

## 1. GİRİŞ

Septik şok belirgin periferik arteriyel vazodilatasyon, düşük sistemik vasküler rezistans, yüksek kalp debisi, ciddi hipotansiyon ve yetersiz doku perfüzyonu ile karakterize bir tablodur. Hemorajik şok ise travmayla veya ürogenital sistem, gastrointestinal sistem ve vasküler yapılarıdaki bozukluklardan kaynaklanan kanama neticesinde, ciddi hipotansiyon, yüksek sistemik vasküler rezistans, düşük kalp debisi, yüksek kalp hızı ve yetersiz doku perfüzyonu ile karakterize bir tablodur (1, 2).

Septik şok, hemorajik şok gibi şoklarda görülen ciddi multipl organ yetmezliğinin en korkulan komplikasyonu katekolamine rezistan hipotansiyondur. Bu durum mortalite hızını %100 'e kadar yükseltmektedir. Aşırı nitrik oksit oluşumu, vazodilatör prostoglandinler ve peptidler, vasküler düz kas hücrelerindeki ATP sensitif K<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonu, inflamatuvar mediatörler ve vazodilatör inotropiklerin kullanımı vasküler tonus kaybını progresif olarak arttırmaktadır (3).

Septik şok ve hemorajik şok gibi şoklarda; ciddi hipotansiyonun tedavisinde vazopressör olarak katekolaminler kullanılabilecek yegâne ajanlardır. Ancak katekolaminlerin pressör etkilerinin kaybı ile adrenerjik hiposensitivite gelişmesi, refrakter hipotansiyon ile sonuçlanır ki bu durum ile baş etmek oldukça zordur. Katekolamin tedavisinin yoğunlaştırılması bir kısır döngüye yol açar. Katekolamin dozunun arttırılması ile pulmoner hipertansiyon ve taşiaritmi gelişebilir. Bu hadiseler klinik durumu daha da kötüleştirir. Bu nedenle ilerlemiş vasküler yetmezlik durumlarında hayat kurtarıcı olabilecek, ciddi sistemik yan etkileri olmayan alternatif vazopressör ajanlara ihtiyaç vardır (4).

Septik şok tedavisi; eğer yeterli sıvı yüklemesi yapılmaz ise vital organlara giden perfüzyon basıncını arttıran vazokonstriktör ajanlar veya kardiak outputu arttıran inotropik ilaçlarla desteklenen hızlı sıvı replasmanı ile yapılır. İnotropik ve/veya vazokonstriktör ajanlar klinik pratikte yaygın olarak kullanılır fakat iskemiye alevlendirebilirler. Bu ajanlar sadece uygun volüm sağlanmasına rağmen hipotansiyon devam ederse kullanılmalıdır. Tedavinin başarısı büyük oranda müdahaleden önceki iskeminin şiddeti ve süresine bağlıdır. İnotropik veya vazokonstriktör etkilerin izlenmesi ve tedaviyi uygulayan personelin eğitim ve deneyimi önemlidir (5).

Hipovolemi sırasında 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonistlerinin vasküler  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenerjik reseptörler direkt stimüle etmesiyle ve endojen sempatik akımı arttırmasıyla kan basıncını yükselttikleri saptanmıştır. Bu çalışma 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonistlerinin şok tedavisinde yeni ve eşsiz bir alternatif yöntem olabileğini düşündürmektedir. Şok tedavisinde sempatik tonusu arttırmak, eksojen vazoaaktif ilaç vermektten daha olumlu hemodinamik profil sağlamıştır (6).

Bir 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonisti olan buspiron farklı hipotansif durumlarda kullanılabilir bir vazokonstrüktör ajan olarak sunulmaktadır (7).

Bu çalışmada ratlarda çekal ligasyon ve perforasyon modeli ile oluşturulan deneysel septik şok modelinde adrenalin ve buspironun karşılaştırmalı olarak kardiyak ve renal fonksiyonlar üzerinde hemodinamik yanıtları nasıl etkileyebileceği araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis ve septik şok

Sepsis, yıllar boyunca Tıp dünyasının tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunlarının başında yer almıştır. Son yıllardaki organ destek sistemlerinde ilerleyen teknolojiye ve bu teknoloji sayesinde sepsis fizyopatolojisinin daha da iyi aydınlanmasına rağmen, yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastaların önde gelen mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Günümüzde sepsis,yine YBÜ'lerindeki en sık ölüm nedenidir. Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite % 30-90 arasında değişmektedir. Özellikle şok belirtilerinin tabloya eklendiği durumlarda, en iyi merkezlerde bile mortalite halen çok yüksektir (8, 48).

### 2.2. Sepsis ile ilgili Tanımlar

Yunan dilinde ‘‘pislenme’’ anlamına gelen sepsis ve septik şok konusundaki terminolojiye açıklık getirilmesi için 1992 yılında ‘‘American College of Chest Physicians’’ ve ‘‘Society of Critical Care Medicine’’ bir konsensus toplantısı gerçekleştirmiş ve sepsis konusunda yeni, anlaşılabilir tanımlamalar ve sınıflamalar geliştirmişlerdir. Bu konsensus toplantısının sonuçları Haziran-1992 ‘‘Chest’’ ve ‘‘Critical Care Medicine’’ dergilerinde yayınlanmıştır. Kabul edilen terminolojiye göre tanımlamalar aşağıdaki şekildedir (9)

**Enfeksiyon:** Normal konakta, mikroorganizma invazyonu sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıttır.

**Bakteriyemi:** Kanda canlı bakteri bulunmasıdır. Virüs (viremi), mantar (fungemi), parazit (parazitemi) ve diğer patojenlerin kanda bulunması, benzer şekilde ifade edilmelidir.

**Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SİRS):** Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar yanıt (SİRS) ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az iki veya daha fazlasının bulunması olarak tanımlanır:

- Vücut ısısı > 38°C veya < 36°C
- Kalp hızı > 90 vuru/dakika
- Solunum hızı > 20/dakika veya PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg

-Lökosit  $> 12000/\text{mm}^3$  veya  $< 4000/\text{mm}^3$   $> \%10$  band formasyonu

SİRS enfeksiyon dışında; yanıklar, pankreatit, iskemi, multipl travma, doku yaralanmaları, hemorajik şok ve immunolojik nedenli organ hasarları sonucunda da gelişebilmektedir (10).

Sepsis: Enfeksiyona bağlı gelişen inflamatuvar yanıt ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az iki veya daha fazlasının bulunmasıdır:

-Vücut ısısı  $> 38^\circ\text{C}$  veya  $< 36^\circ\text{C}$

-Kalp hızı  $> 90$  vuru/dakika

-Solunum hızı  $> 20/\text{dakika}$  veya  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg

-Lökosit  $> 12.000/\text{mm}^3$  veya  $< 4.000/\text{mm}^3$   $> \%10$  band formasyonu

Ağır sepsis: Sepsis bulguları ile birlikte aşağıdaki bulguların bulunmasıdır:

-Multipl organ disfonksiyonu (MOD); hipoperfüzyon veya hipotansiyona bağlı

-Hipoksi ( $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg)

-Oligüri

-Laktik asidoz

-Mental konfüzyon

-Diğer organ yetmezliği bulgular

Septik şok: Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun mevcut olduğu durumdur; sistolik kan basıncının  $< 90$  mmHg olması veya başlangıç değerinin 40 mmHg altına düşmesi söz konusudur.

Erken Septik Şok: Bir saatlik yoğun sıvı tedavisine yanıt veren şok durumudur.

Refrakter Septik Şok: Bir saatlik yoğun sıvı tedavisine yanıt vermeyen şok durumudur.

Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Herhangi bir destek tedavisi olmadan organ fonksiyonlarının homeostazisi koruyamadıkları durumdur.

### 2.3. Sepsis Fiziopatolojisi

Sepsisin patogenezi oldukça karmaşıktır. Bakterinin organizmaya yerleşmesi ve konak savunması ile etkileşmesi sonucu hastalık ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkışını; konağın immun sisteminin durumu ve bakteriyel virülans faktörleri belirler (11).

Konağa Ait Faktörler ve İnfeksiyonun Giriş kapısı: enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının (anatomik bariyerler, hücresel immünite, spesifik ve nonspesifik humoral immünite) bozulması, lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlar. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 2. 2.'de özetlenmiştir (12).

**Tablo 2. 1.** Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni Diabetes Mellitus
Kompleman sistemi	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmunoglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T Lenfositler	Lenfomalar, AIDS

Sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. İnfeksiyonun gelişmesinde bakteriyel virülans faktörleri önemli bir (adherans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi) rol oynar. Sepsiste klinik tablonun oluşmasında, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü vardır. Bu hücresel yapı ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlar (13).

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir. Endotoksin dışında; toksik şok sendromu toksini( TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir (14, 15).

Sepsiste izole edilen bakterilerin virülans faktörleri Tablo 2. 3.'de özetlenmiştir.

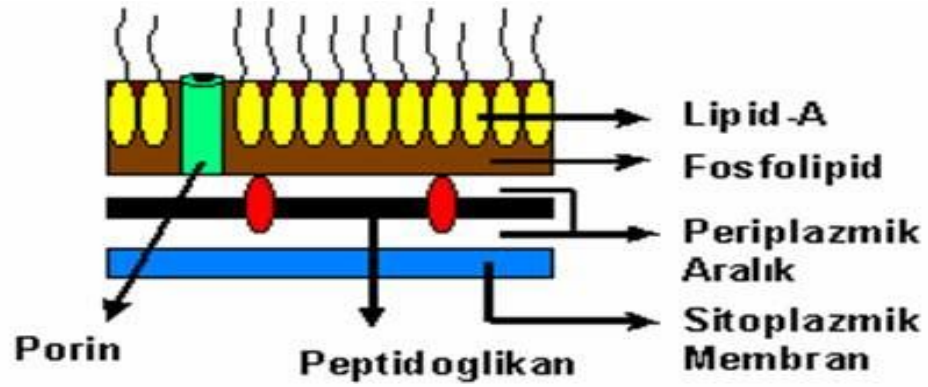
**Tablo 2. 2.** Virülans faktörleri.

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
Streptokokus.pneu moniae	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C-Substans, M-Protein, Pnömolizin
GrupA streptokoklar	Kapsül (Hyalüronik asit), C antiijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A, B, C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
S.aureus	Kapsül, protein, polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, "Clumping" faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin ( $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ ), Lökosidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
B.cereus	Serolizin
B.alvei	Alveolizin
C.perfringens	Perfringolizin O (Q-toksin)
C.septicum	Septikolizin ( $\alpha$ -toksin)
C.histolyticum	Histolikolizin ( $\alpha$ -toksin)
L.monocytogenes	Listeriolizin O
E.coli	Endotoksin, Alfa-hemolizin
P.aeruginosa	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökosidal toksin.

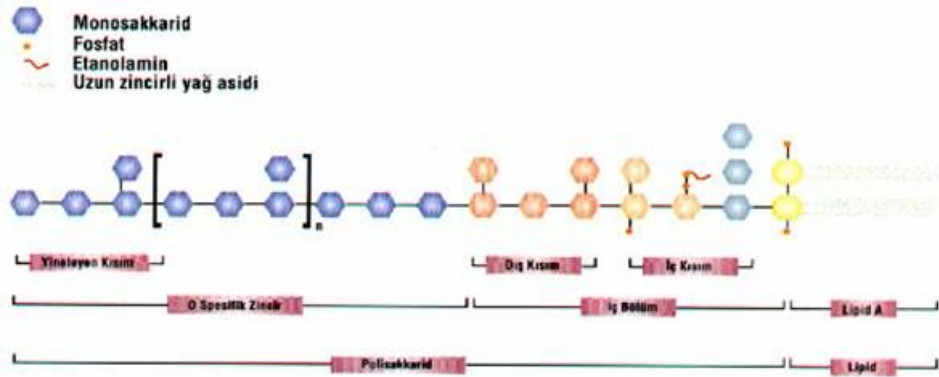
Septik şoku tetikleyen ilk olay, bakterilerin lizisi sonucu Lipopolisakkarit (LPS) veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Bu aşamadan, dolaşım sisteminin kollapsına kadar ne gibi olayların geliştiği halen basit bir mekanizma ile açıklanabilmiş değildir (16, 17).

Parçalanmış gram negatif bakterilerden dolaşıma salıverilen LPS ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanır. Daha sonra bu kompleksin monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14 reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi söz konusudur (18).

Gram negatif bakterilerin hücre duvarı yapısı Şekil 2. 1' de, endotoksemiden sorumlu olan Lipid A'nın detaylı yapısı Şekil 2. 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. 1. Gram negatif bakterilerin hücre duvarı.



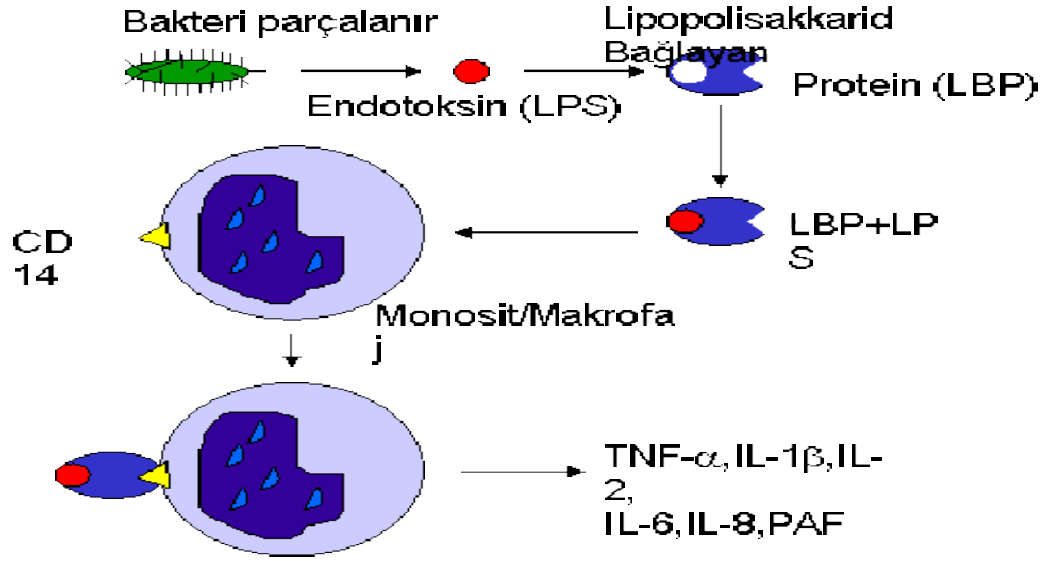
Şekil 2. 2. Lipopolisakkaridin yapısı.

