

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

DENEYSEL OBSTRÜKTİF İLEUS OLUŞTURULAN
RATLARDA DEKSMEDETOMİDİNİN
BAKTERİYEL TRANSLOKASYONA VE
İNFLAMASYONA ETKİSİ

Dr. Aliye ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2015

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OBSTRÜKTİF İLEUS OLUŞTURULAN
RATLARDA DEKSMEDETOMİDİNİN
BAKTERİYEL TRANSLOKASYONA VE
İNFLAMASYONA ETKİSİ**

Dr. Aliye ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY

KIRIKKALE

2015

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

Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Aliye ÖZTÜRK'un "Deneysel Obstrüktif İleus Oluşturulan Ratlarda Deksmetomidinin Bakteriye Translokasyon ve İnflamasyona Etkisi" konulu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:08/06/2015

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye

Doç. Dr. Handan GÜLEÇ
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp
Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım süre boyunca engin bilgi ve becerilerinden yararlandığım, her durumda desteğini hissettiğim, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK'a çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yanımda olan ve hiçbir desteğini esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY'a çok teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca her birinin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer Prof. Dr. Alparslan APAN, Doç. Dr. Emine Arzu KÖSE, Yrd. Doç. Dr. Ferda YAMAN, Yrd. Doç. Dr. Selim ÇOLAK ve Yrd. Doç. Dr. Gülçin AYDIN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN, Prof. Dr. Üçler KISA, Doç. Dr. Birgül KAÇMAZ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince kendimi bir aile ortamında hissetmemi sağlayan ve her koşulda desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu güne kadar benden sevgi ve desteğini esirgemeyen öncelikle annem Cemile HELVACIOĞLU ve babam İhsan HELVACIOĞLU olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Hiçbir zaman şikayet etmeden sadece özlemini dile getirerek beni yıllardır sabırla bekleyen eşim Feridun ÖZTÜRK'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

Öztürk A, Deneysel Obstrüktif İleus Oluşturulan Ratlarda Deksmetomidinin Bakteriyel Translokasyon ve İnflamasyona Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2015.

Giriş/Amaç: İleus ince ve/veya kalın barsağın, fonksiyonel veya mekanik obstrüksiyonuna bağlı oluşabilen parsiyel ya da tam blokajdır. Fonksiyonel veya mekanik ileus esnasındaki yaygın gastrointestinal dismotilite, intestinal dilatasyon, artmış lümen içi basınç barsak duvarında iskemiye yol açar. Her tip ileus abdominal sıvı sekestrasyonuna bağlı ciddi sistemik hipovolemi, intestinal bakteriyel çoğalmaya bağlı bakteriyel translokasyon, intestinal duvarda inflamasyonla beraber olan sitokinlerin artışı ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun gelişimine neden olur. Mekanik barsak obstrüksiyonlarında intestinal mukoza bakterilere karşı bariyer fonksiyonunu kaybederek, bakteriyel translokasyon oluşumuna zemin hazırlar.

Deksmetomidin selektif bir α -2 adrenerjik reseptör agonistidir ve çoğunlukla yoğun bakımda sedasyon ve analjezik amaçlı kullanılır. Ayrıca sedatif, analjezik, hipotansif etkisinden dolayı perioperatif dönemde adjuvan ilaç olarak da tercih edilir. Bu çalışmanın amacı deksmedetomidinin, ileus tablosunda ortaya çıkan inflamatuvar hadise, intestinal mukoza değişiklikleri ve bakteriyel translokasyon üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

Araç-yöntem: Yirmidört Wistar-Albino rat rastgele 4 gruba (n=8); herhangi bir işlem uygulanmayan kontrol grubu, laparotomi sonrası intestinal ligasyon uygulanan sham grubu, intestinal ligasyon sonrası 5 µg/kg intraperitoneal deksmedetomidin uygulanan düşük doz grubu, intestinal ligasyon sonrası 30 µg/kg intraperitoneal deksmedetomidin uygulanan yüksek doz grubu olmak üzere ayrılmıştır. Cerrahi işlemden 24 saat sonra kan kültüründe üreme, serum interlökin-1 β , interlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa, kolon dokusu histopatolojik inceleme ile iltihabi hücre infiltrasyonu, hiperemi, ödem, mukoza kalınlıkları ve barsak miyeloperoksidaz aktivitesi incelendi.

Sonuç: Deksmetomidinin düşük ve yüksek dozlarında plazma interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa düzeylerinde sham grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak azalma görülmüştür. Sadece yüksek doz deksmedetomidin alan grupta interlökin-1 β düzeyi anlamlı olarak daha düşüktür. Barsak miyeloperoksidaz aktivitesi sham grubu ile kıyaslandığında deksmedetomidin alan gruplarda anlamlı olarak baskılanmıştır. Histopatolojik değerlendirmede tam kat doku kalınlığı deksmedetomidin gruplarında sham grubuna göre artmıştır. Ayrıca inflamatuvar değişiklikler, mukozal hasar, hiperemi ve ödem deksmedetomidin alan her iki grupta da azalmıştır. Sonuç olarak deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisi ileus modeli oluşturulmuş ratlarda da doğrulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Deksmetomidin, ileus, inflamasyon, sepsis

SUMMARY

Ozturk A, The Effects of Dexmedetomidine on Bacterial Translocation and Inflammation in the Rat Model of Ileus

Introduction/Aim: Ileus is the functional and mechanical obstruction of large and/or small intestine. During functional or mechanical obstruction, extensive gastrointestinal dysmotility, intestinal dilatation and increased intraluminal pressure causes ischemia at the intestinal wall. All forms of ileus causes fluid sequestration that leads to hypovolemia, bacterial translocation related to intestinal bacterial overgrowth, intestinal wall inflammation together with increased proinflammatory cytokines and systemic inflammatory response syndrome. Mechanical obstruction of the bowel leads to impaired barrier function against bacteria and end up with bacterial translocation. Dexmedetomidine is a potent α -2 receptor agonist and commonly used as a sedation and analgesic drug in intensive care conditions. It can also be used in perioperative period as an adjuvant drug due to its sedative, analgesic and hypotensive effects. In this experimental study we aim to investigate the effects of dexmedetomidine on inflammation, intestinal mucosal changes and bacterial translocation that emergent with ileus scene.

Material/Method: Twenty four Wistar-Albino rats were randomly separated into 4 groups (n=8); control, sham group that intestinal ligation was performed after laparotomy, low dose dexmedetomidine group that 5 μ g/kg intraperitoneal dose was administered after intestinal ligation and high dose dexmedetomidine group that 30 μ g/kg intraperitoneal dose was administered after intestinal ligation. Twenty four hours after the surgical procedure, blood culture, blood plasma interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α levels, intestinal tissue histopathological examination including inflammatory cell infiltration, hyperaemia, edema, complete tissue thickness and intestinal tissue myeloperoxidase activity was evaluated.

Result: Low and high doses of dexmedetomidine causes significant decrease at plasma interleukin-6, tumor necrosis factor- α levels when compared with the sham group. Only in high dose dexmedetomidine group,

the decrease of plasma interleukin-1 β levels were significant. Intestinal tissue myeloperoxidase activity was significantly lower in both of the dexmedetomidine groups compared with the sham group.

Histopathological evaluation revealed that, complete tissue thickness was significantly higher in both of the dexmedetomidine groups. Besides, inflammatory changes, mucosal injury, hyperaemia and edema was significantly less in the dexmedetomidine groups than the sham group. As a result, the antiinflammatory effects of dexmedetomidine was validated in the ileus model constituted rats.

Key words: Dexmedetomidine, inflammation, ileus, sepsis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	İ
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İLEUS	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Patofizyoloji	3
2.2. SEPSİS	5
2.2.1. Tarihçe	5
2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	5
2.2.3. Tanımlar	7
2.2.4. Sepsis Fiziopatolojisi	8
2.3. DEKSMEDETOMİDİN	9
2.3.1. Fizyokimyasal Özellikleri	9
2.3.2. Farmakokinetik	10
2.3.3. Farmakodinami	11
2.3.4. Etki Mekanizması	11
2.3.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi	12
2.3.6. Solunum Sistemine Etkisi	12
2.3.7. Santral Sinir Sistemine Etkisi	13
2.3.8. İmmun Sisteme Etkisi	13
2.3.9. Klinik Kullanım	14
2.3.10. Yan Etkiler	15
2.3.11. Dozaj	15

2.3.12. İlaç Etkileşimleri	15
2.4. İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER	16
2.4.1. Tümör Nekrozis Faktör Alfa	16
2.4.2. İnterlökin 1 Beta	17
2.4.3. İnterlökin 6	18
2.5. MPO	19
2.5.1. MPO nun Antibakteriyel Etkisi	20
2.6. İLEUS SEPSİS İLİŞKİSİ	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. İLEUS MODELİ	23
3.2. ÇALIŞMA GURUPLARI	24
3.3. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER	25
3.3.1. Serum IL1 β , IL6, TNF α Ölçümü	25
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ve HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER	25
3.4.1. Histopatolojik İnceleme	25
3.5. BARSAK DOKUSUNDA MPO AKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ	26
3.6. BAKTERİYEL TRANSLOKASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	26
3.7. PERİTON SÜRÜNTÜ KÜLTÜRÜ	26
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR	26
4.1. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	27
4.1.1. Mikroskopik Değerlendirme	27
4.1.2. Makroskopik Değerlendirme	33
4.2. BAKTERİYEL TRANSLOKASYON DEĞERLENDİRİLMESİ	33
4.2.1. Kan Kültürü	33
4.2.2. Plazma Sitokin Değerlendirilmesi	34
4.2.3. Barsak Dokusunda MPO Aktivitesi Ölçümü	36
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
7. KAYNAKÇA	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

İO:	İntestinal Obstrüksiyon
MPO:	Miyeloperoksidaz
TNF- α :	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-1 β :	İnterlökin 1 Beta
IL-2:	İnterlökin 2
IL-4:	İnterlökin 4
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
SIYS:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
PAF:	Platelet Aktive Edici Faktör
GM-CSF:	Granülosit-Monosit Koloni Stimülan Faktör
NO:	Nitrik Oksit
NK	“Naturel Killer”
YDDG:	Yüksek Doz Deksmetomidin Grubu
DDDG:	Düşük Doz Deksmetomidin Grubu
KNG:	Kontrol Grubu
SHG:	“Sham” Grubu
YDÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 1. Gruplara göre tam kat doku kalınlığı dağılımı

Şekil 2. Gruplara göre IL-1 β düzeylerinin dağılımı

Şekil 3. Gruplara göre IL-6 düzeylerinin dağılımı

Şekil 4. Gruplara göre TNF α düzeylerinin dağılımı

Şekil 5. Gruplara göre MPO aktivitesinin dağılımı

Resim 1. Deksmetomidinin kimyasal yapısı

Resim 2. Deksmetomidin kimyasal yapısı

Resim 3. α 2-adrenoseptör agonist reseptörlerinin fizyolojisi

Resim 4. TNF- α protein yapısı.

Resim 5. IL-1 β protein yapısı

Resim 6. IL-6 protein yapısı

Resim 7. MPO protein yapısı

Resim 8. Steril koşullarda orta hat insizyonu

Resim 9. İntestinal ligasyon modeli

Resim 10. Kontrol grubu villus ve duvar kalınlığı, tam kat doku kalınlığı

Resim 11. Sham grubu tam kat doku kalınlığı

Resim 12. Düşük doz dexmedetomidin grubu villus kalınlığı

Resim 13. Sham grubu yüzeyel villus hasarı

Resim 14. Düşük doz deksmedetomidin grubu villus hasarı

Resim 15. Sham grubu iltihap alanı

I. GİRİŞ VE AMAÇ

İntestinal obstrüksiyon (İO), intestinal içeriğin gastrointestinal sistem içinde distale doğru olan geçişinin, parsiyel ya da tam olarak engellenmesidir. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Hastanelerin acil servislerine başvuran akut karın olgularının % 20'sini intestinal obstrüksiyonlar oluşturur (1).

Mekanik obstrüksiyonlarda temel sorunun sıvı ve elektrolit kaybı olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Tıkanma olduğunda, distansiyon sonucu barsak duvarındaki venöz dolaşımın bozulmasına bağlı olarak ödem gelişmektedir (2).

Bu çalışmada yoğun bakımda sedasyon amacı ile sıkça uygulanan deksmedetomidinin, ileus tablosundaki hastalarda inflamasyon ve bakteriyel translokasyona olan olumlu etkilerinin gösterilmesini, sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun oluşumundaki baskılayıcı etkisini deneysel olarak kanıtlamayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.İleus

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

İntestinal obstrüksiyon (İO), intestinal içeriğin gastrointestinal sistem içinde distale doğru olan geçişinin, parsiyel ya da tam olarak engellenmesi olarak tanımlanır. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Hastanelerin acil servislerine başvuran akut karın olgularının % 20'sini intestinal obstrüksiyonlar oluşturur (1).

İntestinal obstrüksiyonların % 80'i ince barsak seviyesinde, % 20'si kalın barsak seviyesinde görülür. Kalın barsak tıkanıklığının % 60'ı tümörler, % 15'i divertikülit ve volvulus nedeniyle ve sıklıkla yaşlı hastalarda ortaya çıkar (1).

Oluş mekanizmalarına göre ince bağırsak tipi obstrüksiyonlar ekstrinsik, intrinsik ve intraluminal olmak üzere üç grupta toplanır. Ekstrinsik nedenler; kapalı loop, adhezyonlar, herni, strangülasyondur. Intrinsik nedenler arasında ise; tümör, crohn hastalığı, tüberküloz, radyasyon enteropatisi, intramural kanama ve intussepsiyon vardır. Intraluminal nedenler arasında bezoarlar ve safra taşı ileusu yer alır (3).

