



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

SEPSİSLİ RATLARDA DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAMIN İMMÜNİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Feyza YAR

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Çiğdem ÜNAL KANTEKİN

YOZGAT 2017

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

SEPSİSLİ RATLARDA DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAMIN İMMÜNİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Feyza YAR

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr.Çiğdem ÜNAL KANTEKİN

YOZGAT 2017

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-6601-TF/16-53 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez konusunu seçerken istediklerimi göz önünde bulundurup bana yardımcı olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Çiğdem ÜNAL KANTEKİN'e, eğitim hayatımın temellerinde büyük katkısı olan Yrd. Doç. Dr. Eşef BOLAT'a, asistanlık sürecimin son senesinde bilgi ve becerileriyle bana katkı sağlayan Yrd. Doç. Dr. Mehmet YALVAÇ'a, biyokimya ve istatistiksel alanda yardımlarından dolayı Doç. Dr. Yeşim GÖÇMEN'e,

Bu zorlu süreçte beraber yürüdüğümüz ekip arkadaşlarım Dr. Akif, Dr. İbrahim, Dr. Gökhan ve Dr. Zeynep'e,

Tez aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Uğur ve Dr. Muhammed'e, Çalışma ortamımdaki neşe ve huzura katkı sağlayan anestezi tekniker ve teknisyen, hemşire ve personel bütün arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu süreçte benden maddi, manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli anneciğim, babacığım, Pervin ablam ve kardeşlerime,

Sevgisiyle varlığını her daim hissettiren biricik eşim Yahya'ya teşekkür ederim.

Dr. Feyza YAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SEPSİSİN TANIMI	2
2.2. PATOGENEZ	7
2.3. FİZYOPATOLOJİ VE KOAGÜLASYON KASKADI.....	10
2.4. KARŞI İNFLAMATUVAR YANIT	11
2.5. SEPSİS KLİNİĞİ	12
2.6. KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ	14
2.6.1. Sıvılar.....	14
2.6.2. Antimikrobiyaller.....	16
2.6.3. Diğer Destek Tedaviler.....	18
2.6.3.1. Hemodinamik Destek	18
2.6.3.2. Kortikosteroidler	18
2.6.3.3. İnsülin.....	19
2.6.3.4. Aktif C protein.....	19
2.7. İMMÜNİTE VE SİTOKİNLER	19
2.7.1. Sitokinler	19
2.7.2. TNF Alfa	20
2.7.3. IL-1	21
2.7.4. IL-6.....	21
2.8. DEKSMEDETOMİDİN	22
2.8.1. Farmakokinetik.....	23

2.8.2.	Farmakodinami	23
2.8.3.	Kardiyovasküler Sistem Etkileri	24
2.8.4.	Solunum Sistemi Etkileri	24
2.8.5.	Santral Sinir Sistem Etkileri	25
2.8.6.	Diğer Etkiler	26
2.8.7.	Kullanım Endikasyonları.....	26
2.9.	MİDAZOLAM.....	27
2.9.1.	Santral Sisteme Etkileri	28
2.9.2.	Solunum Sistemine Etkileri	28
2.9.3.	Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	28
2.9.4.	Diğer Etkileri.....	28
2.9.5.	Kullanım Şekli ve Doz	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.	BİYOKİMYASAL ANALİZLER	30
3.2.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIŞMA.....	41
6.	SONUÇLAR.....	49
7.	ÖZET.....	50
8.	SUMMARY.....	51
9.	KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

ACCP	: American College of Phydicians
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
APC	: Active protein C
CARS	: Compensatory antiinflammatory response syndrome
COX-2	: Siklooksijenoz-2
DIC	: Dissemine intromosküler koagülasyon
E.Coli	: Ecshari coli
EPCR	: Endotel protein C resertörü
Hb	: Hemoglobin
HMGβ1	: High mobility group β 1
IL1	: İnterlökin 1
IL6	: İnterlökin 6
IL8	: İnterlökin 8
İnos	: İndüklenebilir nitrik oksit sentez
KC	: Karaciğer
kDa	: Kilodalton
LBP	: LPS bağlayıcı protein
LC	: Locus srekus
Lg	: İmmünglobin
LPS	: Lipopolisakkaridler
MAC	: Minimum alveolar concentration
Min	: Minimum
mmHg	: Milimetre Civa
mRNA	: Monoküler Ribonükleikasit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NaCl	: Sodyumklorür
NFKβ	: Nükleer faktör kappo β
NK	: Natuel kiler
OAB	: Ortalama artial basınç
PAMPS	: Pathogen-Associated malcculer patterns

PaO2	: Parsiyel oksijen basıncı
Ph	: Power of hydrogen
ra	: Reseptör Antagonisti
SCCM	: Society of critical care medicine
SD	: Serbestlik Derecesi
SIRS	: Systemic inflommatory respanse syndrome
SOFA	: Sıralı organ yetezliği
SSS	: Santral sinir sistemi
TLR	: Toll like reseptörler
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TSST-1	: Toksik şok sendrom toksini-1
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
QSOFA	: Hızlı sıralı organ yetmezliği

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	SIRS kriterleri	2
Tablo 2.	Sepsis 1, Sepsis 2 ve Sepsis 3 tanımlamaları	3
Tablo 3.	Sofa parametreleri	6
Tablo 4.	Serum IL-1 β değerleri	32
Tablo 5.	KC IL-1 β değerleri	33
Tablo 6.	Böbrek IL-1 β	34
Tablo 7.	Serum TNF- α	35
Tablo 8.	KC TNF- α	36
Tablo 9.	Böbrek TNF- α	37
Tablo 10.	Serum IL-6	38
Tablo 11.	KC IL-6	39
Tablo 12.	Böbrek IL-6	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sepsis algoritması	5
Şekil 2. Koagülasyon kaskadı.....	10
Şekil 3. Sepsiste hasta yönetimi.....	14
Şekil 4. Sepsiste sıvı tedavisi	15
Şekil 5. Sepsis ampirik tedavisi	16
Şekil 6. Deskmedetomidin formülü	22
Şekil 7. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin etki mekanizması.....	25
Şekil 8. Midazolam formülü	27



GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik 1. Serum IL-1 β değerleri.....	32
Grafik 2. KC IL-1 β değerleri	33
Grafik 3. Böbrek IL-1 β	34
Grafik 4. Serum TNF- α	35
Grafik 5. KC TNF- α	36
Grafik 6. Böbrek TNF- α	37
Grafik 7. Serum IL-6.....	38
Grafik 8. KC IL-6	39
Grafik 9. Böbrek IL-6	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis yıllarca tıp dünyasının tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunlarından biri olmuştur. Sepsis ve septik şok acil tedavi edilmesi gereken, günümüzde hala önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye sahip klinik bir tablodur; mortalite oranı ortalama olarak %40'ın üzerindedir. Sepsis; enfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamaktadır. Hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur ve Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) ölümlerin en önemli nedenidir. Hızlı, uygun ve yoğun bir tedavi yaklaşımı mortaliteyi azaltabilecek en önemli unsurdur. Sepsis, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık yılda 500.000 olgu olarak bildirilen ve ortalama mortalitesi %10-90 bulunan bir enfeksiyondur. Mortalite altta yatan hastalık, enfeksiyon etkeni, enfeksiyona yanıt yeteneği, uygun antimikrobiyal tedavi ve septik şok gelişim süreciyle ilgilidir. Ülkemizde sepsis olgularının sayısı konusunda yeterli bir bilgi yoktur. Hem çok farklı klinik tablolara yol açması hem de bildirim zorunlu olmaması nedeniyle belirlenenden daha sık bir enfeksiyon olduğu söylenebilir (1).

Çalışmamız rastgele gruplara ayrılmış sepsisli sıçanlarda anestezi etkileri olan midazolam ve deksmedetomidinin immünite üzerine etkilerini görmeyi amaçlamaktadır. ÇLD yöntemi ile sepsis oluşturulan sıçanlarda sepsis değerlendirmesi için serumda ve dokuda TNF- α , IL-1, IL-6 parametrelerini değerlendirdik. Deksmetomidin ve midazolamın sepsis tedavisinde immünite üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİSİN TANIMI

Sepsis Yunan dilinde çürüme anlamına gelen Sipsi kelimesinden türetilmiştir. Yara yerinde çürüme ile başlayan bu olayın kana karışması ile sepsis tablosunun oluştuğu kabul görülürdü. Daha sonra yapılan çalışmalarda bakteri enfeksiyonuna sekonder olduğu gösterilmiş olsa da olayda sitokinlerin ve mediatörlerin rolü de gösterilmiştir. Yine de bütün bunlar sepsisin fizyopatolojisini tam aydınlatmakta yeterli olamamıştır (1).

Sepsis ile ilgili standartları oluşturmak adına 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) biraraya gelmişlerdir (2). Sepsis fizyopatolojisini daha iyi anlamak ve tedavisinde gelişim sağlayabilmek adına kararlar alınan toplantının ardından 1992 yılında tekrarı yapılmıştır. İlk defa bu toplantıda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) terimi kullanılmıştır. Vücudun bağışıklık sisteminin tetiklenmesi olarak tanımlanan SIRS'in lokalize veya yaygın enfeksiyon, travma, yanık veya akut pankreatit gibi hastalıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (2).

SIRS tanısı koyabilmek için Tablo 1'deki parametrelerden birden fazlasının olması yeterlidir (2).

Tablo 1. SIRS kriterleri

1. Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
2. Kalp hızı $>90/\text{dakika}$
3. Solunum hızı $>20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
4. Beyaz küre sayımı $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$

Sepsis, infeksiyonla birlikte SIRS kriterlerinden ikisinin var olması olarak tanımlanmıştır.

Ağır sepsis, sepsise eşlik eden organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon olarak tanımlanmıştır.

Septik şok ise uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun düzeltilememesi olarak tanımlanır.

2016 yılında ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen toplantıda tanımlamalar tekrar gözden geçirilmiştir ve sepsis 3 tanımlanmıştır. Sepsis, enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Septik şok ise, laktat seviyelerinin, hipovolemi olmaksızın 2 mmol L'nin üzerinde olması ve ortalama arteriyel basıncını 65 mmHg'nin üzerinde tutmak için vasopressör tedavi başlatılması olarak güncellenmiştir (3).

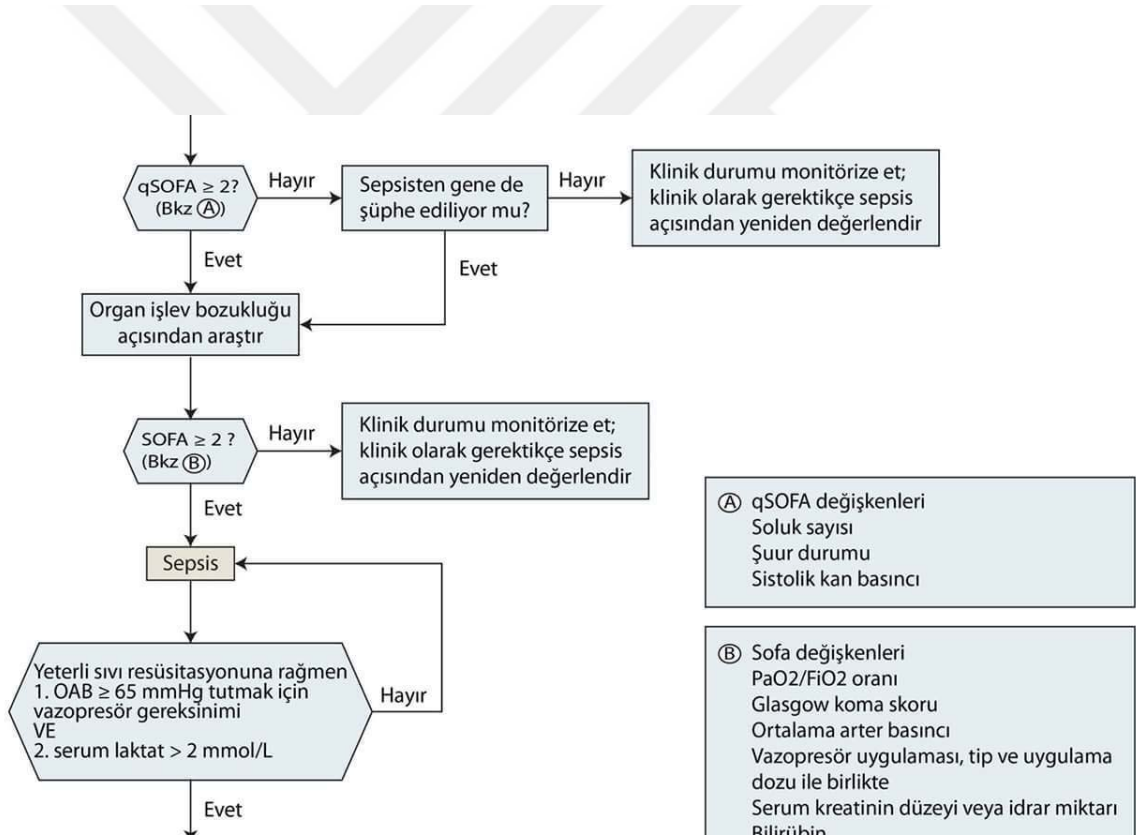
Tablo 2. Sepsis 1, Sepsis 2 ve Sepsis 3 tanımlamaları

Daha eski tanımlar	Yeni tanım: Sepsis 3		
Sepsis 1	Sepsis 2	Tanım	Klinik Kriterler
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) = çeşitli şiddetli klinik hakaretlere karşı sistemik inflamatuvar cevap. 1. Sıcaklık > 38 ° C veya <36 ° C; 2. Kalp hızı > dakikada 90 vuruş; 3. Solunum hızı > dakikada 20 nefes veya PaCO ₂ <32 mmHg; ve 4. Beyaz kan hücresi sayısı > 12,000 / cu mm, <4,000 / cu mm veya >% 10 olgunlaşmamış (bant) formlar.	Sepsis için tanı kriterleri Enfeksiyon Belgelenmiş veya şüphelenilen ve aşağıdakilerden bazıları: Genel parametreler Ateş (çekirdek sıcaklığı) > 38.3 ° C) Hipotermi (çekirdek sıcaklığı <36 ° C Kalp atım hızı > 90 bpm veya yaşın normal değerinin > 2 SD üzerinde Taşiyen: > 30 bpm Değiştirilen zihinsel durum Önemli ödem veya pozitif sıvı dengesi (> 24 saat boyunca > 20 mL kg ⁻¹) Diabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glikozu > 110 mg dL ⁻¹)	Sepsis qSOFA (hızlı Sıralı Organ Failure Assessment) skorlaması için tarama Buna göre, qSOFA skorunda 2 veya daha fazla bir artış sepsis ve organ işlev bozukluğu şüphesi yaratmalıdır.	qSOFA 1. Zihinsel durum değiştirildi (GCS skoru <15) 2. Sistolik kan basıncı <100 mmHg 3. Solunum hızı > 22 / dk Bu 3 kriterden 2 / 3'ü pozitifse, qSOFA pozitif olur!

Daha eski tanımlar		Yeni tanım: Sepsis 3	
Sepsis 1	Sepsis 2	Tanım	Klinik Kriterler
	¹ veya 7.7 mM L ⁻¹)		
Sepsis = Enfeksiyona karşı sistemik yanıt, enfeksiyon sonucunda iki veya daha fazla SIRS kriteriyle kendini gösterir	Inflamasyon parametreleri Lökositoz (beyaz kan hücresi sayısı > 12,000 / μ L) Lökopeni (beyaz küre sayısı < 4,000 / μ L)	Sepsis, hayatı tehdit eden bir organ işlev bozukluğudur ve düzensiz bir konakçının enfeksiyona yanıt vermesidir	Şüpheli veya belgelenmiş enfeksiyon ve ≥ 2 SOFA puanının akut bir şekilde artması
Şiddetli sepsis = organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis. Hipoperfüzyon ve perfüzyon anormallikleri arasında laktik asidoz, oligüri veya zihinsel durumda akut bir değişiklik olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.	Hemodinamik parametreler Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, ortalama arter basıncı < 70 veya yetişkinlerde > 40 mmHg veya yaşın 2SD'nin altında normalin altında) Karma venöz oksijen doymu > % 70 Kardiyak indeks > 3.5 l dak ⁻¹ m ⁻²		
Septik şok = yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ile sepsisle indüklenen, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere laktik asidoz, oligüri veya zihinsel durumda akut bir değişiklik içerebilen perfüzyon anormalliklerinin varlığı. İnotropik veya vazopressör ajan alan hastalar, perfüzyon anormallikleri ölçüldüğünde hipotansif olmayabilir.	Organ bozukluğu parametreleri Arteriyel hipoksemi (PEP ₂ / FiO ₂ < 300) Akut oligüri (idrar çıkışı < 0.5 ml kg ⁻¹ h ⁻¹ ya da 45 mM L ⁻¹ en az 2 saat boyunca) Kreatinin artışı ≥ 0.5 mg dl ⁻¹ Pıhtılaşma anormallikleri (uluslararası normalize oranı > 1.5 ya da aktive edilmiş kısmi tromboplastin süresi > 60 s) tıkanması (yok bağırsak sesleri) Trombositopeni	Septik şok, altta yatan dolaşımdaki ve hücresel / metabolik anormalliklerin mortaliteyi önemli derecede artırabilecek kadar derin olduğu sepsisin bir alt kümesidir.	Sepsis ve vazopressör tedavisi yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ≥ 65 mmHg ve laktat > 2 mmol L ⁻¹ (18 mg dL ⁻¹) yükseltmek zorundaydı

Daha eski tanımlar	Yeni tanım: Sepsis 3		
Sepsis 1	Sepsis 2	Tanım	Klinik Kriterler

(trombosit sayımı
<100.000 / uL)
Hiperbilirubinemi
(plazma toplam bilirubin>
4 mg dl⁻¹ veya 70 mmol
L⁻¹)
**doku perfüzyonunun
parametreleri**
Hiperlaktatemi (> 3 mmol
L⁻¹)
Azalmış kılcal dolum
veya lekelenme



Şekil 1. Sepsis algoritması

Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) puanlama sisteminde organ bozukluğu iki veya daha fazla bir artış olarak tanımlanmıştır ve bunun hastane mortalitesinde% 10'dan fazla bir artışa neden olduğu belirtilmiştir.