LPS'in konak hücreleri ile etkileşimi sonucu en azından üç mekanizma tetiklenmektedir:

Bunlar:

- Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PAF) üretimi ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,
- Kompleman sisteminin aktivasyonu,
- Koagülasyon sisteminin aktivasyonu,

Şekil 2. 3' de sepsiste gelişen fizyopatolojik olaylar şematik olarak özetlenmeye çalışılmıştır.



Şekil 2. 3. Sepsis Fizyopatolojisi.

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatör tanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF düz kası gevşetir, Endotelin-1 ise güçlü vazokonstriktördür (19, 20, 21). Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalır; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olur. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan Myocardial Depressant Substance (myokardı deprese eden madde); ventriküler dilatasyon, miyokarda depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma yapar. Diğer mediyatörler de kalbi etkiler; TNF- $\alpha$  miyokardı deprese eder, PAF kalp üzerinde negatif inotropik etkilidir ve arteriyel kan basıncını düşürür, Lökotrien C4-D4-E4 koroner ve miyokard kan akımını azaltır, IL-2 de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açar (22, 23).

**Kompleman Sisteminin Aktivasyonu:** Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a da endotelial doku üzerinde etkilidir. Özellikle C5a Polimorfonükleer Lökositlerin (PMNL) kan damarlarının duvarına yapışarak lizozomal enzimlerini ve toksik oksijen radikallerini salması ve damar duvarını hasara uğratmasına neden olmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda



bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucu vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmakta ve başlamaktadır (24, 25,26, 27).

Sepsis patogenezinde rol oynayan endojen mediyatörler tablo 2. 4.'te verilmiştir.

**Tablo 2. 3.** Endojen mediyatörler.

Tümör Nekroz Faktör- Alfa (TNF- $\alpha$ )	Koagülasyon faktörleri
Interlökinler (IL-1, IL-2,IL-4,IL-6,IL-8)	Miyokard deprese eden madde
Trombosit aktive eden faktör (PAF: Platelet Activating Factor)	Fibrin
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B4,C4,D4, E4 ; Tromboksan A2; Prostaglandin E2=PGE2, PGI2=Prostasiklin)	Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Gamma-İnterferon	Aminoasitler
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)	Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteins)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF)	Damar permeabilite faktörü
Endotelin-I	''Transforming growth'' faktör beta
Kompleman C3a, C5a	Trombositler
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler	Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-I, İntrasellüler adezyon molekülü-I=ICAM-I, Damar hücresi adezyon molekül-I), Beta-Endorfin, Bradikinin

Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu: Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, kontakt ve koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktörün (Faktör XII) aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşür ve intrinsik koagülasyonu başlatır. Fibrinojen fibrine dönüşür. Bunu pıhtılaşma izler. Fibrinolitik aktivite de artar (28, 29).

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon aktivasyonu, tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Yaygın Damariçi Pıhtılaşma (Disseminated Intravascular Coagulation =

DIC) tablosu ortaya çıkar. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. DIC, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli hastalarda ölüm DIC gelişenlerde % 77 gelişmeyenlerde %32 olarak bildirilmiştir (30).

Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları Gram negatif basillerde %26-53, S.aureus'ta %20-29, S.epidermidis %17, S.pneumoniae'da %14-46, Bacteriodes türlerinde ise %25'tir (31, 32).

#### **2.4. Sepsiste Renal Hemodinami Ve Mediatörler**

Sepsis ve özellikle septik şok ABY'nin en önemli sebeplerindedir. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre ABY insidansı sepsiste %19, ağır sepsiste %27 ve septik şokta %51'dir. Sepsis tablosunda gelişen ABY multiorgan yetmezliğinin bir parçasıdır ve mortalite üzerinde belirgin bir etkisi vardır (33).

Sepsise çoğu zaman eşlik ettiğini gördüğümüz renal hipoperfüzyonun renal iskemik hasar yaratarak sepsis ve ABY birlikteliğine katkıda bulunduğu uzun süreden beri kabul gören kavramlardan biridir (34) . Sepsiste aynen travmada olduğu gibi sıklıkla sıvı açığı olduğu gösterilmiştir (35). Bu açık yerine konduğunda kardiyak debi artar ve periferik vasküler direnç düşer (36). Böylece kan volümü artar, ekstraselüler sıvı genişler. Sepsisteki renal kan akımı değişiklikleri hem deneysel çalışmalarda hemde sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Deneysel çalışmaların birçoğunda hemodinami normal olsa bile GFR ve renal kan akımında belirgin olmamakla beraber azalma saptanmıştır (37, 38).

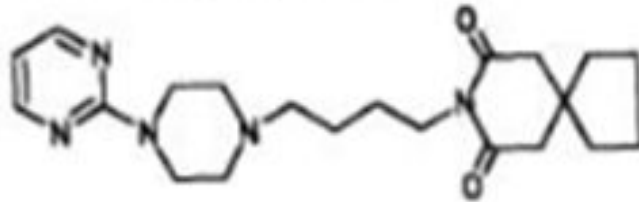
Renal dolaşımın sepsisteki sistemik vazodilatasyondan etkilenmediği, kardiyak output artsa da selektif renal vazokonstriksiyona bağlı renal kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir (39). Bununla birlikte bazı çalışmalarda, septik tabloda renal kan akımında azalma olmaksızın ABY tablosu geliştiği görülmüştür (39, 98). Azalmış efektif böbrek plazma akımı ve artmış gerçek renal plazma akımı fizyolojik ya da anatomik şantların varlığını düşündürmüştür. Theta ve arkadaşları kortikal ve jukstamedüller vasküler şantlar hipotezini ortaya atmışlardır. Ayrıca renal kan akımı değişikliklerinden arter ve ven arasındaki kapalı bileşkelerin açılmasının da sorumlu olduğu iddia edilmiştir ( 39,

40). Endotoksinin yüzeyel nefronlarda glomerüler plazma akımı ve filtrasyon fraksiyonunu azalttığı, genel olarak böbrek arteriol direncini arttırdığı bilinmektedir. Esas olarak afferent arteriol direncinin etkilendiği, efferent arteriol direncinin aynı kaldığı, glomerüler hidrostatik direncin arttığı gösterilmiştir (41). Öte yandan hiperdinamik sepsis modelinde preglomerüler vazokonstriksiyon olduğu ve efferent arteriolde değişiklik olmadığı görülmüştür (42, 98).

Sepsis hastasında önemli bir sıvı kaybı sebebi de sepsis poliürisidir (43). Sepsis poliürisi, poliürik renal yetmezlik döneminden ayırdedilmelidir. Sepsis poliürisinin açıklanmasında dört ayrı mekanizma öne sürülmüştür. 1-Tübüllerde onkotik basıncın azalmasına bağlı tübüllerden dışarıya tuz ve su akımı (44), 2-Laktik asidoz ve sepsise bağlı şu ana kadar tanımlanamamış yan ürünlerden kaynaklanan artmış osmotik aktivite ve osmotik diürez (45), 3- Poliürik sepsis hastalarında ADH dönem dönem tedavi amacı ile kullanılmıştır. Buda bir diyabet insipit modeli ile açıklanmaya çalışılmıştır (46), 4- Aldosteron reseptör blokajında poliüriyi etkilemesi belirleyicidir (47).

## 2.5. Buspiron

Buspiron parsiyel 5HT<sub>1A</sub> reseptör agonistidir ve genel olarak anksiyolitik bir ajan olarak bilinir (5). Kimyasal yapısı 8-(4-(4-2-pirimidinil)-bütül)-8 azaspiro <4. 5> dekan-7, 9-dion hidroklorid' tir(5, 48, 49).



Şekil 2.4. Buspironun kimyasal yapısı.

Buspironun kimyasal olarak benzodiazepinlerden farklı bir yapıdadır. Piyasaya anksiyoselektif ilaç olarak sunulmuştur. Yani antikonvülsiyon, sedasyon, kas gevşetici ve hipnotik etkileri yoktur. Bu nedenle de kullanımının benzodiazepinlere göre daha

avantajlı olduğu ifade edilmektedir (50, 51).

Histamin, noradrenalin, glutamat, glisin, opiat ve adenozin reseptörleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Benzodiazepin bağlanmasını da etkilemez. Buna karşılık, 5-HT1A, 5-HT2 ve D2 reseptörleriyle bağlanma gösterir. Ancak 5-HT2 ve D2 reseptörlerine zayıf bağlarla bağlanır (52, 53). Bütün diğer anksiyolitik ajanların aksine, benzodiazepin-GABA reseptör kompleksi üzerine etkisinin olmayışı ilginçtir. Ancak *invivo* çalışmalarda; kendisinin değil, fakat 1-(2 pirimidinil) piperazin metabolitinin benzodiazepin bağlanmasıyla GABA bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir (54, 55). Benzodiazepin bağlanmasını %40 oranında artırır. Bu durumda buspironun kendisinin olmasa bile, metabolitinin benzodiazepin-GABA-CL kompleksiyle etkileştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (56, 57). Buspironun D2 reseptörleriyle de zayıf bir etkileşimi olduğu bilinmektedir. Buspiron dopaminerjik reseptörlerde hem agonist hem de antagonist olarak görev görür. Öte yandan buspiron noradrenalin deposu olarak görev gören locus ceruleus'un aktivitesini hızlandırır. Bu bölgenin aktivitesinin artışı ise her zaman anksiyete doğurmaktadır. Bu çelişkili bulgu, buspironun ne kadar karmaşık bir etkiler zincirine sahip olduğunu gösterir(58).

Daha önce belirtildiği gibi buspiron, 5-HT1A reseptörlerine karşı yüksek afinite gösterir. Benzodiazepinlerinde serotonin üzerinde etkileri vardır. Serotonin turnover hızını azaltırlar. Buspironun da aynı yönde etkileri vardır. Buspiron bu etkisini muhtemelen 5-HT1A otoreseptörleri üzerinden gerçekleştirir (59, 60).

Buspiron oral olarak alındıktan kısa bir süre sonra yaklaşık 1-1.5 saat içinde kanda en yüksek seviyesine ulaşır. Ancak oral yoldan olan biyoyararlanımı, intravenöz yoldan olana göre 1/20 oranında daha düşüktür. Çünkü oral yoldan alındığında büyük oranda ilk geçiş etkisine uğrar. Yani emilim sırasında barsak enzimleri ve daha sonra da sistemik dolaşıma karışmadan önce karaciğer enzimleri tarafından yıkılır. Büyük oranda böbrekler tarafından atılır. Ancak feçesle atılımı da azımsanmayacak büyüklüktedir (%30-35 kadar). İntravenöz uygulamada böbreklerden atılım biraz daha fazladır (61).

Buspironun majör metabolitleri 5-hidroksibuspiron ve 1-(2 pirimidil) piperazindir. Son metabolitin aktivitesi, buspironun aktivitesinin etkinliğinin ancak 1/5'i kadar olmasına rağmen, beyindeki konsantrasyonu, buspironun 20-30 kat fazlasıdır. Bu nedenle,

buspironun bazı etkilerinden 1-(2 pirimidil) piperazin'in sorumlu olduğu düşünülmektedir(62).

Buspironun plazmadan eliminasyonu daha öncede söylendiği gibi başlıca böbrekler yoluyla olur. Atılım hızı saatte 3 l/kg 'dır. Böbrek hastalıklarında bu hız doğal olarak düşer. Ancak 10 saatten daha uzun, 2 saatten de daha kısa olduğu görülmemiştir. Ortalama olarak 2-8.5 saatlik bir yarılanma ömrü olduğunu söyleyebiliriz. İntravenöz kullanımdaki yarı ömür, oral kullanıma göre daha uzundur. Aktif metabolitinin 1-(2-piperidil) piperazin yarı ömrü 5-6 saat kadardır(63).

İlaç proteinlere %90 oranında bağlanma gösterir. Bu bağlanmanın % 65'i serum albüminine, % 25'i de alfa-1 asit glikoproteinedir. Buspironun klinik etkinliğini ölçen pekçok çalışma yapılmıştır. Genel olarak alınan sonuç anksiyete tedavisinde plaseboya göre daha etkin bir tedavi şekli olduğudur. En iyi sonuç 25 mg/gün dozlarında alınmaktadır. Ancak daha yüksek dozlara da çıkılabilir. Örneğin 60 mg/gün dozunda kullanan araştırmacılar vardır. En iyi tedavi 4 haftalık bir tedavidir. Ancak bazı çalışmalarda 6 aydan daha uzun kullanıldığı olmuştur. Tedavi süresi uzadıkça, etkinliğin de arttığı fark edilmiştir (64).

Benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında, uzun süreli tedavide, etkinlik bakımından arada fark olmadığı, ancak ilk bir-iki hafta içinde benzodiazepinlerin buspirona göre daha etkili bulunduğu görülmektedir. Yani buspironun etkisi, benzodiazepinlere göre daha yavaş başlamaktadır. Benzodiazepinlerle buspironun etkinliğinin eşit görüldüğü çalışmalarda bu eşitlik en erken 3. haftada başlamaktadır. Bir grup çalışmada eşitlenme ancak 4. haftada mümkün olabilmektedir (61).

Konfüzyon ortaya çıkartmaz. Sedatif etkisi yoktur, seçici anksiyolitik etkinlik gösterir, yorgunluk yapmaz. Bırakıldığında yoksunluk belirtileri, uzun süre kullanıldığında bağımlılık göstermez (62).

Buspironla tedavi edilen hastalarda yan etki olarak taşikardi, parestezi, gerginlik ve gastroentestinal yakınmalar ortaya çıkar. Ancak bunlar buspiron kullanan hastaların 1/10 da görülür. Bazen başdönmesi ortaya çıkabilir. Çok seyrek olarak diskinetik hareketler ortaya çıkabilir. Baş ağrısı, uykusuzluk, bulanık görme ve ağız kuruması oluşabilir. Ancak bunlar çok hafif derecelerde ortaya çıkar. Bazı hastalarda tedavinin ilk

ayı içinde cinsel fonksiyon bozuklukları görülür. Birinci ayın sonunda hastaların yarısında bu durum düzelir. Diğer yarısında ise devam eder. Bazı hastalarda seyrekte olsa paradoksik olarak anksiyete ve eksitasyon ortaya çıkartabilir. Akatizi ve miyoklonik hareketlerde rapor edilmiştir. Disfori (özellikle yüksek dozlarda) ortaya çıkartabilir(64).