2.1.2. Patofizyoloji

Mekanik obstrüksiyonlarda temel sorunun sıvı ve elektrolit kaybı olduğu giderek daha da iyi anlaşılmaktadır . Gastrointestinal sistemde sıvı ve elektrolitlerin hareketleri incelendiğinde, absorpsiyon ve sekresyon şeklinde iki işlev olduğu gözlenmektedir. Normalde her gün dokuz litre üst gastrointestinal sistem sekresyon sıvısının ince barsaklardan geçişi söz konusudur. Bu geçen sıvının ancak 400 – 500 ml'si ileoçekal valve ulaşır ve 200 – 300 ml'si de kolonda absorbe olmaktadır.

Tıkanma olduğunda, distansiyon sonucu barsak duvarındaki damarlar gerilir, damar boyları uzar ve çapları inceler; bu durumdan ilk olarak venler etkilenir ve venöz dolaşımın bozulmasına bağlı olarak ödem ortaya çıkmaktadır. Absorpsiyon ve sekresyonu sağlayan basınçlar arasındaki bu değişiklikler, distal ileumun tam tıkanıklığında 12 saat sonra absorpsiyonun durması, 48 saat sonra da sekresyonun artması ile sonuçlanmaktadır. Sıvı kaybı oluşumunda sekresyondaki artışın rolü, absorpsiyondaki azalmadan daha fazladır ve bu durumun nedeni olarak distansiyona bağlı olarak artmış prostoglandin salınımı gösterilmektedir (2). Sıvı ve elektrolit kaybının büyük bir bölümü barsak lümeni içerisine ve ödemli barsak duvarına doğru olur. Serozal yüzden sıvı akışı da serbest peritoneal sıvı birikimine sebep olmaktadır. Normal şartlarda ince barsaklar çok az bakteri içerirler, ancak obstrüksiyon sonrasında bakterilerde hızla çoğalma gözlenir (4). Mekanik ince barsak obstrüksiyonlarında bir seviyeden sonra barsak duvarının (intestinal mukoza) bakterilere karşı bariyer özelliğini kaybetmesiyle, bakteriyel translokasyon ortaya çıkar (5). İntestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyonun artması özellikle yoğun bakım hastalarında multiple organ yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Escherichia coli, translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteridir (4).

İntestinal obstrüksiyonda barsak lümeninde sıvı ile birlikte gaz birikimi de görülmektedir. Barsak lümenindeki gazın nedeni yutulan havanın bileşimindeki ana komponent olan azotun ince barsak mukozası tarafından emilememesi sonucunda birikmesidir. Bikarbonat nötralizasyonu ile oluşan karbondioksit ve bakteriyel fermentasyon sonucunda oluşan organik gazların da distansiyona katkısı olmaktadır (2).

Mekanik intestinal obstrüksiyonlarda sıvı kaybına bağlı metabolik etkiler, obstrüksiyonun seviyesi ve süresine bağlı olarak değişiklik gösterir. Proksimal intestinal obstrüksiyonlarda hipokloremi, hipokalemi ve metabolik alkaloz ortaya çıkar. Distal intestinal obstrüksiyonlarda ise barsak lümenine olan sıvı kaybı daha fazladır. Kan pH'sında olan değişiklik ve elektrolit imbalansı distal intestinal obstrüksiyonlarda belirgin değildir. Dehidratasyon ve hipovolemi arttıkça metabolik asidoz ortaya çıkabilir. Dehidratasyon; oligüri, azotemi ve hemokonsantrasyona neden olur. Dehidratasyon tedavi edilmediği takdirde hipotansiyon ve hipovolemik şoka kadar ilerleyebilir. İntestinal obstrüksiyon nedeniyle solunum yüzeyelleşebilir (2).

Lümen içi basınç 30 cmH₂O olduğunda kapillerlerden hücrelere difüzyonun bozulduğu, basınç 60 cmH₂O'ya ulaştığında bazı küçük damarlarda dolaşımın tamamen durduğu gözlenir. Lümen içi basınç artışına bağlı distansiyonla kan dolaşımı arasındaki ters orantının nedeni barsak duvarındaki damar yatağı üzerinde oluşan basınç ve intrinsek sinir pleksusunun uyarılmasıdır. Bu mekanizma proksimalde dekompresyon şansı olmayan kapalı ans barsak tıkanıklıklarında hızla iskemik hasara neden olmaktadır. Oysa basit tıkanıklıkta proksimaldeki ansların dilatasyonu ve kusmalarla lümen içi basınç düşmekte ve barsak iskemisi riski azalmaktadır (6). Barsak epiteli anoksiye oldukça duyarlıdır ve nekroz bu tutulan bölgelerde meydana gelir. Basınç veya iskemik nekroz neticesinde barsak perforasyonu oluşabilir (2). Tıkanıklığın ilk döneminde serum sodyum düzeyinde önemli değişiklik olmaz. Tıkanıklığın süresi uzayınca lümen içi biriken sıvıların periton boşluğuna geçişi başlar. Ekstrasellüler alandan sıvı kaybı gittikçe artar ve dilüsyonel hiponatremi meydana gelir. Potasyum kaybına bağlı hipopotasemi de eklenir ve buna bağlı olarak barsakların tonusunda azalma gözlenir. Açlık, dehidratasyon, ketozis, alkali sıvı kaybı ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayla birlikte metabolik asidoz tablosu oturur.

Kolon, absorpsiyon ve sekresyon kapasitesi minimal olan ve daha çok depo olarak görev alan bir organ olduğundan, kolonik obstrüksiyonlarda sıvı ve elektrolit dengesi ince barsak obstrüksiyonlarındaki kadar belirgin olarak bozulmaz.

2.2. Sepsis

2.2.1. Tarihçe

İlk kez 2700 yıl önce *Homer*' in yazıtlarında rastlanan sepsis terimi, M.Ö. 400 yılında *Hippocrates* tarafından vücutta oluşan tehlikeli, biyolojik bir çürüme olarak tanımlanmıştır. Yunanca bakteri varlığında hayvan ya da organik maddenin bozulması anlamına gelen *sepo* kelimesinden türetilmiştir (7).

2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Sepsis ve septik şok önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Son 20 yılda sepsis insidansı % 140 oranında artmış ve yılda 300-500.000 arası vaka bildirilmektedir. Yıllık insidans 10 000 vakada 1 iken, yıllık artış oranı % 9 olarak saptanmıştır (8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1979-2000 yılları arasını kapsayan, 22 yıllık periyodu tarayan bir çalışmada sepsis insidansının yıllık %8.7'lik bir artışla, 82/100.000'den 240/100.000'e çıktığı görülmüştür. Mortalite oranı 1979-1984 yılları arasında %28 iken 1995-2000 yılları arasında %18'e düşmüştür, fakat toplam kaybedilen hasta sayısı halen artmaya devam etmektedir (9).

Ülkemizde sepsisle ilgili yeterli veri yoktur ancak Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi gerektiği söylenebilir. Sepsiste kaba mortalite oranı yaklaşık %30 olup, evre ciddi sepsisten septik şoka ve çoklu organ yetersizliği sendromuna doğru gittikçe mortalite oranı da artmaktadır. Mortalite oranı sepsis, ciddi sepsis ve septik şokta sırasıyla %16, %20 ve %46 olarak bulunmuştur. Fonksiyon bozukluğu gelişen organ-sistem sayısı arttıkça mortalite oranı da artar. Dört ve üzerindeki organ-sistem tutulumu varlığında mortalite oranı %80'e yaklaşır (9). Sepsis etyolojisinde önceleri gram negatif mikroorganizmalar hakim iken, gram pozitif mikroorganizmalar yıllık %26.3 artış göstererek, 1987 sonrasında hakim

duruma geçmişlerdir. Fungal sepsislerde de bu süreçte %207 oranında artış saptanmıştır. Bu oranlar 2000 yılında gram pozitifler %52.1, gram negatifler %37.6, polimikrobiyal enfeksiyon %4.7, mantarlar %4.6, anaeroblar %1.0 şeklinde tespit edilmiştir. Sepsisli hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır. Bu oranlar sepsis evresiyle değişmekte olup, sepsiste %17, ciddi sepsiste %25 ve septik şokta ise %69 olarak bulunmuştur (9). Sadece yoğun bakımda saptanan bakteremi etkenleri irdelendiğinde bu oranlarda değişiklikler görülebilmektedir. Pseudomonas türlerinde %19'a (%92 P.aeruginosa, %8 diğer Pseudomonas türleri), Enterokoklarda %12'ye, Candida türlerinde %7'ye varan oranlar bildirilmiştir(9). Enfeksiyon odağı ise toplum ve hastane kaynaklı sepsislerde değişebilmektedir. Toplum kaynaklı sepsislerde pyelonefrit, pnömoni, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, kolanjit-kolesistit, menenjit, endokardit en sık karşılaştığımız odaklar olup, hastane kaynaklı sepsislerde ise üriner sonda ilişkili pyelonefrit, ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyon (sekonder peritonit, abse) ve yabancı cisim enfeksiyonları (damar içi kateterler, ventrikülo-peritoneal kateterler) en sık odaklardır (9).

2.2.3. Tanımlar

Enfeksiyon: Normalde steril olan bir dokuda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizmaların varlığı olarak tanımlanır.

Bakteremi: Kanda bakterilerin varlığının kültürle gösterilmesidir. Benzer şekilde kanda diğer patojenlerin varlığı da buna uygun olarak viremi, fungemi, parazitemi olarak adlandırılır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS): Organizmanın çeşitli klinik etkiler tarafından tetiklenebilen genel inflamatuvar yanıtını tanımlar. Özgül olmayan klinik bulgular içerir. Bu klinik kriterlere eklenebilecek biyokimyasal parametreleri araştırmak için yapılan çalışmalarda birçok sitokin ve akut faz reaktanının dolaşımdaki seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. SİYS'nun gelişebileceği enfeksiyon dışı durumlara travmalar, yanıklar, akut pankreatit, otoimmün mekanizmalarla gelişen organ hasarları ve hemorajik şok örnek gösterilebilir. SİYS tanısında, tanımlanan dört kriterden (Tablo 1) iki veya daha fazlasının olması aranır.

Tablo 1. SİYS kriterleri

Vücut ısısı	>38°C veya <36°C
Kalp hızı	>90 atım/dakika
Solunum hızı	>20 solunum/dakika veya PaCO ₂ <32 mmHg
Lökosit sayısı	>12000/mm ³ veya <4000/mm ³ veya >%10 immatür nötrofil

Sepsis: Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıttır. Klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon varlığında yukarıda tarif edilen SİYS bulgularından iki veya daha fazlasının olmasıyla tanı konur.

Ciddi sepsis: (Ağır sepsis): Sepsiste organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon bulguları (oligüri, laktik asidoz, akut mental durum değişikliği gibi) veya hipotansiyonun bulunması olarak tanımlanmıştır.

Septik şok: Sepsis bulgularına ek olarak, yeterli sıvı verilmesine (en az 500 ml) yanıt vermeyen hipotansiyonla karakterize bir durumdur. Buna vazopressör veya inotropolarla normotansif olanlar da dahildir.

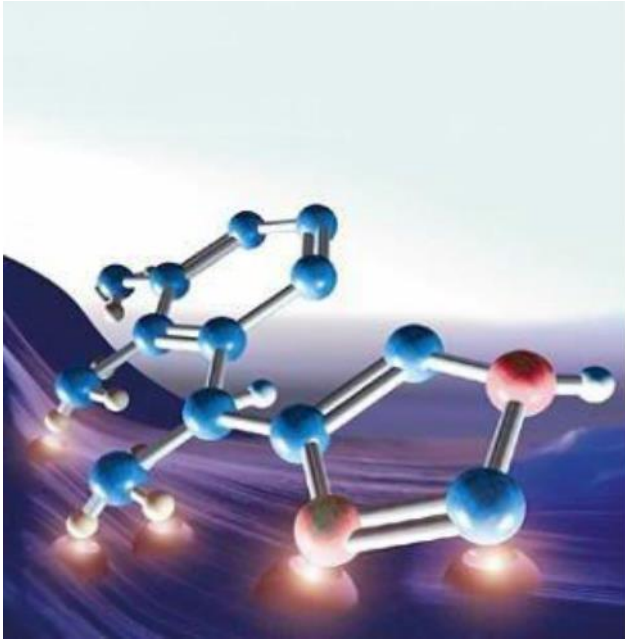
2.2.4. Sepsis Fizyopatolojisi

Sepsiste meydana gelen fizyopatolojik olayların temeli, vücuda giren mikroorganizmaların antijenik yapılarının ya da toksinlerinin konak immün sistemini harekete geçirmesi ile ilişkilidir. İnflamatuvar yanıt büyür ve kontrolden çıkarsa sepsis gelişir. Sepsisin sebep olduğu inflamatuvar ve prokoagülan yanıt diffüz endotelial disfonksiyona, endovasküler hasara ve sonunda çoklu organ yetersizliğine yol açar (10). Mikroorganizmaların antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatır. Bu antijenik yapı ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer farklı bir çok hücreyi uyarak güçlü mediyatörlerin salınmasına sebep olurlar. Monositlerden TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4, granülosit monosit koloni stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasına neden olur. Mediyatörlerin salınmasını takiben koagülasyon sistemi, kompleman sistemi, fibrinolizis ve kinin sistemi aktive olur (11). Eğer immün sistem mikroorganizmaları yok etmekte başarısız olursa sistem uyarılmaya devam eder; organ hasarı oluşturacak derecede inflamasyon meydana gelebilir. Bu durumda kalp hücrelerinde artmış NO ve TNF üretimi kalp işlevlerini bozarak kollapsa neden olabilir. Tromboz ve antifibrinolizis sistemik bir hal alır ve protein C gibi antitrombotik faktörler tüketilerek düzeyleri düşer. Meydana gelen yaygın tromboz pıhtılaşma faktörlerini de tükettiği için kanamalar görülmeye başlar.