Tablo 3. Sofa parametreleri

SOFA puanı	1	2	3	4
Solunum			----- solunum desteği ile -----	
PaO ₂ / FiO ₂ (mm Hg)	<400	<300	<200	<100
pıhtılaşma				
Trombositler × 10 ³ / mm ³	<150	<100	<50	<20
Karaciğer				
Bilirubin (mg dL ⁻¹)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12.0
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	HARİTA <70	Dopamin ≤5 veya dobutamin (herhangi)	Dopamin> 5 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin> 15 veya norepinefrin> 0.1
Merkezi sinir sistemi				
Glasgow Koma Puan	13-14	10-12	6-9	<6
böbrek				
Kreatinin (mg dL ⁻¹) veya idrar çıkışı (mL)	1,2-1,9	2,0-3,4	3.5-4.9 veya <500	> 5.0 veya <200

Acil servislerde veya yoğun bakım ünitesi dışında hasta yatışının yapıldığı servislerde sepsisi hızlı ve kabaca tanımlamak amacıyla QSOFA tanımı yapılmıştır.

QSOFA, yoğun bakıma kabulü hızlandırmak ve izleme sıklığını artırmak için YBÜ dışındaki sepsisle ilişkili organ işlev bozukluğunun gözden geçirilmesi ve acil serviste erken tedaviyi başlatmak için geliştirilmiştir. Bu puanlama sisteminin diğer sistemlere göre daha başarılı ve kolay uygulanabilir olduğu tespit edilmiştir. QSOFA skorunda iki veya daha fazla artış, hastane mortalitesinde 3 ila 14 kat artışa karşılık gelmektedir. Buna göre, QSOFA skorunda iki veya daha fazla artış sepsis şüphesi yaratmalı ve organ işlev bozukluğu düşündürmelidir. QSOFA skoru sepsis için tanısal bir kriter değildir ve sepsisin yeni tanımının bir parçası değildir. Daha ziyade, enfeksiyon şüphesi olan hastalarda bozulma riskinde artış olduğuna dair bir uyarı olarak görülebilir (4).

Sepsis ve septik şok mortalite ve morbiditesi yüksek olması nedeniyle acil tedavi edilmesi gereken klinik bir tablodur; mortalite oranı ortalama olarak %40'ın üzerindedir (5).

Sepsisin yıllık insidansı 27.000.000 -31.000.000 yetişkin,6.000.000 yenidoğan-çocuk vakası,100.000 maternal sepsis ve yıllık insidans artışı ise % 8-13 olarak bildirilmiştir (6,7). Sepsis kaynaklı hastane mortalite oranı %20-60 olarak belirtilmiştir. Bu oranın ilk saat içinde tedavi başlanırsa %20, 6. saatten sonra tedavi başlanırsa %70 olduğu vurgulanmıştır (8,9,10).

2.2. PATOGENEZ

Septik süreci başlatan etkenlerin bilinmesi, sepsis fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Vücudun doğal immünitesi tarafından tanınan bakteri ürünlerine, patojen-bağımlı moleküler yapılar [Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)] denir (11). Lipopolisakkaridler (LPS) ya da diğer adıyla endotoksinler patojen-bağımlı moleküler yapılar içerisinde en önemlisidir. LPS gram negatif bakteri hücre duvarında bulunur ve septik sürecin başlamasında ve ilerlemesinde etkin rol oynar. LPS üç farklı yapıdan oluşur (12). Dış yüzeyinde O-polisakkarid zinciri bulunur ve her bakteri türü için spesifik özellikler taşır. O-polisakkarid tek başına inflamatuvar bir reaksiyon oluşturamaz. Ancak inflamasyona karşı koruyucu özelliklere sahip immünglobulin (Ig) M sentezine neden olur. LPS'nin orta kısmında hegzoz ve heptoz şekerler vardır. LPS'nin iç yüzeyinde ise Lipid A kısmı bulunur. Lipid A kısmı LPS'nin bakteri

duvarına yapışmasında önemli bir rol oynar. Gram-pozitif bakterilerde endotoksin yoktur, ancak LPS benzeri etki oluşturan peptidoglikan ve lipoteikoik asit içerir. Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma bu iki moleküler yapı üzerinden olur. İnflamasyonu artırıcı (proinflamatuvar) özellik gösterir. Ancak her ne kadar LPS'ye benzer etki gösterebilir de LPS'ye göre etkinlikleri çok daha azdır (13).

Sepsis fiyopatolojisinde peptidoglikan ve lipoteikoik asidin etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Deneysel araştırma modellerinde dolaşımda tespit edilebilmelerine karşın, klinik çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir (14). Ancak bazı gram-pozitif bakteri ekzotoksinlerinin septik şoka neden oldukları bilinmektedir. En iyi bilinen örnekleri toksik şok sendromuna neden olan *Staphylococcus aureus*'un ekzotoksini ve *Streptococcus pyogenes*'in pirojenik ekzotoksini. Yüksek mortaliteye neden olan bu ekzotoksinler herhangi bir ön uyarı olmadan ortaya çıkar (15).

Gram-pozitif bakterilerin süperantijenik toksinlerinin LPS'ye olan aşırı duyarlılığı artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Stafilokoksik bir toksin olan TSST-1'in (toksik şok sendromu toksini-1) tavşanlarda LPS aşırı duyarlılığını yaklaşık 50.000 kat artırdığı gösterilmiştir (16). Öte yandan, LPS'nin TSST-1 ile eş zamanlı enjeksiyonu, her birinin tek başına enjeksiyonundan daha fazla oranda tümör nekroz faktörü (TNF) salınımına neden olmaktadır. Bu nedenle herhangi bir hastada inflamasyonun gram-pozitif bakteriler nedeniyle ortaya çıktığı iddia edilse de LPS'lerin olası etkileri gözardı edilmemelidir.

LPS, LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptör olmadan septik süreci başlatamaz (17). CD14 hem hücre membranında hem de (mCD14) dolaşımda görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinin LPS ile uyarılması sCD14'ün aracılığı ile olur. Sağlıklı bireylerin de serumunda bulunan sCD14'ün sepsiste düzeyleri belirgin olarak artar (18). CD14'e karşı deneysel modellerde geliştirilen antikörlerin septik şok mortalitesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (19).

CD14'ün keşfi ile konakçının LPS'ye olan yanıtı daha iyi anlaşılmiş olsa da mCD14'ün için aynı şeyi söylemek mümkün değildir. Dolayısıyla hücre içine bir uzanımı olmayan mCD14'ün LPS-LBP kompleksi tarafından nasıl aktive olduğu bilinmemektedir. Kısa zamanda "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfi ile bu belirsizlik

ortadan kalkmıştır (20,21). Bu reseptörler bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı tanımlanmıştır. TLR-2 gram-pozitif hücre duvar yapılarını tanıırken TLR-4, esas olarak LPS reseptörüdür (22). TLR'ler mikrobiyolojik ajanlara spesifik değildir. Birden çok hatta farklı türdeki mikroorganizmalara karşı da reseptör görevini görür. İnflamasyona verilen yanıtların farklılığı bu TLR'lerin çeşitliliği ile açıklanabilir.

Mikroorganizmanın konağa girmesinden sonra doğal immün sistemde humoral ve hücrel immüniteyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada klasik proinflamatuvar sitokinler (interlökin IL-1, IL-6 ve TNF gibi) mononükleer hücreler tarafından salınır. İnflamatuvar sitokinlerin prototipini TNF ve IL-1 oluşturur ve LPS'ye bağlı septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir. LPS ortaya çıktıktan yaklaşık 30 dakika sonra pro-inflamatuvar sitokinler salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, lipid mediatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur. Anti-TNF veya anti-IL-1 ajanların kullanımının sepsiste mortaliteyi azalttığına yönelik yeterince klinik çalışma yoktur. Genellikle hastalar septik sürecin ileri safhalarında gelmekte veya sepsis tanısı geç konulduğu için tedavide geç kalınmaktadır. Bu yüzden erken dönemde aktive olan bu sitokinlerin blokajı herhangi bir yarar sağlamamaktadır. Makrofajlar tarafından üretilen "High Mobility Group B1 (HMGB1)", sitokin benzeri bir yapıdır ve sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkar. Bu yapının bloke edilmesi ile septik şoklu deneklerde mortalitede azalma gösterilebilmiştir (23).

Koagülasyonun tetiklenmesinde özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin önemi büyüktür. Anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenler. Antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi antikoagülanların azalması da sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenlerdir. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamaları yanında antiinflamatuvar özellikleri ile de dikkati çeker. Trombomodulin ile trombinin ortak bir kompleks oluşturması sonucu aktive olan protein C (PC) bahsedilen doğal antikoagülanlar içinde en önemlisidir. Aktive protein C (APC) endotel protein C reseptöründen (EPCR) ayrılır ve protein S'ye (PS) bağlanır. APC-PS kompleksi faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek koagülasyon kaskadını bloke eder. Septik hastalarda APC, endotel kaynaklı trombomodulin ve EPCR düzeyleri düşüktür. Bu nedenle sepsis tedavisinde APC replasmanının etkili olabileceği düşünülebilir (25).

2.4. KARŞI İNFLAMATUVAR YANIT

Zıt etki gösteren molekül, mediatör ve anti-inflamatuvar sitokinlerle sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır. TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri kontrinflamatuvar sitokinlere örnek olarak verilebilir. Bu antiinflamatuvar sitokinlerin prototipi IL-10 dur. Antiinflamatuvar yanıtın dışında ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış (kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma), endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, prostanoidler ve trombosit aktive edici faktörün salınımı da meydana gelir.

Septik şokta her ne kadar pro-inflamatuvar yanıt sorumlu gösterilsede anti-inflamatuvar yanıtın da bu tablonun patogenezinde rolü büyüktür. Pro-inflamatuvar yanıtın başlangıcını kompansatuvar anti-inflamatuvar yanıt (CARS=Compensatory Antinflammatory Response Syndrome) izler. Sepsise bağlı ölümden rol oynayan CARS'ın sitokin reseptör antagonistleri ve eriyebilir sitokin reseptörleri gibi inflamatuvar mediyatörlerin etkilerini nötralize etme özelliği vardır. Böylece inflamatuvar yanıtı zayıflatır. CARS'ın başlaması ile konakta baskın durumda bulunan pro-inflamatuvar yanıtta antiinflamatuvar yanıtta doğru bir kayma görülür. IL-4, IL-1 ve TNF-alfa'nın eriyebilir inhibitörleri ve prostaglandin E2 antiinflamatuvar sitokinlere diğer örneklerdir. CARS'ın bir diğer yüzü de lenfosit apoptozisidir. Septik

hastalarda lenfosit apopitozisi bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedenidir. Ancak yoğun bakımdaki septik olmayan hastalarda da ilginç olarak lenfosit apopitozisinde benzer artış görülür (26). Septik hastalarda genellikle B ve CD4 lenfosit subgruplarında azalmayla birlikte lenfopeni görülür. Proinflamatuvar yanıt dengelemeye yönelik ortaya çıkan aşırı karşı yanıt, septik hastaların önemli bir kısmında görülen T hücre yanıtında azalma ve anerjiden sorumludur. Bu durum aynı zamanda daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetmezliğinin gelişimine de neden olabilir.

CARS güçlü bir anti-inflamatuvar yanıt oluşturur. Buna ilave olarak sepsiste uygulanan anti-inflamatuvar tedaviler immünsüpresyonu daha da derinleştirir (27).

2.5. SEPSİS KLİNİĞİ

Sepsisteki hastalarda tipik belirti ve bulgular:

- a- Ateş,
- b- Titreme,
- c- Hiperventilasyon,
- d- Hipotermi,
- e- Cilt lezyonları,
- f- Mental durumda akut değişiklik.

Bunlar yalnızca bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir. Ancak bu bulgularla karşılaşıncı sepsis yönünden uyanık olmak gerekir.

Tanıya götüren ilk bulgular hipotansiyon, hipoksi, asidoz, kanama ve sarılık gibi komplikasyonlar olabilir. İlk klinik bulguların mental durumda değişiklik ve hiperventilasyon olduğu yapılan izlemler sonucunda anlaşılmıştır. Metabolik değişiklik olarak sepsiste ilk ortaya çıkan ise respiratuar alkalozdur(28).

Kardiyovasküler sistemde yetmezlik miyokard depresyonu, taşikardi ve hipotansiyon gibi bulgularla kendini gösterir. Hipotansiyon (OAB < 65 mm Hg) doku hipoperfüzyonunun en önemli göstergesidir. Ancak hipotansiyonun görülmemesi hipoperfüzyon olasılığını ekarte ettirmez.

Respiratuvar sistem disfonksiyonları akut akciğer hasarı ve/veya akut respiratuvar distres sendromu sonucu akut solunum yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilir.

Renal yetmezlik tipik olarak oligürük ile başlar ve akut böbrek yetmezliğine dönüşebilir.

Santral sinir sisteminde hafif mental değişiklikten komaya kadar ilerleyebilen bir ensefalopati şeklinde ortaya çıkar. Ancak santral sinir sisteminde görülen bu tablo mortalite üzerine belirleyici değildir.

Karaciğerde safra kanallüküllerinin işlev bozukluğu sonucu hiperbilirubinemi ve ileri safhasında kolestazis ortaya çıkabilir. Karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme görülebilir; çok yükseldiği durumlarda iskemik hepatit akla gelmelidir.

Endokrin sistemdeki etkileri net değildir. Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi görülebilir. Endojen katekolaminler hem insülin salınımını inhibe eder hem de glukoneogenez artar; bu da glisemik kontrolde yetersizlikle sonuçlanır.

Hematolojik bulgular, trombositlerin parçalanması neticesinde tüketim koagülopatisidir. Ciddi sepsisli hastaların hepsinde koagülasyon bozukluğu görülür. Bu yüzden hematolojik değişiklikler organ yetmezliği ve ölüm üzerine etkilidir. DIC gelişmesi yüksek mortaliteye işaret eder (29-30).

Septik şok, dolaşımın yetersizliği sonucu hipoperfüzyona bağlı hücresel işlev bozukluğu ve akut organ yetmezliği olarak tanımlanır. Acil olarak doku perfüzyonu düzeltilmezse hücresel işlev bozukluğu ve organ yetmezliği daha da derinleşip geri dönüşümsüz olabilir. Doku perfüzyonunun yetersizliği kardiyak debinin düşüklüğü ile ilişkilidir. Bu yüzden septik şok miyokardiyal depresyondan dolayı bir tür kardiyojenik şokken şiddetli kapiller kaçaktan dolayı da hipovolemik şoktur. Aynı zamanda normal kardiyak debiye rağmen devam eden doku hipoperfüzyonundan ötürü de distrübütif şoktur. Sepsisin erken döneminde kardiyak outputun arttığı hiperdinamik faz görülür. Periferik damar direnci azalır ve arteriyel kan basıncında düşme olur. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır, perfüzyon çok fazla bozulmaz. Hipoperfüzyonun düzeltilmemesi halinde septik şokun ilerlemesi kaçınılmaz olup multiple organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanır (31).

2.6. KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Sepsisteki hastanın kliniği çok değişkendir ve mutlaka çok iyi bir takip gerektirir. Tedavide gelişen komplikasyonlara göre uygun tedaviler verilmelidir. Sepsis servis ortamında iyi bir takiple de tedavi edilebilirse de özellikle hipotansiyon sıvı ve semptomimetik ajanlarla tedavi edilemiyorsa ve /veya oksijenasyon bozulmuş ise ($PaO_2 < 60$ mmHg) mutlaka YBÜ'nde izlenmesi sağlanmalıdır (32).

Sepsis tedavisi başlıca dört başlık altında incelenebilir:

1. Hızla hastayı stabil duruma getirmek
2. Hızla kandaki mikroorganizmaları temizlemek (antibiyoterapi)
3. Enfeksiyon odağını ortadan kaldırmak
4. Destek tedavisi

Sepsis/septik şoklu hasta yönetimi

Şiddetli sepsis resüsitasyon tedavisi İlk seri yaklaşım (ilk 6 saat)	Şiddetli Sepsis yönetim tedavisi İkinci seri yaklaşım (24 saat)
<ul style="list-style-type: none">■ Solunum yolunun stabilizasyonu■ Perfüzyonun değerlendirilmesi■ Amaca yönelik sıvı tedavisi■ Gerekirse vazoaaktif ajanlar■ Santral venöz kateter ve ihtiyaç var ise arteriyel kanül■ Kültür alınmalı■ Erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavi■ Kaynak kontrolü	<ul style="list-style-type: none">■ Uygun görülürse kortikosteroid■ Aktive protein C ihtiyacını değerlendir■ Hiperglisemi için insülin■ Anemi için kan ürünleri■ Akciğer koruyucu ventilasyon■ Nutrisyonu değerlendiriniz■ Profilaksi<ul style="list-style-type: none">■ Tromboemboliden korunma■ GİS kanamadan korunma

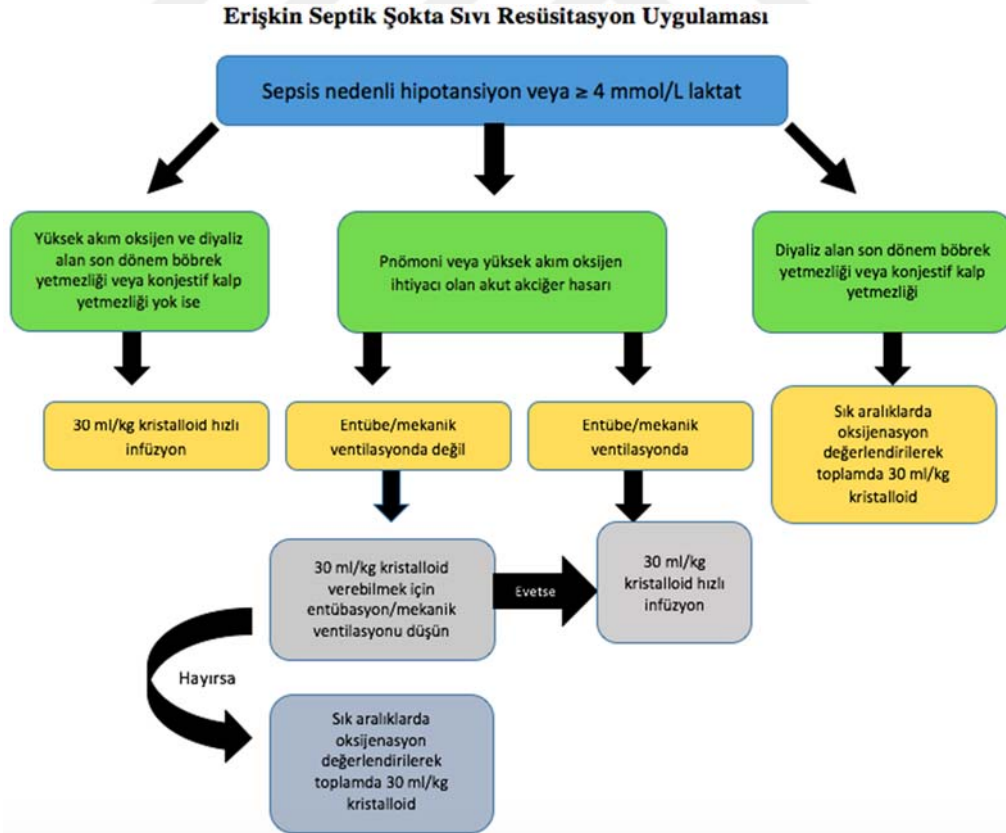
Şekil 3. Sepsiste hasta yönetimi

2.6.1. Sıvılar

Sıvı resüsitasyonu (antimikrobiyaller ve vazopressörler ile birlikte) sepsis tedavisinde çok önemli bir unsur olmasına rağmen kullanılacak sıvının seçimi ve ne kadar verileceği hala tartışmalıdır. Sıvı replasmanı ve hemodinamik değişiklikleri

izleyebilmek için santral kateterizasyon ile basınç izlenmesi gerekir. Santral venöz basınç 10-15 cm H₂O ve pulmoner kapiller "wedge" basıncı 14-18 mmHg basıncında tutulmaya çalışılır. SSC 2016 kılavuzlarında sıvı tedavisi için yeniden düzenleme yapılmıştır. Bu klavuzada ilk 3 saat içinde 30 mL / kg intravenöz kristaloid verilmesi önerilmiştir. Kolloidlerle karşılaştırıldığında kristaloidlerin daha olumlu sonuçlarının olduğu bildirilmiştir (33).