Buspironun bazı yan etkilerinin ortaya çıkmasına diğer ilaçlarla olan etkileşimi neden olur. Etkileşimi fazla olan bir ilaçtır. Buspironun kullanıldığı hastalarda sıklıkla, somatik hastalıklarla ilgili ilaçlarında kullanılması gerekir. Antihistaminikler, oral kontraseptifler, antihipertansifler, diüretikler ve benzeri ilaçlar bunlar arasında sayılabilir. Buspironun bu anılan ilaçlarla önemli bir etkileşimi yoktur. Psikomotor performans testlerinde yapılan değerlendirmelerde, buspironun alkolün etkilerini potansiyalize etmediği gösterilmiştir. Lorazepam ve buspiron ayrı ayrı alkol ile kombine edildiğinde "lorazepam + alkol" kombinasyonunun psikomotor performansı ileri derecede bozduğu "buspiron + alkol" kombinasyonunun ise (buspironun 20 mg lık dozlarında) alkolün tek başına gösterdiği bozulmaya göre, çok hafif ek bir bozulma daha gösterdiği farkedilmiştir (65, 66, 67). Ancak buspironun çok yüksek ya da yüksek dozlarında psikomotor performansı bozduğu birkaç araştırmada gösterilmiştir(67).

Buspironun bağımlılık yapıcı etkisi ve kötüye kullanım potansiyeli yoktur. 2-3 ay kadar buspiron ya da benzodiazepinlerle tedavi edilen hastalar; ilacın aniden kesilmesinden sonra karşılaştırılmışlar ve benzodiazepin kullanan hastaların tümünde çekilme semptomları ortaya çıkmıştır (68).

Buspiron alındıktan 1-1.5 saat sonra kanda prolaktin ve büyüme hormonu düzeylerinde yükselmeye neden olur. Buspironun bu etkileri, D2 reseptörlerinde yaptığı blokaj ile ilgilidir. Hipotalamustaki blokaj büyüme hormonunun salınmasına, hipofizdeki blokajda prolaktin salınımına neden olmaktadır. Kortizol üzerine olan etkiler çok dikkat çekici nitelikte değildir. Bazı çalışmalarda buspiron alımından sonra hafif bir yükselme olduğuna işaret edilmiştir (69).

Her ne kadar 5HT1A reseptörü ve bunun parsiyel agonisti buspiron'un santral sinir sistemi üzerine yapılmış birçok çalışma mevcutsa da kardiyovasküler ve renal etkileri üzerine oldukça az araştırma yapılmıştır.

Osei ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada buspiron gibi 5-HT1A reseptör

agonistlerinin sempatoeksitasyon ve /veya direkt vazokonstriksiyon gibi etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır (69). Kauman ve ark.5-HT1A reseptörlerinin kardiyovasküler sistemde atrial kontraktiletiyi arttırdığını ve renal arter başta olmak üzere splanknik alanda dilatatör etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu çalışmada buspironun yine 5-HT1A reseptörleri üzerinden kan basıncı regülasyonu sağladığı, aortik kan akımını ve ventrikül kontraktıl gücünü arttırdığını, periferik vasküler rezistansı azalttığı rapor etmişlerdir (70).

The Textbook of Pharmaceutical Medicine, Fourth Edition'da da buspironun kardiyovasküler sistemdeki renal arterde dilatasyon, kalp kontraktilesinde artma periferik vasküler rezistansı azaltıcı etkileri belirtilmektedir(71).

Hanson ve ark. hipertansif ratlarda yaptığı çalışmada ise buspironun normotensif değerler kaydettiklerini vurgulamışlardır. Aynı çalışmada 5-HT1A reseptör agonistlerinin hemorajik şokta normotensif değerler sağladığı gösterilmiştir(72).

5-HT1A reseptör agonistleri kan beyin bariyerini kolayca geçip yeterince yüksek konsantrasyonda olduklarında seratonerjik ve non seratonerjik reseptörlerin farklı tiplerine bağlanabilirler. Bu nedenle de 5-HT1A reseptör agonistlerinin kardiyovasküler etkilerini oluşturan mekanizmalar komplekstir ve hem santral hemde periferik  $\alpha$ -adrenerjik 5-HT1A muhtemelen 5-HT7 ve benzer dopamin reseptörlerinden oluşur. 5-HT1A reseptör agonistlerine verilen yanıtlar ayrıca hayvanın volüm durumuna da bağlıdır, örneğin akut hemoraji modellerinde 5-HT1A'nin pressör etkisinin sempatik sistemin santral aktivasyonuna bağlı olduğuna dikkat çekmiştir. Ancak daha ağır hemorajik şok oluşturulan hayvan modellerinde gözlenen 5-HT1A yanıtları direkt vasküler  $\alpha$ -adrenerjik reseptör aktivasyonundan kaynaklanır (73).

Tüm bunların yanında, biz yaptığımız araştırmalarda, septik şok sırasında 5HT1A reseptör agonistlerinin etkinliğini gösterir bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmanın amacı septik şok sendromlu ratlarda buspiron tedavisinin etkinliğini araştırmaktı.

Daha önceki çalışmalarda hemorajik şoklu ratlarda buspiron'un endojen sempatik tonusu arttırdığı görüldüğü için hipovolemik şok anında uygulanan buspiron'un perfüzyon basıncını arttırıp arttırmadığı, Kardiak output'un ve renal

perfüzyonun septik şok modelindedede hemorajik şok modelindekiene benzer şekilde korunup korunamayacağını test ettmeyi amaçladık



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji laboratuvarında yapıldı.

#### 3.1. Hayvanlar ve Diyet

Çalışmada; Etik kurul onayı (Sayı: 2008/73, Ref: Etik/2008-10-14) alınarak TİCAM laboratuvarından elde edilen ve ağırlıkları 200-300 gr arasında değişen 24 adet Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Ratlarda cinsiyet ayrımı gözetilmedi. Hayvanlar deney süresince standart laboratuvar koşullarında, oda sıcaklığında korundular, standart rat yemi ve musluk suyu ile beslendiler.

#### 3.2. Deneysel Protokol

Tüm ratlara 12 saatlik açlığı takiben intraperitoneal 80mg/kg Ketamin Hidroklorür (parke Davis) ve 5mg/kg Xylazin (Bayer) anestezisi uygulandı. Anestezi derinliği; intraperitoneal enjeksiyondan 5 dk sonra bir dişli pensetle karın cildi sıkıştırılıp ağırlı uyarana verdiği yanıt kontrol edilerek tespit edildi.

Steril koşullarda steril malzemeler kullanılarak %10 luk povidon İyodin (Drog-san) temizliğini takiben 24 adet rat'a sol inguinal bölge derisine uygulanan insizyonla femoral arter ve femoral venleri izole edilerek pig tail 60 (polietilen) kateter vasıtası ile kateterize edildi. Femoral ven kateteri vena kavaya kadar ilerletilerek tespit edildi. Kanülasyon işlemi yapılmadan önce ve sonra, kanüller 100 İ.Ü./ml heparin içeren fizyolojik serum solüsyonları ile yıkanarak tıkanmaları önlendi. Kateterlerin ucu kapatılarak subkutan tünel vasıtasıyla enseden çıkartıldı. Cerrahi prosedür ve takip esnasında hipotermiden kaçınmak için bütün hayvanlar 36, 6 C 'de ısıtılmış cerrahi masada opere edildiler.

Ratlar randomize olarak üç gruba ayrıldıktan sonra kateterizasyon işleminden en geç 24 saatte olmak üzere; Grup 1 (Laparotomi grubu): Bu gruptaki 8 adet rat'a Anesteziyi takiben laparotomi ve mesane kanülasyonu uygulandı. Postoperatif idrar takibi ile birlikte 14. saatten itibaren invaziv Tansiyon ve EKG kayıtları alındı 5 dakika aralıklarla vital bulguları kaydedildi. Laparotomi işleminden önce ve deney sonunda

arter kan gazı, venöz kan gazı, hemogram ve biyokimyasal ölçümler için kan örnekleri alındı.

Grup 2 (Adrenalin grubu): Bu gruptaki 8 rata Anesteziyi takiben laparotomi ve çekal ligasyon perforasyon (ÇLP) uygulandı. Mesane kanülasyonu uygulandı. Kan örnekleri birinci gruptakine benzer şekilde alındı. Postoperatif, 14.saatten itibaren invaziv TA takiplerinde 90mmHg' nin altına tansiyon değerlerinin düşmesi veya ilk ölçülen tansiyon değerlerinden 40 mmHg ve daha fazla tansiyon düşmesi septik şok için anlamlı kabul edildi. 10µgr/dk Salin infüzyonu başlandı salin infüzyonuna rağmen 1saat boyunca TA değerleri düzelmeyen ratlara 5 µgr /dk /kg adrenalin infüzyonu uygulandı. Adrenalin infüzyonuna yanıtları takip edilen ratlara 24 saatin sonunda kan örnekleri alınarak aşırı doz ketamin anestezisi altında sakrifiye edildi.

Grup 3 (Buspiron grubu): Bu gruptaki 8 rata 2. gruptaki gibi laparotomi çekal ligasyon perforasyon ve septik şok oluşturulduktan sonra tek doz bolus buspiron verilerek hemodinamik yanıtları kaydedildi. Buspiron 5 µgr /kg olacak şekilde tek doz bolus iv uygulandı. Arter basınçları basınç transdüseri (Transpac IV, USA) ile ölçüldü.

Ratların invaziv arter basınçları ve kalp atım hızları Data Equationsystem (MP 100 Biopac USA) aracılığı ile monitörize edildi.

Kan gazı ölçümleri IRMA Blood Analyse System ile kateterizasyon işleminin ardından hem arter hem venöz olarak eşzamanlı yapıldı. Başlangıç kan gazı ölçümlerinin ardından alınan 0,6 ml kan üç katı salin infüzyonuyla replase edildi. Final kan gazı, invaziv ölçümler tamamlandığında deney sonunda alınarak tekrar değerlendirildi.

Başlangıç ve sonuç, hemogram ve biyokimyasal ölçümleri hastanemiz hematoloji ve biyokimya bilim dallarında standart yöntemlerle uygulandı.

Ratların vücut ısıları rektal prop yardımıyla ölçülerek başlangıç ve sonuç değerleri kaydedildi.

### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme hastanemiz biyoistatistik Anabilim dalı laboratuvarında yapıldı.Çalışmada SPSS13.0 ve Sigma Stat 3.1 paket programlar kullanılmıştır.Üç gruba ait normal dağılım gösteren Ölçümsel değişkenlerimizin değerlendirilmesinde One Way

Analysis of Variance Testi yapılmış olup bu testin çoklu karşılaştırmalarında (Fisher LSD Method, Tukey Test) metodundan yararlanılmıştır. Öncesi – sonrası değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında eşleştirilmiş t testi (Pairt Samples Statistics). Normal dağılım göstermeyen 3 gruba ait değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, öncesi – sonrası değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında wilcoxon Signet Rank Testlerinden yararlanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Ratların ağırlıkları laparotomi grubunda (grup1) ortalama 253,125 ( $\pm 17$ ) gr, çekal ligasyon perforasyon adrenalın grubunda (grup2) 265,375 ( $\pm 12$ ) gr ve çekal ligasyon perforasyon buspiron grubunda (grup3) 252,125 ( $\pm 25$ ) gr olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $P \geq 0,05$ ).

##### 4.1. Hematolojik Sonuçlar

Ratların başlangıç hemoglobin değerleri 1. Grup'ta 11,5 ( $\pm 1,82$ ), 2.grup'ta 13,6 ( $\pm 1,2$ ) ve 3.grup'ta 12( $\pm 1,6$ ) idi. Başlangıç hematokrit değerleri grup 1'de 30,25 ( $\pm 3$ ), grup 2'de 33,4 ( $\pm 4,1$ ) ve grup3'te 33,7 ( $\pm 5,5$ ) idi. Gruplardaki beyaz küre değerleri grup1'de 8050( $\pm 3083$ ), grup2'de 6187,5 ( $\pm 3089$ ), grup3'te 8562,5 ( $\pm 2407$ ) idi. Platelet değerleri grup 1'de 553237,5 ( $\pm 279969$ ), grup 2' de 553087,5 ( $\pm 280920$ ) grup 3'te 534737,5 ( $\pm 275296$ ) idi.