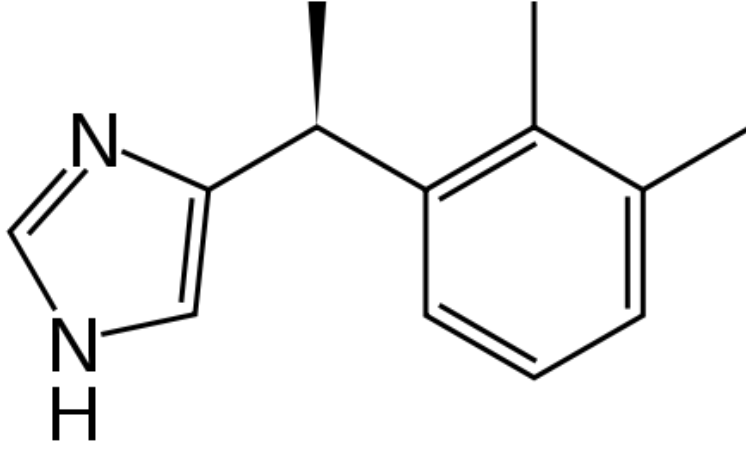
2.3. Deksmetomidin

2.3.1. Fizyokimyasal Özellikleri

Deksmetomidin anestezi pratiğinde kullanılan yüksek selektif α_2 adrenoreseptör agonistidir. İmidazol türevi olan medetomidinin aktif d-izomeridir. Deksmetomidinin moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü $C_{13}H_{16}Cl$ 'dir (12).



Resim 1. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (13).



Resim 2. Deksmetomidin kimyasal yapısı (14)

Tablo 2. Alfa-2 Agonist Etkiye Sahip İlaçlar

İlaç Adı	T1/2 (saat)	$\alpha 2/\alpha 1$	Agonist Etki
Klonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Deksmetomidin	2	1600	Pür

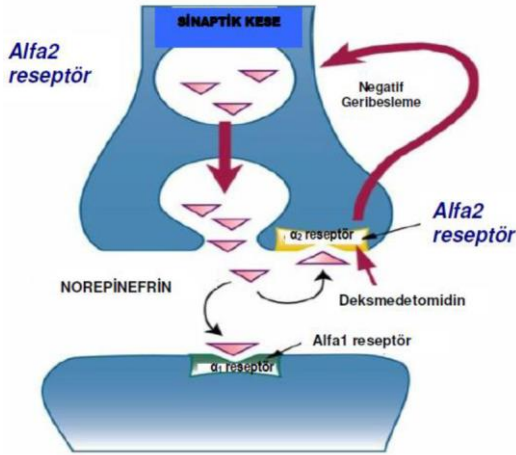
2.3.2. Farmakokinetik

Deksmetomidin intravenöz uygulamayı takiben distribüsyon yarı ömrü 6 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü (infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunun % 50'sine inmesi için gereken süre) 1,5-2 saattir (12). Bununla birlikte infüzyon süresine göre değişkenlik gösterebilir; 10 dakikalık infüzyonu sonrası yarılanma süresi 4 dakika iken, 8 saat infüzyonundan sonra 250 dakikadır(15). Biyotransformasyon direkt glukuronidasyon ve sitokrom P450 enzimatik yollarla gerçekleşir. Büyük oranda biyotransformasyona uğrar, az kısmı değişmeden idrar ve feçesle atılır (12).

Deksmetomidin %94 oranında proteine bağlanır. İlk geçiş eliminasyonu nedeni ile oral biyoyararlanım zayıftır. Bununla birlikte sublingual ve intranasal kullanım sonrası biyoyararlanım yüksektir (%84) ve bu özelliği ile pediatrik hastalarda sedasyon ve premedikasyon için avantajlı bir uygulama yolu sağlar(12).

2.3.3. Farmakodinami

Deksmedetomidin gibi α_2 adreno reseptör agonistleri G proteinine bağlanarak klinik etki gösterirler. G proteinlerinin subtipleri (α_2A , α_2B , α_2C) farklı fizyolojik ve farmakolojik etkilerin ortaya çıkmasında önemlidir (12). Deksmedetomidinin hipnotik etkisi muhtemelen lokus seruleustaki α_2 reseptörlerinin uyarılmasından, analjezik etkisi ise medulla spinalis üzerine olan etkisinden kaynaklanır. Deksmedetomidin kafa içi basınçta (KİB) ve serebral metabolik oksijen ihtiyacı (SMO₂) nda belirgin bir değişiklik oluşturmadan beyin kan akımını (BKA) azaltmaktadır. Deksmedetomidinin tolerans ve bağımlılık geliştirme potansiyeli vardır (15).



Resim 3. α_2 -adreno reseptör agonist reseptörlerinin fizyolojisi (13).

2.3.4. Etki Mekanizması

Deksmedetomidin sedatif özellikleri olan bir parenteral selektif α_2 agonisttir (16). α_2 , α_1 agonizma oranı 1620:1 şeklindedir. Klonidin ile karşılaştırıldığında deksmedetomidin α_2 reseptörler için 7 kat daha selektiftir ve yarı ömrü (1.5 saat) daha kısadır. Plazma katekolamin seviyesini belirgin şekilde azaltır(17). Düşük

ve orta doz (10-300 µg/kg) infüzyonlarda α_2 reseptörüne selektifken yüksek dozlarda (>1000 µg/kg) selektivitesini kaybeder ve α_1 reseptörleri de stimüle eder. Deksmetomidinin muskarinik, β adrenerjik, dopaminerjik ve serotonin reseptörlere afinitesi düşüktür (12). Yüksek derecede lipofilik olup, kandan beyine, periferel dokulara hızla distribüsyona uğrar.

2.3.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Deksmetomidin yüksek α_2 reseptörlerine afinitesinden dolayı vagomimetik etki göstererek bradikardiye neden olabilir (12). Sistemik vasküler dirençte orta derecede bir azalmaya yol açar ve takiben sistemik kan basıncında azalma meydana gelir. Başlangıçta kan basıncında artış görülebilir, bu durum vasküler düz kaslardaki α_2 reseptörlerinin stimülasyonuna bağlanmıştır. Santral α_2 agonizm periferik etkinin önüne geçtiğinde kan basıncı genellikle düşer (17).

2.3.6. Solunum Sistemine Etkileri

Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Solunum dürtüsünü önemli derecede deprese etmez; bununla birlikte aşırı sedasyon havayolu obstrüksiyona neden olabilir (16). 1-2 µg/kg dozda uygulandığında parsiyel karbondiyoksit basıncı (PaCO₂) orta düzeyde artar (45-50 mmHg). Tidal volümü düşürür, solunum sayısında çok az değişikliğe neden olur (18-19).

2.3.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

α_2 reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik α_2 reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α_2 reseptörler vasküler düz kas tonusu arttırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak (α_2 agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın BKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir. Deksmetomidinin nöroprotektif etkisi de vardır. Bu etkiyi sağlayan α_2 adrenoreseptör subtipinin α_2A olduğu belirtilmiştir. Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (20). Yine yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde azalma (kortekste % 31, striatumda ise % 20 oranında) bildirilmiştir (21).

2.3.8. İmmun Sisteme Etkileri

Sepsis ve septik şoktaki gibi kritik hastalar ağrı, anksiyete ve sepsise karşı gelişen organ yanıtlarından dolayı yüksek stres altındadırlar. Deksmetomidinin antiinflamatuvar etkisi net bilinmemekle birlikte makrofaj ve monositler tarafından sitokin üretimini kontrol ettiği düşünülmektedir. Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi hastalarında deksmedetomidinin sitokin sekresyonunu azalttığı görülmüştür. Bu çalışmada preoperatif dönemde yükleme dozunda deksmedetomidinin yapılması antiinflamatuvar etkisinin inflamasyonu önlemekle ilişkili olduğunu göstermiştir (23).

Deksmedetomidin postoperatif dönemde mekanik ventilatördeki hastalarda IL-6 seviyesini, sepsis hastalarında ise IL-1 β , TNF α ve IL-6 seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (23).

İnvitro ve diğer hayvan çalışmaları deksmedetomidinin COX-2, iNOS, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ 'yı süprese ettiği yönündedir. Bu etkiler doz bağımlıdır ve özellikle endotoksinlere maruz kaldıktan sonra erken dönemde başlanıldığında antiinflamatuvar etki kuvvetlidir (24).

Ayrıca α_2 reseptör uyarılması invitro olarak makrofajların fagositik özelliklerinin ve immün sistemin bakteriyel klerensinin artmasını sağlar. Deksmedetomidinin bir diğer anti inflamatuvar etkisi santral sempatolitik etkiler göstererek kolinerjik sistemi stimüle etmesi ile alakalı olabilir (23).

2.3.9. Klinik Kullanım

Deksmedetomidin doz bağımlı olarak sedasyon, anksiyolizis ve bir miktar analjeziye neden olur ve cerrahi yada diğer streslere sempatik yanıtı köreltir. En önemlisi, bir opioid azaltıcı etkisi vardır (16). Entübasyon öncesi verildiğinde oluşan hemodinamik yanıtı baskılar, volatil anesteziklerin MAK değerini %30-50 oranında düşürür. Perioperatif hipotermi oluşumunu arttırabilir fakat titremeye karşı etkilidir (17). İlaç mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kısa süreli (<24 saat) intravenöz sedasyon için kullanılır. Uzun süre kullanımdan sonra kesilmesi, muhtemelen klonidininkine benzer çekilme sendromuna neden olabilir. İntraoperatif sedasyonda ve genel anesteziye ilave olarak da kullanılabilir (16). Özellikle premedikasyon, nöroanestezi, kardiyak anestezi, kontrollü hipotansiyon gereken cerrahilerde, obez hastalarda, uyanık entübasyonda, ameliyathane dışı anestezide, postoperatif aneljezide, obstetrik, pediatrik ve geriatrik hastalarda, lokal ve rejyonel anestezide adjuvan ajan olarak kullanılır (12).

2.3.10. Yan Etkiler

Başlıca yan etkileri bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyondur. Ağz kuruluğu ve bulantıya da neden olabilir. Ateş, siyanoz, kas güçsüzlüğü, AV blok, kardiyak arrest, anjina pektoris, pulmoner ödem, bronkospazm, solunum depresyonu, senkop, nöropati, hiperkalemi, hiperglisemi ve laktik asidoz gibi bildirilen yan etkiler olmuştur (12).

2.3.11. Dozaj

Deksmedetomidinin etkisi hızlı başlar (15 dakika) ve yarılanma ömrü 1.5 saattir. İlaç karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri idrar ile atılır(16). Karaciğer ve böbrek yetmezliğı olan hastalarda doz azaltılmalıdır.

Tablo 3: Deksmedetomidin kullanım yolu ve dozları (12)

Kullanım Yolu	Doz
İntravenöz	1 µg/kg yükleme (10-20 dk'da) 0,2-0,7 µg/kg/sa idame
İntramüsküler	2,5 µg/kg
Spinal	0,1-0,2 µg/kg
Epidural	1-2 µg/kg
Periferel sinir blokları	1 µg/kg
Bukkal	1-2 µg/kg
İntranazal	1-2 µg/kg

2.3.12. İlaç Etkileşimleri

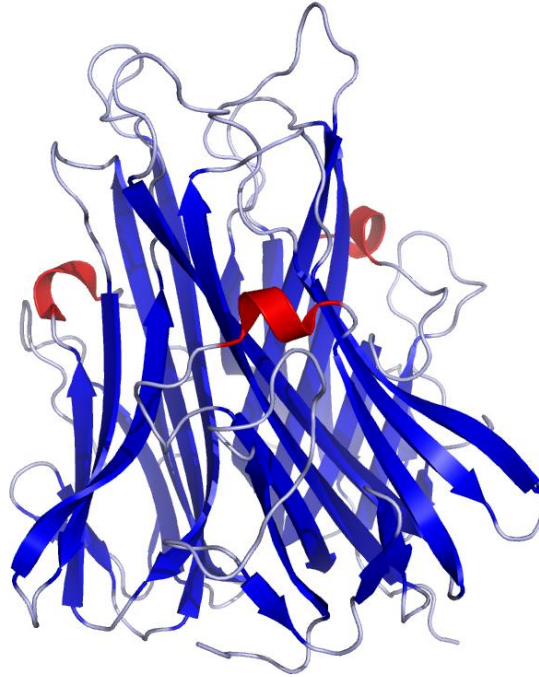
Deksmedetomidin vazodilatörler, kardiyak depresanlar ve kalp hızını azaltan ilaçlarla beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Hipnotik/anestezik ilaçların azaltılması aşırı hipotansiyonu önleyebilir.

2.4. İnflamatuar Belirteçler

2.4.1. TNF- α

TNF- α sistemik inflamasyon ile ilgili bir hücre sinyal gönderme proteini (adipokin) ve akut faz reaksiyonu sitokinlerinden biridir. Esas olarak aktive makrofajlar tarafından üretilse de CD4-t lenfositler, doğal katil (NK) hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofil ve nöronlar gibi hücre türlerinden de üretilmektedir. 185 amino asitlik bir glikoprotein hormondur, ancak bazı hücreler daha uzun veya kısa izoformlarını salgılayabilir.

TNF- α , esas olarak immün hücrelerin regülasyonunda rol oynar. Aynı zamanda bir endojen pirojen olarak ateşi indükleyebilir, apoptotik hücre ölümüne, kaşeksiye, inflamasyon yolu ile tümör gelişiminde ve viral replikasyonda yavaşlamaya neden olur. IL-1 ve IL-6 üreten hücreler yolu ile sepsise neden olabilmektedir.