Bununla birlikte, artık pozitif bir sıvı dengesinin, septik şok hastalarında bağımsız bir mortalite faktörü olduğu saptanmıştır. Pozitif sıvı dengesinin solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği ve organ hipoperfüzyonunu derinleştirdiği tespit edilmiştir. Anemisi olanlara taze kan ya da eritrosit süspansiyonu verilebilir, bu hastalarda ortak görüş bulunmamakla beraber Hb 9-10 g/dl seviyelerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Uygun sıvı tedavisine rağmen ya da pulmoner kapiller basıncı 14-18 mmHg olduğu halde hipotansiyon düzelmeyorsa vazoaaktif ilaçlar kullanılmalıdır (34,35).



Şekil 4. Sepsiste sıvı tedavisi

2.6.2. Antimikrobiyaller

Yapılan birçok çalışmanın sonucunda sepsis etiolojisinden sorumlu mikrobiyallerin başında gram pozitif bakteriler (%52.1) gelmektedir. İkinci sıklıkta gram negatif bakteriler (%37.6) ve sırasıyla polimikrobiyal etkenler (%4.7), funguslar (%4.6) ve anaeroplara (%1.0) izlendiği görülmüştür. Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite %30- 70 arasında değişmektedir (36).

Sepsis belirti ve bulguları ortaya çıktıktan sonra ilk altı saat prognoz açısından son derece önemlidir. Gram-negatif bakterilerle gelişen sepsiste altta yatan hastalık ne olursa olsun uygun antibiyotik tedavisi ile şok insidansının yarı yarıya azaldığı bilinmektedir (37). Sürveyans Sepsis Kampanyası (SSC) 2016 yönergeleri, antibiyotik dozlarının farmakokinetik / farmakodinamik ilkelere göre optimize edilmesini önermektedir (38).

Sepsiste ampirik antimikrobiyal tedavi

Enfeksiyon kaynağı	Etken mikroorganizmalar	Antimikrobiyal tedavi
Enfeksiyon odağı bilinmiyor	GN basiller, S.aureus, Streptokok, diğer	İmipenem ya da Meropenem ya da Doripenem ya da Ertapenem + Vankomisin
Pnömoni	S.pneumoniae, MRSA, GNB, Legionella	Seftriakson + Levofloksasin/Moksifloksasin + Vankomisin
Kolanjit	GNB, Enterokok	Ampisilin+Sulbak ya da Pip+tazosin

Şekil 5. Sepsis ampirik tedavisi

Ampirik tedavide amaç rastgele ilaç vermek değildir. Olası etkene yönelik tedavi planlanmalıdır. Enfeksiyonun yeri ve kaynağının belirlenmesi hem etken

mikroorganizma(lar) hem de seçilecek antibiyotiğin etkinliği yönünden önemlidir. Örneğin; uzun süreli üretral kateter varlığında gram negatif enterik basiller akla gelmelidir. Kalıcı santral venöz kateteri olan bir hastada ise ilk planda Staphylococcus aureus veya koagülaz negatif stafilokoklar düşünülmelidir. Öte yandan, batın cerrahisi sonrası sepsis belirti ve bulguları saptanan hastada antibiyotik tedavisi hem gram negatif enterik basilleri hem de anaeroplara kapsmalıdır. Uzun süredir hastanede kalan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen sepsis belirti ve bulguları olan hastalarda Candida cinsi mantarlar hatırlanmalıdır. Olası etkeni belirlemek yeterli değildir. Bu etkenlerin ilaç duyarlılıklarının da belirlenmesi ona yönelik tedavi verilmesi gerekmektedir. Metisiline dirençli stafilokokal sepsislerde ilk seçilecek antibiyotik glikopeptid bir antibiyotik (vankomisin veya teikoplanin) olmalıdır.

İmmünsüpresif konak sepsis gelişme riski açısından çok özel bir grubu oluşturur. Periferik kanda polimorfonükleer lökositler (PMNL)'in ve bant nötrofillerin mutlak değerinin 500/mm³'ün altına düşmesiyle olarak adlandırılan nötropeni, kanser ve diğer immünsüpresif hastalığı olan kişilerde sepsis gibi ciddi enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar (39). Bu enfeksiyonlar, hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar.

Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi amacıyla verilen sitotoksik tedaviler bu hastalarda bir yandan gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün bozulmasıyla mikroorganizmaların buradan daha kolay invaze olmasını sağlarken, öte yandan hastalarda humoral ve hücreli immünitinin zayıflamasına neden olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Kemoterapi gibi immünitinin düşmesine sebep olan tedavilerin yanı sıra hastalara uygulanan intravenöz ve üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı immünitelerini zayıflatarak enfeksiyon riskini artırır. Nötropenik hastalardaki mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Hastaların yatışını takip eden ilk bir hafta, hastane mikroflorasındaki mikroorganizmaları ile kontaminasyonun en çok olduğu zaman aralığıdır. Sepsis gibi ciddi enfeksiyon durumlarında bu kontaminasyon daha hızlı ve şiddetli olmaktadır. Bu yüzden nötropenik hastalarda başka bir belirti olmamasına rağmen rastgele ölçülen bir ateşin 38.3 üstünde olması ya da en az iki saat süreli 38.0°C ateşi olması sepsis açısından

büyük risk taşıdığı için geniş spektrumlu bir antibiyotik tedavisine ampirik olarak başlanma zorunluluğu vardır (40).

Bir diğer tartışılan konu da sepsis ampirik tedavisinde tek ya da ikili antibiyotik seçimi olmuştur. Birkaç çalışma, kombinasyon tedavisinin mortalite oranları açısından monoterapiden daha üstün olabileceğini önermektedir. Kombinasyon tedavisi, monoterapiyle karşılaştırıldığında septik hastada daha düşük bir mortalite oranı ile anlamlı bir ilişki gösterebilir ve tedavi oranını artırabilir; dirençli bakteriyel suşlarla mücadelede sinerjik bir ortam oluşturabilir (41).

2.6.3. Diğer Destek Tedaviler

2.6.3.1. Hemodinamik Destek

Hemodinamik destek tedavinin temel hedefi etkin doku perfüzyonunu sağlamaktır. Hedeflenen ortalama arter basıncı (OAB) değeri 65 mm Hg ve üzeridir. Bu hemodinamik değer volüm resüsitasyonu, vazoaaktif ajanların uygulanması ve yeterli oksijen verilmesi ile sağlanır. Septik şok tedavisinin temel taşı agresif sıvı tedavisidir. Kolloid sıvıların kristaloidlere üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

Septik şoklu hastalarda kan basıncını etkin olarak korumak için norepinefrin, dopamin, epinefrin, fenilefrin ve vazopressin uygulanır. Hem kan basıncını hem de kardiyak indeksi yükseltmesi nedeniyle dopamin ve norepinefrin başlangıç ajanı olarak seçilebilir.

Oksijen sunumunun yüksek olmasının herhangi bir katkı sağladığı gösterilememekle birlikte %70 in altında sO₂ değerleride doku hipoksisi yaptığı için dengenin sağlanması önem arz etmektedir.

2.6.3.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin sepsiste yüksek doz kullanımının bir faydası gösterilememiştir. Sekonder enfeksiyonlara yatkınlık oluşturması nedeni ile enfeksiyon şiddetini artırabilir. Sepsis durumunda stres hormonlarının etkisi ile kortizol düzeylerinde yükselme olur. Bu yükselmeye rağmen adrenokortikotropik hormonun (ACTH) adrenal bezler üzerinde yanıtı azalır. Bu hafif düzeyde adrenal yetmezlikle açıklanabilir. Bu durumda düşük doz deksametazon uygulaması tedaviye olumlu yanıt verebilir.

2.6.3.3. İnsülin

İnsülin tedavisi fagositozu ve bakteri öldürmesini artırmaktadır. Kan şekerinin 80-100 arasında tutulması sepsis mortalitesi açısından önem arz etmektedir. Multi organ disfonksiyon insidansını da azaltmaktadır. Bu sebeple insülin uygulaması sıkı bir kan şekeri takibi ile faydalı görülebilir (38).

2.6.3.4. Aktif C protein

Sepsiste tüketim koagülopatisi hafif düzeyli D-dimer artışı, protein C düzeylerinde düşme gibi subklinik bir tablodan daha ileri dramatik bir forma kadar ilerleyebilir. Septik şoklu tüm hastalarda subklinik koagülopati görülür. Sepsis durumunda pro-inflamatuar sitokinlerin yanında monositler ve doku makrofajları da tetiklenir. Pro- inflamatuvar sitokinler endotel hücrelerde direk hasara yol açar. Doku faktörü sepsise bağlı koagülopatide anahtar mediyatördür, koagülasyon kaskadını başlatır. Plazminojen aktivatör inhibitörün salınımını sağlayıp fibrinolizi azaltır ve trombin üretiminin artışına neden olur. Oluşan bu mikrovasküler trombozlar multiorgan disfonksiyonunda önemli rol oynar. Endojen aktif protein C sepsisteki koagülopatiyi düzenler. Protein C, karaciğerde K vitamini öncülüğünde sentezlenir; endotel yüzeyindeki trombomodulin ile inaktif formdan aktif forma dönüştürülür. Protein C ve protein S kompleksini aktive edip trombin oluşumunu önleyerek fibrinolizi artırır ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Protein C antikoagülan, profibrinolitik ve antiinflamatuvar etkileri ile sepsiste etkili olmaktadır. Sepsiste aktive protein C yetersiz olduğu için tedaviye eklenmesi faydalıdır (42).

2.7. İMMÜNİTE VE SİTOKİNLER

2.7.1. Sitokinler

Çeşitli hücreler tarafından üretilen bağışıklık ve enflamatuar olayları düzenleyen hormona benzeyen polipeptidlerdir (43). İlk zamanlarda lenfosit kaynaklı olduğu düşünüldüğü için lenfokin olarak adlandırılmış daha sonra monosit kaynaklı düşünülüp monokin denilmiş, son olarak da sitokin ismini almıştır. Sitokinler doğal ve edinilmiş immuniteden üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkaritler direk uyarı ile kendi sitokinlerini salgılatır. Kısa etkilidirler depolanmazlar. Sentezleri yeni gen

transkripsiyonu ile olup sentezi kodlayan mRNA'lar stabil olmadığı için hızla salınırlar. Sitokinler hedef hücrede birden çok etki gösterebilirler. Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar. TNF- α , IL-1 ve IL-6 doğal immüniteye aracılık eden sitokinlerdir (44).

2.7.2. TNF Alfa

Etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- α reseptörleri aracılığıyla gösteren 26 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir (45). Gram (-) bakterilere karşı esas mediatördür. Diğer infeksiyöz organizmalara karşı yanıtta da rol oynar. TNF- α 'nin hücresel kaynağı lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgılar (44,46,47).

TNF- α lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri aracılığı ile daha yapışkan hale getirir. Enflamasyonda önemli yeri olan nötrofilleri ve diğer sitokinlerden IL-1 ile IL-6'yı aktive ederek immüniteye katkı sağlar. Endojen pirojen olan TNF- α IL-1 salınımı ile vücut ısısının yükselmesine neden olur. Bunu prostaglandin E2 salınımı ile gerçekleştirir. Prokoagülan antikoagülan arasındaki dengeyi prokoagülanlar lehine değiştirerek pıhtılaşmayı aktifleştirir. Lipoprotein lipaz aktivasyonu ile kaşeksiye neden olur. Kaşeksiye salınımını etkinleştirdiği IL-1 de katkı sağlar (46). Kemik iliğini baskılayıcı özelliği olan TNF- α 'nın sürekli verilmesi lenfopeni ve immün yetmezlik yapar. Bakteriyel bir enfeksiyonun ardından serum TNF düzeyleri çok yükselir. Bu yüksek düzeydeki TNF dolaşım kollapsı ve DIC'e neden olur. Bu yüzden septik ve endotoksik şokun önemli mediyatörlerindendir, ölümcül veya şok benzeri tablo yapar. Miyokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltması, damar düz kaslarını gevşeterek yine doku perfüzyonunu bozması, intravasküler koagülasyona ve ağır metabolik bozukluklara neden olması da fatal etkilerindendir (43,46,48,49).

2.7.3. IL-1

İnterlökin-1, aktive makrofajlar tarafından üretilen polipeptid yapıda TNF- α benzeyen diğer bir enflamatuar sitokindir. TNF- α 'dan farklı olarak nötrofiller, epitelyal hücreler ve endotel hücreler tarafından da sentezlenir. Alfa ve beta olmak üzere iki temel polipeptidten oluşur. Farklı yapıda olmalarına rağmen aynı reseptör üzerinden etki ederler. Dolaşımdaki IL-1 etkinin çoğu beta polipeptidinden kaynaklanır (43,44,46,50). Düşük konsantrasyonlarda lokal enflamasyon mediyatörüdür. Lökosit adezyonunu düzenleyen yüzey moleküllerinin endotel hücrelerinde salınımını artırır. Direk etki ile nötrofil salınımına neden olmaz. Mononükleer ve endotel hücrelere etkiederek lenfosit salınımı yapan kemokinleri salgılatır.

Yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma geçerek endokrin etkileri başlatır (51). Tnf alfa ile birlikte ateş ve kaşeksi yapar, karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır (44,46). Hipotalamusta corticotropin releasing faktör (CRF) salınımını uyararak adrenal bezlerde steroid salgısını artırır. Kollagen doku üzerinde osteoklastik aktiviteyle kemik turnoverini artırır. Kemik iliğinde proliferatif etki gösteren hücrelerin oluşumunu sağlar. IL-1 etkileri ile TNF etkileri büyük benzerlik gösterir. Ama IL-1 in TNF- α gibi doku zararı etkisi yoktur. Aksine TNF- α nın zararını potansiyelize edicidir. Bu yüzden çok yüksek dozlarında ölümcül etki beklenmez.

IL-1, doğal olarak var olan inhibitörler içinde günümüzde bilinen tek sitokindir. İnsan mononükleer fagositleri tarafından üretilen biyolojik olarak inaktif olan doğal inhibitörler, yapısal olarak IL-1 β 'ye benzerler ve IL-1 reseptörlerine bağlanıp kompetitif olarak engelleyici etkileri vardır ve bu nedenle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1-ra) olarak adlandırılırlar. Sitokinlerin aşırı ve düzensiz üretildiği şok gibi durumlarda, bu inhibitörler biyolojik yanıtı düzenler.

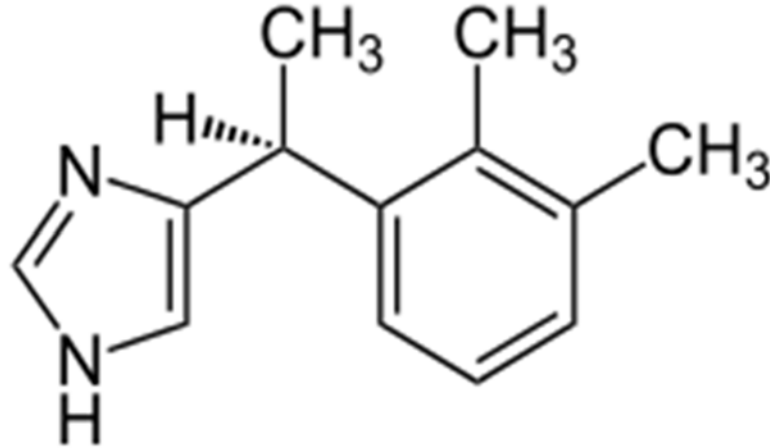
2.7.4. IL-6

Endotel hücreleri, fagositler, epitel hücreleri ve bazı T hücreleri tarafından sentezlenen yaklaşık 26 kD ağırlığında bir sitokindir. Çoğunlukla üretim yeri adipoz doku kaynaklı olduğu için obezlerde bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir, kilo kaybıyla ise düşer (52). IL-6, hemopeksin, a1-antikimotripsin, fibrinojen, sistein proteinaz inhibitör, a2 - makroglobulin gibi akut faz

yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (43,53). B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktördür, büyüme faktörü olarak rol oynar. Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de büyüme faktörü olarak rol oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL- 6' yı salgılar (54,55). Ayrıca yapılan çalışmalarda IL- 6 nın T hücreleri ve timositler üzerine uyarıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktör olarak etki gösterir (54).