**Tablo 4. 1.** Deney başlangıcındaki Hemogram ve Ateş değerleri.

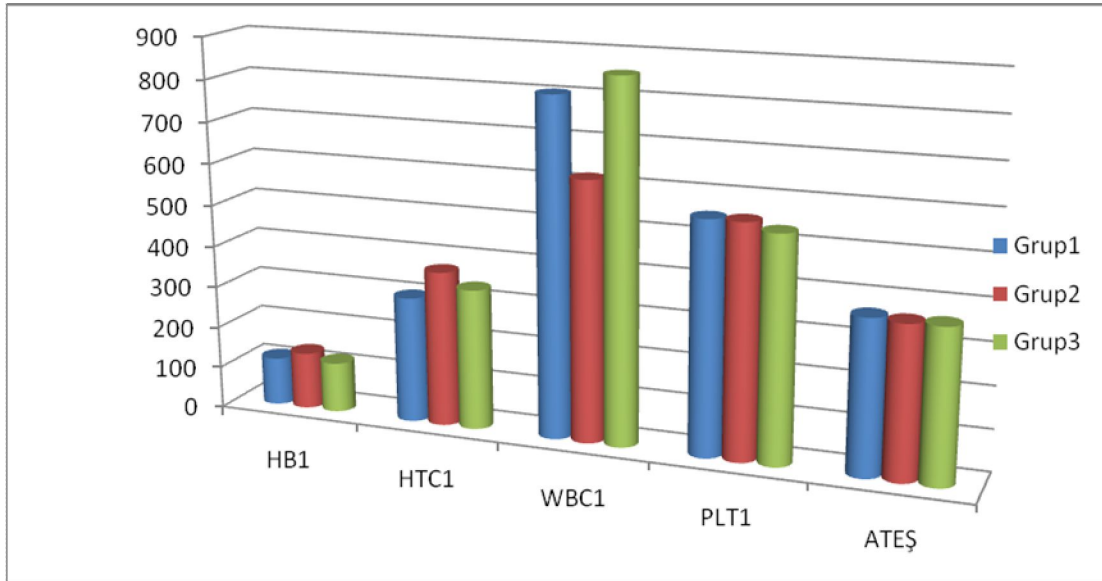
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
HB1	11,525 $\pm$ 1,871	13,613 $\pm$ 1,214	12,0 $\pm$ 1,604	$P \leq 0,05$
HTC1	30,250 $\pm$ 3,274	37,250 $\pm$ 4,593	33,775 $\pm$ 5,509	$P \leq 0,05$
WBC1	805 $\pm$ 3083,134	6187,5 $\pm$ 3089,354	8562,5 $\pm$ 2407,689	$P \leq 0,05$
PLT1	553237,5 $\pm$ 279969,1	553087,5 $\pm$ 280920,2	534737,5 $\pm$ 275296,3	$P \leq 0,05$
ATEŞ	36,7 $\pm$ 0,25	36,2 $\pm$ 0,24	36,4 $\pm$ 0,26	$P \leq 0,05$

Hb1 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık mevcuttu  $P \leq 0,05$  gruplar arası farklılık Fisher LSD Metodu ile değerlendirildi. Grup1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı( $P \leq 0,05$ ). Ancak diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hematokrit 1 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık mevcuttu  $P \leq 0,05$  gruplar arası farklılık Fisher LSD Metodu ile değerlendirildi. Grup2 ile grup1 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,05$ ). Ancak diğer gruplar arasında

anlamli farklilik saptanmadı. Beyazküre1 değerlerinde ve platelet1 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmadı.

Başlangıç hemogram ve ateş değerleri Şekil 4. 1. de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1. Başlangıç hemogram ve ateş değerlerinin grafiksel gösterimi

Deney sonunda yapılan ölçümlerde hemoglobin değerleri 1. grup'ta 9,35 ( $\pm 0,8$ ) 2. grupta 11,75 ( $\pm 1,75$ ) 3. grupta 10,9 ( $\pm 1,43$ ) idi. Hematokrit değerleri 1.grupta 27,038  $\pm 2,7$  2.grup'ta 33,4 $\pm 4,17$  ve 3.grup'ta 30,3 $\pm 5,05$  idi. Beyaz küre değerleri 1. grup'ta 9900, 2. Grup'ta 27000 ve 3. Grup'ta 27350 idi. Beyaz küre değerlerindeki artış 2. ve 3. grupta beklendiği gibi sepsis ve septik şok açısından anlamli bulundu. Trombosit değerleri 1.grupta 613875 ( $\pm 157300$ ) 2.grupta 480125 ( $\pm 158641$ ) 3.grupta 474250( $\pm 119723$ ) idi.

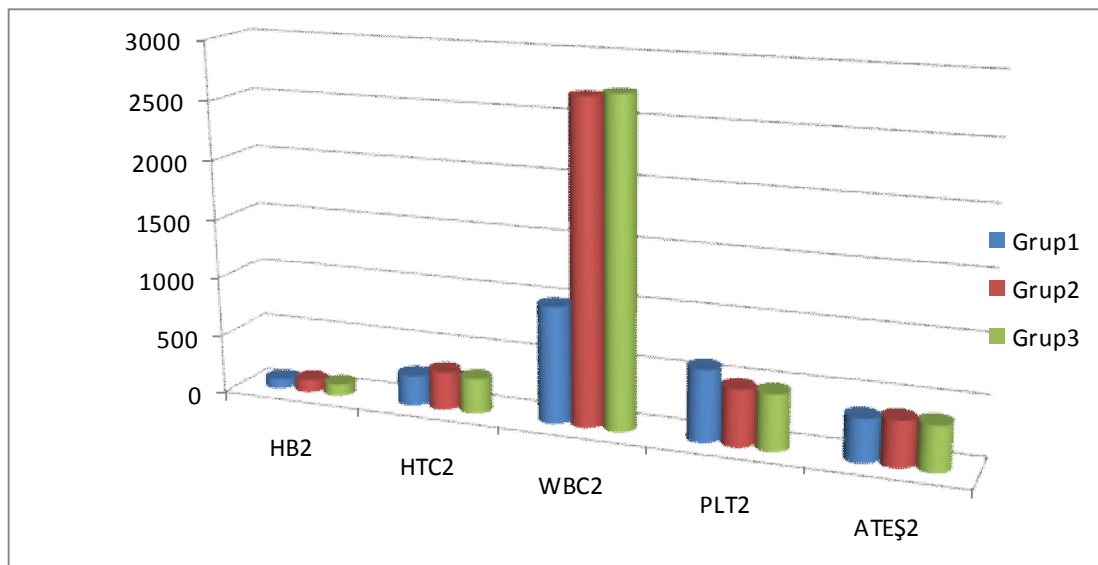
Hb2 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik mevcuttu ( $P \leq 0,001$ ). Gruplar arası farklilik Fisher LSD metoduyla değerlendirildi. Grup 1 ve grup 2, grup1 ve grup3 arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptandı ( $P \leq 0,05$ ). Ancak grup2 ve grup3 arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmadı. Htc 2 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ). Gruplar arası farklilik Fisher LSD metoduyla değerlendirildi. Grup 1 ve grup2 arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P=0,05$ ). Ancak diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Beyaz küre (WBC2) değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P=0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P\leq 0,05$ ). Ancak grup2 ve grup3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Platelet 2 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $P\geq 0,05$ ).

**Tablo 4. 2.** Deney sonunda hemogram ve ateş değerleri.

	Grup1	Grup2	Grup3	P
HB2	9,35±0,819	11,75±1,796	10,90±1,43	$P\leq 0,05$
HTC2	27,038±2,736	33,413±4,178	30,312±5,052	$P\leq 0,05$
WBC	9900±6850/133	27000±25050/3195	27350±23550/28050	$P\leq 0,001$
PLT2	613875±15730	480125±158641,94	474250±119723,193	$P\leq 0,05$
ATEŞ 2	36,5±0,25	38,6±0,24	38,2±0,26	$P\leq 0,05$

Deney Sonu hemogram ve ateş değerlerinin grafiksel gösterimi Şekil 4. 2'de verilmiştir.



**Şekil 4. 2.** Deney Sonu hemogram ve ateş değerlerinin grafiksel gösterimi.

Ateş değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P \geq 0,05$ ). Gruplar arası farklılık Fisher LSD metoduyla değerlendirildi. Grup 1 ve grup2 arasında ve grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P=0,05$ ).

#### 4.2. Hemodinamik Yanıtlar

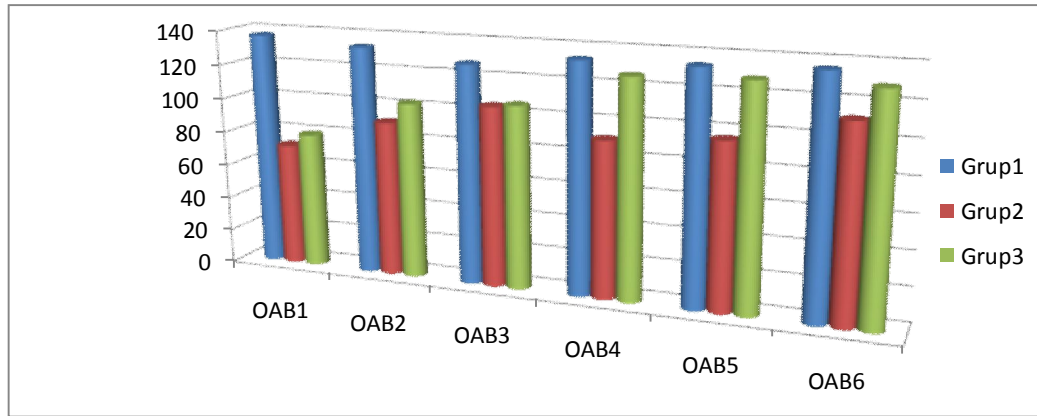
Ortalama arteriyel sistolik basınçları 0-5-15-30-45 ve 60.dakikalarda ölçülerek 1dakikalık ortalama değerleri alındı. 0. dakikaya OAB1 denildi. 5-15-30-60 dakika ölçümleri,OAB2, OAB3, OAB4,OAB5,OAB6 şeklinde numaralandırıldı. Gruplar arası OAB karşılaştırıldı.

Deney sırasında ölçülen ortalama sistolik arteriyel basınçlar tablo 4. 3.'te gösterilmiştir.

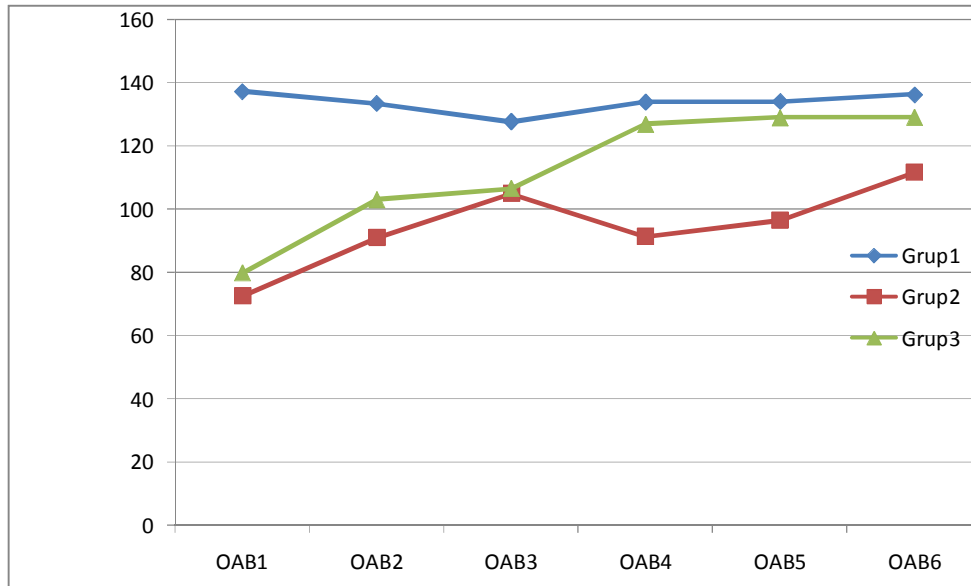
**Tablo 4. 3.** Ortalama arteriyel sistemik basınçların gruplardaki seyri.

	Grup1	Grup2	Grup3	P
OAB1	137,25±16,884	72,5±13,711	79,875±8,391	$P \leq 0,001$
OAB2	133,5±126,5/147	91±69/97,5	103,5±93/106	$P \leq 0,001$
OAB3	127,75±13,750	105±28,626	106,5±22,065	$P \geq 0,05$
OAB4	133,875±20,684	91,25±23,285	126,75±18,545	$P \leq 0,001$
OAB5	134,125±18,411	96,375±24,599	128,875±21377	$P \leq 0,05$
OAB6	136,25±24,778	111,625±25,707	129±19,785	$P \geq 0,05$

1.grupta OAB1 137,25(±16,8), grup2' de OAB1 72,5(±13,7) grup3' te OAB1 79,8 (±8,3) olarak bulundu. OAB2 grup1' de 133,5 (alt sınır 126,5 üst sınır147), grup2' de OAB2 91(alt sınır 69 üst sınır 97,5), grup 3' te OAB2 103,5 (alt sınır93 üst sınır 106)idi. OAB3 değerleri grup1' de 127,7( ±13,7) grup 2' de OAB3 105(±28,6)grup3'te OAB3 106,5(±22,06 )idi. OAB4 grup1'de 133,8 (±20,6) grup2'de OAB4 91,25 (±23,2) grup3'teOAB4 126,7(±18,5) idi. OAB5 Grup1'de 134,1 (±18,4) grup2'de OAB5 96,3 (±24,5) grup3'te OAB5 128,8 (±21,3) idi. OAB6 grup1'de 136,2 (±24,7) grup2'de OAB6 111,6 (±25,7) grup3'te OAB6 129(±19,7) idi.



Şekil 4. 3. Ortalama arteriyel sistolik basınçların gruptaki seyri.



Şekil 4. 4. Ortalama arteriyel sistolik basınçların grafiksel gösterimi.

OAB1 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup1 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,001$ ). Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

OAB2 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı



bulundu ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup1 ve Grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,001$ ). Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

OAB3 Değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $P \geq 0,05$ )

OAB4 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup2 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,001$ ). Grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

OAB5 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,05$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup2 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,05$ ). Grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. OAB6 Değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $P \geq 0,05$ ).

**Tablo 4. 4.** Ortalama diastolik basınçların gruplardaki Seyri.

	Grup1	Grup2	Grup3	P
ODB1	84,875±12,677	44,5±9,928	47,375±10,378	$P \leq 0,001$
ODB2	85,125±10,162	47,625±11,686	61±14,243	$P \leq 0,001$
ODB3	84±75/90	57±40,5/71,5	63±45,5/71,5	$P \leq 0,05$
ODB4	84,125±15,468	44,875±13,611	71,625±16,335	$P \leq 0,001$
ODB5	83,875±12,357	51,375±16,750	67,125±15,860	$P \leq 0,001$
ODB6	88±76,5/93	52,5±36/74,5	70,5±62/85	$P \leq 0,05$

Ortalama diastolik basınç (ODB1) grup1’de 84,8 ( $\pm 12,6$ ) grup’2 de 47,6 ( $\pm 11,6$ ), grup3’te 61( $\pm 14,2$ ), ODB2 grup1 ‘de 85,1( $\pm 10,1$ ), grup2’ de 47,(6 $\pm 11,6$ ) grup3’te 61( $\pm 14,2$ ), ODB3 grup 1 ‘de 84 (alt sınır75 üst sınır 90), grup2 ‘de 57 (alt sınır40,5 üst sınır 71,5), grup3’ te 63( 2alt sınır 45,5 üst sınır 70), OAB 4 grup1’de 84,1( $\pm 15,4$ ) grup2’de 44,8( $\pm 13,6$ ), grup3’ te 71,6( $\pm 16,3$ ), ODB5 grup1 ‘de 83,8( $\pm 12,3$ ) grup2 ‘de

51,3(  $\pm$ 16,7), grup3 'te 67,1(  $\pm$ 15,8), ODB6 grup 1'de 88(alt sınır76,5 üst sınır 93), grup2'de 52,5(alt sınır36 üst sınır74,5), grup3 'te 70,5 (alt sınır 62 üst sınır 85) olarak ölçüldü. Tablo4. 4' te ortalama diastolik basınçlar gösterilmiştir.