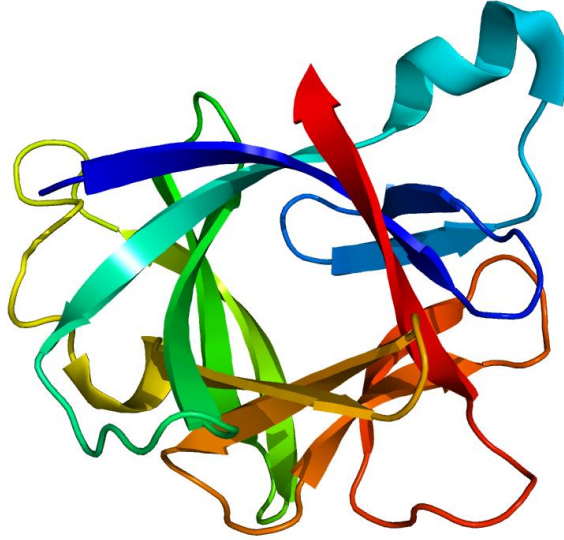


Resim 4. TNF- α protein yapısı.

2.4.2. IL-1 β

IL-1 β katabolin olarak bilinen IL1B geni tarafından kodlanan bir sitokin proteindir. IL-1 β prekürsörü interlökin 1 β konvertaz enzimi tarafından matür IL-1 β 'e dönüştürülür. Bu sitokin inflamatuvar yanıtın önemli bir mediatörüdür ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptosis dahil olmak üzere birçok hücrel aktivitede rol oynar.

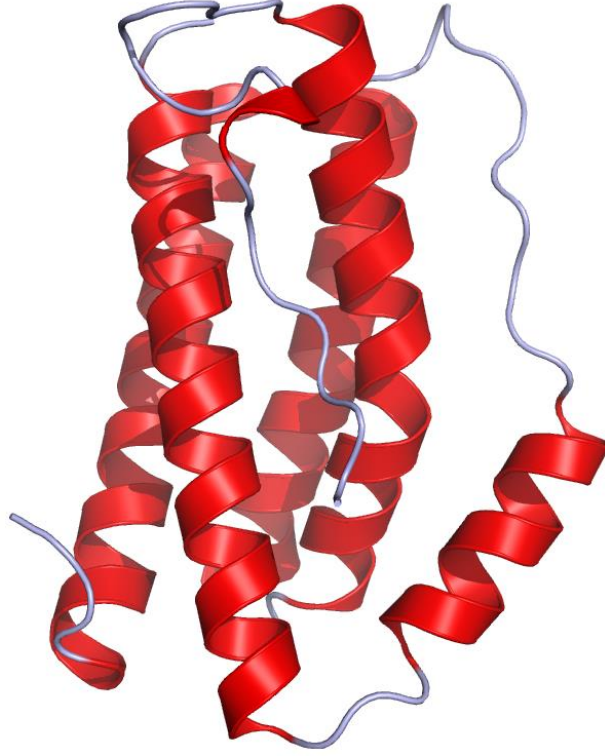
Akut inflamasyonun her aşamasını uyarır ve TNF- α ve IL-6 ile birlikte inflamasyonun sistemik etkilerine (ateş, akut faz protein sentezi vb.) katkıda bulunur.



Resim 5. IL-1 β protein yapısı.

2.4.3. IL-6

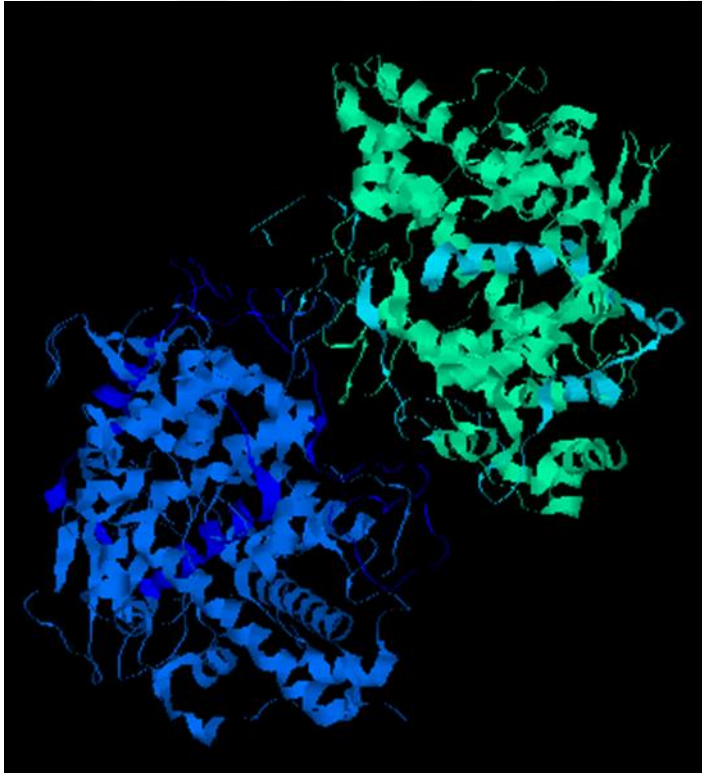
IL-6 proinflatuar sitokin ve antiinflatuar miyokin gibi davranan bir interl6kin olup, IL 6 geni tarafından kodlanır. IL-6 imm6n yanıtın uyarılması (enfeksiyon, travma, yanık, doku hasarı vb.) sonucu T h6creleri ve makrofajlar tarafından salınır. Aynı zamanda akut faz cevabı olarak ortaya 6ıkan ateşin 6nemli bir mediat6r6d6r.



Resim 6. IL-6 protein yapısı

2.5. MPO

Myeloperoksidaz (MPO), MPO geni tarafından kodlanan bir peroksidaz enzimidir. Granulositlerden salgılanır. Lizozomal protein olan MPO nötrofillerin azurofilik granüllerinde depolanır. Kofaktör olarak hem pigmenti içerir. Fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Enzimin I,II ve III olarak tanımlanmış 3 tipi mevcuttur. Kristal yapısı X ışınlarıyla incelenmiş olup, her MPO molekülünün 2 alt birimden oluştuğu tespit edilmiştir (25).



Resim 7. MPO protein yapısı

2.5.1. MPO nun Antibakteriyel Etkisi

MPO, H₂O₂ (Hidrojen peroksit) ile birlikte tiyosiyonat iyonların veya halojen (halit) iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki göstermektedir. Halojenler etki sıralamasında, iyodit, bromit ve klorit olarak yer alırlar. MPO'nun *Escherihia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus* ve *Actinobacillus actinomyetemcomitains* üzerine kesin bakterisid etkisi vardır (25). MPO I,II ve III birbirlerinden bağımsız olarak antibakteriyel mekanizmada rol oynayabilirler. En güçlü etki MPO I ile oluşmaktadır. Bu etkinin farklılığı MPO formlarının hedef hücrelere bağlanabilme güçlerinden kaynaklanmaktadır (25).

2.6. İleus Sepsis İlişkisi

İntestinal obstrüksiyonlarda hastalık tablosunu en çok etkileyen, meydana gelen sıvı kaybıdır ve bu kaybın ana nedenlerinden biri de tıkalı barsak segmentinin proksimalinde oluşan inflamatuvar değişikliklerdir. Bir noktadan sonra intestinal mukozal duvarın bütünlüğünün bozulması ile bakteri ve endotoksinlere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması da, bakteriyel translokasyona ve sistemik enfeksiyonlara neden olur (26).

İntestinal obsrüksiyonda tıkalı barsak segmentleri sistemik enfeksiyonlar için bakteriyel bir kaynak halini almaktadırlar. Bu durumda intestinal mukoza bariyer özelliğini kaybettiğinde sadece barsak florasının kontrol altına alınması bakteriyel translokasyonu engelleyememektedir. Translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteri ise *Escherichia coli* dir (26).

Bakteri veya ürünlerinin etkisi ile fırçamsı yüzeyel aktivitede meydana gelen kayıp bakteriyel translokasyon gelişimine neden olur. Bakteriyel translokasyon oluşumunu kolaylaştıran faktörler; iyonize radyasyon, endotoksinler, travma, nutrisyonel stres, peritoneal inflamasyon, böbrek yetmezliği, mikroflora değişiklikleri, obstrüksiyon, hemorajik şok, hücresel immünite bozuklukları, IgA defektleri, fagositik hücre defektleri, total parenteral beslenme, antibiyotikler ve immünsupresyon şeklinde sıralanabilir. Bakteriyel translokasyon sonucu barsak duvarını geçen enterik bakterilerin 24–48 saat içinde lenfatik sistemik veya portal-sistemik yol ile sistemik dolaşıma geçtiği düşünülmektedir.(26).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

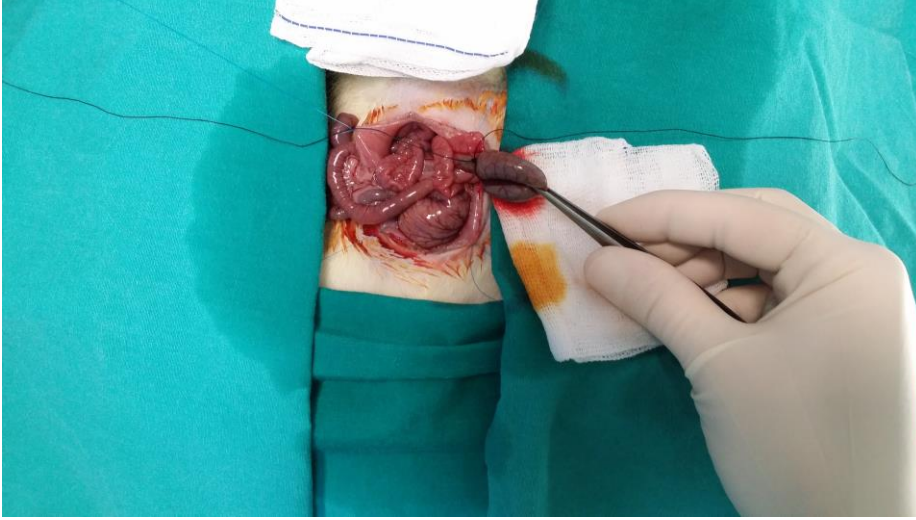
Bu çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 13.02.2014 tarihli 14/30 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada 300-350 gram ağırlığında ve dişi cinsiyette 24 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Bir kafeste en fazla 6 rat olacak şekilde pelet yem verilen ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortam sağlanan ratların su alımları serbest bırakıldı. Ratlara işlem öncesinde anestezi için intraperitoneal yoldan 75 mg/kg ketamine HCl (*Ketalar*[®] %5; Pfizer Inc, USA) ve 5 mg/kg xylazine HCl (*Rompun*[®] %2; Bayer HealthCare AG, Germany) uygulandı. Çalışma boyunca ek anestezi ihtiyacı olmadı. Ratlar tespitleme plakasına sabitlenerek steril koşullarda orta hat insizyonu



Resim 8. Steril koşullarda orta hat insizyonu

3.1. İleus modeli

Anestezi uygulanan ratlara (Yasumura ve ark.) steril koşullarda orta hat insizyon ile laparotomi yapıldıktan sonra distal ileumun 20 cm segmenti experimental segment, proksimal jejenumun 20 cm segmenti ise referans segment olarak belirlendi. Terminal ileumun 1 cm proksimalinden 2/0 ipek iplik kullanılarak nekroz oluşturmayacak ancak pasaj oluşturacak şekilde bağlandı. Girişim tamamlandıktan sonra ratların karnı tek kat 3/0 ipek kullanılarak kapatıldı.



Resim 9. İntestinal ligasyon modeli

3.2. Çalışma Gurupları

- I. Kontrol Gurubu (KNG) (n:6):** İntestinal ligasyon oluşturulmayan ratlardan anestezi altında steril koşullarda orta hat insizyonu sonrası terminal ileumdan MPO ve patolojik inceleme için doku örneği, kan kültürü ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.

- II. Sham Gurubu (SHG) (n:6):** İntestinal ligasyon sonrası 24 saat izlenen ratlardan anestezi altında steril koşullarda orta hat insizyonu sonrası ligasyon oluşturulan barsak segmentinden MPO ve patolojik inceleme için doku örneği, kan kültürü ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.
- III. Düşük Doz Deksmetomidin Grubu (DDDG) (n:6):** İntestinal ligasyon sonrası intraperitoneal 5 µg/kg deksmetomidin (*Precedex® 200 µg/2 ml, Meditera, USA*) uygulanan ve 24 saat izlenen ratlardan anestezi altında steril koşullarda orta hat insizyonu sonrası ligasyon oluşturulan barsak segmentinden MPO ve patolojik inceleme için doku örneği, kan kültürü ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.
- IV. Yüksek Doz Deksmetomidin Grubu (YDDG) (n:6):** İntestinal ligasyon sonrası intraperitoneal 30 µg/kg deksmetomidin (*Precedex® 200 µg/2 ml, Meditera, USA*) uygulanan ve 24 saat izlenen ratlardan anestezi altında steril koşullarda orta hat insizyonu sonrası ligasyon oluşturulan barsak segmentinden MPO ve patolojik inceleme için doku örneği, kan kültürü ve inflamatuvar belirteçler için kan örneği alındı. Ratlar intrakardiyak kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler

3.3.1. Serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ölçümü

Cerrahi işlemden 24 saat sonra alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra *Eppendorf Tüplerinde* -70° de muhafaza edildi. Mikroelisa ile çalışıldı. Yıkamada combiwash model mikroelisa yıkayıcı, okumalarda *Awareness marka Chromate 4300 model mikroelisa* okuyucu kullanıldı. Serum TNF- α , IL -1 β ve IL-6 *Farmasina Rat ELISA Platinum* kitleri kullanılarak ölçüldü ve değerler pg/ml olarak ifade edildi. Üretici firma doğrultusunda sonuçlar değerlendirildi.