2.8. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin çok güçlü ve selektif bir α_2 adrenoreseptör agonistidir. Presinaptik sinir terminalinde bulunan α_2 reseptörler, adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu da, kalsiyum iyonlarının nöron terminaline girişini azaltır (56). Voltaja duyarlı Ca^{+2} kanallarını inhibe edip K^+ kanallarını da hiperpolarize hale getirir. 3 subtipi bulunan α_2 2 reseptörlerin α_2A subtipi anestezik ve sempatotolitik etkiden, α_2B subtipi kısa süreli hipertansif yanıtta sorumludur (57).



Şekil 6. Deskmedetomidin formülü

Analjezi ve sedasyon oluşturması, anestezik gereksinimini düşürmesi, anestezi sonrası titremeyi azaltıp hemodinamik stabilite oluşturması nedeniyle anestezik adjuvanlar gibi kullanılırlar (58). Santral sinir sonlanmalarında yer alan presinaptik reseptörlerin uyarılması norepinefrin salınımını inhibe eder. Postsinaptik reseptörlerin α_2 2 agonistler ile uyarılması sempatik aktiviteyi inhibe ederek kalp

hızını ve kan basıncını azaltır. Anksiyetenin giderilmesi ve sedasyon etkinliği böylelikle sağlanmış olur. Aynı etkinin spinal korddaki cevabı da analjezi ile sonuçlanır.

Deksmedetomidin, infüzyonu takiben çok hızlı bir şekilde dağılır. Ortalama dağılım yarı ömrü 6 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup yüksek oranda karaciğerde elimasyona uğrar. Oluşan konjugatlar (N-Glukuronid ve N-metil-O-Glukuronid) böbreklerden atılır.

2.8.1. Farmakokinetik

Bir imidazol bileşiği olan deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-dimeridir (59). Biyoyararlanımı peroral, bukkal ve intramuskuler uygulama sonrasında sırasıyla % 16, % 82 ve % 104 olarak saptanmıştır (60). Büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Major atılım metabolitleri glukuronidlerdir.

2.8.2. Farmakodinami

Sedatif, Analjezik ve Anesteziye Yardımcı Etkileri

Deneysel çalışmalarda α -2 agonistlerin analjezik ve sedatif etkileri kanıtlanmıştır (61).Deksmedetomidin anksiyeteyi azaltır ve amneziye sebep olur (62,63).

Analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabiliteyi bozmaması, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde ideal bir sedatif olarak tercih edilmektedir. Esmaoğlu ve ark. yaptığı çalışmalarda deksmedetomidinin yoğun bakımda kullanılmasını desteklemektedir (64).

Anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kullanılacak diğer intravenöz hipnotik ajanların dozunda azalmaya sebep olur. Sempatik aktivitede azalmaya sebep olduğu için entübasyon sırasında oluşabilecek taşikardi ve hipertansiyonu da baskılar (65).

Nelson ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneylerinde α -2 agonistlerin sedatif etkisinin doğal uyku mekanizmasıyla benzer olduğunu gözlemlemişlerdir (66).

Deksmedetomidinin cerrahiye stres yanıtı baskılayıp, intraoperatif inhalasyon anestezikleri ve rokuronyum tüketimini azalttığı gösterilmiştir (67,68).

Ekstübasyon sırasında solunumu deprese etmediği için güvenle kullanılabilir ve postoperatif deliryum görülme sıklığını azaltır. Sadece intraoperatif değil postoperatif dönemde de iyi bir analjezi sağlar, opioid gereksinimini azaltır (68).

2.8.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Alfa 2 agonistlerinin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri bradikardi, sistemik vasküler rezistansta azalmayla hipotansiyondur (69).

Organizmada strese karşı sempatik sinir sistemi aktive olup, katekolamin deşarjı olur. Hiperdinamik bir durumun olduğu bu tabloda taşikardi ve hipertansiyon görülür. Deksmetomidin doza bağımlı olarak plazma katekolamin konsantrasyonunda düşme ve bunun sonucunda bradikardi ve hipotansiyon yapar (70).

Deksmetomidinin 2 µg/kg iv bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonra, bazal değerlere göre başlangıçta kan basıncında % 22 oranında bir yükselme, kalp hızında ise % 27 oranında bir düşüş meydana gelmektedir. Deksmetomidin hızlı i.v. verilmesi kan basıncında geçici bir yükselme oluşturur (71).

Deksmetomidin ile 37 sağlıklı erkekte yapılan bir çalışmada hızlı enjeksiyon sonucu, periferik α-2 adrenoreseptör uyarımıyla tetiklenen vazokonstriksiyon sonucu kan basıncında geçici bir yükselme olmuştur. Kan basıncındaki bu yükseliş kalp hızındaki % 25'lik azalma ile ilişkili bulunmuştur (72).

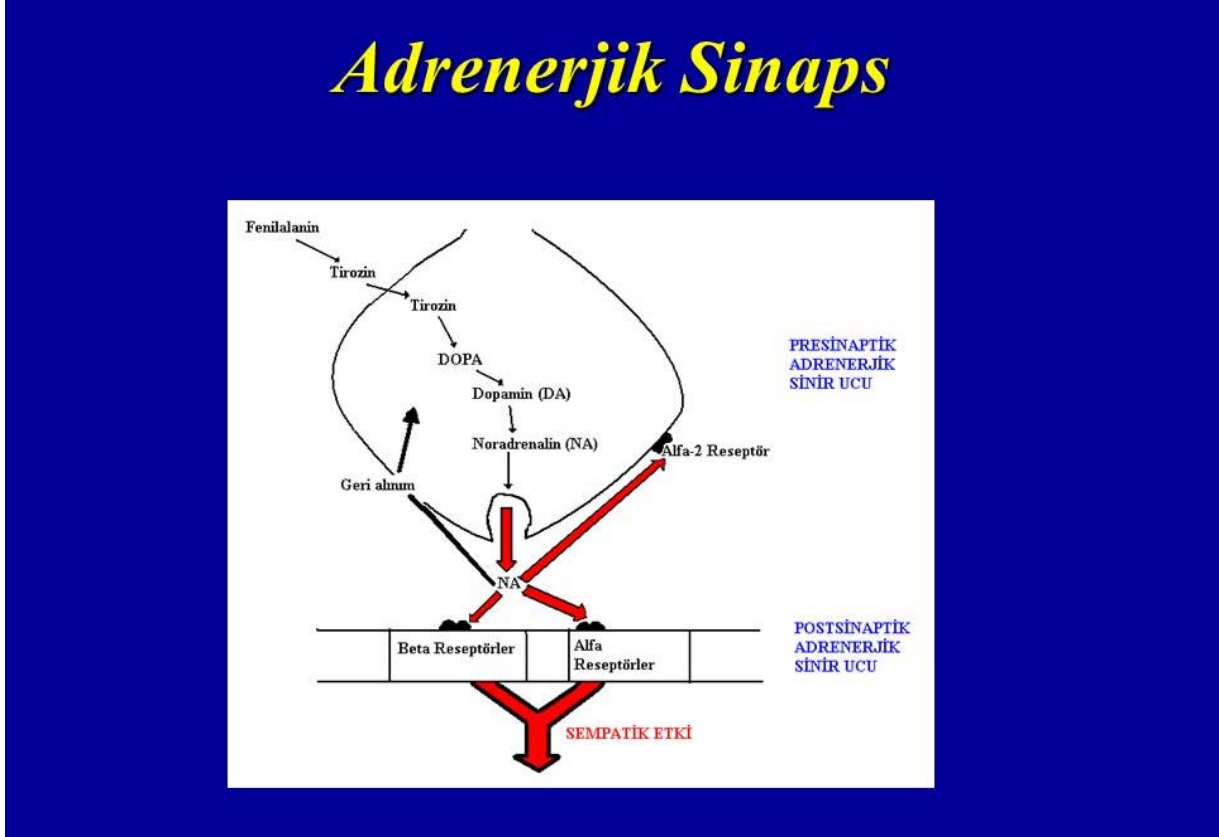
Yapılan başka bir çalışmada koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalık riski olan 24 vasküler cerrahi hastası iki gruba bölünerek preoperatif dönemde bir gruba deksmetomidin diğer gruba plasebo ilaç uygulaması yapılmış ve deksmetomidin alan hastalarda plasebo alanlara oranla bradikardi ve hipotansiyon daha fazla olurken postoperatif taşikardi daha az görülmüştür (73).

2.8.4. Solunum Sistemi Etkileri

Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine etkisi çok azdır (74). Solunum depresyonu yapmaması dekmedetomidini diğer ajanlara üstün kılmaktadır. Belleville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada santral ventilasyon kontrolünde alfa 2 reseptörlerinin de direk etkili olduğu gösterilmiştir (75). Bu çalışmada hafif düzeyde hiperkapni gözlenirken, arter kan gazı ölçümleri klinik olarak normal sınırlar içerisinde

kalmıştır. Yapılan plasebo kontrollü insan çalışmasında da ventilasyon hızında çok az bir düşüş ve PCO₂'de artış saptanmıştır.

2.8.5. Santral Sinir Sistem Etkileri



Şekil 7. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin etki mekanizması

Deksmedetomidin anksiyolitik ve sedatif etkisini MSS'de LC olarak adlandırılan adrenerjik inervasyonun majör yeri olarak kabul edilen postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla gösterir. LC uyku, uyanıklık ve anksiyete gibi beyin fonksiyonlarının düzenlendiği merkezdir. Deneysel çalışmalarda bu reseptörlerden yoksun farelerde sedasyon ve anksiyoliz görülmemesi, LC'de reseptörlerin bu fonksiyonları düzenlediğini göstermektedir (76). Deksmedetomidin, kortikal etkili olmadığından dolayı kontrollü sedasyon yapar, hasta uyku durumundan uyanıklık durumuna rahatlıkla geçer ve uyarı verilmediğinde tekrar uyuyabilir

Alfa 2 agonistlerin omurilikte bulunan α_2 reseptörler üzerinden analjezik etkili olduğu bilinmektedir. LC'dan köken alarak omurilik arka boynuzuna inen

noradrenerjik sinir liflerinin uyarılması noradrenalin salınımıyla alakalı olarak analjezi sağlar. intratekal olarak uygulanan deksmedetomidinin analjezik etkisi bu sebeptir (77,78,79,80,81).

Henüz sebebi bilinmeyen bir mekanizmayla da titremeyi önleyici etkisi olduğu da görülmüştür (82).

2.8.6. Diğer Etkiler

Etomidatin etkisine benzer şekilde kortizol sentezi üzerine inhibitör etki gösterir. İnsülinle beraber katekolamin sentezini de azaltarak büyüme hormonu salınımını artırır (83,84). Gastrointestinal sistemde salgıyı azaltıp motiliteyi yavaşlatır.

Üriner sistemde serum kreatinini azaltarak serbest su klirensini artırır ve sonuç olarak diürece neden olur (85).

Bilinen bütün bu etkilerin yanında son yıllarda immünite üzerine enflamatuvar yanıtı baskılayıcı ve mortaliteyi azaltıcı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır (86).

2.8.7. Kullanım Endikasyonları

Deksmedetomidinin anestezi indüksiyonunda tek başına kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Çoğunlukla postoperatif sedasyon amaçlı ya da anestezinin devamlılığında tercih edilir. Kardiyovasküler riski bulunan hastalarda peroperatif kullanılacak opiyat ve hipnotik ajan ihtiyacını azalttığı için anestezi idamesinde tercih edilmektedir. Hipnotik ve sedatif etkinliği bulunan $\alpha 2$ adrenoreseptörler son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmış ve bu konuda en çok klonidin ve deksmedetomidin üzerine yoğunlaşmıştır (87). Deksmedetomidinin amnezik özelliğinin bulunduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (88). Preoperatif deksmedetomidin kullanılan hastalarda endotrekeal entübasyon sırasında hipertansiyon ve taşikardi görülmemiştir (89).

Deksmedetomidin ile birlikte kullanıldığında aynı MAK değerine ulaşmak için daha az sevofluran ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (90).

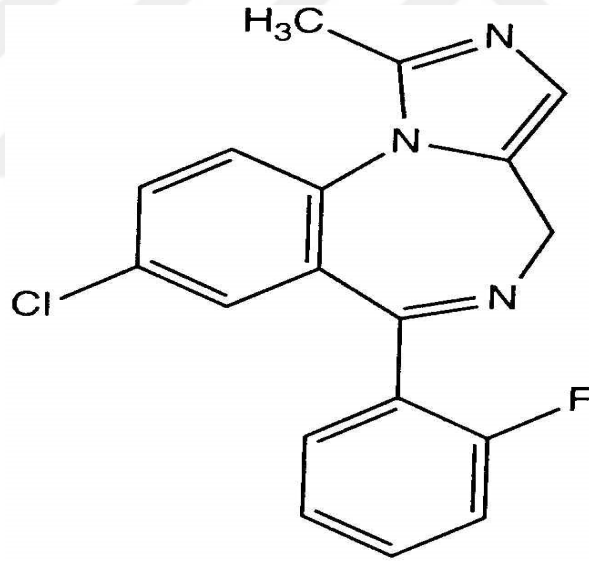
Operasyondan 15 dk önce 0,33–0,67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ doz aralığında deksmedetomidin uygulamak endotrekeal entübasyon sırasındaki hemodinamik

stabiliteyi sağlamada yeterli görülmüştür (83). Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyona bağlı hastaların sedasyonunda propofole alternatif olarak öngörölmüş ayrıca mekanik ventilatörden ayrılma (weaning) sırasında hemodinaminin daha stabil olduğu gözlemlenmiştir (91). Sedasyon amaçlı kullanımında intraoperatif 1 µg/kg infüzyon dozu 10-15 dk da uygulamak gerekir. Ardından 0,3–0,7 µg/kg/saat idame dozuna geçilebilir.

α2 agonistlerin uzun süreli kullanımı sonrası birden durdurulması ani kesilme sendromuna neden olabilir. Hipertansiyon, bulantı, kusma, baş ağrısı ve anksiyete ile karakterize olan bu sendrom labetolol ile tedavi edilebilir (92).

2.9. MIDAZOLAM

Midazolam imidazol halkası içeren kısa etkili bir benzodiazepin türevidir.



Şekil 8. Midazolam formülü

İmidazobenzodiyazepin halkası midazolamın asitlerle suda çözünebilen dengeli ve iyi tolere edilebilen enjeksiyon çözeltisi oluşturmasına katkı sağlayan tuzlar oluşturmasını sağlar. Bu sebeple enjeksiyonu takiben ağrı ve irrigasyon olmaz (93).

Özellikle kortekste olmak üzere SSS nin pek çok yerinde sinir iletiminde görev alan gaba nörotransmitterinin etkisini artırarak etki eder (94,95).

Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanan midazolam kan beyin bariyerini hızla geçer ve etkisi kısa sürede başlar. Eliminasyon yarı ömrü 30-150 dkdir. Oral alımın ardından kc de ilk geçiş eliminasyonuna uğrar (96). Kc de konjuge olan midazolam metabolitleri idrarla atılır. Bu yüzden kc hastalığı olanlarda veya maturasyonu tamamlanmamış yenidoğanlarda eliminasyon yarı ömrü daha uzundur (97,98).

2.9.1. Santral Sisteme Etkileri

SSS deki ilk etkisi anterograd amnezidir. Limbik sistemi baskılayarak anksiyeteyi giderir. Doza bağlı olarak sersemlik, sedasyon ve uyku gelişebilir.

2.9.2. Solunum Sistemine Etkileri

Havayolu obstüksiyonu yaparak solunum depresyonuna neden olabilir. Genellikle bu etki hızlı ve yüksek doz enjeksiyonlardan sonra görülür.

2.9.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Diğer anestezi ajanlara kıyasla daha az kardiyak depresan etkisi vardır. Periferik vasküler dirençte azalma yaparak kalbin ön ve arka yükünü azaltır. Taşikardi görülebilir.

2.9.4. Diğer Etkileri

Bulantı, kusma, konstipasyon görülebilir. Kas gevşetici özelliği vardır. Plasentadan geçebildiği için gebelerde çok tercih edilmez. Kafa içi basıncı düşürür antikonvülzan etkisi mevcuttur.

2.9.5. Kullanım Şekli ve Doz

Oral, rektal ve parenteral yolla kullanılabilir. Çocuklarda özellikle oral tercih edilir. Premedikasyon amaçlı intramusküler 0,07-0,15 mg/kg, i.m.; sedasyon için i.v. 0,01-0,1 mg/kg ve anestezi indüksiyonu i.v. 0,1-0,4 mg/kg dozları kullanılabilir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulundan izin alındıktan sonra çalışma Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarında sepsis modeli oluşturulmuş ratlar üzerinde gerçekleştirildi.

Ağırlıkları 200-300 gr aralığında 32 Wistar Albino tipi erkek rat kullanıldı. Bir hafta Kırıkkale Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarında bakım yapıldıktan sonra deney aşamasına geçildi. Her grupta 8 hayvan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. 2 saat açlık süresi ile cerrahi işleme başlandı.

Ratlarda sepsis oluşturmak için modifiye çekal ligasyon ve delme yöntemi kullanıldı. 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar^R) ve 10 mg/kg Xylazine Hidroklorid (Rometar^R) intraabdominal yolla ratlara enjekte edilerek anestezileri tamamlandı. Genel anestezinin ardından cerrahi sahası traş edilen ratların betadin ile antisepsisi sağlandı. Batın orta hattın 2-3 cm'lik insizyon ile açıldı.

I. Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratların batını açıldıktan sonra çekumun salim olduğu gözlenip tekrar batın içine yerleştirildi. 3/0 ipek yardımı ile suture edilerek kapatıldı.

II. ÇLD Grubu: Bu gruptaki ratların çekumu intestinal devamlılık bozulmayacak şekilde 3/0 ipek ile bağlandı ve 18 gauge iğne ile 2-3 kez delinip çekum içeriğinin bir miktar çıkması sağlandı. Ardından çekum batın içine yerleştirildi ve 3/0 ipek ile suture edildi.