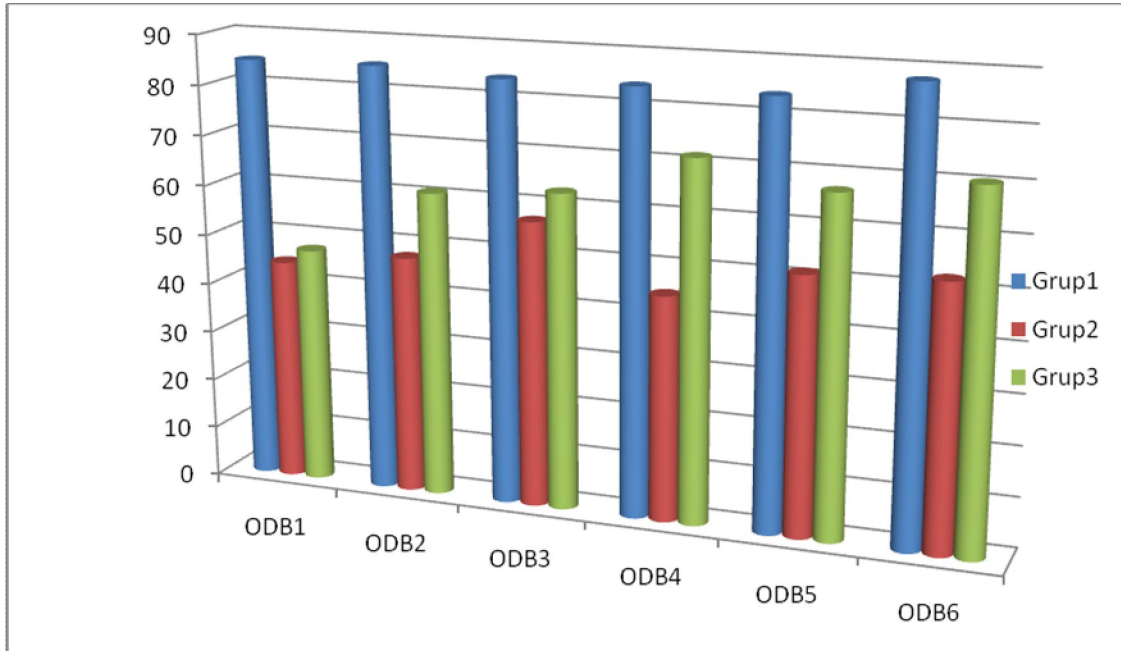
ODB1 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. grup1 ve grup2, grup1 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,001$ ). Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

ODB2 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup1 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,001$ ). Grup2 ve grup 3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ).

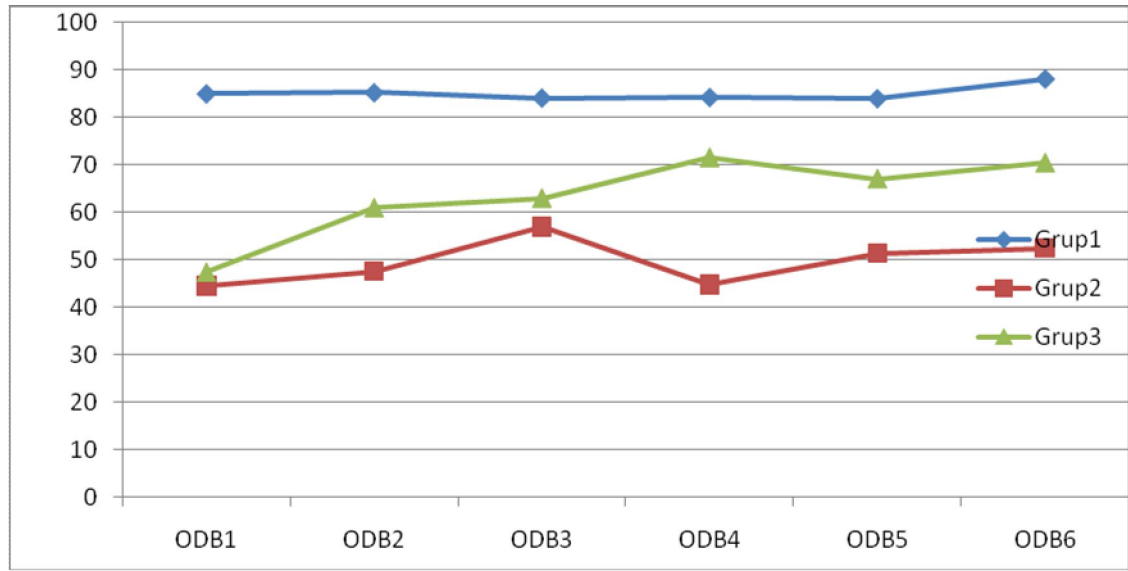
ODB3 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,05$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup1 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,05$ ).

Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Ortalama diastolik basınçların gruplara göre dağılımı şekil 4. 5. te gösterilmiştir.



Şekil 4. 5. Ortalama diastolik basınçların gruplara göre dağılımı.



**Şekil 4. 6.** Ortalama Diastolik Basınçların Grafikselsel Gösterimi.

ODB4 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,001$ ).

Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,001$ ). Grup2 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,05$ ). Grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

ODB5 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,001$ ) Grup1 ve grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,05$ ). Grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,05$ ). ODB6 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,05$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,05$ ). Grup1 ve grup3, grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

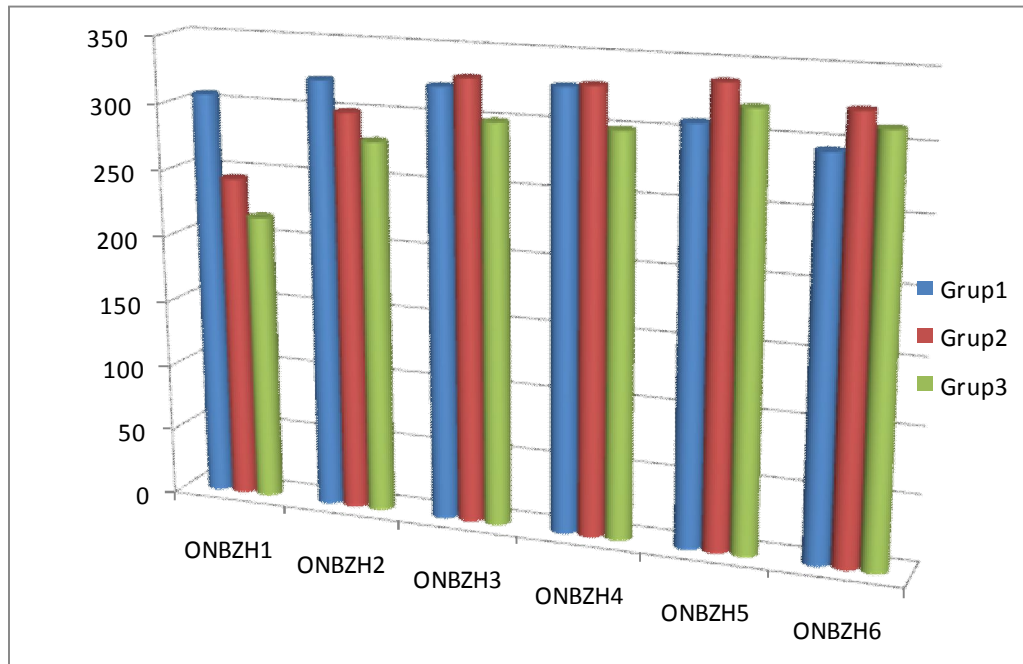
Ortalama nabız hızları (ONBZH); ONBZH1 grup1'de  $306,8 \pm 41,8$ , grup2'de  $245 \pm 53,9$ , grup3'te  $217,5 \pm 34,9$  idi. ONBZH2 grup1'de  $322,5$  (alt sınır 300, üst sınır 337,5) grup2 'de 300 (alt sınır 285, üst sınır 330), grup3'te 280 (alt sınır 260, üst sınır 300).

Ortalama nabız hızlarının gruplardaki seyri Tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4. 5.** Ortalama nabız hızlarının gruplardaki seyri.

	Grup1	Grup2	Grup3	P
ONBZH1	306,875±41,875	245±53,984	217,5±34,949	$P \leq 0,05$
ONBZH2	322,5±300/337,5	300±285/330	280±260/300	$P \geq 0,05$
ONBZH3	323±295/330	330±285/345	300±280/310	$P \geq 0,05$
ONBZH4	328±297/330	330±285/360	300±300/320	$P \geq 0,05$
ONBZH5	308,5±48,116	337,5±41,662	321,25±24,165	$P \geq 0,05$
ONBZH6	295±50,99	323,75±36,621	312,5±31,510	$P \geq 0,05$

ONBZH3 grup1’de 323(alt sınır 295, üst sınır 330) grup2 ‘de 330 (alt sınır 285, üst sınır 345) grup3’ te 300(alt sınır 280, üst sınır 310) ONBZH4 grup1’ de 328 (alt sınır 297, üst sınır 330), grup2’ de 330 (alt sınır 285, üst sınır 360), grup3’te 300(alt sınır 300, üst sınır 320). ONBZH5 grup1’de 308,5(±48,1) grup2 337,5(±41,6) grup3’ te 321,25(±24,1) ONBZH6 grup1’de 295(±50,9) grup2’de 323,75(±36,6) grup3’te 312,5(±31,51) idi.

**Şekil 4. 7.** Ortalama Nabız Hızlarının Gruplardaki seyri

ONBZH1 Değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,05$ ) Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ile grup3 arasında ( $P \leq 0,001$ ) grup1 ile grup2 arasında ( $P \leq 0,05$ ) idi. Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

ONBZH2, ONBZH3, ONBZH4, ONBZH5, ONBZH6 Değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

### 4.3. Renal Fonksiyonlar

İdrar miktarları grup1'de 15,7ml (alt sınır 10,5 üst sınır 18), grup2'de 5,7ml (alt sınır 4,5 üst sınır 6,5) grup3'te 10,75ml (alt sınır 10,5 üst sınır 11,3) idi.

İdrar kreatinin düzeyleri grup1'de 44,2 (alt sınır 41,9 üst sınır 46,1) grup2'de 12,4 (alt sınır 10 üst sınır 13,5) grup3'te 42,5 (alt sınır 36,1 üst sınır 45,2)

Kan BUN düzeyleri başlangıçta grup1'de 23,5 (alt sınır 17 üst sınır 32,5) grup2 'de 34 (alt sınır 22,5 üst sınır 39) grup3'te 21 (alt sınır 21 üst sınır 22,5) idi. Kan kreatinin düzeyleri deney başlangıcında grup1 de 0,3 (alt sınır 0,3 üst sınır 0,35) grup2'de 0,45 (alt sınır 0,3 üst sınır 0,5) grup 3'de 0,3 (alt sınır 0,25 üst sınır 0,35) idi.

**Tablo 4. 6.** Gruplardaki renal fonksiyonların seyri.

	Grup1	Grup2	Grup3	P
İMİKTARI	15,75±10,5/18,05	5,75±4,5/6,5	10,75±10,5/11,3	$P \leq 0,001$
İKREATİNİN	44,25±41,95/46,1	12,4±10/13,55	42,5±36,15/45,2	$P \leq 0,001$
KANBUN1	23,5±17/32,5	34±22,5/39	21±21/2250	$P \geq 0,05$
KANBUN2	42,5±20,5/55	106,5±88,5/112,5	47,5±34/60,5	$P \leq 0,001$
KAN KREATİNİN1	0,3±0,3/0,35	0,45±0,3/0,5	0,3±0,25/0,35	$P \geq 0,05$
KAN KREATİNİN2	0,35±0,3/0,5	0,6±0,55/0,7	0,4±0,4/0,7	$P \leq 0,05$
KREATİN KLERENSİ	1,27±0,705/1,655	0,09±0,0535/0,12	0,78±0,52/0,82	$P \leq 0,001$

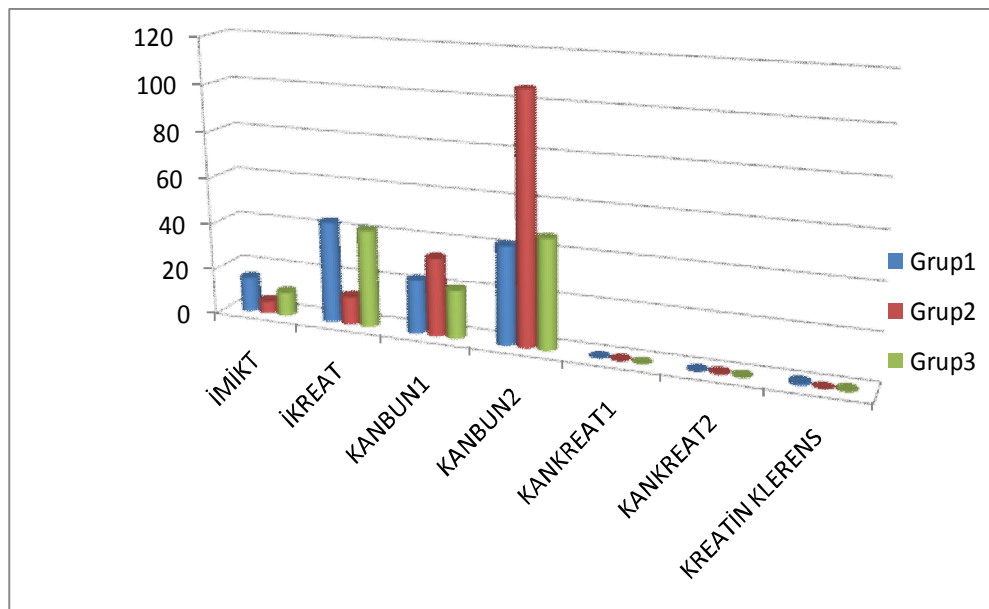
İdrar miktarı değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup2 ile grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,05$ ) grup1 ve grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

İdrar kreatinin değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $P \leq 0,001$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ve grup2, grup2 ile grup3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $P = \leq 0,05$ ) Grup1 ve grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

BUN1 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kan Kreatinin1 değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kan BUN2 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ). Tukey Testi uygulandı. Grup1 ve grup2 , grup2 ve grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ). Grup1 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 4. 8. Renal Fonksiyonların Gruplardaki seyri.