3.4. İmmünohistokimyasal ve Histopatolojik Değerlendirmeler

3.4.1. Histopatolojik inceleme

İntestinal ligasyondan 24 saat sonra tekrar intraperitoneal 75-90 mg/kg ketamin ve 5-8 mg/kg ksilazin ile anestezi verilen ratlara orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldıktan sonra terminal ileumda bağlama yapılan noktadan proksimale doğru ikinci 10 cm'lik segment histopatolojik olarak incelemek üzere rezeke edildi. Histopatolojik inceleme makroskobik ve mikroskobik olarak yapıldı. Mikroskobik inceleme, 5 μ 'luk kesitler olarak alınan intestinal doku örnekleri hemotoksilen eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile yapıldı. Rat barsak dokusundaki inflamatuvar değişiklikler (0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-belirgin), villus hasarı (0- normal villus, 1- subepitelyal alanın genişlemesi, genellikle villus apeksinde konjesyon ve kapiller konjesyon, 2- subepitelyal alanın genişlemesi ile epitelyal tabakanın lamina propiadan orta derecede ayrılması, 3- villusların alt kısımlarının lamina propria ile epitelyal tabakadan ileri derecede ayrılması, 4- villusların seyrelmesi, kapiller dilatasyon, lamina propianın geçirgenliğinin artması, 5- lamina propiada parçalanma hemoraji ve ülserasyon) olarak skorlandı. Makroskopik incelemeler de ödem ve hiperemi var:yok olarak değerlendirildi.

3.5. Barsak dokusunda MPO aktivitesi ölçümü

Miyeloperoksidaz ölçümü barsak homojenatında Farmasina Palatinum Rat MPO ELİSA kiti kullanılarak yapıldı.

3.6. Bakteriyal translokasyonun değerlendirilmesi

Cerrahi prosedürden 24 saat sonra kan örnekleri anestezi altındaki ratlarda kardiyak ponksiyon ile alındıktan sonra kan kültür tüplerine ekildi. Bakteriyal üreme otomatize kültür sistemi ile yapıldı. CO₂ düzeyi kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Cihazın pozitif saptatığı kan kültür şişelerinden kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara pasajlar yapıldı. 35±2° C'da 18-24 saat inkübe edildi. Üremeler konvansiyonel metodlar kullanılarak tanımlandı. Yedi gün boyunca CO₂ üretimi olmayan kan kültürleri negatif olarak kabul edildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 13 (*Statistical Package for the Social Sciences version 13 for Windows Chicago, IL*) programı kullanıldı. Kan kültürü, hiperemi ve ödem verileri (var:yok) *Ki-Kare testi* ile değerlendirildi (p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi). İnflamatuar değişiklikler, villus hasarı, MPO, IL-1β, TNF-α, tam doku kalınlığı, IL-6 için *Kruskal-Wallis testi* kullanıldı (p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi). Bu parametrelerin ikili gruplar arası verileri *Mann Whitney U testi* ile değerlendirildi.

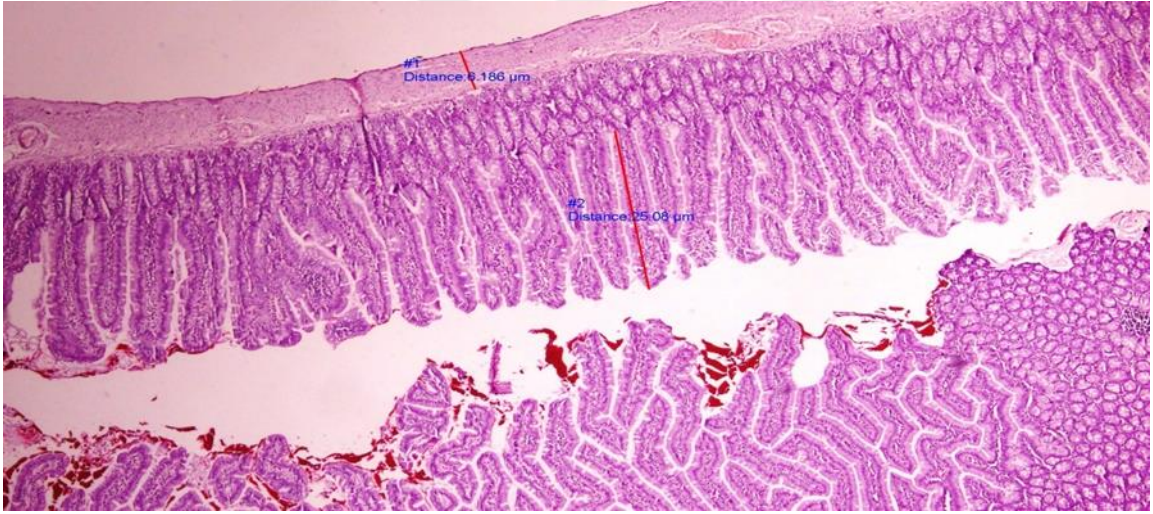
IV.BULGULAR

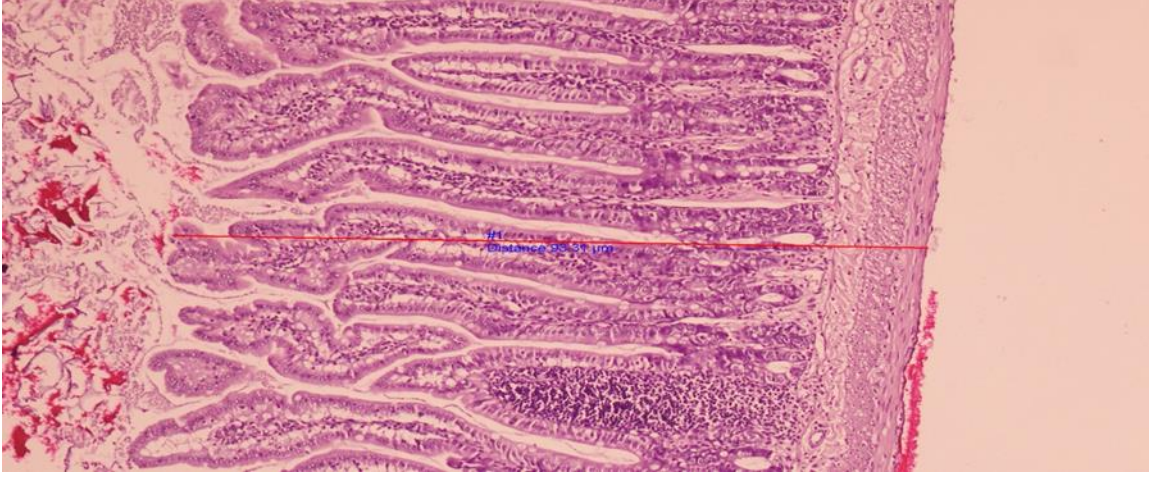
4.1. Histopatolojik İnceleme

4.1.1. Mikroskopik Değerlendirme

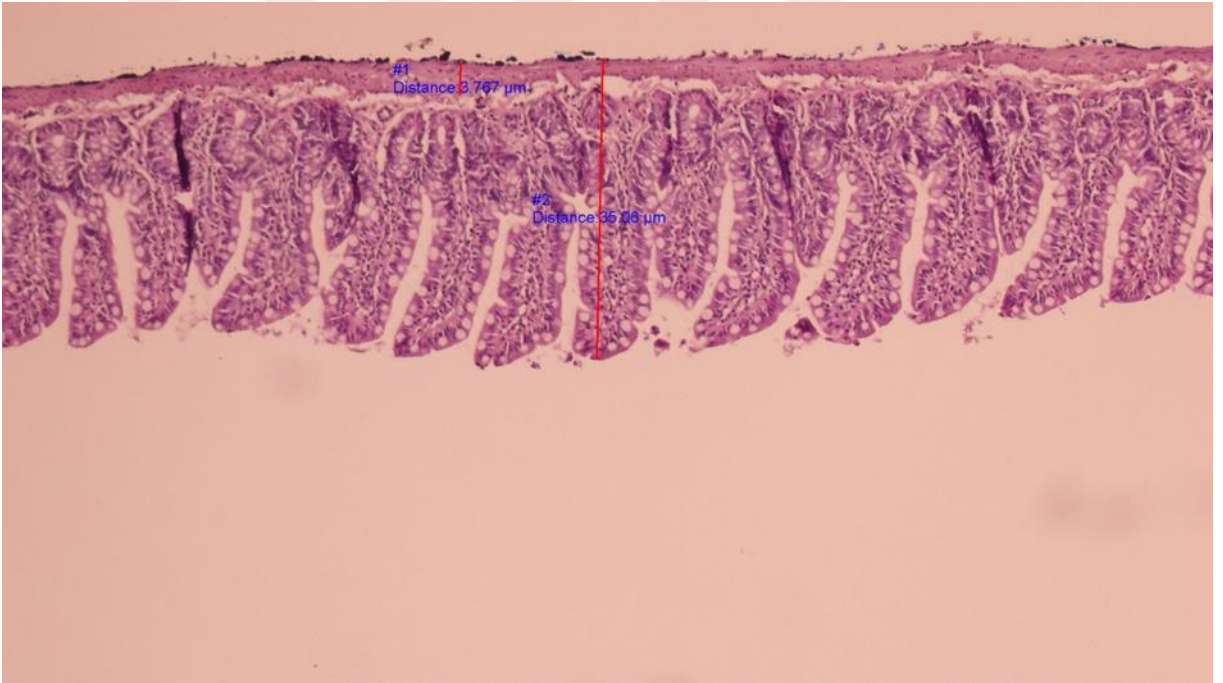
4.1.1.1. Tam kat doku kalınlığı

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda tam kat doku kalınlığı anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.0039$) (Resim 10,11). Düşük ve yüksek deksmedetomidin grubunda, sham grubu ile karşılaştırıldığında doku kalınlığı anlamlı olarak artmıştır ($p=0.0064$, $p=0.00394$) (Resim 12). Düşük doz deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında yüksek doz deksmedetomidin grubunda doku kalınlığı anlamlı olarak fazladır ($p=0.003$) (Şekil 1).

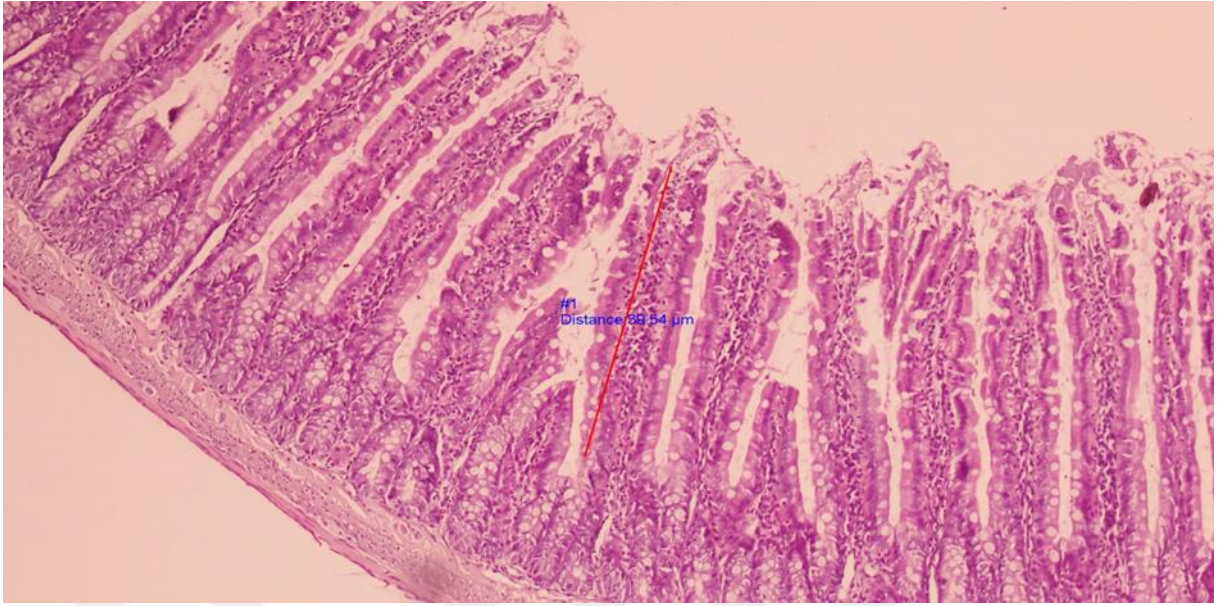




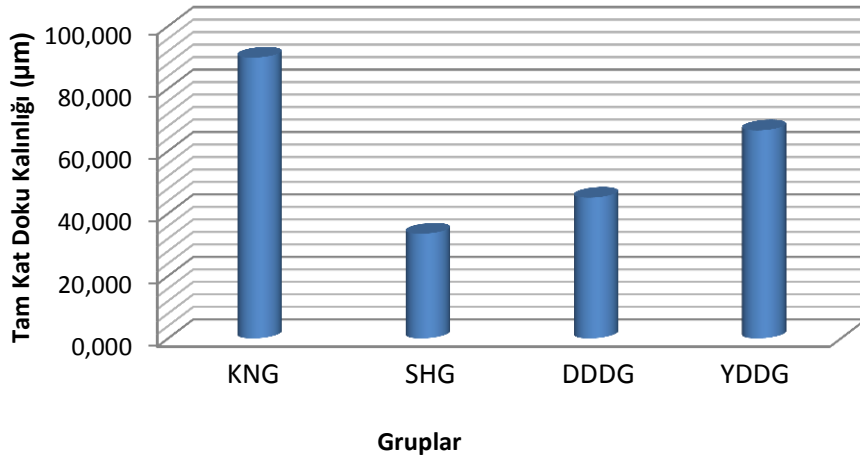
Resim 10a. Kontrol grubu villus ve duvar kalınlığı (x40 HPF), **10b.** Kontrol grubu tam kat doku kalınlığı (x200 HPF)



Resim 11. Sham grubu tam kat doku kalınlığı (x100 HPF)



Resim 12. Düşük doz dexmedetomidin grubu villus kalınlığı (x100 HPF)