III. Deksmetomidin Grubu: Bu gruptaki ratların çekumu intestinal devamlılık bozulmayacak şekilde 3/0 ipek ile bağlandı ve 18 gauge iğne ile 2-3 kez delinip çekum içeriğinin bir miktar çıkması sağlandı. Çekum batın içine yerleştirildi ve 3/0 ipek ile suture edildi. Postoperatif 8. saatte ratlara 1 mL salin içerisinde 0.01 mg/kg deksmedetomidin intraperitoneal olarak verildi.

IV. Midazolam Grubu: Bu gruptaki ratların çekumu intestinal devamlılık bozulmayacak şekilde 3/0 ipek ile bağlandı ve 18 gauge iğne ile 2-3 kez delinip çekum içeriğinin bir miktar çıkması sağlandı. Çekum batın içine yerleştirildi ve 3/0 ipek ile suture edildi. Postoperatif 8. saatte ratlara 1 mL salin içerisinde 0.01 mg/kg midazolam intraperitoneal olarak verildi.

Postoperatif 24. saatte eski insizyon hattından açılıp göğüs boşluğunu da içine alacak şekilde insizyon hattı genişletildi. İntrakardiyak yaklaşık 3-4 ml kan örnekleri alındı ve biyokimya tüplerine konuldu. Kan örneklerinin ardından karaciğer ve böbrek doku örnekleri de alınarak formaldehitli tüplere konuldu. Toplanan tüm numuneler Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Patoloji ve Tıbbi Biyokimya laboratuvarına getirildi.

3.1. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Kullanılan Cihazlar

Spektrofotometre
Otomatik pipet
Sıcak su banyosu
Manyetik karıştırıcı
Buz makinesi
Vorteks
Derin Dondurucu
Dijital pH metre
Soğutmalı Santrifüj
Elektrikli Terazi
Santrifüj
Distile su cihazı

Numunelerin Hazırlanması

Kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alınarak tamamen pıhtılaşmaya kadar oda sıcaklığında bekletildi, ardından 4°C de 3500 x g'de 5 dk santrifüj edilerek serum kısımları ayrıldı ve biyokimyasal ölçümler yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı.

Çıkartılan karaciğer ve böbrek dokuları buz soğukluğunda izotonik NaCl çözeltisi ile iyice yıkanarak kanlı kısımları temizlendi ve kurutma kâğıdı ile ıslaklığı giderildi. Dokular analiz edilinceye kadar -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Ölçümlerin yapılacağı gün yaklaşık 300 mg yaş doku ELISA ölçümleri için 3 ml fosfat tamponu (50 mM pH 7) içerisinde buzda homojenize edildi. Doku homojenatları

10.000 x g'de, 4 °C'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra supernatantları alınarak interlökinlerin ölçümleri için kullanıldı.

Protein tayini:

Protein konsantrasyonları ticari protein standartları kullanılarak Lowry metodu ile tespit edildi. (Sigma Aldrich, Total protein kit-TP0300-1KT-USA).

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

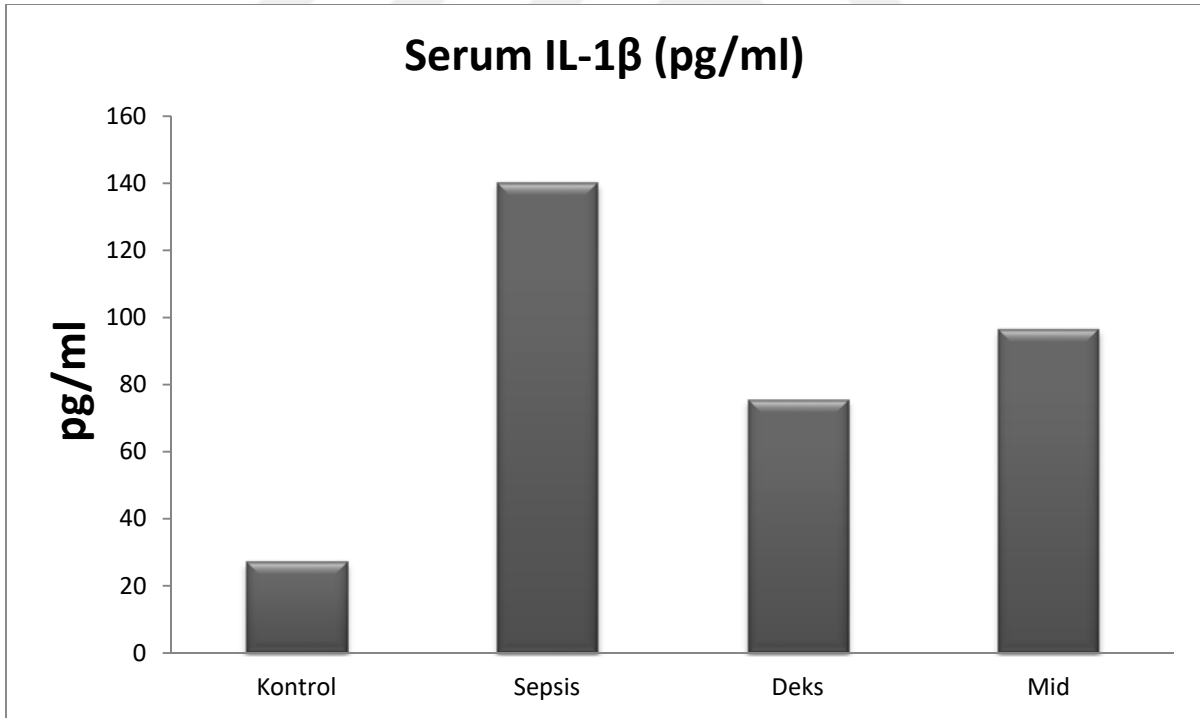
Araştırma sonunda elde edilen gelişim parametrelerine ait verilerin normal dağılım gösterip göstermediği öncelikle Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediği için ($p < 0.05$) Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Biyokimyasal veriler için yapılan Shapiro Wilk testinde normal dağılım gösteren veriler ortalama (\bar{X}) \pm standart sapma (SD) olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (min-max) şeklinde ifade edildiler. Normal dağılım gösteren veriler için gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı, gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda Tamhane ve Tukey'in HSD testi yapıldı.

4. BULGULAR

Tablo 4. Serum IL-1 β değerleri

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
Serum IL-1β (pg/ml)	27,19 \pm 1,75	140,38 \pm 17,35 a: 0.000	75,62 \pm 8,75 b: 0.000 c: 0.000	96,59 \pm 5,73 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.002	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Deks, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs control, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



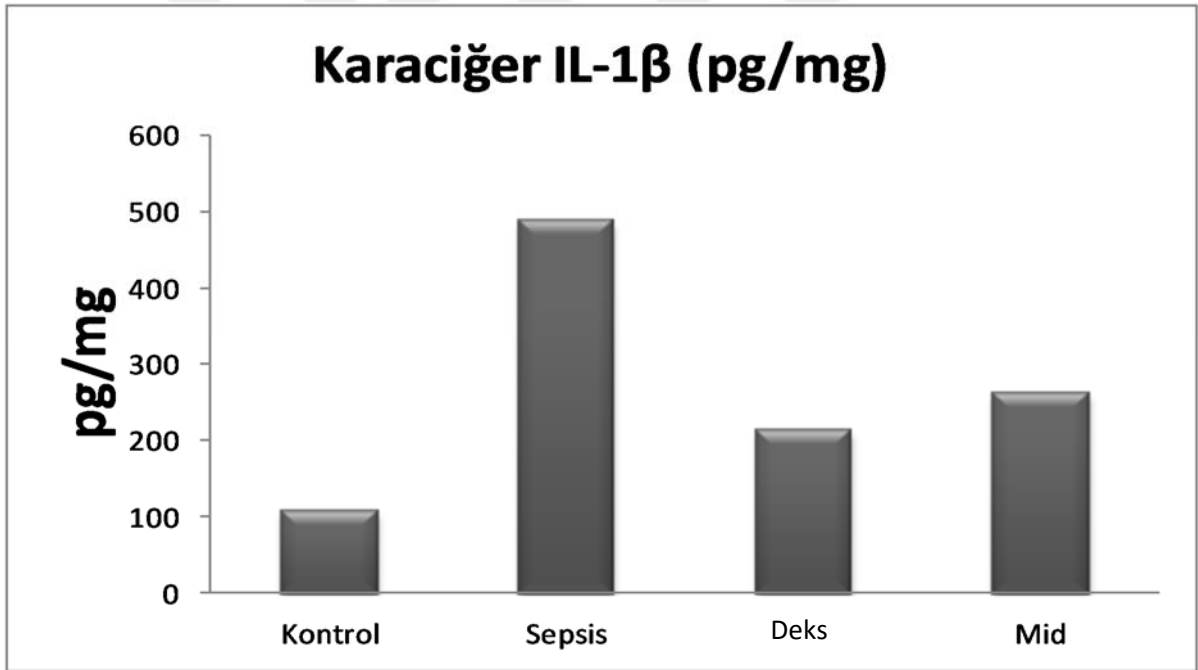
Grafik 1. Serum IL-1 β değerleri

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 5. KC IL-1 β değerleri

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+ Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
KC IL-1 β (pg/mg)	108,39 \pm 10,04	489,90 \pm 71,75 a: 0.000	213,47 \pm 23,53 b: 0.000 c: 0.000	262,28 \pm 16,29 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.110	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Deks, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs kontrol, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



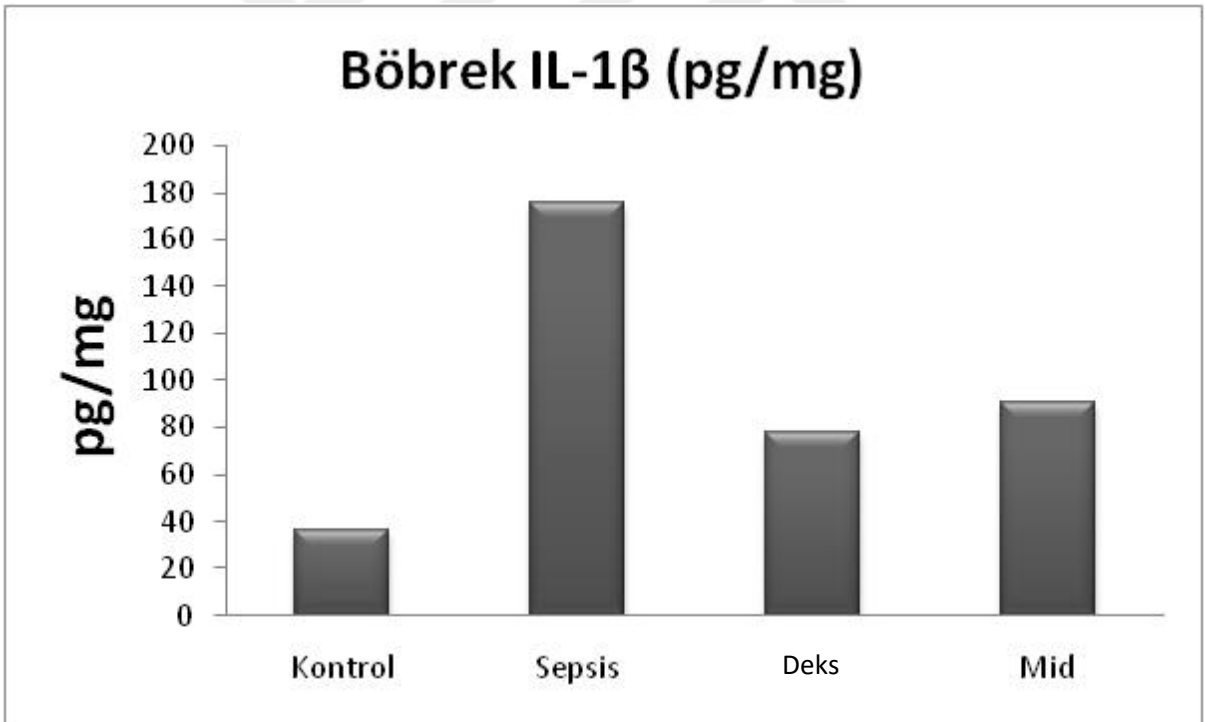
Grafik 2. KC IL-1 β değerleri

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 6. Böbrek IL-1 β

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+ Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
Böbrek IL-1 β (pg/mg)	36,51 \pm 5,24	175,23 \pm 30,28 a: 0.000	78,07 \pm 8,11 b: 0.000 c: 0.000	90,81 \pm 5,91 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.758	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Deks, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs kontrol, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



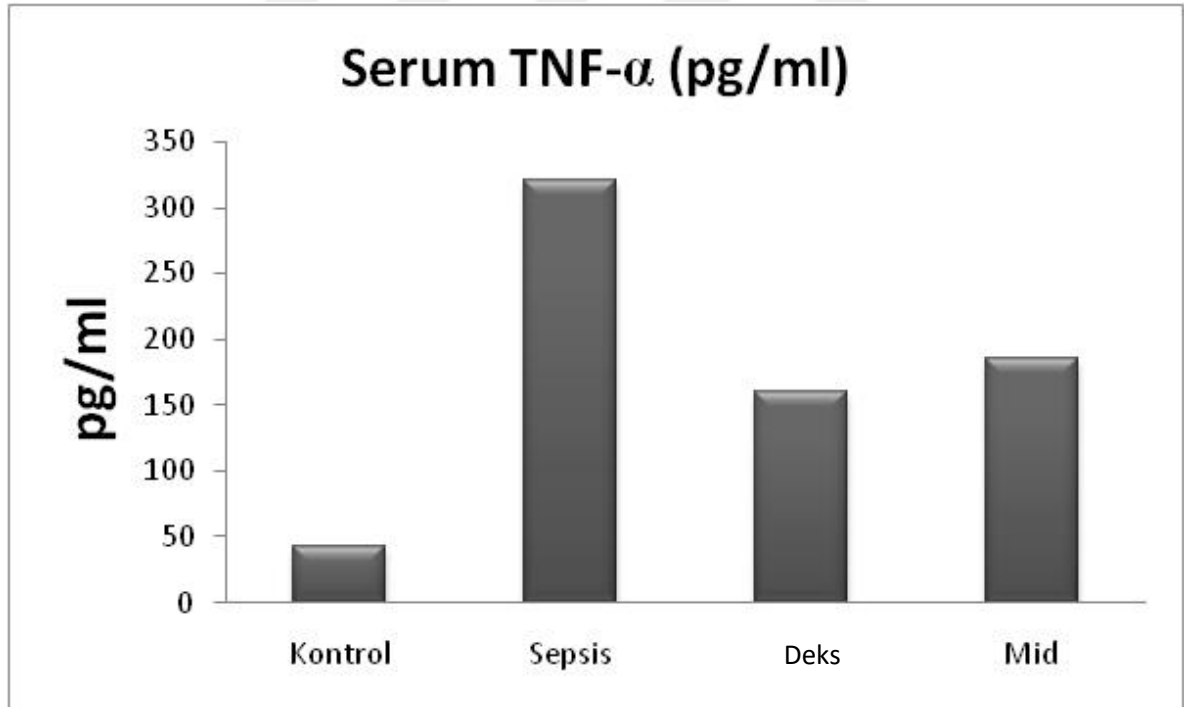
Grafik 3. Böbrek IL-1 β

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 7. Serum TNF- α

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
Serum TNF- α (pg/ml)	43,13 \pm 4,61	319,84 \pm 24,21 a: 0.000	160,68 \pm 16,22 b: 0.000 c: 0.000	185,45 \pm 12,57 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.027	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vsDeks, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs control, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



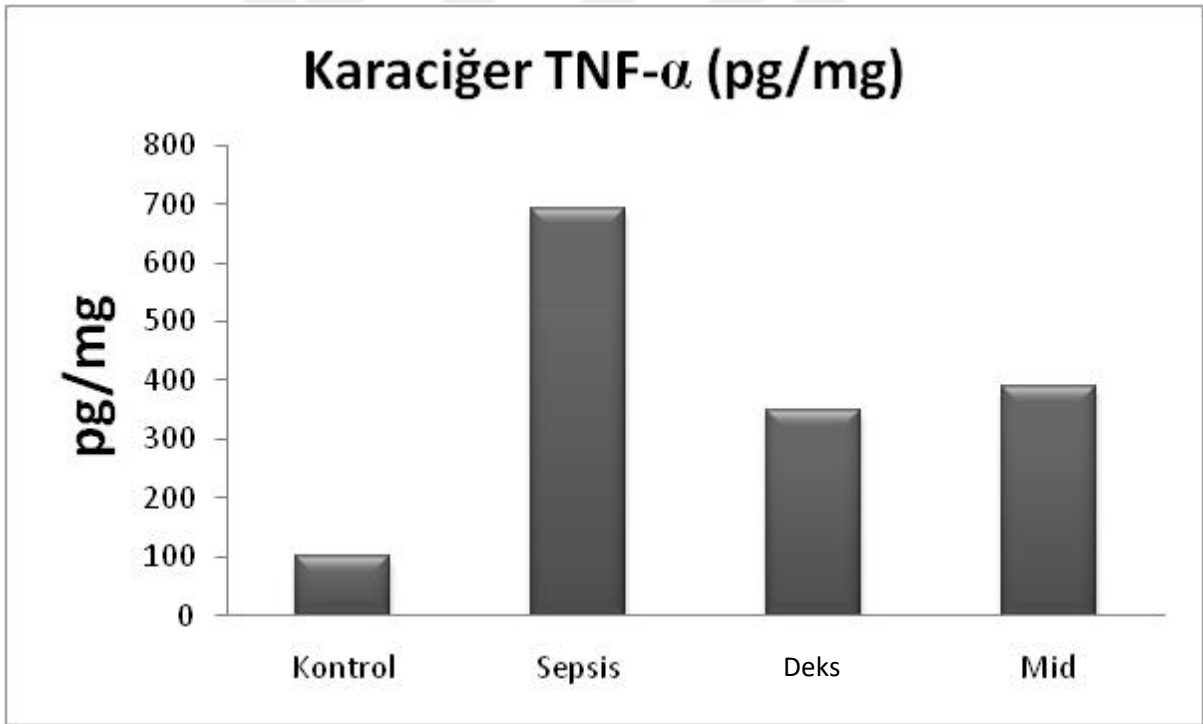
Grafik 4. Serum TNF- α

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 8. KC TNF- α

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+Dex N=8	Sepsis+Mid N=8	p
KC TNF- α (pg/mg)	100,34 \pm 7,49	693,09 \pm 69,39 a: 0.000	350,16 \pm 35,55 b: 0.000 c: 0.000	390,94 \pm 28,11 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.360	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Dex, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs control, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