Kan kreatinin 2 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ). Tukey Testi uygulandı. Grup1 ve grup3, grup2 ve grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ). Grup1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Deney sonunda yapılan ölçümlerde kan BUN düzeyleri 42,5(Alt sınır 20,5 üst sınır 55) grup2'de 106,5(alt sınır 88,5 üst sınır 112,5) grup3 te 47,5(alt sınır 34 üst sınır 60,5) idi.

Kan kreatinin düzeyleri grup 1'de 0,35(alt sınır 0,3 üst sınır 0,5) grup2'de 0,6 (alt sınır 0,55 üst sınır 0,7) grup3'te 0,4 (alt sınır 0,4 üst sınır 0,7).

Kreatinin klerensleri grup1' de 1,27 (alt sınır 0,7 üst sınır 1,6) grup2' de 0,09 (alt sınır 0,05 üst sınır 0,12) grup3'te 0,78 (alt sınır 0,52, üst sınır 0,82) idi. Kreatinin klerens değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Tukey Test uygulandı. Grup1 ve grup2 arasında, grup2 ve grup3 arasında ( $P \leq 0,05$ ) farklılık mevcuttu. Grup1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

#### 4.4. Kan Gazı Sonuçları

Kangazı değerleri arteryel ve venöz olmak üzere başlangıçta ve deney sonunda ölçüldü. Başlangıç arter kan gazı değerlerine PHA1, deney sonundaki arter kan gazı değerlerine PHA2 denildi. Venöz değerler benzer şekilde PHV1,PHV2 şeklinde adlandırıldı.

PHA1 Değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu( $P \leq 0,05$ ). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Grup1 ile grup2 ve grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. PHA2 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ).Fisher LSD testi uygulandı.Grup1 ile grup3, grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu( $P \leq 0,001$ ). Grup1 ile grup2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Başlangıç ve çalışma sonundaki arter ve venöz kan gazı değerleri Tablo 4.7'de sunulmuştur.

**Tablo 4. 7.** Başlangıç ve çalışma sonundaki arter ve venöz kan gazı değerleri.

	Grup1	Grup2	Grup3	P
PHA1	7,377±0,0537	7,339±0,00991	7,31±0,0478	P≤0,05
PHA2	7,334±0,0226	7,324±0,0119	7,25±0,0278	P≤0,001
PHV1	7,291±0,0372	7,306±0,0250	7,309±0,0491	P≥0,05
PHV2	7,27±7,23/7,32	7,2±7,14/7,225	7,18±7,02/7,24	P≤0,05
PCO2A1	36±8,96	28,462±10911	38,163±9,642	P≤0,05
PCO2A2	34±6,655	28,125±11753	32,250±3,732	P≥0,05
PCO2V1	46,625±8,749	42,5±8,036	36,3±11,933	P≥0,05
PCO2V2	45±39,5/51,5	40±32,5/50	36±33,75/47,00	P≥0,05
HCO3A1	21,5±20,5/22,5	21±21/21,55	20,75±18,15/21,85	P≥0,05
HCO3A2	20,625±2,504	16,038±3,548	15,2±2,689	P≤0,05
HCO3V1	21,525±2,824	18,988±3,072	19,712±4,865	P≥0,05
HCO3V2	18,462±3,320	15,05±3,199	15,288±3,567	P≥0,05
BEA1	6±3,3/6,5	4±4/4,5	5,3±2,7/7,75	P≥0,05
BEA2	4,875±2,167	7,625±3,42	9,8±2,419	P≥0,05
BEV1	6,375±2,446	7,313±2,219	5,1±4,002	P≥0,05
BEV2	7,5±6/10,5	11±8,5/15,5	9,850±8,5/14,2	P≥0,05

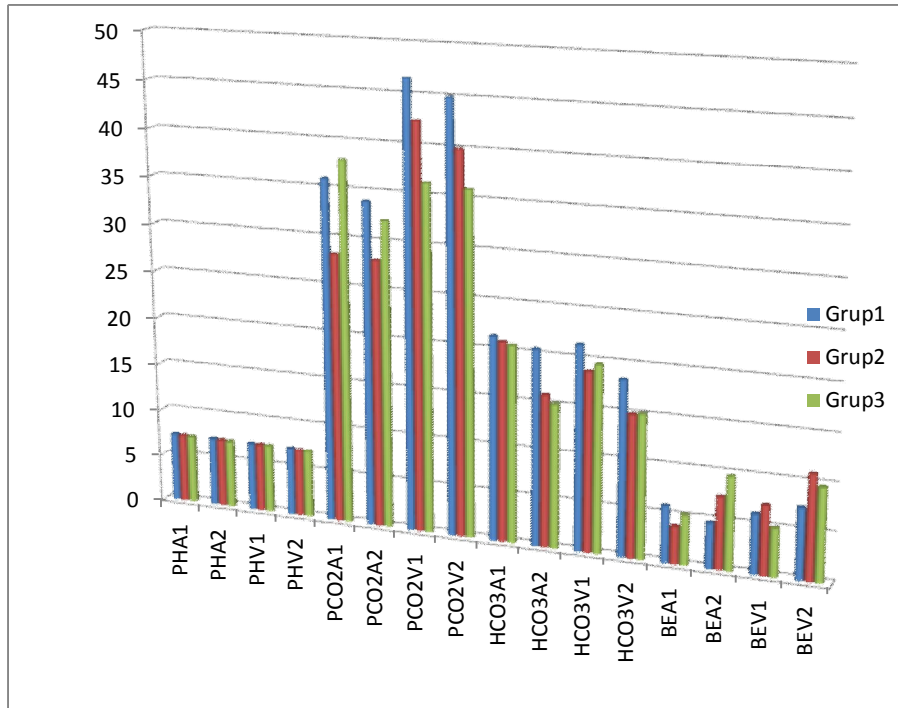
PHV1 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. PHV2 Değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu(P≤0,05).Tukey testi uygulandı.Grup1 ile grup2 ve grup1ile grup3 arasında anlamlı farklılık saptandı(P≤0,05).Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

PCO2 Değerlerinde başlangıç ve final değerlerinde hem arteryel hemde venöz ölçümlerde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HCO3A1Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak HCO3A2 değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (P≤0,05). Fisher LSD testi uygulandı. Grup1 ile grup3, grup1 ile



grup2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu( $P \leq 0,001$ ). Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. HCO3V1 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. HCO3V2 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 4. 9. Kan gazı değerleri.

BEA1 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. BEA2 Değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu( $P \leq 0,05$ ).Fisher LSD testi uygulandı.Grup1 ile grup3 istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu( $P \leq 0,05$ ). Grup1 ile grup2 ve Grup2 ile grup3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

BEV1 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. BEV2 Değerlerinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

## 5. TARTIŞMA

Yeni bulunan ilaçlar, antibiyotikler ve immünmodülasyona yönelik tedavi protokollerine rağmen, septik şok, %30-90 ölüm oranı ile seyreden, önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (8, 74). Bu durum septik şok ile yapılan klinik deneysel çalışmaların büyük bir ivme ile artışına neden olmakla beraber, bu çalışmalarda hastaların çeşitliliği, değişik etyolojik septik şok sebepleri, çeşitli tedavi yaklaşımları vb. gibi sebeplerle tatminkâr sonuçlar alınamamaktadır (75). Aynı şekilde, klinik deneysel çalışmalara fikir kaynağı olan deneysel hayvan modellerinde farklı septik şok modelleri, farklı hayvan türlerinde yapılan çalışmalar vb. gibi nedenlerle sonuçlarda çelişkiler ve farklılıklar söz konusudur (76). Septik şok deneysel modellerinin yeterliliği de günümüzde zaman zaman tartışılmaktadır. Bu modellerde kullanılan fare, sıçan gibi hayvanların aslında insanlara göre endotoksine daha az hassasiyet göstermesi, gram-pozitif bakterilerle çalışmaların az olması gibi birçok faktör tartışma konusudur (77).

Çekal ligasyon perforasyon öncelikle sıçanlarda tarif edilmesine rağmen fare ve koyunlarda da uygulanmıştır. Anestezi altındaki hayvanlarda bağırsak geçişini bozmaksızın çekumun standart bir iplik ile bağlanması ve daha sonra bağlanan kısmın standart ölçüdeki bir enjektör iğnesi ile bir veya iki kez delinmesi esasına dayanır. Operasyon sonrasında karın boşluğu kapatılarak hayvanlara ağırlıklarına göre sıvı (resüsitasyon) verilir (75, 76).

ÇLP ile oluşturulan septik şok modellerinin dezavantajları;

- Farklı araştırma gruplarının sonuçları arasında değişkenlikler gözlenebilir. Bu durumun olası sebepleri:

- Farklı seviyelerde çekum bağlanması,
- Bağırsak geçişinin durması,
- Delme sayısı ve kullanılan iğnenin çapı (22 G, 18 G... vb.),
- Delme sonrası bazı araştırmacıların çekumdan feçes çıkışını hızlandırmaları,
- Hayvanların aç veya tok olması,
- Resüsitasyon amacıyla sıvı verilip verilmemesi.

ÇLP ile oluşturulan septik şok modellerinin avantajları;

- Uygulaması kolay ve ucuzdur. LPS veya bakteriye gerek yoktur.

- Diğer modellerden farklı olarak çok çeşitli mikroorganizmaların (polimikrobiyal) gözleendiği septik şok tablosu gelişir.

- Klinikteki septik şok tablosuna benzer bir model oluşur (perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi).

İdeal modelin standardize edilmiş ve insanda gözlenen septik şok tablosuna benzer özellikler gösteriyor olması en temel beklentiler olmasına rağmen tüm özelliklere sahip tek bir model tanımlanamamıştır. Hayvan modellerinin hiçbirinde yoğun bakım ünitelerinde uygulanan destekleyici tedaviye benzer bir durum yaratmak kolay gözükmemekle beraber septik şok patofizyolojisinin anlaşılmasında, klinik deneme öncesi yeni tedavi protokollerinin (yaklaşımlarının) bulunmasında deneysel modellerin önemi hiç kuşkusuz son derece fazladır.

Septik şok tedavisi eğer yeterli perfüzyon geri yüklemesi olmazsa vital organlara giden perfüzyon basıncını arttıran vazokonstriktör ajanlar veya kardiak outputu arttıran inotropik ilaçlarla desteklenen hızlı sıvı replasmanı ile yapılır. İnotropik ve/veya vazokonstriktör ajanlar klinik pratikte yaygın olarak kullanılır ancak iskemiye alevlendirebilirler. Bu ajanlar sadece uygun volüm sağlanmasına rağmen hipotansiyon devam ederse kullanılmalıdır. Terapinin başarısı yüksek oranda müdahaleden önceki iskeminin şiddeti ve süresine bağlıdır (77).

İnotropik veya vazokonstriktör etkilerin izlenmesi ve terapiyi uygulayan personelin eğitim ve deneyimi önemlidir. Bundan dolayı, doğru tedavi çoğunlukla gecikir, ayrıca iskeminin süresini azaltmak için gerekli olan ve hızlı ve kolayca uygulanabilen daha yeni ve hafif teröpatik kürler uygulanabilir (6).

Geçmiş araştırmalar gösterdiği non selektif serotonin bağlayıcı metiserjid, hipotansif kanamalı kedilerde kan basıncı geri dönüşünü hızlandırıyor. Aynı çalışmada metiserjidle tedavi edilen kedilerde hayatta kalma oranı daha fazlaydı . Çalışmalarda hem metiserjid hem nispeten selektif 5 HT1A reseptör agonisti 8-OHDPAT kanamalı farelerde SSS deki sempatoexibitör cevabı arttırarak rol oynadığı gösterilmiştir (4). Daha sonraki çalışmalarda istemik 8-OHDPAT uygulamasının hipotansif hemoraji modelinde sempatolitik etkiyi düzelttiği, ek olarak vücut ısısını düşürerek ve endojen ACTH salınımını stimule ederek hipovolemik şok sonrası reperfüzyon hasarının önlenmesinde

etkili olduğu gösterilmiştir (79, 80).

Bu çalışmalar lipofilik 5HT1A reseptör agonistlerinin hipovolemik şokta volüm resüsitasyonuna ek bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.

Buspiron Hekzometonyumla ganglion bloklanmış şuuru açık farelerde verildiğinde dahi tam selektif 5HT1A reseptör agonisti 8-OHDPAT'ın etkileri bloklanırken kan basıncını önemli ölçüde korumaya devam etmiştir (5).

5HT1A reseptör agonistleri hipovolemi sırasında vasküler  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin direkt stimülasyonu ve endojen sempatik akımın artmasıyla basıncı yükseltiyor. Bu bilgiler şunu göstermektedir; 5HT1 A reseptör agonistleri dolaşım şoku tedavisinde yeni ve eşsiz bir alternatif sağlayabilir. Dolaşım şoku tedavisinde sempatik tonusu arttırmak exojen vazoaaktif ilaç vermektense daha olumlu hemodinamik profil sağlar (80).

Scorgin ve ark. Hemorajik şok oluşturulan ve anestezi verilmeyen ratlarda 5HT1A buspironun hemodinamik etkisini belirlemek ve adrenalin veya salin infüzyon etkisini belirlemek üzere kan basıncı, yüksek aortik kan akımı ve venöz kan gazı ölçümleri yaptılar. Salin tedavisi ile karşılaştırıldığında buspiron kan basıncında ve kardiyak outputta anlamlı yükselme ve artışa neden oldu. Fakat total periferik rezistansı etkilemedi. Adrenalin infüzyonu kardiyak outputu arttırdı fakat total periferik rezistansı dramatik bir şekilde arttırdı. Buspiron renal geçirgenliği arttırdı ancak iliak geçirgenliği anlamlı derecede etkilemedi ayrıca salin ve epinefrinle kıyaslandığında asidoz gelişimi açısından önemsiz bulunmuştur. Hipovolemik şok süresince katekolamin infüzyonu (özellikle volüm replasmanından önce uygulandığında) iskemiyi alevlendirebilir. Epinefrin kardiyak performansı iyileştirebilir fakat renal rezistansı arttırabilme olasılığı vardır. Bu çalışmada bulunan epinefrin periferik vasküler rezistansta ani artışa neden olması buspironun tek doz enjeksiyonunun yaptığı ani baskıcı yanıtla eşdeğerdedir ancak aynı anda epinefrin strok volümü azaltmıştır (81).

