptoz ise sadece YDD grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu ($P<0.05$).

Sonuç olarak; 10 mcg/kg/sa dozu daha etkili olmakla beraber, hem 5mcg/kg/sa hem de 10 mcg/kg /sa'ten uygulanan deksmedetomidinin septik peritonite bağlı akut akciğer hasarını ve sistemik inflamasyonu azaltmada etkili olabileceğini ancak bu konuda daha geniş çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Sepsis, Deksmetomidin, Akut Akciğer Hasarı (ALI)

9. SUMMARY

Role of Dexmedetomidine in Acute Lung Injury in Septic Peritonitis Rats

Sepsis is one of the leading causes of death in the intensive care units for adults. Despite improvements of intensive care, antibiotherapy and advanced surgical techniques, mortality rate of sepsis remains high. Recent experimental and clinical studies implicated that proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β play an essential role in the development of acute lung injury (ALI). Dexmedetomidine is an alpha 2 agonist with pharmacological properties that have potential for the management of pain, agitation, and delirium in the ICU, also it has been shown that dexmedetomidine has some antiinflammatory effects. The aim of this study is to show that in a rat model of septic peritonitis via ceecal ligation and puncture procedure (CLP), whether dexmedetomidine will decrease sepsis induced systemic inflammation and acute lung injury and apoptosis in the lung.

42 adult male Wistar rats weighing 250-300 g were used in the study; rats were divided into four groups: group Sham (n=6; Sham operation, 5 ml/kg/hr 0,9 % NaCl), group Control (n=12; CLP, 5 ml/kg/hr 0,9% NaCl), group-low dose dexmedetomidine (DDD) (n=12; CLP, 5 mcg/kg/hr dexmedetomidine) and group-high dose dexmedetomidine (YDD) (n=12; CLP, 10 mcg/kg/hr dexmedetomidine). At the 6th hour serum samples were collected and serum TNF- α , IL-1 β and ICAM were measured. At 24th hour, histopathological examination and apoptosis in lung tissue were assessed.

Serum cytokines and ICAM were significantly increased in the control group compared to the sham group. TNF- α levels were lower in group high dose dexmedetomidine group compared to low dose dexmedetomidine and control group ($p < 0.05$). IL-1 β and ICAM levels were lower in both dexmedetomidine groups compared to control group. MPO levels were significantly decreased in both dexmedetomidine groups compared to control group. Lung injury scores were lower in both dexmedetomidine groups compared to control group ($p < 0.05$). Apoptosis scores were significantly low in only high dose dexmedetomidine group compared to control group.

As a result; we think that dexmedetomidine infusion in both doses (5 and 10 mcg/kg/hr) could be effective in attenuating sepsis induced acute lung injury and systemic inflammation. However further large scale studies are needed in this topic.

Key words: Sepsis, Dexmedetomidine, Acute Lung Injury (ALI)

10. EKLER

10.1 Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Nurdan BEDİRLİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Nurdan BEDİRLİ, Gülsüm KARABULUT, E.Ümit BAĞRIAÇIK ve Nalan ATALAY AKYÜREK'den oluşan, G.Ü.ET-16.002 kod numaralı ve "*Septik Peritonitli Ratlarda Dexmedetomidinin Akut Akciğer Hasarı Üzerindeki Rolü*" adlı başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-16.002 and entitled "*Role of Dexmedetomidine in Acute Lung Injury in Septic Peritonitis Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK :
1 Liste

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gülsüm

Soyadı : KARABULUT

Doğum Yeri ve tarihi : Bolu- 26.09.1988

Eğitimi : Araştırma Görevlisi Dr. – Gazi Üni Tıp Fakültesi

Hastanesi- Anestezi ve Reanimasyon A.D. 2013-Halen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi- 2012

Aydın Adnan Menderes Anadolu Lisesi-2006

Yabancı dil : İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Yok

Bilimsel aktiviteler :

1. Sinir Stimülatörü ve Ultrason Uygulamalı Periferik Sinir Blokları
Kursu; 1-2 Haziran; Ankara, Türkiye

2. TARK 48. Ulusal Kongresi, 2014, poster sunumu; Osteogenesis
imperfektalı bir hastada anestezi yönetimi; Ankara, Türkiye

3. ASPA (Asian Society of Paediatric Anesthesiologists Congress), 2014;
İstanbul, Türkiye

4. XVII. Deney hayvanları uygulama ve etik kursu; Ankara, Türkiye

5. Euroanesthesia congress, 2015; Berlin, Almanya

6. TARK 49. Ulusal Kongresi, 2015; poster sunumu- Nadir görülen piknodizostozisli bir hastada zor havayolu yönetimi; Antalya, Türkiye

7. Inan G, Emmez G, Karabulut G, Yayla E, Pampal K, Kurtipek O. An unusual cause of difficulty in ventilation; a defective endotracheal tube connector. Anaesthesia, Pain & Intensive Care. Jul-Sep2015, Vol. 19 Issue 3, p380-382