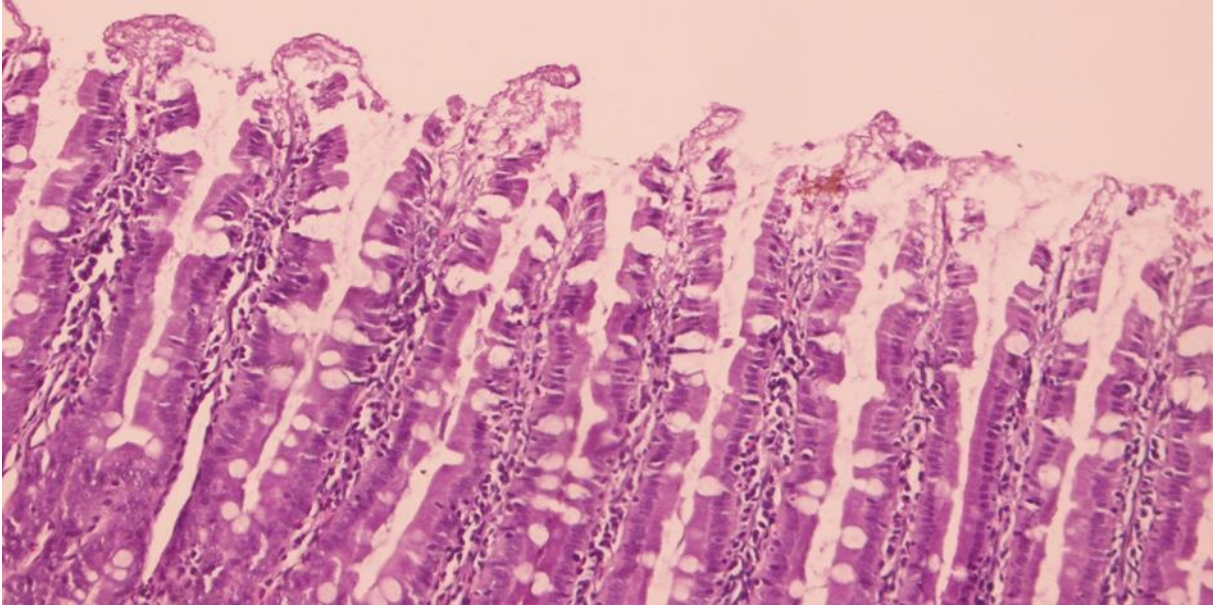


SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu

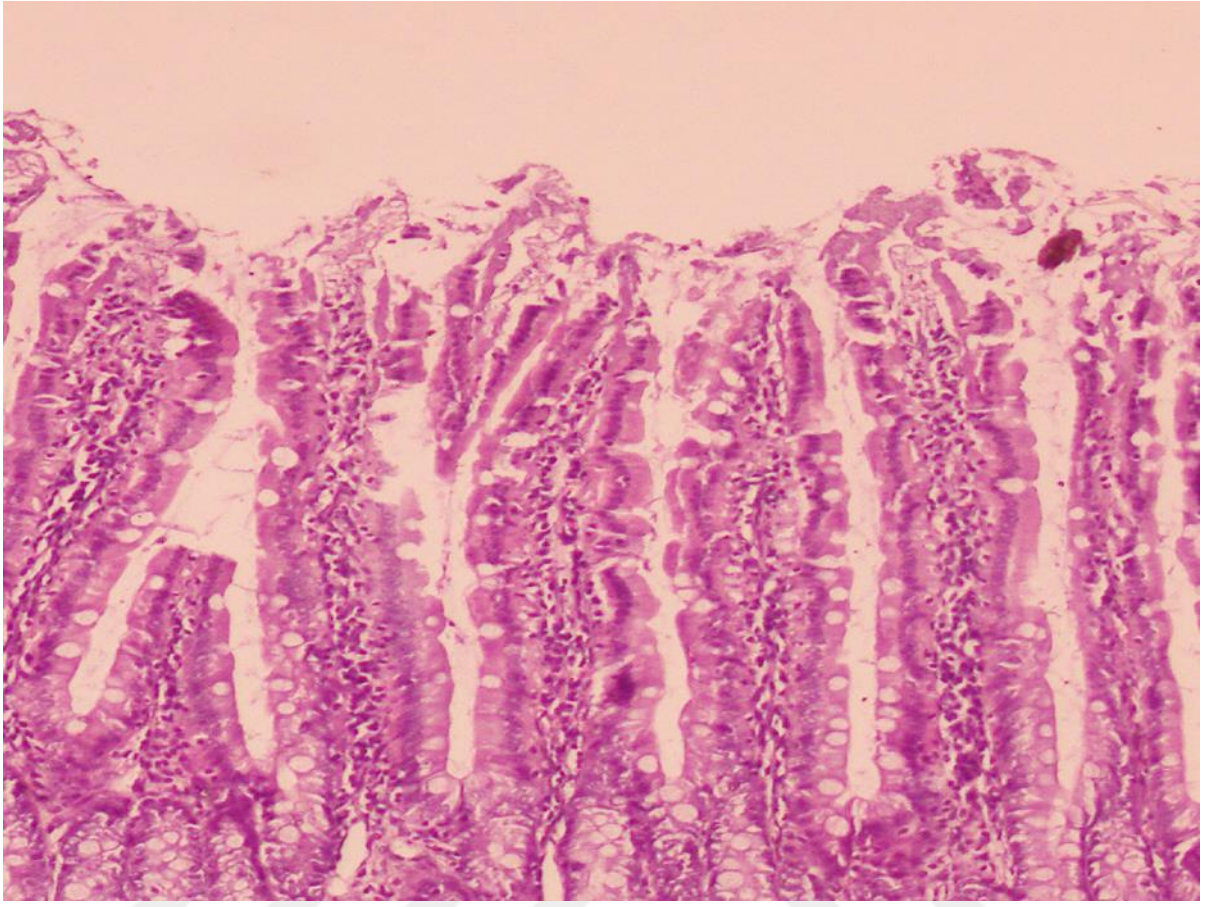
Şekil 1. Gruplara göre tam kat doku kalınlığı dağılımı

4.1.1.2. Villus Hasarı ve İnflamatuar Değişiklikler

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sham grubunda villus hasarı anlamlı olarak artmıştır ($p=0.007$) (Resim 13). Sham grubuna göre düşük doz deksmedetomidin grubunda villus hasarı yönünden anlamlı bir farklılık yokken, yüksek doz deksmedetomidin grubunda villus hasarı sham grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0.046$) (Resim 14). Düşük doz deksmedetomidin grubu ile karşılaştırıldığında, yüksek doz deksmedetomidin grubunda villus hasarı belirgin olarak azalmıştır ($p=0.011$) (Tablo 4). Sham grubunun tamamında orta dereceli inflammatuar değişiklikler varken, düşük doz deksmedetomidin grubunda hafif, yüksek doz deksmedetomidin grubunda ise inflammatuar değişiklik gözlemlenmemiştir (Resim 15).



Resim 13. Sham grubu yüzeyel villus hasarı (x200 HPF)



Resim 14. Düşük doz deksmedetomidin grubu villus hasarı

Tablo 4. Villus hasarının gruplara göre dağılımı

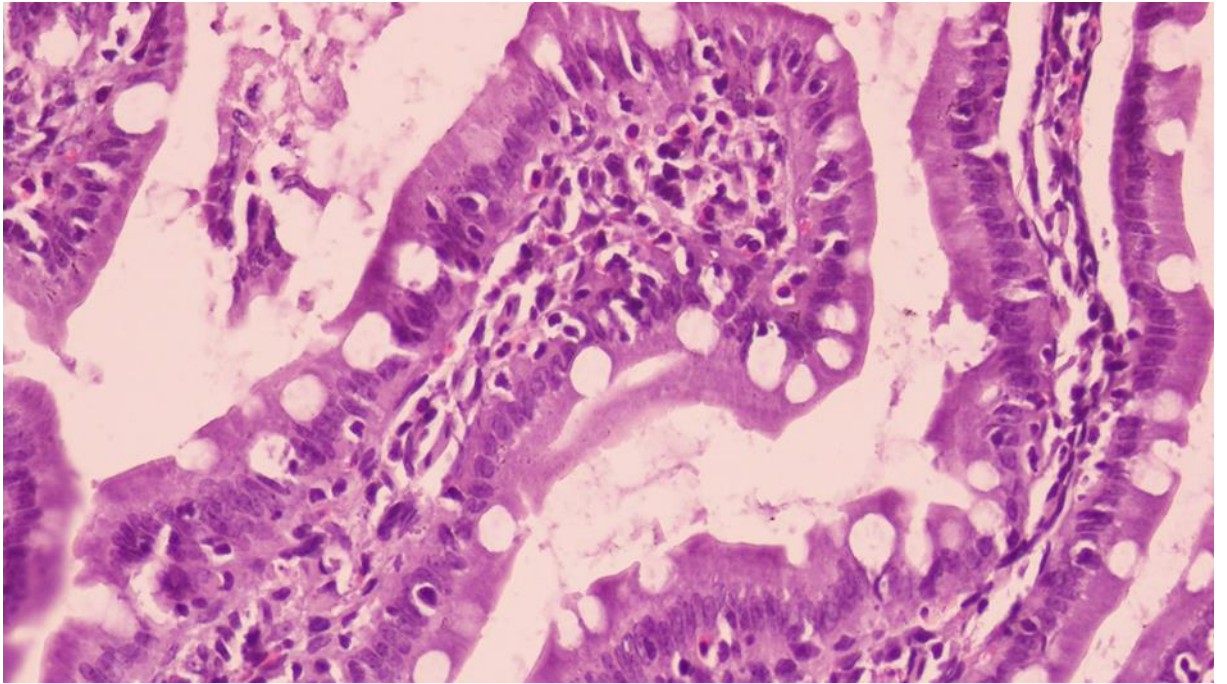
		<i>Villus hasarı</i>						<i>Total</i>
		0	1	2	3	4	5	
Grup	SHG	1	1	2	2	0	0	6
	DDD	0	2	4	0	0	0	6
	YDD	3	3	0	0	0	0	6
Total		4	6	6	2	0	0	18

SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu

Tablo 5. İnflamatuar değişikliklerin gruplara göre dağılımı

		<i>İltihap</i>				<i>Total</i>
		0	1	2	3	
<i>Grup</i>	<i>KNG</i>	6	0	0	0	6
	<i>SHG</i>	0	0	6	0	6
	<i>DDDG</i>	0	6	0	0	6
	<i>YDDG</i>	6	0	0	0	6
<i>Total</i>		12	6	6	0	24

KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu



Resim 15. Sham grubu iltihap alanı, lenfositler ve epiteli yer yer kaplayan eozinofiller izlenmekte (x400 HPF)

4.1.2. Makroskopik Değerlendirme

4.1.2.1. Ödem ve Hiperemi

Sham grubunun tamamında ödem ve hiperemi gözlenmiştir. Düşük ve yüksek deksmedetomidin gruplarında ödem ve hiperemi bulgusuna rastlanmamıştır (Tablo 5,6).

Tablo 6. Gruplara göre ödem ve hiperemi varlığı

<i>Grup</i>		<i>Ödem / Hiperemi</i>		<i>Total</i>
		<i>Negatif</i>	<i>Pozitif</i>	
<i>KNG</i>		6	0	6
<i>SHG</i>		0	6	6
<i>DDD</i>		6	0	6
<i>YDD</i>		6	0	6
<i>Total</i>		18	6	24

KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu

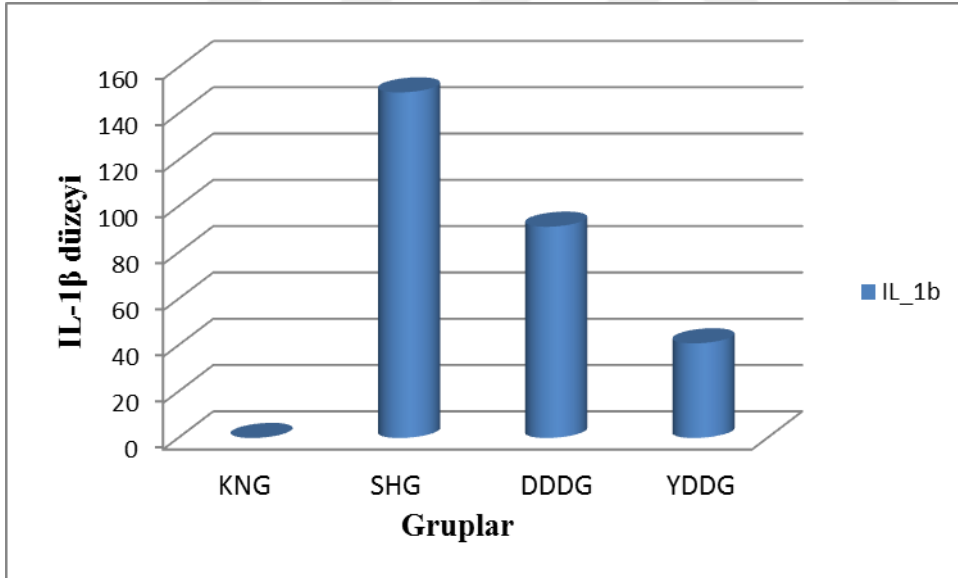
4.2. Bakteriyel Translokasyonun Değerlendirilmesi

4.2.1. Kan Kültürü

Kontrol grubunda kan kültüründe hiç üreme görülmezken, sham grubunun tamamında üreme olmuştur. Üremelerin sham grubunda *proteus* ve *E.coli* ağırlıklı üreme görülürken sadece bir ratta *enterokok* üremiştir. Düşük doz deksmedetomidin grubunun tamamında da üreme olmuş ve üremeler *proteus* ve *E.coli* olarak gözlemlenmiştir, yüksek doz deksmedetomidin grubunda ise sadece 2 ratta kan kültüründe üremeye rastlanmıştır. Bu iki ratta *proteus* üremiştir.