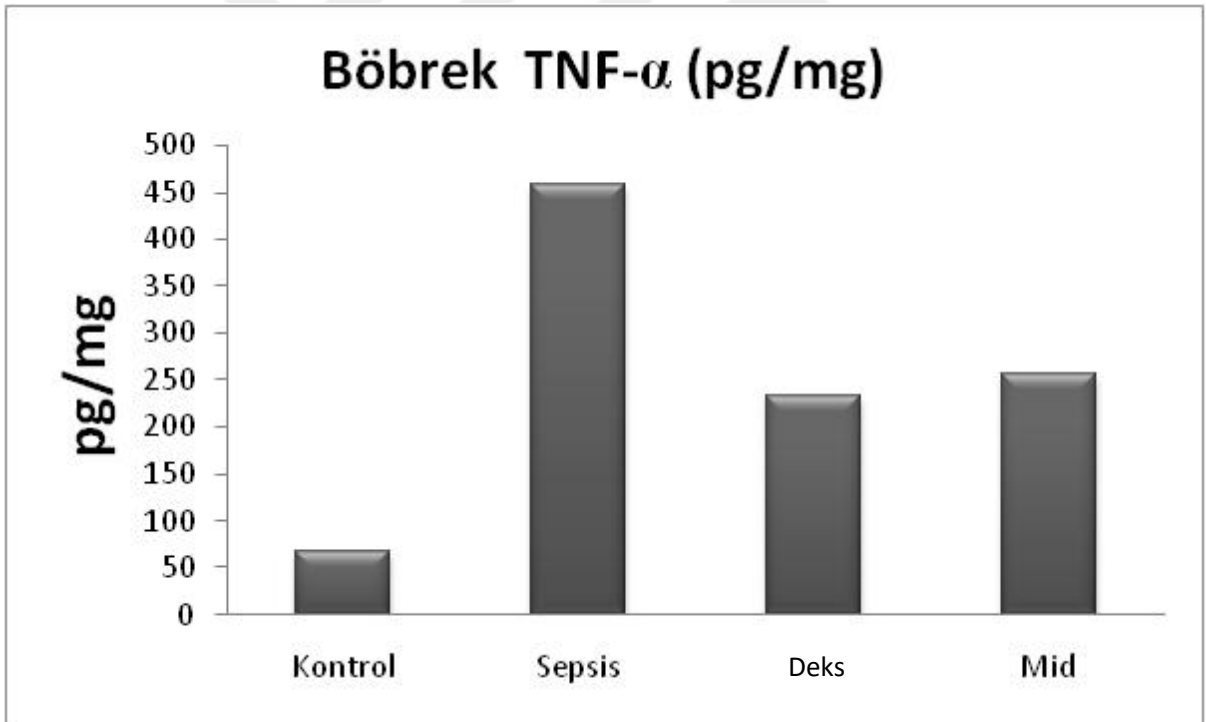
Grafik 5. KC TNF- α

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 9. Böbrek TNF- α

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+ Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
Böbrek TNF-α (pg/mg)	68,02 \pm 4,67	458,17 \pm 48,82 a: 0.000	232,26 \pm 23,50 b: 0.000 c: 0.000	256,97 \pm 18,64 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.579	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Deks, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs kontrol, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



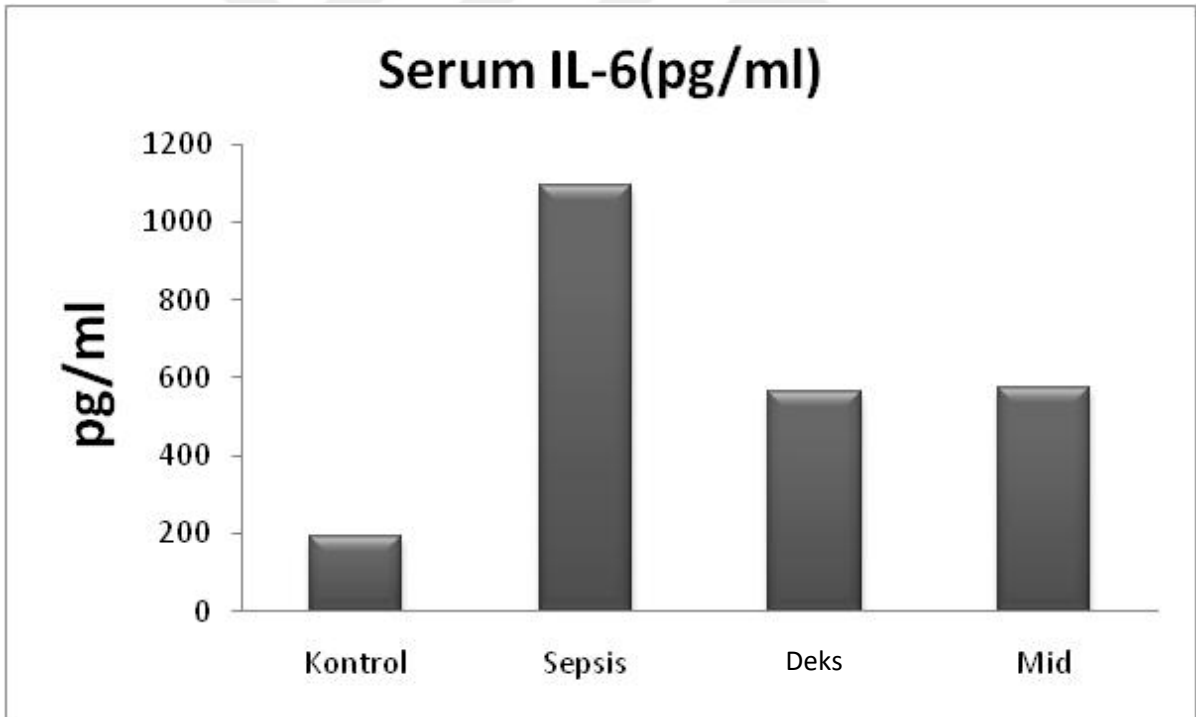
Grafik 6. Böbrek TNF- α

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 10. Serum IL-6

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+ Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
Serum IL-6 (pg/ml)	193,57 ± 15,88	1093,20 ± 188,54 a: 0.000	565,26 ± 62,34 b: 0.000 c: 0.000	572,39 ± 47,93 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.998	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Deks, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs kontrol, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



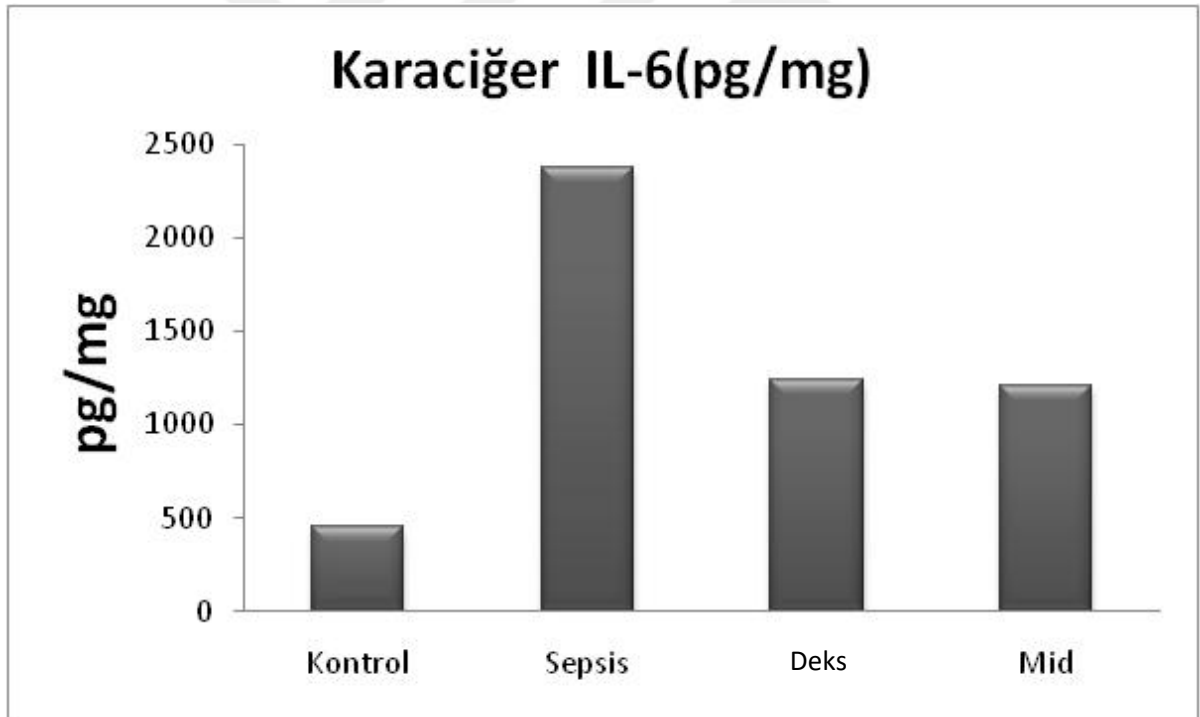
Grafik 7. Serum IL-6

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 11. KC IL-6

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+ Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
KC IL-6 (pg/mg)	454,24 ± 52,90	2377,19 ± 467,77 a: 0.000	1235,70 ± 144,51 b: 0.000 c: 0.000	1211,43 ± 106,90 d: 0.000 e: 0.000 f: 0,996	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Deks, c: Sepsis vs Deks, d:Mid vs kontrol, e:Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



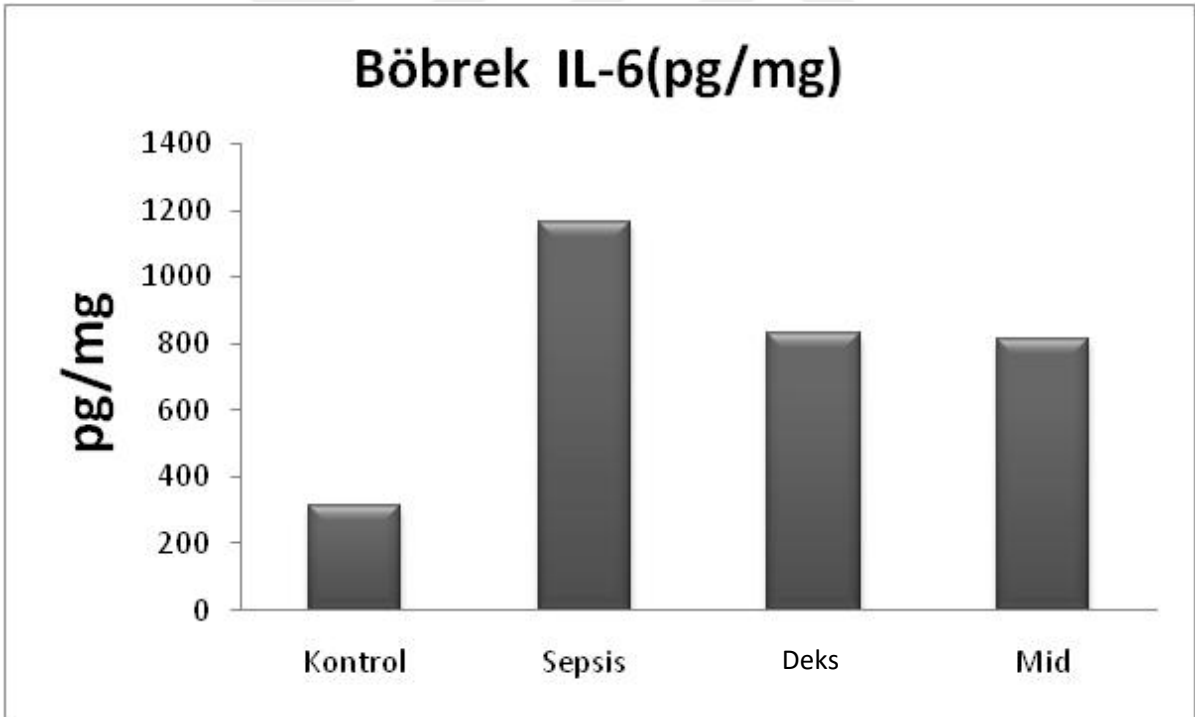
Grafik 8. KC IL-6

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 12. Böbrek IL-6

Parameters	Kontrol N=8	Sepsis N=8	Sepsis+ Deks N=8	Sepsis+Mid N=8	p
Böbrek IL-6 (pg/mg)	314,57 ± 38,43	1163,12 ± 69,74 a: 0.000	830,02 ± 95,44 b: 0.000 c: 0.000	810,52 ± 69,99 d: 0.000 e: 0.000 f: 0.998	0.000

Dört grubun total karşılaştırması için p değeri verilmiş olup, 4 grubun birbiriyle karşılaştırılması a,b,c,d,e,f şeklinde gösterildi. İstatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılan gruplar; a: kontrol vs Sepsis, b: kontrol vs Deks, c: Sepsis vs Deks, d: Mid vs kontrol, e: Mid vs Sepsis, f: Mid vs Deks



Grafik 9. Böbrek IL-6

p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

5. TARTIŞMA

1992 yılından beri sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok defalarca yeniden tanımlanmıştır. Her yeni tanım sepsis ve patofizyolojisi hakkında yeni bir kavramı içermeye çalışmıştır. Yine de hiçbiri mükemmel olamamıştır (100).

Sepsis, ABD'de ve birçok ülkede en pahalı sağlık bakım problemidir ve maliyeti 20 milyar doların üzerindedir (101). Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir ve insidansı son 10 yılda iki kattan fazla artmıştır (102). Sepsisten ölüm oranını Avrupa'da % 41, ABD'de %28.3 olarak bildirmiştir (103). Avustralya ve Yeni Zelanda'da, 101.064 kritik hasta içeren çok merkezli bir çalışma, yıllar içinde mortalitenin azaldığını ve en sonunda% 18-20 aralığına ulaştığını ortaya koymuştur (104). Sepsise neden olabilen predispozan faktörler arasında, yoğun bakımlarda teknolojik gelişmelere bağlı yaşam süresinin uzaması, artan yaşlı nüfusu, transplantasyon uygulamalarının artması ve ilgili immünsupressif ilaçların kullanımı, invaziv prosedürler, antibiyotik direnci, toplum kaynaklı ve nazokomiyal enfeksiyonlar sayılabilir (105).

Sepsis tanımında altın standart olmadığından, klinisyenler, spesifik olmayan fizyolojik ve laboratuvar anomalileri birleştirerek sepsis teşhisi koymaya çalışmaktadırlar. Bu nedenle, sepsis tanımları, 1991, 2001 ve son olarak 2016'da yapılan uluslararası konferanslarda yeniden oluşturulmuştur (4).

Tanımlamalar geliştikçe sepsis tedavi kılavuzlarında 2000'lerden itibaren yayınlanmaya başlanmıştır (4). Levy ve ark.(106) tarafından yayınlanan sepsis ve septik şok için tedavi rehberi sepsis bilinçlendirme kampanyalarının başlatılmasına ve mortalite hızlarında belirgin bir düşüşe neden olmuştur (4).

Mevcut bilgiler ışığında, sepsis epidemiyolojisi ve yönetimindeki ilerlemeler nedeniyle yeni bir tanım gerekliliği anlaşılmıştır. Organ işlev bozukluğunu vurgulayan yeni fikir sepsis raporu Şubat 2016'da yayınlandı. Bu raporda SIRS kriterlerinin yoğun bakım hastalarında birçok faktöre bağlı olarak değişebileceği ve SIRS'in sepsis ve karmaşık olmayan enfeksiyonu ayırt etmede düşük duyarlılık ve özgüllüğüne sahip olduğu belirtilerek sepsis ve septik şokun uluslararası konsensüs tanımları güncellendi. Sepsiste eşzamanlı organ işlev bozukluğunun erken belirlenmesi için QSOFA puanlama sistemi geliştirildi. En son sepsis rehberi, devam eden sepsis

süreci boyunca erken tanı ve tedavi prosedürlerinin hızlı bir şekilde uygulanması gereğini vurgulamıştır (3). Yeni tanımıyla sepsis konakçının enfeksiyona verdiği cevabın neden olduğu hayati tehdit eden bir organ işlev bozukluğudur. Septik şok ise, laktat seviyelerinin, hipovolemi olmaksızın 2 mmol L'nin üzerinde olması ve ortalama arteriyel basıncını 65 mmHg'nin üzerinde tutmak için vasopressör tedavi başlatılması olarak güncellenmiştir (3).

SOFA puanlama sisteminde organ bozukluğu iki veya daha fazla bir artış olarak tanımlandı ve bunun hastane mortalitesinde % 10'dan fazla bir artışa neden olduğu belirlendi.

Sepsisin mortalite ve morbiditesinin azaltılması için en önemli noktalardan birisi sepsisin erken tanınmasıdır. Bu bağlamda, SOFA organ işlev bozukluğunu belirlemek için değerli bir yöntem olsa da, kullanımı kolay olmadığından YBÜ dışında sınırlı bir değere sahiptir. Son yıllardaki veritabanı taramaları, üç basit ögenin endişe verici olabileceğini göstermektedir. Bu tanım taşipne, hipotansiyon ve değiştirilmiş bilinç durumlarını içermektedir. Her ne kadar Q-sofanın iyi bir değerlendirme aracı olmadığı öne sürülse de erken tanı da önemi büyüktür (3). Sepsis ve septik şokun temel bileşenlerinden biri de enfeksiyonun varlığıdır. Negatif kültüre rağmen sepsis tanısı konan hasta sayısı önemli derecede yüksektir (107,108,109).

Sofa skoru kan testi yapmayı gerektirir, külfetlidir. Yoğun bakım ünitesi dışında uygulanamaz (3). Bütün bu dezavantajlardan ötürü acil servislerde veya yoğun bakım ünitesi dışında hasta yatışının yapıldığı servislerde sepsisi hızla tanımlamak ve erken tedaviyi başlatmak amacıyla Q-sofa tanımı yapılmıştır. Bu puanlama sisteminin diğer sistemlere göre daha başarılı ve kolay uygulanabilir olduğu tespit edilmiştir. QSOFA skorunda iki veya daha fazla artış, hastane mortalitesinde 3 ila 14 kat artışa karşılık gelir. Buna göre, Qsofa skorunda iki veya daha fazla artış sepsis şüphesi yaratmalı ve organ işlev bozukluğu düşündürmelidir (4).