Buspiron aynı dopamin gibi hemodinamik yanıtlar üretir fakat yarı ömrü daha uzundur (4-6 saat). Bu çalışmada tek bir bolus buspiron dozunun enjeksiyonu sonrası 15.dakikadan itibaren kardiyak outputu arttırdığını kanıtlamışlardır. Bu şok modeli kan çekilmesinin başlangıcından itibaren 15.dakikada respiratör ve metabolik asidoz

üretmiştir asidoz hemoraji periyodu boyunca git gide kötüleşmiştir. Epinefrin değil ama bupiron asidoz progresyonunu engellemiştir. Bu veriler akut 5-HT1A reseptör agonisti enjeksiyonunun güncel olarak hipovolemik şoklarda kullanılan vazopressör ajanlara bir alternatif olabileceğini önermektedir (82).

Alternatif bir tedavi yöntemi de endojen sempatik tonusu yükselten ajanları içerir. Düşük volümlü hipertonic salin enjeksiyonunun meydana getirdiği sempatik aktivasyondaki yükselme venöz tonusdaki ve kardiak outputtaki yükselmelerle birliktelik gösterir. Sempatik aktivasyondaki endojen yükselmeler santral venöz dönüşü arttırabilir, tekli vazokonstrüktör kullanımına oranla daha iyi bir hemodinamik profile sonuçlanır (81, 82, 84).

5HT1A agonistleri kolayca kan beyin bariyerini geçip termoregülatuar merkezlere etki ederek vücut ısısını düşürür. Hafif hipotermi reperfüzyon hasarını azaltır. Aynı zamanda ACTH salınımını teşvik ederek reperfüzyon hasarının önlenmesine katkıda bulunur (85).

Hipovolemik şok tedavisinde bupironun volüm resüsitasyonu üzerinde tamamlayıcı bir etkisi vardır.

Bizim çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar; sepsise bağlı dolaşım şokunda bupironla yapılmış başka bir çalışma olmaması nedeniyle tek olmasının yanında literatürdeki hemorajik şokta elde edilen bilgilerle paralellikler mevcuttu. Çekal ligasyon ve perforasyon yöntemiyle ön şart olan dolaşım şoku oluşturulduktan sonra 1saat süreyle volüm replasmanı yapılan ratlarda refrakter hipotansiyon gelişmesi üzerine, bir gruba bupiron diğer gruba adrenalin uygulanarak verilen yanıtlar değerlendirildi. Ortalama arter basınçları hem adrenalin hemde bupiron uygulanan grupta 0 ve 5. dakikalarda kontrol grubundan düşük olmasına rağmen birbirlerine benzer şekildeydi. 15. dakikadan itibaren heriki grupta da kontrol grubuna benzer şekilde kan basınçlarında düzelmeye gözlemlendi. Deneyin ilerleyen sürelerinde 30. ve 45. dakikalarda adrenalin uygulanan grupta kontrol grubundan anlamlı derecede tansiyon değerleri düşük seyrederken bupiron uygulanan grup kontrol grubuna benzer şekilde tansiyon değerlerini korumaya devam etti. Deney sonu 60. dakika değerleri her üç grupta da benzer şekildeydi.

Ortalama diastolik basınçlar değerlendirildiğinde 0 ve 5. dakikalarda her iki grupta da değerler kontrol grubundan düşük olmasına rağmen 5. dakikadaki değerlerde bupiron uygulanan grupta adrenalın uygulanan gruptan anlamlı derecede yüksekti. Tansiyon değerleri 15. dakikadan itibaren kontrol grubundaki düzeylere ulaşmıştı. 15. dakikada diastolik basınçlar benzer saptanmasına rağmen 45. ve 60. dakikalarda bupiron uygulanan grupta adrenalın uygulanan gruba nazaran anlamlı derecede yüksek değerler saptandı.

Gruplar arasında ortalama nabız hızları değerlendirildiğinde başlangıçta her iki grupta da kontrol grubuna göre düşük değerler saptanmasına rağmen takip eden süreçte farklılık ortadan kalktı ve üç grupta da sonuçlar benzer seyretti.

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde; adrenalın uygulanan grupta her iki grupta da düşük idrar miktarları saptanmasına rağmen bupiron grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $P \leq 0,05$ ). Bupiron uygulanan grupta idrar akımlarının korunması scorgin ve ark. nın yaptığı hemorajik şok modelindeki bupironun renal perfüzyonu düzeltici etkilerini ortaya koyan literatür bilgilerine benzerdir (6).

İdrar Kreatinin değerlerinde benzer şekilde adrenalın uygulanan grupta her iki gruptan düşüktü, kontrol grubu ile bupiron grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $P \leq 0,05$ ).

Deney başlangıcına ölçülen biyokimyasal parametrelerden kan BUN ve Kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen; deney sonunda yapılan ölçümlerde BUN değerlerinde bupiron uygulanan grupta kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken adrenalın uygulanan grupta her iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ ). Kan kreatinin düzeyleri hem adrenalın hemde bupiron uygulanan grupta kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede kötüydü. Adrenalın uygulanan grupla bupiron uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $P \leq 0,05$ ).

Kreatinin klerensleri değerlendirildiğinde adrenalın uygulanan grupta hem kontrol grubu hemde bupiron grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü olmasına rağmen kontrol grubu ile bupiron grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık yoktu ( $P \leq 0,05$ ).

Kan gazı değerlendirmelerinde doku asidozunu değerlendirmek açısından deney sonundaki venöz ölçümler dikkate alındı. PHV2 değerlerinde her üç grupta asidoz saptanmasına rağmen kontrol grubuna göre her iki grupta anlamlı derecede düşük değerler saptandı ( $P \leq 0,05$ ). PCO<sub>2</sub>V<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>V<sub>2</sub>, BEV<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Literatür bilgilerine tezat olarak bupiron uygulanan grupta metabolik asidoz değerlerinde anlamlı iyileşme ortaya konulamamıştır. Burada etkili olan faktör uzun bir hipotansif peryodun (1 saat) olduğu kadar toparlanma dönemin süresinin yeterli olmadığı ya da hipotansif peryodun beklendiği gibi oldukça şidedetli iskemik yanıtlara yolaçması neden olabilir. Erken resüsitasyon dirençli metabolik asidozun gelişiminin engellenmesinde etkili olacağı kanaatindeyiz.

Deney sonunda arter kan gazında yapılan ölçümlerde PHA<sub>2</sub> değerlerinde Bupiron uygulanan grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede PH değerleri düşüktü ( $P \leq 0,001$ ). PCO<sub>2</sub>A<sub>2</sub> değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. HCO<sub>3</sub>A<sub>2</sub> değerlerinde kontrol grubuna kıyasla diğer iki grupta sonuçlar benzerdi ve anlamlı ölçüde düşüktü (Grup1 ve grup3  $P \leq 0,001$  ve grup1 ve grup2  $P \leq 0,05$ ). BEA<sub>2</sub> değerlerinde bupiron uygulanan grupta diğer iki gruptan anlamlı derecede değerler yüksek bulundu ( $P \leq 0,05$ ).

Renal fonksiyonların oldukça iyi korunabilmesi, bupiron grubundaki BEV<sub>2</sub> değerlerinde kontrol grubu ile benzer sonuçlara ulaşılmaması, ancak BEA<sub>2</sub> değerlerinde yükseklik saptanması bupironun doku oksijen sunumu ve kullanımında meydana getirdiği dolaylı iyileşmeye bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Bu çalışmada ideal bir deneysel septik şok modeli halen ortaya konulamamasına rağmen klinik uygulamaya benzer bir model uygulamaya özen gösterdik. Yaptığımız araştırmalarda Metiserjid ile başlayan daha sonra 8-OHDPAT ile devam eden ve bupironla dahada güçlenen yeni nesil dolaşım şoku tedavisi arayışlarına 5-HT<sub>1A</sub> reseptör agonistlerinin septik şokta ilk deneysel uygulamasını gerçekleştirerek önemli bir çalışmaya katkıda bulunduğumuz kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

**a)** Hemodinamik değerlere bakıldığında OAB1'de ve OAB2'de sadece laparotomi uygulanan grupta laparotomi+çekal ligasyon perforasyon uygulanan ve adrenalın verilen grupla, bupiron verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcutken; adrenalın uygulanan ve bupiron uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $P \leq 0,001$ ).

**b)** OAB3'te gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**c)** OAB4' te ve OAB5'te adrenalın uygulanan grupta diğer gruplardan anlamlı derecede tansiyon değerleri düşüktü. Bupiron uygulanan grupta ise kontrol grubu ile benzer seyretti ( $P \leq 0,001$ ).

**d)** OAB6 değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**e)** ODB1 değerleri adrenalın ve bupiron gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ( $P \leq 0,001$ ).

**f)** ODB2 değerleri kontrol grubuna göre her iki grupta düşük olmasına rağmen bupiron grubunda anlamlı derecede adrenalın grubundan yüksek saptandı ( $P \leq 0,001$ ).

**g)** ODB3 değerlerinde heriki grupta kontrol değerlerine göre anlamlı düşüklük saptanmasına rağmen bupiron grubu ile adrenalın grubunda benzerdi ( $P \leq 0,05$ ).

**h)** ODB4 değerlerinde adrenalın grubunda kontrol grubu ve bupiron grubuna göre anlamlı derecede düşük değerler saptandı ( $P \leq 0,001$  ve  $P \leq 0,05$ ).

**i)** ODB5 ve ODB6 değerlerinde her üç grupta anlamlı farklılık saptandı. Kontrol grubunaki değerler, heriki grupta yüksek olmasına rağmen bupiron grubunda adrenalın uygulanan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $P \leq 0,001$  ve  $P \leq 0,05$ ).

**j)** ONBZH değerlerinde sadece ONBZH1 değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ( $P \leq 0,05$ ); kontrol grubunda anlamlı derecede her iki gruptan 'da yüksek olmasına rağmen adrenalın grubu ile bupiron grubu arasında anlamlı farklılık yoktu. Deneyin ilerleyen aşamalarında nabız hızlarında farklılık saptanmadı.

**k)** Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde; adrenalın uygulanan grupta her iki grupta düşük idrar miktarları saptanmasına rağmen bupiron grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $P \leq 0,05$ ).



**l)** İdrar Kreatinin değerlerinde benzer şekilde Adrenalin uygulanan grupta her iki gruptan düşüktü, kontrol grubu ile Buspiron grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $P \leq 0,05$ ).

**m)** Deney başlangıcına ölçülen biyokimyasal parametrelerden kan BUN ve Kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Deney sonunda yapılan ölçümlerde BUN değerlerinde buspiron uygulanan grupta kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken adrenalin uygulanan grupta her iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık mevcuttu ( $P \leq 0,05$ )(daha kötüydü). Kan kreatinin düzeyleri hem adrenalin hemde buspiron uygulanan grupta kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede kötüydü. Adrenalin uygulanan grupla buspiron uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $P \leq 0,05$ ).

**n)** Kreatinin klerensleri değerlendirildiğinde adrenalin uygulanan grupta hem kontrol grubu hemde Buspiron grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü olmasına rağmen Kontrol grubu ile buspiron grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $P \leq 0,05$ ).

**o)** Kan gazı değerlendirmelerinde doku asidozunu değerlendirmek açısından deney sonundaki venöz ölçümler dikkate alındı. PHV2 değerlerinde her üç grupta asidoz saptanmasına rağmen kontrol grubuna göre her iki grupta anlamlı derecede düşük değerler saptandı ( $P \leq 0,05$ ). PCO2V2, HCO3V2, BEV2 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

**p)** Deney sonunda arter kan gazında yapılan ölçümlerde PHA2 değerlerinde buspiron uygulanan grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede PH değerleri düşüktü ( $P \leq 0,001$ ). PCO2A2 değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HCO3A2 değerlerinde kontrol grubuna kıyasla diğer iki grupta sonuçlar benzerdi ve anlamlı ölçüde düşüktü (grup1 ve grup3  $P \leq 0,001$  ve grup1 ve grup2 ( $P \leq 0,05$ )). BEA2 değerlerinde buspiron uygulanan grupta diğer iki gruptan anlamlı derecede değerler yüksek bulundu ( $P \leq 0,05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Esener Z. Kardiyovasküler Yetmezlik (Dolaşım şoku) Distribütif şok. Klinik Anestezi, 1. Baskı samsun, Logos yayıncılık, 1991.
2. Rangel A, Frausto M, Lonnemann G, et al. The natural history of SIRS. JAMA 273:117-123, 1993 Weber A Schweitzeger et al : The course of systemic and renal prostanooids concentrations and renal function in bovine hyperdynamic sepsis Clin Sciences 86: 599-610, 1994.
3. Dunser MW , Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, Luckner G, Muutz NJ, Hasibeder WR: The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. Anesth Analg 2001; 93:7-13.
4. Linder KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger HU, Linder IM, Lurie KG: vasopressin administration in refractory cardiac arrest. Ann Intern Med 1996; 124:1061-4.
5. Buspirone analogues as ligands of the 5HT<sub>1a</sub> receptors. 1. Molecular structure of buspirone and its two analogues, Zdzislaw Chilmonezyk et al. J Med Chem 1995, 38, 1701-1710.
6. Monoaminergic involvement in the pharmacological actions of buspirone, Skolnick et al, Br J. Pharmac (1985) 86, 637-644.
7. Buspirone Raises Blood Pressure through Activation of Sympathetic Nervous System and by Direct Activation of  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptors after Severe Hemorrhage Patrick Osei-Owusu, and Karie E. Scrogin Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois Received December 18, 2003; accepted February 6, 2004.
8. Hines DW, Bone RC. Septic Shock. In : Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. Second Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992; 544-48.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians / Society

of Critical Care Medicine Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.