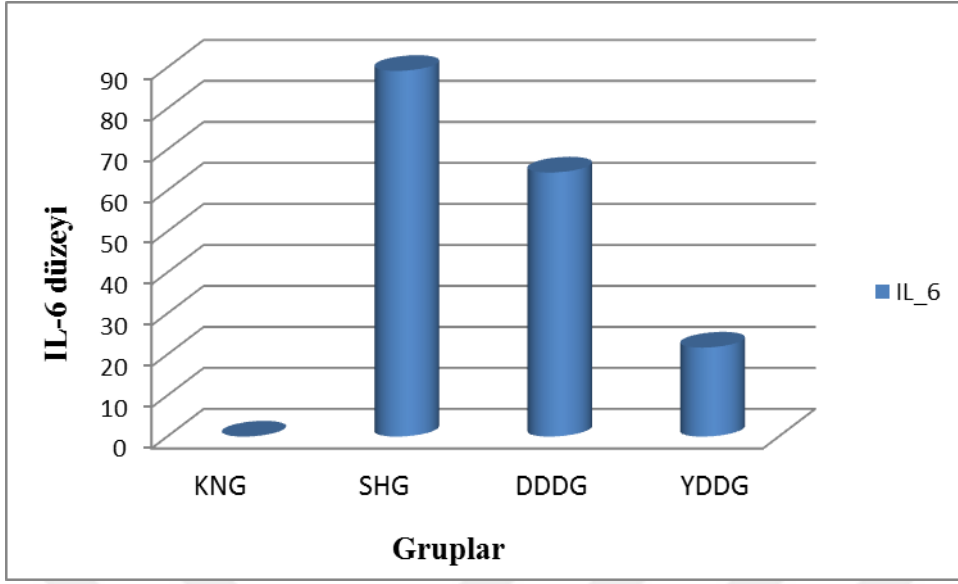
4.2.2. Plazma Sitokin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda IL-1 β , IL-6 ve TNF α düzeyleri anlamlı olarak artmıştır (p= 0,002093, p= 0,002092998, p= 0,002093). Sham grubu ile karşılaştırıldığında düşük doz deksmedetomidin grubunda IL-1 β düzeyi açısından anlamlı bir farklılık yokken (p=0,054664), IL-6 ve TNF α düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktür (p=0,037372988, p=0,037373). Yüksek doz deksmedetomidin grubunda, sham grubu ile karşılaştırıldığında IL-1 β , IL-6 ve TNF α düzeyleri anlamlı olarak daha azalmıştır (p=0,003948, p=0,003699884, p=0,003885). Yüksek ve düşük doz deksmedetomidin grupları karşılaştırıldığında, yüksek doz grubunda IL-1 β , IL-6 düzeyleri anlamlı olarak daha azdır (p= 0,003948, p= 0,009875539), ancak TNF α düzeylerinde bu fark anlamlı bulunmamıştır (p= 0,024722) (Şekil 2,3,4).



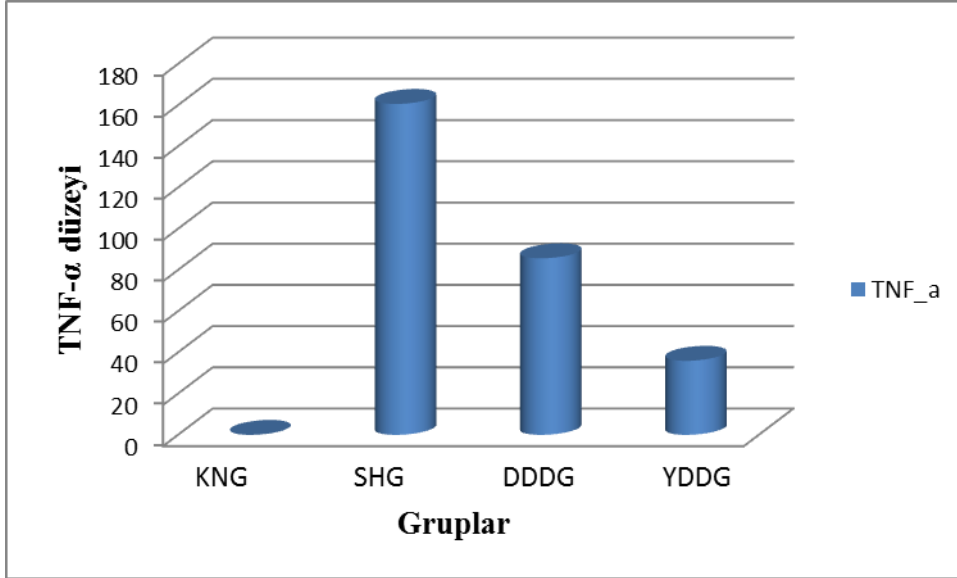
KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu

Şekil 2. Gruplara göre IL-1 β düzeylerinin dağılımı



KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu

Şekil 3. Gruplara göre IL-6 düzeylerinin dağılımı

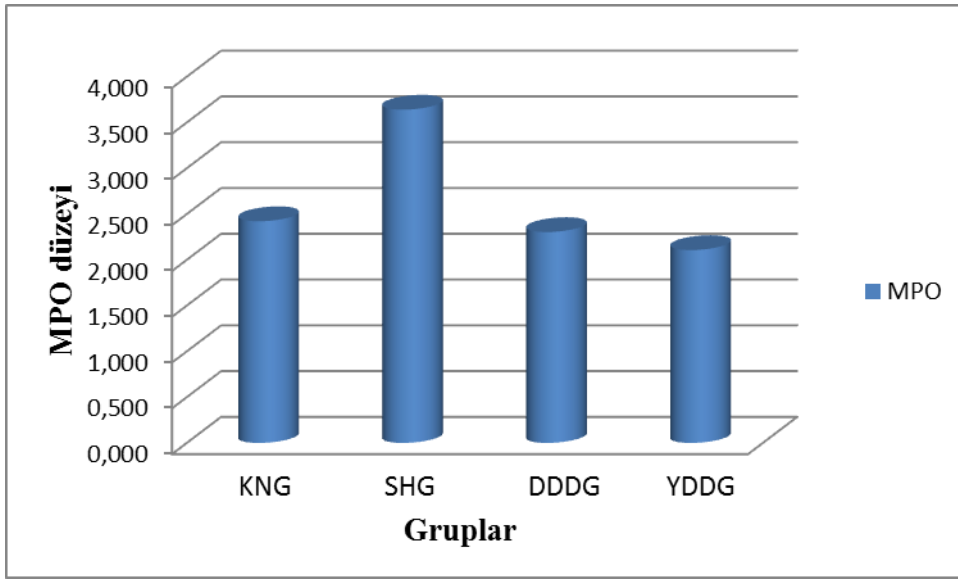


KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu

Şekil 4. Gruplara göre TNF α düzeylerinin dağılımı

4.2.3. Barsak Dokusunda MPO Aktivitesi Ölçümü

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sham grubunda MPO aktivitesi anlamlı olarak artmıştır ($p= 0,010406$). Düşük ve yüksek doz deksmedetomidin grubunda, sham grubuna göre MPO aktivitesi anlamlı olarak daha azdır ($p= 0,006485$, $p= 0,006485$). MPO aktivitesi yönünden düşük ve yüksek doz deksmedetomidin grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p= 0,630954$) (Şekil 5).



KNG: Kontrol grubu, SHG: Sham grubu, DDDG: Düşük doz deksmedetomidin grubu, YDDG: Yüksek doz deksmedetomidin grubu

Şekil 5. Gruplara göre MPO aktivitesinin dağılımı

V. TARTIŞMA

Deksmedetomidin yüksek selektif α_2 adrenoreseptör agonistidir. Deksmedetomidinin sedatif etkisi iyi bilinmekte olup bolus ve infüzyon uygulamalarında doza bağımlı sedasyon etkisi hem sağlıklı gönüllülerde hem de yoğun bakım hastalarında gösterilmiştir. Ayrıca deksmedetomidinin analjezik etkisinden ve opioid tüketimini azaltma yönündeki etkisinden de sağlıklı ve yoğun bakım hastalarında faydalanılmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde uygulanan sedasyonun amacı, hastanın sakin iletişim kurulabilir, kolay uyandırılabilir ve ağrısının olmaması olarak sayılabilir. Bu şekilde hafif sedasyon oluşturularak mümkün olduğunda hastanın mekanik ventilatörden ayrılması ve yoğun bakım kalış sürecinin minimal olması sağlanabilir (27).

Sedatif ajanlar sepsiste oluşan bifazik inflamatuvar cevabı etkileyerek antiinflamatuvar etkilerini ortaya çıkarırlar. Başlangıçta, antiinflamatuvar etkileri sitokin fırtınasını dindirmede faydalıdır. Ayrıca erken ve ciddi sepsiste veya IL-6 seviyeleri yüksek seyreden hastalarda antiinflamatuvar ajanların kullanımının faydalı olacağı kanıtlanmıştır. Sedatif etkiyle indüklenen antiinflamatuvar etkiler, sekonder hipoinflamatuvar fazı ve lenfosit apoptozunun aktivasyonunu baskılayıcı etkileri de kapsamaktadır. Pek çok sedatif ajanın antiinflamatuvar ve mortaliteyle ilişkisi hem klinik hem de deneysel çalışmalarla irdelenmiştir (28). Özellikle hayvan modellerinde benzodiazepin ve morfin kullanımının bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanan mortaliteyi arttırdığı gözlemlenmiştir (29,30).

Tam tersi etkiye sahip olarak deksmedetomidin, ratlarda hem endotoksik şoktan dolayı mortalite oranını hem de çekal ligasyon sonrası sepsis modelinde antiinflamatuvar etki ile azalttıkları gösterilmiştir (28). Klinik olarak da deksmedetomidinin hem midazolam hem de propofol ile kıyaslandığında antiinflamatuvar etkisinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca deksmedetomidin organ koruyucu etkiye sahiptir ve sepsis patogeneğinde merkezi rol oynayan apoptotik hücre ölümünü baskılayıcı etkiye sahiptir. α_2 adrenoreseptörlerin stimülasyonunun in vitro ortamda makrofajların fagositik aktivitelerini arttırması sonucu immun sistemin bakterileri yok etme kabiliyetini arttırmaktadır (28).

Yoğun bakım hastalarında deksmedetomidinin inflamatuvar yanıtta etkisi üzerine pek çok klinik çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada yoğun bakım ünitesindeki hastalarda TNF α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri 24 saatlik deksmedetomidin infüzyonu sonrası belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada tam tersi olarak midazolam infüzyonu, septik şoktaki hastalarda sitokin üretimini etkilememiştir (22).

Deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisi yapılan hayvan deneylerinde de doğrulanmıştır. Endotoksin ile indüklenmiş septik şok oluşturulan ratlarda deksmedetomidinin doza bağımlı olarak mortalite insidansını etkilediği gösterilmiştir (31). Taniguchi ve ark. *invivo* çalışmalarında deksmedetomidinin endotoksemiye yanıt olarak ortaya çıkan sitokinler üzerine inhibitör etkisi olduğunu göstermişlerdir (32). Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre deksmedetomidinin antiinflamatuvar etki mekanizmalarından birinin makrofaj ve monositler tarafından üretilen sitokin salınımına olan etkisi olabileceği gösterilmiştir (30).

Qiao ve ark'nın çekal ligasyon ve intestinal ponksiyon modeli kullanarak yaptıkları deneysel çalışmada midazolam ve deksmedetomidinin TNF α , IL-6 düzeyleri üzerine etkisi karşılaştırılmış, her iki ajanla TNF α 'da azalma görülürken sadece deksmedetomidin verilen ratlarda IL-6 düzeylerinde azalma olduğu bulunmuştur. Buna göre deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisinin midazolamdan daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır (28). Zhang ve ark lipopolisakkarit ile stimüle edilen astrositlerde deksmedetomidinin TNF α ve IL-6 düzeylerini azalttığını bulmuşlardır (33). Bir başka çalışmada insan tam kanı lipopolisakkarit ve deksmedetomidin ile kültüre edilerek TNF α , IL-6, IL-8 ölçümü yapılmış ve deksmedetomidinin proinflamatuvar sitokinleri üzerindeki baskılayıcı etkisinin α 2 adrenerjik reseptör aracılığı ile gerçekleştirdiği sonucuna varmışlardır (34). Bu çalışmaların çoğunda akut inflamasyona katkı sağlayan IL-1 β düzeyi çalışılmamıştır. Bu göz önüne alınarak çalışmamızda deksmedetomidinin IL-1 β üzerine olan baskılayıcı etkisi önem kazanmaktadır.

Xiang ve ark' nın endotoksemi oluşturulan ratlarda yaptıkları çalışmalarında preemtif olarak intraperitoneal uygulanan 40 μ g/kg deksmedetomidinin TNF α , IL-6, IL-1 β plazma düzeylerini azalttığını göstermişlerdir (35). Bizim çalışmamızda ileus modeli oluşturulduktan sonra, düşük doz (5 μ g/kg) intraperitoneal dexmedetomidin

IL-1 β düzeyinde anlamlı bir farklılık yaratmazken, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde belirgin azalma sağlamıştır. Yüksek doz deksmedetomidin grubunda (30 μ g/kg) TNF- α , IL-6, IL-1 β düzeylerinin tamamında azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca düşük doz deksmedetomidin ile karşılaştırıldığında, yüksek doz deksmedetomidin ile TNF- α , IL-6, IL-1 β düzeylerindeki azalma daha belirgindir. Buna göre intraperitoneal uygulamalarda düşük doz deksmedetomidinin bile proinflamatuvar sitokinler üzerine baskılayıcı etkisi gösterilmiş ancak doza bağımlı olarak bu etkinin arttığı da ortaya çıkmıştır.

Bir başka çalışma postoperatif hasta grubunda gerçekleştirilmiş olup Venn ve ark'ı major abdominal veya pelvik ameliyat geçirmiş hastalarda deksmedetomidin kullanımının inflamatuvar yanıtı adrenokortikal fonksiyonlardan bağımsız olarak baskıladığını göstermişlerdir. Ayrıca cerrahi geçirmiş hastalarda deksmedetomidinin postoperatif kullanımının IL-6 konsantrasyonunda azalma sağladığını gözlemlemişlerdir (36). IL-6 konsantrasyonu cerrahi sonrası travmaya yanıt olarak inflamatuvar yanıtın düzeyini göstermektedir. Çalışmamızda ileus tablosu oluşturulan ratlarda deksmedetomidinin IL-6 düzeyini düşük dozlarda bile azalttığı dikkat çekmektedir. Deksmetomidinin postoperatif major cerrahi geçirmiş hastalarda proinflamatuvar sitokinlere olan inhibisyon etkisi ile antiinflamatuvar etkisi klinik koşullarda büyük önem kazanmaktadır.