Bir tarama aracı olarak QSOFA ile ilgili çok az veri vardır. SOFA hastane içi mortaliteyi hem SIRS hem de QSOFA'ya göre daha doğru olarak tahmin eden bir skorlama sistemidir (110). Yoğun bakım dışında taramayı hızlandıran QSOFA nın yoğun bakımda yatmakta olan hastaların organ yetmezliğini değerlendirmede iyi bir skorlama sistemi olmadığı bildirilmiştir (111).

Sepsis patogenezinde konağın inflamasyona verdiği düzensiz yanıt sonucu gelişen organ işlev bozukluğu ve organ yetmezliğine yol açan metabolik düzensizlik sürecin önemli bileşenlerini oluşturmaktadır (112). Sepsis patogenezinin karakterize eden inflamatuvar cevabın altında yatan mekanizmalar anlaşılırsa da, metabolik düzensizlik ve çoklu organ fonksiyon bozukluğuna neden olan mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir (113).

Sepsisin patofizyolojisinin karmaşık oluşu ve tedavide karşılaşılan zorluklar deneysel model sayısını artırmıştır. Artan bu deneysel modellerde elde edilen klinik sonuçlara rağmen insanlar üzerinde aynı olumlu sonuçlar elde edilememiştir. İnsanların farklı fizyolojik yanıtlara sahip olması nedeniyle farklı klinik sonuçların ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür (114).

Önemli bir faktörde deneysel olarak oluşturulan bu sepsis modelinin klinik sepsisle birebir benzerlik taşıyabilmesidir. Deneysel oluşturulan bu modeller sepsisin immünolojik patofizyolojisini ne kadar birebir taklit edebilirse oluşan sonuçlar sepsis tedavisinde o kadar yön gösterici olacaktır. E. Koli'den elde edilen LPS'lerin intravenöz infüzyonu, çekal ligasyon, damar ya da periton içine canlı bakteri uygulanması oluşturulabilecek sepsis modellerine örnektir (115).

Kolay uygulanması, ucuz olması, başka bir bakteriye gerek duyulmaması, diğer modellerden farklı olarak bakteri yükünün fazla olduğu septik şok tablosu gelişmesi, klinikteki septik şok tablosuna benzer bir model oluşturması nedeniyle günümüzde en çok tercih edilen sepsis modeli çekal ligasyondur (116,117).

Çekal ligasyon gastrointestinal pasajı bozmayacak şekilde çekumun iplikle bağlanıp bir yada iki kez iğneyle perfore edilmesi ve tekrar batin içine yerleştirilmesi işlemidir (118). Biz de çalışmamızda bu nedenlerden dolayı çekal ligasyon ile sepsis modeli oluşturmayı tercih ettik.

Sepsis doğal ve kazanılmış bağışıklıkta birçok bozukluğa yol açar. Monositlerin aktivitesinin azalması, nötrofillerin zayıflatılmış bakterisidal işlevleri (adezyon, fagositoz), efektör hücrelerin (lenfositleri, dendritik hücrelerin) apoptoz ile indüklenmesi sepsiste ki immünsupresyon mekanizmalarından birkaç tanesidir (119). Sepsis sırasında, mikroorganizmalar vasküler dolaşıma girer ve doğrudan lokal olarak çoğalıp çeşitli virulan faktörleri vasküler dolaşıma salarlar. Bu ürünler endotel hücrelerinden, monositlerden, makrofaj nötrofillerinden ve plazma hücresi

prekürsörlerinden sepsis endojen mediatörlerinin salınmasını uyarabilir. Vücut patojenik enfeksiyonu nötralize etmeye çalışırken sepsisle ilişkili inflamatuvar tepki ortaya çıkar ve bu da bağışık hücrelerle çeşitli mekanizmaların aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar protein salgılar ve bu da konakçının dokularına ve organlarına zarar verir (120). Sepsisin klinik semptomları taşikardi, taşipne, ateş, lökositozdur. Çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis, septik şok olarak adlandırılır (121).

Yaşam kurtarmak için sepsis tedavisinde erken teşhis ve hızlı antimikrobiyal tedavi önemlidir. Bu nedenle, moleküler biyoloji alanındaki sitokin, hücre belirteçleri, reseptör biyobelirteçleri, organ yetmezliği ve konakçı yanıtları, sepsisin akut evresinde tanısal önem taşımaktadır. Kan kültürü, nedensel ajanı izole edip tanımlayabilen ve daha sonra antimikrobik duyarlılığı test edebilen altın standart testtir (122).

Sepsis teşhisi için ilgili biyolojik belirteçleri tanımlamada yapılan çalışmalar WBC, C-reaktif protein (CRP), IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın üzerine odaklanmaktadır (123). TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler sepsis sırasında yükselir, ancak klinik belirteçlerin gelişimi için yeterli duyarlılık veya özgüllüğe sahip değildir (124). TNF- α en çok çalışılan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Endotoksin, bakteri ürünleri, kompleman sistemi aktivasyonu, diğer sitokinler, hipoksemi ve iskemi / reperfüzyon gibi farklı stres faktörlerine yanıt olarak birkaç hücre tipi tarafından üretilir. TNF- α çeşitli fizyolojik fonksiyonlar sergiler: monosit / makrofajları ve doğal öldürücü (NK) hücreleri harekete geçirir; apoptoz ve hücre sağkalımının başlatılmasında rol oynar; nitrik oksit üretimini indükleyerek vazodilatasyona neden olur; nötrofiller kemotaksisini teşvik eder; ve protrombotik ve fibrinolitik yolları aktive eder (125). Arslan ve arkadaşları yanık sonrası oluşmuş sepsis hastalarında TNF-alfa seviyesini düşürmenin sağkalımla ilişkili olduğunu bulmuştur (126).

IL-6, lökositler, karaciğer, dalak ve böbrekte yapısal olarak eksprese olan pleiotropik bir sitokindir ve çoğu hücre tipinde indüklenebilir. IL-6, akut faz tepkisinin modülasyonu, ateşin başlatılması, stres hormonu üretiminin uyarılması, hematopoez ve immün hücre olgunlaşması ve aktivasyonu gibi geniş bir bağışıklık yelpazesine sahiptir. Endotoksin ile indüklenen sepsis ve yanık hasarına ait bir fare modelinde IL-

6'nın ve IL-6 reseptörünün kombine inhibisyonunun hayatta kalmayı artırdığına ve sepsis ve sepsisle ilişkili ölümlerde IL-6'nın rolü olduğuna işaret etmiştir (127,128).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada travmalı sepsis hastalarında IL-6'nın sepsis biyo-işareti olarak yüksek özgüllük (% 78) ve düşük duyarlılıkta tanısal değere sahip olduğunu saptadı (% 68). Bu bulgular, potansiyel kullanımını, sepsis tanısını dışlama amacı yerine doğrulayıcı bir test olarak desteklemektedir (129).

Çalışmamızda deneysel sepsis modelini başarılı bir şekilde oluşturup oluşturamadığımızı gözlemek amacıyla TNF- α , IL-1 ve IL-6 parametrelerini araştırdık. Sepsis oluşturduğumuz bütün gruplarda kontrol grubuna kıyasla bu değerler anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da sepsis modelini başarılı bir şekilde oluşturduğumuzu göstermektedir.

Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran hastalarda sıklıkla deliryum görülmektedir. Çalışmalar mekanik ventilasyonlu yaşlı hastalarda yüksek oranlarla% 20 ve% 83.3 arasında değişen yaygınlık oranları bildirmiştir (130,131).

Ciddi sepsisli hastaların%9-71'inde sepsisle ilişkili deliryum görülmüştür (132). Deliryum sepsisin önemli bir bileşenidir (133). Bu yüzden YBÜ'de sepsisin erken tanınması ve yönetimi, septik şokun kötüleşmesini ve gelişimini ve buna bağlı sonuçları önleyebilir (134). Yoğun bakım ünitesinde sepsise bağlı ajitasyonun önlenmesinde pek çok ajan kullanılabilir. Sedasyonun amacı, sakinleştirmek ve hastanın kolayca uyandırılabilir bir uykuda olmasını sağlamaktır. Ketamin, inhalasyon anestezikleri, sakinleştiriciler ve benzodiazepinler de dahil birçok ilaç kullanılmıştır (135). Gerek yoğun bakım hastalarında gerekse ameliyathanede analjezi, anestezi veya sedasyon amaçlı kullanılan ilaçların majör yan etkileri immünitede baskılanma olarak ortaya çıkabilir (136). Sedasyon ve anestezi indüksiyonu amacıyla kullanılan midazolam ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde kullanılan santral α agonistlerin anestezi ilaçların aksine immünomodülasyon üzerine artırıcı etkileri olduğu bildirilmiştir (137,138,139).

Deksmedetomidin hastaların daha sağlıklı bir uyku düzenine sahip olmalarını sağlar. Deksmedetomidin 'in YBÜ'de mekanik ventilasyon gerektiren hastalar üzerindeki analjezik ve yatıştırıcı etkileri üzerine yapılan son bir meta analizde Tan ve Ho, Deksmedetomidinin bazı YBÜ hastalarının kalış sürelerini

azaltılabileceğini, ancak ventilasyon günlerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir (140).

Pasin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deksmedetomidin, propofol, midazolam ve plasebo etki ile karşılaştırılmıştır. Deksmetomidin grubunun YBÜ kalısında azalma ve ekstübasyon süresinde kısalma ile ilişkili bulunmuştur (141).

Taniguchi ve arkadaşlarının 57 rat üzerinde yaptığı bir çalışmada gruplar dörde ayrılmış ve E.Coli enjeksiyonu ile endotoksemi oluşturulan gruplardan birine deksmedetomidin uygulanmıştır. 8 saat sonra TNF- α ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiştir. Endotoksemi oluşturulan tüm gruplarda bu değerler artarken deksmedetomidin uygulanmış grupta TNF- α ve IL-6 düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak endotoksemi sonrası uygulanan deksmedetomidinin sitokin düzeylerini düşürerek inflamatuvar yanığı azalttığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Venn ve arkadaşları majör cerrahi geçirmiş yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin ve propofol infüzyonunun inflamatuvar yanıtı etkilerini karşılaştırmışlardır. Deksmetomidin infüzyonu alan hastalarda IL-6 düzeylerinde sürekli bir düşüş görüldüğünü fakat yetersiz örneklemeden dolayı istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (143).

Pandaripanche ve arkadaşları yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin infüzyonunun strese bağlı oluşabilecek deliryum ve koma sıklığını azaltarak yaşam süresini uzattığını öne sürmüşlerdir (144). Stefan Hofer ve arkadaşları yaptığı bir başka çalışmada α 2 agonisti olan klonidin ve deksmedetomidinin sepsis modeli oluşturulmuş ratlarda sağ kalım oranını artırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda sepsis oluşturduğumuz gruplarda proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğunu gözlemledik. Literatürle uyumlu olarak, 8 saat sonra tek doz deksmedetomidin verilen grupta proinflamatuvar sitokinlerin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir.

Nötrofiller perioperatif dönemde önemli rol oynamaktadır. Nötrofiller konak immün sistemin temel üyeleri olarak düşünülür. İnflamasyonda nötrofil tepkisi farklı safhalara ayrılabilir; kemotaksis, aderans, fagositoz ve hücre içi öldürme. Nötrofiller, kemotaktik ajanlarla ekstravasküler bölgeye doğru (fagositoz ve organizmayı öldürmek için) hareket eder. Ayrıca nötrofiller, SIRS gibi iskemi-reperfüzyon hasarının

patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, Y.B.Ü de nötrofil fonksiyonlarını kontrol etmek önemlidir (145).

Moudgil, Krunholz, Weiss ve Skoultelia, nötrofillerin fagositoz ve kemotaksis fonksiyonlarının in vitro anesteziye maruz bırakıldığında bastırıldığını bulmuşlardır. Azalmış oksijen radikallerinin üretimi sonucu, bakterilerin hücre içi öldürme süreci engellenir (146,147,148,149).

İntravenöz ajanlar sadece perioperatif immüno-supresyona neden olmayabilir. Yoğun bakım hastalarında sedasyon için de kullanılırlar ve bu, konak savunmasını engelleyen önemli bir soruna neden olabilir. Öte yandan, anestezi ile nötrofil fonksiyonlarının bastırılması, aşırı nötrofil birikiminin neden olduğu otolog doku hasarının önlenmesine yardımcı olur. Nötrofiller, kemotaktik ajanlara cevap olarak dokularda birikebilir ve organ hasarına neden olabilir. Nötrofil polarizasyonu olarak da bilinen bu göçün engellenmesi, nötrofiller tarafından salınan ve kemotaksiye neden olan IL-8 in salınmasını inhibe eder.

Donnel ve arkadaşları midazolam, propofol ve tiyopentalin nötrofil polarizasyon üzerindeki inhibitör etkilerini araştırmışlardır (149). Normal plazma konsantrasyonlarında propofol ve tiyopentalin, nötrofil polarizasyonunu yaklaşık% 15 oranında inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Midazolamınsa tek başına nötrofil polarizasyonunu sadece% 15 oranında inhibe ettiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda midazolam verilen sepsis grubunda proinflamatuvar sitokinlerin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu ama ilaç verilmemiş sepsis grubuna kıyasla daha düşük olduğunu tespit ettik. Literatürle uyumlu olarak midazolamın da deksmedetomidin gibi proinflamatuvar sitokinleri baskıladığını gözlemledik.

Qiao ve arkadaşları deksmedetomidin, midazolam ve tuzlu suyun (plasebo) immüno-modüle edici etkilerini karşılaştırmışlardır (150). Her iki sedatif ajanın TNF- α değerini düşürdüğünü ancak IL-6 değerini sadece deksmedetomidinin düşürdüğünü bildirmişlerdir. Benzer şekilde, deksmedetomidinin, plaseboya kıyasla, apoptozun bir işareti olan kaspaz 3'ün splenik ekspresyonunu midazolam'dan daha geniş ölçüde sınırladığını tespit etmişlerdir.

Sepsisin in vitro ve diğ er hayvan ç alışmaları, deksmedetomidinin siklooksijenaz-2 (COX-2), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve interferon-gama ekspresyonunu bastırdığını göstermiştir. Benzodiazepinler için ise bu etki doz bağımlıdır. Bu etkiyi nükleer faktör-kappa-B'nin nükleer translokasyonunu inhibe ederek, p38 mitojenle aktifleştirilmiş proteinin fosforilasyonunu azaltarak ve mast hücrelerini stabilize ederek gerç ekleştirdikleri ileri sürülmektedir (151).

Hayvan ç alışmalarının sonuçları, deksmedetomidinin aksine benzodiazepin tedavisi ile birlikte gelişen sağkalım oranının daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (152).

Ç alışmamızda deksmedetomidin verilen grupta midazolam verilen gruba kıyasla proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla düşmüş olduğunu gözlemledik. Bu sonucu α 2 agonistlerin santral sistem üzerine anksiyolitik etkilerinin benzodiazepinlere kıyasla daha fazla olmasına bağladık. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Bakılan tüm dokularda ve serumda IL-1ve TNF- α değerlerinin deksmedetomidin verilen grupta midazolama kıyasla daha fazla düştüğü belirlenmiştir. Ancak aynı bulgular IL-6 için elde edilememiştir. Serumda IL-6 üzerine deksmedetomidin daha etkili görülm esine karşılık karaciğer ve böbrekte midazolamın IL-6 düzeylerini daha fazla düşürdüğü görülmüştür.

Sepsis ve septik şokta ki yoğun bakım hastalarında oluşan organ hasarı, ağrı ve deliryumdan dolayı yüksek düzeyde stres mevcuttur. Bu stresin yönetiminde yeterli sedasyon ve analjezi sağlamak ç ok önemlidir (154). Gerek deksmedetomidin gerekse midazolamın sepsise bağlı oluşabilecek hasarları immün modülatör, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerle sınırladığını düşünüyoruz. Nötrofil kemotaksisini engellemesi, proinflamatuvar sitokinleri baskılaması ve daha bilmediğimiz henüz keşfedilmemiş birç ok yolla immünite üzerine olumlu etkiler sergilediklerini söylemek mümkündür.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ÇLD modeli ile yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan sepsis oluşturduk. Sepsis için kesin belirleyici kriter olmayan ancak tanıda büyük öneme sahip TNF- α , IL-1 ve IL-6 parametrelerini hem kanda hemde dokularda çalıştık.

Deksmedetomidin ve midazolamı seçme sebebimiz her iki ilacın da immün modülatör etkilerini gösteren birçok çalışmanın olması ve sepsis gibi immün supresif etkiye neden olabilen hastalıklarda bu ilaçların etkilerini görebilmektir.

Sonuçlara baktığımızda sepsis modelini oluşturabildiğimizi gördük. Deksmedetomidin ve midazolamın koruyucu etkileri gerek serumda gerekse dokularda oldukça belirgindi. Bu yüzden bu iki ilacın sepsis tedavisinde etkin bir tedavi edici ajan olduğunu saptadık.

7. ÖZET

Giriş: Sepsis yıllarca tıp dünyasının tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunlarından biri olmuştur. Sepsis ve septik şok acil tedavi edilmesi gereken, günümüzde hala önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye sahip klinik bir tablodur; mortalite oranı ortalama olarak %40'ın üzerindedir. Uzun süren çalışmalar sonucunda sepsis sendromunun konakçının infeksiyon etkenine karşı geliştirdiği bir grup yanıtlar dizisi olduğu, klinik bulgularda salıverilen sitokinlerin büyük oranda sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Sedatif ilaçlardan olan hem peroperatif hemde postoperatif kullanılabilen deksmedetomidin ve midazolam ilaçlarının immünite üzerine olumlu etkilerini gösteren yayınlar olmuştur. Çalışmamızda bu ilaçların sepsis modeli oluşturulmuş ratlarda immünite üzerine etkilerini araştırdık.