**10.** Young LS. Sepsis Syndrome. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Churchill Livingstone Penn, 2000; 806-19.

**11.** Doğanay M. Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 1996; 473-85.

**12.** Uzun Ö. Sepsiste Ampirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G (editörler). *Ampirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı'nda*. Ankara : Güneş Kitabevi, 1994; 175-86.

**13.** Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in gram-negative bacteraemia : Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 866-73.

**14.** Prins JM, van Agtmael MA, Kuijper EJ, van Deventer SJH, Speelman P. Antibiotic-induced endotoxin release in patients with gram –negative ürosepsis: a double blind study comparing imipenem and ceftazidime. *J Infect Dis* 1995:886-91.

**15.** Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH (eds). *Infectious Diseases*. First Edition. Blackwell Science Ltd., 1996; 283-300.

**16.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD (eds). *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. ASM Press, Washington DC, 1994; 56-60.

**17.** Klahr S: Role of Arachidonic acid metabolites in acut renal failure and sepsis. *Nephrol and Dialysis Trans* 1999; 8:64-68.

**18.** Sriskandan S, Cohen J. Gram positive sepsis. Mechanisms and differences from Gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13: 397-412.

**19.** Jack A, Skoultz K, Rady A, et al. Tumor necrosis factor and cytokines in sepsis. *Clin Infect Dis* 1998; 657-662.

**20.** Baykal A, Kavuklu B, Iskit AB, et al. An experimental study of the effect of nitric

oxide inhibition on mesenteric blood flow and interleukin-10 levels in lipopolysaccharide. *World J Surg* 2000;24:1116-20.

**21.** Akpınar S, Tekeli E. Septik Şok : Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH (ed). Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı'nda. Ankara : Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, 1992; 567-74.

**22.** Parrat JR, Stoclet JC. Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Springer Verlag, Berlin, 1995; p44.

**23.** Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, et al. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock*, 1999; 12:174.

**24.** Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996;153: 191.

**25.** Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*, 1995; 23: 265.

**26.** Bengston A, Redl H, Schlag G, Hogasen K, et al. AntiTNF treatment of baboons with sepsis reduces TNF-alpha, Il-6, Il-8, but not the degree of complement activation. *Scand J Immunology* 1998; 48: 509-514.

**27.** Baykal A, Iskit AB, Hamaloglu E, et al. Melatonin modulates mesenteric blood flow and TNF alfa concentrations after lipopolysaccharide challenge. *Eur J Surg* 2000;166:722-7.

**28.** Bella mo R, Hallemeesch M, Cobben D et al. Tumor necrosis factor clearances during venovenous hemodiafiltration in the critically ill patients. *Trans Am Soc Artif Organ* 37: M322-M323, 1991.

**29.** Fink MP. Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB,

Giddian-Green RG, Haglund U (eds). CV Mosby, St.Louis, 1989,p101).

**30.** Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13: 299-312.

**31.** Akpınar S, Tekeli E. Septik Şok : Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH (ed). Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı'nda. Ankara : Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, 1992; 567-74.

**32.** Fink MP, Morrissey PE, Stein KL, et al. Systemic and regional hemodynamic effects of cyclo-oxygenase and thromboxane synthetase inhibition in normal and hyperdynamic endotoxemic rabbits. *Circ Shock* 1988;26:41-57.

**33.** Bella mo R, Hallemeesch M, Cobben D et al. Tumor necrosis factor clearances during venovenous hemodiafiltration in the critically ill patients. *Trans Am Soc Artif Organ* 37: M322-M323, 1991.

**34.** Goldfarb S. Proinflammatory cytokines and sepsis. *J Am Soc Nephrol* 5: 228-232, 1994.

**35.** Hoffman J, Hartl W. Hemofiltration in human sepsis: Evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int* 48:1563-1570, 1995.

**36.** Heering P, Morgera S, Schmitz G, et al. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 20: 288-296, 1997).

**37.** Rogiers P. Hemofiltration treatments for sepsis: is it time for controlled studies *Kidney Int* 56; (Suppl 72) : S99-103, 1999.

**38.** Yang S, Chung CS, Ayala A, et al. Differential alterations in cardiovascular responses during the progression of polymicrobial sepsis in the mouse. *Shock* 2002;17:55-60.

**39.** De Vriese A, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 846-853, 1999.

40. Thijs A, Thijs L. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 53 (Suppl 66), S34-S37:1998.
41. Groeneveld ABJ. Pathogenesis of acute renal failure during sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 9; 47-51, 1994.
42. Wardle En. Acute renal failure and multiorgan failure. *Nephron* 66: 380-385, 1.
43. Spain DA, Wilson M, Garrison N, et al. Nitric oxide synthase inhibitors exacerbate sepsis induced renal hypoperfusion. *Surgery* 116:322-331, 1994.
44. Heemskerk AEJ, Huisman E, Van Lambalgen A, et al. Renal function and oxygen consumption during bacteremia and endotoxemia in rats. *Nephrol and Dialysis*.
45. Heinzmann. Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 384-399.
46. Meisser A, Wang J, Dunn M, et al. TNF alpha and lipopolysaccharides induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 55: 22-37.
47. Mariona F, Laszik Z, Nadosy T et al. Production of PAF in patients with sepsis associated acute renal failure. *Nephrol Dia Trans* 1999; 14: 1150-1157.
48. Buspirone Raises Blood Pressure through Activation of Sympathetic Nervous System and by Direct Activation of  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptors after Severe Hemorrhage Patrick Osei-Owusu, and Karie E. Scrogin Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois Received December 18, 2003; accepted February 6, 2004.
49. 5- Hydroxytryptamine receptors in human cardiovascular system, Kaumann et al *Pharmacology & Therapeutics* 111 (2006) 674-706).
50. Sramek J.), Tansman M., Suri A., Hornig-Rohan M., Amsterdam J.D., Stahl S.M. et al.: Efficacy of Buspirone in Generalized Anxiety Disorder with Coexisting Mild Depressive Symptoms, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, jul, 57 (7): 287-291.
51. Buller R: Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase in Anxiety Disorders. *Clin. Neuropharmacol.* 1995 18, Suppl 2, s. 38-44.

- 52.** Ferreri M., Hantouche E.G., Billardon M.: Value of Hydroxyzine in Generalized Anxiety Disorder: Controlled Double Blind Study versus Placebo. *Encephale*, 1994 Nov-Dec; 20 (6): 785-791.
- 53.** Bourin M., Malinge M.: Controlled Comparison of the Effects and Abrupt Discontinuation of Buspirone and Lorezepam, *Prog. Neuropsychopharmacol.-Biol. Psychiatry*, 1995, Jul, 19 (4): 567-575.
- 54.** Glandin V., Smith W.T., Ferguson J.M., DuBoff E.A., Rosenthal M.H., Mee Lee D. Discriminating Placebo and Drug in Generalized Anxiety Disorder Trials: Single vs Multiple Clinical Raters, *Psychopharmacol. Bull.* 1994; 30 (2): 175-178.
- 55.** Activation of 5-Hydroxytryptamine 1A Receptors Suppresses the Cardiovascular Response Evoked From the Dorsomedial Hypothalamic Nucleus Jouji Horiuchi; Sonoe Wakabayashi; Roger A.L. Dampney From the Department of Physiology and Institute for Biomedical Research, The University of Sydney, Australia. Correspondence to Dr R.A.L. Dampney, Department of Physiology, F13, The University of Sydney, NSW 2006.
- 56.** Corman J.M.; Papp L.A.: Chronic Anxiety: Deciding the Length of Treatment, *J. Clin. Psychiatry*, 19-90 Jan; 51, Suppl:11-15.
- 57.** Sramek J.), Tansman M., Suri A., Hornig-Rohan M., Amsterdam J.D., Stahl S.M. et al.: Efficacy of Buspirone in Generalized Anxiety Disorder with Coexisting Mild Depressive Symptoms, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, Jul, 57 (7): 287-291.
- 58.** Schvveizer E., Rickels K.: The long Term Management Of Generalized Anxiety Disorder: issues and Dilemmas. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, Suppl 7: 9-12.
- 59.** Sitsen J.M.A., Moors J.: Mirtazapine, a Novel Antidepressant, in the Treatment of Anxiety Symptoms, *Drug Invest.*, 1994 8(6):339-344.
- 60.** Delle Chiaie R., Pancheri P., Cassachia M., Stratta P., Kotzalidis G.D., Zibellini M: Assessment of the Efficacy of Buspirone in Patients Affected by Generalized Anxiety Disorder, Shifting to Buspirone from Prior Treatment with Eorezepam; a Placebo Controlled Double Blind Study, *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, Feb; 15 (1): 12-19.

- 61.** Uhlenhuth E.H, Baiter M.B., Ban T.A., Yang K: International Study of Expert Judgement on Therapeutic Use of Benzodiazepines and Other Psychotherapeutic Medications: III Clinical Features Affecting Expert Therapeutic Recommendations in Anxiety Disorders, *Psychopharmacol. Bull*, 1995; 31 (2): 289-296.
- 62.** Glandin V., Smith W.T., Ferguson J.M., DuBoff E.A., Rosenthal M.H., Mee Lee D. Discriminating Placebo and Drug in Generalized Anxiety Disorder Trials: Single vs Multiple Clinical Raters, *Psychopharmacol. Bull.* 1994; 30 (2): 175-178.
- 63.** Buspirone Raises Blood Pressure through Activation of Sympathetic Nervous System and by Direct Activation of  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptors after Severe Hemorrhage Patrick Osei-Owusu, and Karie E. Scrogin Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois Received December 18, 2003; accepted February 6, 2004.
- 64.** Sramek J. Tansman M., Suri A., Hornig-Rohan M., Amsterdam J.D., Stahl S.M. et al.: Efficacy of Buspirone in Generalized Anxiety Disorder with Coexisting Mild Depressive Symptoms, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, Jul, 57 (7): 287-291.
- 65.** 5- Hydroxytryptamine receptors in human cardiovascular system, Kaumann et al *Pharmacology&Therapeutics* 111 (2006) 674-706).
- 66.** Buller R: Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase in Anxiety Disorders. *Clin. Neuropharmacol.* 1995 18, Suppl 2, s. 38-44.
- 67.** Ferreri M., Hantouche E.G., Billardon M.: Value of Hydroxyzine in Generalized Anxiety Disorder: Controlled Double Blind Study versus Placebo. *Encephale*, 1994 Nov-Dec: 20 (6): 785-791.
- 68.** Bourin M., Malinge M.: Controlled Comparison of the Effects and Abrupt Discontinuation of Buspirone and Lorezepam, *Prog. Neuropsychopharmacol.-Biol. Psychiatry*, 1995, Jul, 19 (4): 567-575.
- 69.** The 5-Hydroxytryptamine<sub>1A</sub> Receptor Agonist, 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) - tetralin, Increases Cardiac Output and Renal Perfusion in Rats Subjected to Hypovolemic Shock Ruslan Tiniakov, Patrick Osei-Owusu, and Karie E. Scrogin



Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Chicago, Illinois (R.T., K.E.S.); and Department of Cell Biology and Physiology, Washington University, St. Louis, Missouri (P.O.-O.) Received September 19, 2006; accepted November 1, 2006.

**70.** 5- Hydroxytryptamine receptors in human cardiovascular system, Kaumann et al *Pharmacology&Therapeutics* 111 (2006) 674-706.

**71.** The Textbook of Pharmaceutical Medicine, Fourth Edition Scrogin et al.

**72.** Pharmacokinetics and 5HT<sub>1a</sub> receptor occupancy , *Aspet Journal* , December 2008.

**73.** The Serotonin 5-Hydroxytryptophan<sub>1A</sub> Receptor Agonist, (+)8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin, Stimulates Sympathetic-Dependent Increases in Venous Tone during Hypovolemic Shock Ruslan Tiniakov, and Karie E. Scrogin Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Chicago, Illinois Received June 2, 2006; accepted August 1, 2006.

**74.** Villa P, Sartor G, Angelini M, et al. Pattern of cytokines and pharmacomodulation in sepsis induced by cecal ligation and puncture compared with that induced by endotoxin. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:549-53.

**75.** Baker CC, Chaudry IH, Gaines HO, et al. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery* 1983;94:331-5.

**76.** Yang S, Chung CS, Ayala A, et al. Differential alterations in cardiovascular responses during the progression of polymicrobial sepsis in the mouse. *Shock* 2002;17:55-60.

**77.** Septic acute kidney injury: new concepts. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, *May Clin Nephron Exp Nephrol*. 2008;109(4):e95-100. Epub 2008 Sep 18.

**78.** Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R. Department of Intensive Care, Austin and Repatriation Medical Centre, Heidelberg, Victoria 3084, Australia. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Dec;21(12):3389-97. Epub 2006 Sep 23.

- 79.** Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Varnerova V, Karvunidis T, Hes O, Novak I, Radermacher P, Matejovic M. Chvojka J.
- 80.** Role of the arterial baroreflex in 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist-mediated sympathoexcitation following hypotensive hemorrhage Patrick Osei-Owusu and Karie Scrogin Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois Submitted 14 September 2005 ; accepted in final form 24 December.
- 81.** Scrogin KE, Johnson AK, and Brooks VL (2000) Methysergide delays the decompensatory responses to severe hemorrhage by activating 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Am J Physiol* 279: R1776-R1786.
- 82.** Buspirone raises blood pressure through activation of sympathetic nervous system and by direct activation of alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors after severe hemorrhage. Osei-Owusu P, Scrogin KE. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Jun;309(3):1132-40. Epub 2004.
- 83.** The spleen is required for 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist-mediated increases in mean circulatory filling pressure during hemorrhagic shock in the rat. Tiniakov R, Scrogin KE. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Feb 25.
- 84.** Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Austin & Repatriation Medical Centre, Department of Intensive Care, 3084, Heidelberg, Victoria, Australia. *Intensive Care Med*. 2007 Sep;33(9):1614-8. Epub 2007 Jun 16.
- 85.** Acute administration of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT), a selective 5-HT-receptor agonist, causes a biphasic blood pressure response and a bradycardia in the normotensive Sprague-Dawley rat and in the spontaneously hypertensive rat. Gradin K, Pettersson A, Hedner T, Persson B. *J Neural Transm*. 1985;62(3-4):305-19.