Kılıç ve ark. intravenöz uygulanan deksmedetomidinin mezenterik arter oklüzyonu oluşturulan ratlarda iskemi reperfüzyon hasarına olan etkisini inceledikleri çalışmalarında, barsak dokusunda MPO aktivitesinin yanı sıra barsak dokusundaki histopatolojik değişiklikleri irdelemişlerdir. Deksmetomidinin barsak MPO aktivitesini belirgin olarak baskıladığı sonucuna varmışlardır . Bu bulguları bizim çalışmamızla paralellik gösterirken, düşük doz intraperitoneal deksmedetomidin uygulamasında bile bu etki doğrulanmıştır (37). Zhang ve ark'nın çalışmalarında ise farklı dozda deksmedetomidin barsak iskemi reperfüzyon hasarına olan etkisi araştırılmış, özellikle düşük deksmedetomidin dozunun (2.5 μ g/kg), TNF α düzeylerinde ve barsak MPO aktivitesinde herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak daha yüksek doz ile TNF α ve MPO düzeyleri baskılanmıştır. Bir başka çalışmada postoperatif intraabdominal adhezyon oluşturulan ratlarda

deksmedetomidinin etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda deksmedetomidinin barsak MPO aktivitesinin baskıladığı sonucuna varmışlardır (39).

İntestinal obstrüksiyonlarda, tıkalı barsak segmentinin proksimalinde oluşan inflamatuvar değişiklikler nedeniyle sıvı kaybı meydana gelmektedir. Bir süre sonra intestinal mukozal duvarın bütünlüğünün bozulması ile bakteri ve endotoksinlere karşı barsak duvarı bariyer özelliğini kaybetmeye başlamakta ve bakteriyel translokasyon sonucunda sistemik enfeksiyonlar oluşmaktadır. Barsak obstrüksiyonundan dakikalar sonra iskemik hasar ve yüzeysel epitelyum hücrelerinde ayrılma başlar, submukozal damarlarda ektazi ve konjesyon belirir. Bir saat sonra ise barsak yüzeysel enterositlerde hasar başlamaktadır. Sekiz saat sonrasında ise villus tepeleri nekrotik olur ve villuslardaki parsiyel ayrılma açıkça görülebilir (40). Çalışmamızda intestinal obstrüksiyon sonrası 24. saatte sham grubunda bazı ratlarda orta derecede inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra villusların alt kısmında ileri derecede lamina propriadan ayrılma saptanmıştır.

Kılıç ve ark'ın çalışmasındaki histopatolojik değerlendirmede deksmedetomidin grubunda intestinal duvar hasarı belirgin olarak daha az ve sadece parsiyel ayrılmayla beraber subepitelial ödem tespit edilmiştir (37). Zhang ve ark'nın çalışmasında ise hem düşük hem de yüksek doz deksmedetomidin grubunda villuslarda ödem ve kapiller konjesyon gözlemlenmiştir (38). Çalışmamızda ileus sonrası barsak mukoza değişiklikleri değerlendirilmiş olup, her iki doz deksmedetomidin grubunda da, subepitelial ödem ve minimal kapiller ve villus apeksinde konjesyon gözlemlenmiştir. Villus hasarı, sham grubu ile karşılaştırıldığında özellikle yüksek doz deksmedetomidin grubunda minimal olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, ileus tablosunda meydana gelen histopatolojik değişikliklere deksmedetomidinin etkisinin incelendiği çalışmamız bir ilk teşkil etmektedir.

Çalışmamızda deksmedetomidinin barsak tam kat doku kalınlığına etkisi de incelenmiştir. Doza bağımlı olarak özellikle yüksek doz deksmedetomidin grubunda barsak tam kat kalınlığı anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgunun ışığında çalışmamız, ileus modelinde barsak doku kalınlığının ölçüldüğü ve deksmedetomidinin barsak doku kalınlığına etkisinin irdelendiği tek çalışmadır.

Deksmetomidinin bu etkisi ile ileus tablosunda özellikle obstrüksiyonun proksimal segmentinde meydana gelen inflamasyon ve ödem azalmaktadır. Klinik olarak proksimal barsak segmentinden perforasyon riski ve bozulmuş barsak duvarı geçirgenliği ile oluşan bakteriyel translokasyon riski de azalmış olacaktır. Bakteriyel translokasyona bağlı oluşan sistemik enfeksiyon ve sepsis ileus tablosunun ilerleyen safhalarında karşımıza çıkmaktadır. Özellikle bakteriyel translokasyona bağlı sistemik olarak en çok izole edilen bakteri *E.coli*'dir. Çalışmamızda bakteriyel translokasyon değerlendirmesi 24. saatte alınan kan kültürü ile yapılmıştır. Özellikle kan kültüründe sham grubunun tamamında izole edilen bakteri *Proteus* ve *E.coli* olmuştur. Ancak yüksek doz deksmedetomidin grubunda sadece iki ratta üreme olmuştur. Bu bulgulara göre deksmedetomidinin doza bağımlı olarak bakteriyel translokasyon üzerine koruyucu etkisi olduğunu ve bu etkinin özellikle barsak dokusunda meydana gelen inflamatuvar değişiklikleri baskılayarak meydana getirdiğini söyleyebiliriz.

Taşdoğan ve ark'nın yaptığı klinik bir çalışmada ileus ameliyatı geçiren ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda propofol ve deksmedetomidin sedasyonu uygulamışlardır. Deksmetomidin verilen grupta TNF α ve IL-6 düzeyleri belirgin olarak daha az bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda intraabdominal basınç ölçümü uygulanmış ve deksmedetomidin alan grupta intrabdominal basıncın belirgin olarak daha düşük seyrettiğini gözlemlemişlerdir (41). Çalışmamızda intraabdominal basınç ölçülmemiş ancak barsak proksimalinde meydana gelen inflamatuvar değişikliklerin ve ödemin minimal olması göz önünde bulundurularak deksmedetomidinin, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir problem teşkil eden intraabdominal basınç artışını azaltmaya katkı sağladığı aşikârdır.

Sonuç olarak çalışmamız ileus tablosu oluşturulan ratlarda, deksmedetomidinin etkisinin incelendiği tek çalışmadır. Yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin sıkça tercih edilen bir sedasyon ajanıdır. Özellikle ileus nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sepsis olasılığı yüksek olup, uygun sedasyon ajanı olarak deksmedetomidin kullanılması ile hem sistemik inflamatuvar yanıt baskılanmış hem de barsak dokusunda meydana gelen patolojik değişiklikler minimize edilmiş olabilir.

Ayrıca çalışmamızda deksmedetomidinin intraperitoneal olarak iki farklı dozu karşılaştırılmış ve düşük doz deksmedetomidinin de inflamatuvar yanıtta etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.



VI. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda ileus modeli oluşturulan ratlarda deksmedetomidinin plazma proinflamatuvar sitokinler olan TNF α ve IL-6 üzerine baskılayıcı etkisi açıkça gösterilmiştir. Özellikle diğer çalışmaların aksine, plazma IL-1 β düzeyinde de deksmedetomidinin inhibisyon etkisi ortaya konmuştur.
2. İleus patogenezinde meydana gelen barsak mukoza hasarları, inflamasyon, hiperemi, ödem, barsak doku kalınlığının azalması gibi değişiklikler de deksmedetomidin kullanımı ile en aza indirgenmiştir.
3. Deksmetomidin kullanımı ile barsak mukoza bütünlüğünün korunması ve bakteriyel translokasyonun azaltılması sağlanarak, ileusun yol açabileceği sepsis tablosunun önüne geçilebilir.
4. Diğer sedasyon ajanlarının aksine bu etkileri sayesinde deksmedetomidin yoğun bakım koşullarında, özellikle postoperatif hastalarda uygun bir sedasyon ajanı olarak mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

VII. KAYNAKÇA

1. Welch J P. *General considerations and mortality. Bowel obstruction W. B. Saunders, 1990: 55-95.*
2. *Surgical Treatment, M. N. Kulaylat, R. F. Doerr, Department of Surgical Oncology, Buffalo General Hospital, 2001.*
3. Mankanjoula D. *Computed tomography compared with small bowel enema in clinically equivocal intestinal obstruction. Clin Rad.1998; 203.*
4. Demirkan A, Aksoy M, Kuzu MA, Toruner A. *Deneysel ileusda indometasin kullanımının intestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyon üzerine etkileri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2006; 59;119- 127.*
5. Akcay MN, Capan MY, Gundogdu C, et al. *Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. J Int Med Res 1996; 24:17-26)*
6. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract ed: Zuidema G D., Nyhus L M. İntestinal*
7. *Duane J. Funk, Parrillo J, Kumar A. Sepsis and septic shock: A History Crit Care Clin 25 (2009) 83–101*
8. *The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 Greg S. Martin, M.D, David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D.*
9. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyum Dizisi No: 51 • Mayıs 2006; s. 17 – 26 Sepsis ile İlişkili Tanımlar, Epidemiyoloji, İnsidans ve Klinik Dr. Celali Kurt*

10. Gao F, Linhartova L, Johnson AM, Thickett DR. *Statins and sepsis. Br J Anaesth* 2008;100:288-98.obstruction. W. B. Saunders. 1996: 375-390.
11. Cinel İ. *Sepsiste Patogenez Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006, 2(32):8-20
12. *Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review)*
13. *The dexmedetomidine source. <http://www.dexmedetomidine.com>*
14. <https://en.wikipedia.org/wiki/Dexmedetomidine>
15. Robert K. Stoelting, Ronald D. Miller *Temel Anestezi* 2010 ; bölüm 9: syf 110
16. Morgan&Mikhail, Lange, *Klinik Anesteziyoloji* 5. Baskı, 2015, syf:288
17. Barash Cullen, Stoelting Cahalan Stock *Klinik Anestezi* 2012 syf:315
18. Reves, J.G., Gloss, PSA., Lubarsky, D.A., Mc Evay MD., *Intravenous nonopoid anesthetics, Anesthesia, Edited by Miller R.D. 6 Edition, Philadelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone, 317–378, 2005.*
19. Arain, S.R., Ebert, T.J., *The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation, Anesthesia Analgesia.,* 95(2), 461 – 466, 2002
20. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. *Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. Eur J Pharmacol* 1999; 7:372:31-36.
21. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. *Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. J Neural Transm* 2001; 108:261-271.

22. Memis D, Hekimoglu S, Vatan I, Yandim T, Yüksel M, Süt N. *Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis in critically ill patients. Br J Anaesth. 2007;98:550–552. doi: 10.1093/bja/aem017.*
23. *Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Kang SH1, Kim YS, Hong TH, Chae MS, Cho ML, Her YM, Lee J.*
24. *Immunosedation: a consideration for sepsis Robert MacLaren*
25. *Myeloperoksidazın özellikleri ve periodontal hastalığındaki önemi Dr. Dt.A.Hakan DEVELİOĞLU Prof. Dr. İ. Levent TANER*
26. *Deneyisel ileusda indometasin kullanımının intestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyon üzerine etkileri The effects of indomethacine on intestinal permeability and bacterial translocation in intestinal obstruction Arda Demirkan1 Murat Aksoy2 Mehmet Ayhan Kuzu1 Atilla Törüner1)*
27. *Gillian MK. Dexmedetomidine: A review of its use for sedation in the intensive care setting. Drugs 2015; 75:1119-30*
28. *Qiao H, Sanders RD, Ma D et al. Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rat. Crit Care 2009; 13:R136*
29. *Weinert CR, Kethireddy S, Roy S. Opioids and infections in the intensive care unit should clinicians and patients be concerned?. J Neuroimmune Pharmacol 2008; 3:218-29*
30. *Galdiero F, Bentivoglio C, Nuzzo I et al. Effects of benzodiazepines on immunodeficiency and resistance in mice. Life Sci 1995; 57:2413-23*

31. Taniguchi T, Kurita A, Kobayashi K et al. Dose and time related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J Anesth* 2008; 22: 221-8
32. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H et al. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2004; 32: 1322-6
33. Zhang X, Wang J, Qian W et al. Dexmedetomidin inhibits tumor necrosis factor alfa and interleukin 6 in lipopolisaccharide-stimulated astrocytes by suppression of c-jun N-terminale kinases. *Inflammation* 2014;37:942-9
34. Kawasaki T, Kawasaki C, Ueki M et al. Dexmedetomidine supresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74(5): 1370-5
35. Xiang H, Hu Bo, Zhifeng L et al. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflamatory pathway. *Inflammation* 2014; 5: 1763-70
36. Venn RM, Bryant A, Hall GM et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; 86:650-6
37. Kılıç K, Hancı V, Selek Ş et al. The effects of dexmedetomidine on mesenteric arterial occlusion-associated gut ischemia and reperfusion-induced gut and kidney injury in rabbits. *JSR* 2012;178:223-32
38. Zhang XY, Zi-Meng L, Wen SH et al. Dexmedetomidine administration before, but not after ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesthesiology* 2012; 116: 1035-46

39. Kuru S, Bozkirli OB, Duymuş ME et al. *The preventive effect of dexmedetomidine against postoperative intraabdominal adhesions in rats. Int Surg. 2015;100:87-95*

40. Berrito D, Iacobellis F, Belfiore MP et al. *Early MRI findings of small bowel obstruction: an experimental study in rats. Radiol med. 2014; DOI 10.1007/s11547-013-0370-z*

41. Tasdogan M, Memis D, Sut N et al. *Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory response and intraabdominal pressure in severe sepsis. Journal of Clinical Anesthesia 2009; 21:394-400*