Materyal Metod: Bu çalışmada sepsis ya da herhangi bir hastalığı olmayan 40 farede sepsis yapılarak iki anestezi ilacının immünite üzerine etkilerini incelemek hedeflendi. Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan 40 erkek fare rastgele dört gruba ayrıldı. Kontrol grubunun batin bölgesi açılıp dışarı çıkartıldı ve tekrar yerine yerleştirilerek suture edildi. Sepsis grubuna ÇLD yapıldı. Deksmetomidin grubuna ÇLD yapıldıktan 8 saat sonra deksmedetomidin 0.01 mg/kg dozda verildi. 24 saat sonra kan ve doku örnekleri alınıp IL-1, IL-6 ve TNF alfa düzeyleri bakıldı. Midazolam grubuna ÇLD yapıldıktan 8. Saatte 0,01 mg/kg dozda midazolam verildi. 24 saat sonra kan ve doku örnekleri alınıp IL-1, IL-6 ve TNF alfa düzeyleri bakıldı. Alınan doku ve kan örnekleri üreticinin yönergelerine göre ELISA kitleriyle çalışıldı.

Bulgular: Kontrol grubuyla kıyaslandığında sepsis grubunda TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Deksmetomidin verilen grupta bu parametrelerde hem serumda hem de dokularda anlamlı düşüş görülmüştür. Midazolam verilen grupta TNF- α , IL-1 ve IL-6 değerleri de serum da ve dokuda anlamlı bir düşüş olduğu kaydedilmiştir.

Sonuç: ÇLD modeli sepsis oluşturmada başarılı bir yöntemdir. Deksmetomidin ve midazolamın sepsisin oluşturduğu proinflatuar sitokinleri düşürmede etkili olduğu görülmüştür. Deksmetomidin ve midazolamın bu iyileştirici etkileri immünmodulator etkileri ile açıklanabilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, deksmedetomidin, midazolam, immünite

8. SUMMARY

Background: Sepsis is one of the serious health problems whose management is very difficult and it has high mortality rates around the world for many years. Sepsis and septic shock is a clinical picture which needs to be treated urgently because of having high mortality and morbidity rates. Its mortality rate is over 40%. Many previous studies showed that sepsis syndrome is a series of response reactions of host against infectious agent. It was found that release of cytokines is largely responsible for occurrence of clinical signs and symptoms. Positive effects of dexmedetomidine and midazolam on immunity have been showed by many studies. These drugs have been used with the aim of sedation in both preoperative and postoperative period. In this study, we aimed to compare the effects of dexmedetomidine and midazolam on immunity in experimental rat model in which sepsis will be induced.

Materials and Methods: In this study, it was aimed to investigate the effects of two anesthetic drugs on immunity by sepsis in 40 mice without any sepsis. Forty male mice without renal or hepatic dysfunction were randomly divided into four groups. The control group underwent simple laparotomy and a sham operation. Only cecal ligation and puncture was performed in septic group. Eight hours after CLP, dexmedetomidine groups was given at a dose of 0.01 mg / kg dexmedetomidine. Eight hours after CLP, 0.01 mg / kg midazolam was given for midazolam groups. Twenty four hour after CLP, blood samples were collected from all groups to measure IL-1, IL-6 and TNF- α . Additionally liver and kidney tissues were examined for histopathologic changes.

Results: Compared with the control group, TNF- α , IL-1 and IL-6 levels were found to be high in sepsis group. In the group receiving dexmedetomidine, these parameters showed a significant decrease in both serum and tissues. TNF- α , IL-1 and IL-6 levels were also significantly decreased in the serum and the tissue in the midazolam group.

Conclusions: The CLP model is a successful method for creating sepsis. Dexmedetomidine and midazolam have been shown to be effective in lowering the

proinflammatory cytokines produced by sepsis. These curative effects of dexmedetomidine and midazolam could be explained by immunomodulatory effects.

Keywords: Sepsis, dexmedetomidine, midazolam, immunity



9. KAYNAKLAR

1. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
2. Member of the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM 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.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
4. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 Jun;45(3):129-138.
5. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:11723.
6. C Fleischmann, corresponding author A Scherag, NK Adhikari, CS Hartog, T Tsaganos, P Schlattmann, DC Angus, and K Reinhart. Global burden of sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2015; 19(Suppl 1): P21KissoonN, *PediatrCritCare Med*, 2011. 12(5): p. 494-503.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
8. Angus DC. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *CritCare Med*, 2001. 29(7): p. 1303-10.

9. Engel C, Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 2007. 33(4): p. 606-18.
10. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Introduction: The role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin Immunol* 1998;10:349-50.
11. el-Salmalouti VT, Hamann L, Flad HD, et al. The biology of endotoxin. *Method Mol Biol* 2000; 145:287-309.
12. Wang JE, Jorgensen PF, Almlof M, et al. Peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* induce tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 (IL-6), and IL-10 production in both T cells and monocytes in a human whole blood model. *Infect Immun* 2000;68:3965-70.
13. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
14. Eaves-Pyles T, Murthy K, Liaudet L, et al. Flagellin, a novel mediator of *Salmonella*-induced epithelial activation and systemic inflammation: I kappa B alpha degradation, induction of nitric oxide synthase, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. *J Immunol* 2001;166: 1248-60.
15. Herwald H, Morgelin M, Olsen A, et al. Activation of the contact-phase system on bacterial surfaces-a clue to serious complications in infectious diseases. *Nat Med* 1998;4:298-302.
16. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431-3.
17. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-44.

18. Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, et al. Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest* 1996;98:1533-8.
19. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000;406:782-7.
20. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: A central element in innate immune responses. *Infect Immun* 2002;70:1033-41.
21. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999;11:443-51.
22. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285:248-51.
23. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
24. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408-16.
25. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
26. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001;166: 6952-63.
27. Akova M, Hayran M, Kocagöz S, Uzun Ö, Ünal S. Sepsiste klinik belirti ve bulgular. Uzun Ö (Editör). *Sepsis ve sekelleri'nde*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayımevi; 1999.s.1-15.

28. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991;114:332-3.
29. Carcillo JA, Cunnion RE. Septic shock. *Crit Care Med* 1997;13:553-74.
30. Dellinger RP. Current therapy for sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:495-50.
31. Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis. *NEJM* 1997;336:952-3
32. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
33. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 2015;19:18.
34. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
35. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
36. Uzun Ö. Sepsiste empirik tedavi yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G (editörler). *Empirik Antibiyotik Tedavisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994:175-86.
37. Genga KR, Russell JA. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun*. 2017;9(5):441-455.
38. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım. *Flora* 1997;2(Ek 4):3-13.

39. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Infectious diseases. Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
40. Alhashem F, Tiren-Verbeet NL, Alp E, Doganay M. Treatment of sepsis: What is the antibiotic choice in bacteremia due to carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*? *World J Clin Cases*. 2017 Aug 16;5(8):324-332.
41. Thachil J, Iba T. The application of anticoagulant therapy to sepsis. *J Intensive Care*. 2017 May 30;5:32.
42. Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786.
43. Sitokinler, CYTOKINES İnci GÜNER*, Dilek ÖZMEN**, Oya BAYINDIR***
file:///C:/Users/ameliyathane_/Downloads/tipbil17-2-1.pdf
44. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000;26:178-82.
45. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. *Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company*. 1994: 240-261
46. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor -a/cachectin: *Lab Invest* 1991, 64:724- 742.
47. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor: *Ann Review of Immunology* 1993, 11:571-611.
48. Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors: *Ann Review of Immunology* 1992, 10:411-452

49. Dinarello CA. IL -1 and IL -1 antagonism: Blood 1991, 77: 1627.
50. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. Cellular and Molecular Immunology, 2003,5: 243-275
51. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1154-9.
52. Kishimoto T. The biology of interleukin - 6:Blood 1989, 74: 1-10.
53. Horii y, Muraguchi A, Iwano M. Involvement of IL -1 in mesengial proliferative glomerulonephritis: J Immunol 1989, 143: 3949-3955.
54. Stahl RAK. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury: Nephrol Dial Transplant 1995,10: 307- 319.
55. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical anesthesiology. 3th ed. New York: Mc Graw Hill Co, 2002: 151-77,212-23,771-8,882-8.
56. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of a2-adrenergic agonists. Anesthesiology 2000; 93:1345-9.
57. Farber NE, Samso E, Staunton M, Schwabe D, Schmeling WT. Dexmedetomidine modulates cardiovascular responses to stimulation of central nervous system pressor sites. Anesth Analg 1999;88:617-24
58. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. Drugs 2000;59:263-8).
59. Günes Yasemin, Gündüz Murat. Deksmedetomidin; Farmakolojik Özellikleri ve Anestezi Pratigindeki Yeri. Arsiv 2006;15:176.
60. Takano Y, Yaksh TL. Relative efficacy of spinal α 2 agonists, dexmedetomidine, clonidine and ST-91, determined in vivo by used N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-

- 1,2-dihydroquinoline, an irreversible antagonist. *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992; 258: 438.
61. Scheinin H, Jaakola M.L, Sjövall S. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-75.
 62. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br. J. Anaesth.*, 2001; 86: 5.
 63. Esmoğlu A, Ulgey A, Akin A, Boyacı A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 2009; 24: 551-5.
 64. Chignone M, Noe C, Calvillo O, et al. Anesthesia for ophthalmic surgery in elderly: The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics and anesthetic requirements. *Anesthesiology*, 1988; 68: 701.
 65. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The α_2 - adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep- promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*, 2003; 98: 428.
 66. Harsoor SS, Rani DD, Lathashree S, Nethra SS, Sudheesh K. Effect of intraoperative Dexmedetomidine infusion on Sevoflurane requirement and blood glucose levels during entropy-guided general anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30: 25-30.
 67. Bajwa S, Kulshrestha A. Dexmedetomidine: an adjuvant making large inroads into clinical practice. *Ann Med Health Sci Res* 2013; 3: 475-83.
 68. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14: 13-21.

69. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-65.
70. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-20.
71. Bloor Rc, Ward DS, Belleville JP, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-42.
72. Talke P, Li J, Jain U, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620-33.
73. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, et al. Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezoa and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 1992; 76: 573-9.
74. Belleville JP, Wards DS, Bloor BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology*, 1992; 77: 1125-33.
75. Correa-Sales, C., Robin, B. C., Maze, M. (1992). A hypnotic response to dexmedetomidine an α_2 agonist is mediated in the locus coeruleus in rat. *Anesthesiology*, 76, 948-952. 3-Gertler R, Brown C., Mitchell DH., Erin N., Silvius EN. (2001). Dexmedetomidine: a novel sedative –analgesic agent. *BUMC Proceedings*, 14, 13-21.
76. Boztug, N, Temel, Ü. Y. (2006). Nöroanesteziye Deksmetomidin. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim.*, 4, 121-130.
77. Gürel, A.Ğ, Özenç Timlioğlu. (1996). Alfa-2 Adrenerjik Agonistlerin Ağrı Kontrolündeki Yeri. *T Klin Tıp Bilimleri*, 16, 360-363.

78. Murrell, J. C, Hellebrekers, L. J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg*, 32, 117–127.
79. Yuen, V. M. Y. (2010). Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatric Anesthe.*, 20, 256–264.
80. Ramsay, M. A. E, Luterman, D. L. (2004). Dexmedetomidine as a Total Intravenous Anesthetic Agent. *Anesthesiology*, 101,787–90.
81. Coursin, D. B, Coursin, D. B., Maccioli, G. A. (2001). Dexmedetomidine. *Curr Opin in Crit Care*, 7,221–226.
82. Ronald D. Miller. *Miller's Anesthesia Sixth Edition*. 2005.
83. Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Stover EP, Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73:204-8.
84. P.V.N. Nascimento, L.R. Carvahlo and A.B. Teixeira. Renal effects of dexmedetomidine, experimental study in dogs. *Anesthesiology* 2003; A502.
85. D.L. Herr, S.T. Sum-Ping and M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:576-584.
86. Scholz J, Tanner PH. Alpha2- adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2000; 13:437-442.
87. Hall EJ, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90:699-705.

88. Hayashi Y, Maze M. Alpha2-adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18.
89. Fragen FJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 75 years. *J Clin Anesth* 1999; 11: 466-470.
90. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensivecare: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30:1007-1014.
91. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonists, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68:394-8.
92. Morgan GE, Michail MS. Nonvolatil anesteziik ajanlar. *Klinik Anesteziyoloji. Nobel Tıp Kitabevi*, 2004: 160-63.
93. Virtanen R, Savola JM, Saano U Characterization of selektivity, spesifity and potency of medetomidine as alpha- 2 adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*, 1988; 150: 9-14.
94. Bhana N, Goa KL, Mc Clellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000; 59:263-268.
95. Greenblatt DJ, Divol M, Abernethy DR. Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 233.
96. Stoelting RK. *Pharmacology and Ed, Physiology in Anesthetic Practice 2 ndEd*, Lipincott, Philadelphia, PA, 1991.

97. Ramsay MA, Savage TM, Simpson BR: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 22:656-659, 1974.
98. G. Edward Morgan, Jr. Maged S. Mikhail Michael J. Murray Klinik Anesteziyoloji 2008;4: 199 tablo 8-7.
99. Kalantari A, Mallemat H, Weingart SD. Sepsis Definitions: The Search for Gold and What CMS Got Wrong. *West J Emerg Med.* 2017 Aug;18(5):951-956.
100. Hex N. The cost of sepsis care in the UK. YHEC Final Report 2017. Arefien H. *Journal of Infection* 2017;2:107-117.
101. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007) *Chest.* 2011;140:1223–31.
102. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:919–24.
103. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA.* 2014;311:1308–16.
104. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–54.
105. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;38:367–74.

106. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:581–614.
107. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock, continuing evolution but with much still to be done. *JAMA.* 2016;315:757–9.
108. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture Negative Severe Sepsis – Nationwide Trends and Outcomes. *Chest.* 2016;150:1251–9.
109. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017;317:290–300.
110. Lamontagne F, Harrison DA, Rowan KM. qSOFA for Identifying Sepsis Among Patients With Infection. *JAMA.* 2017;317:267–8.
111. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:2063.
112. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell.* 2015;160:816–827.
113. Charles T. Esmon, Why do animal models(sometimes) fail to mimic human sepsis? *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No.5 (suppl.).
114. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res,* 1980;29: 189-201.
115. 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.

116. 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.
117. Ebong S et al. Immunopathologic alterations in murine models of sepsis of increasing severity. *Infection and Immunity*. 1999 Dec;67(12):6603-10.
118. Łysenko L, Leśnik P, Nelke K, Gerber H. Immune disorders in sepsis and their treatment as a significant problem of modern intensive care. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 Aug 22;71(1):703-712.
119. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, G M. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017 Aug 3;5:51.
120. Reinhart K, Bauer M, Reideman NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *J Clin Microbiol*. 2010;25:609–634.
121. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States. Analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–1310.
122. Sakr Y, Brgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med*. 2008;36:2014–2022.
123. Hina C, Juhua Z, Yin Z, Mir MA, Franklin M, Prakash SN, Mitzi N. Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. *In Vivo*. 2013;27(6):669–84.
124. Nunez Lopez O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, Herndon DN. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Aug 29;13:1107-1117.

125. Arslan E, Yavuz M, Dalay C. The relationship between tumor necrosis factor (TNF)-alpha and survival following granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration in burn sepsis. *Burns*. 2000;26(6):521–524.
126. Pallua N, von Heimbürg D. Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. Part I: study in a standardized contact burn murine model. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1490–1494.
127. Pallua N, Low JFA, von Heimbürg D. Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. Part II: significance of anti-interleukin-6 and anti-soluble interleukin-6 receptor-alpha antibodies in a standardized murine contact burn model. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1495–1501.
128. Ma L, Zhang H, Yin Y, et al. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine*. 2016;88:126–135.
129. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Symptom profile as assessed on delirium rating scale-revised-98 of delirium in respiratory intensive care unit: A study from India. *Lung India*. 2017 Sep-Oct;34(5):434-440.
130. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, et al. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med* 2015;41:1048-56. 10.1007/s00134-015-3777-2.
131. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33:941–950.
132. Zampieri FG, Park M, Machado FS, Azevedo LC. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1825–1831.

133. Rasulo FA, Bellelli G, Ely EW, Morandi A, Pandharipande P, Latronico N. Are you Ernest Shackleton, the polar explorer? Refining the criteria for delirium and brain dysfunction in sepsis. *J Intensive Care*. 2017 Mar 7;5:23.
134. Scibelli G, Maio L, Sasso M, Lanza A, Savoia G. Dexmedetomidine: Current Role in Burn ICU. *Transl Med UniSa*. 2017 Jul 1;16:1-10.
135. Herbert MK, Roth-Goldbrunner S, Holzer P, Roewer N. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the Guinea pig ileum in vitro. *Anesthesiology*, 2002 Dec; 97(6): 1491-9.
136. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;295(3):L379–99.
137. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl): S198–203. 85
138. MacDonald A, Adamis D, Treloar A, et al. C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing* 2007;36:222–5.
139. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36:926–39.
140. Pasin L, Greco T, Feltracco P, Vittorio A, Neto CN, Cabrini L, et al. Dexmedetomidine as a sedative agent in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(12):e82913.
141. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med*. 2004;32:1322–6.

142. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. 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.
143. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine versus lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644.
144. Celik MG, Saracoglu A, Saracoglu T, Kursad H, Dostbil A, Aksoy M, Ahiskalioglu A, Ince I. Effects of Propofol and Midazolam on the Inflammation of Lungs after Intravenous Endotoxin Administration in Rats. *Eurasian J Med.* 2015 Jun;47(2):109-14.
145. Skoutelis A, Lianou P, Papageorgiou E, Kokkinis K, Alexopoulos K, Bassaris H. Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38:858–62.
146. Moudgil GC, Pandya AR, Ludlow DJ. Influence of anaesthesia and surgery on neutrophil chemotaxis. *Can Anaesth Soc J.* 1981;28:232–38.
147. Krumholz W, Endrass J, Hempelmann G. Inhibition of phagocytosis and killing of bacteria by anaesthetic agent in vitro. *Br J Anaesth.* 1995;75:66–70.
148. Weiss M, Buhl R, Mirow N, Birkhahn A, Schneider M, Wernet P. Do barbiturates impair zymosan-induced granulocyte function? *J Critical Care.* 1994;9:83–9.
149. Qiao H, Sanders RD, Ma D, Wu X, Maze M. Sedation improves early outcomes in severely septic Sprague Dawley rats. *Crit Care.* 2009;13:R136. doi: 10.1186/cc8012.

150. MacLaren R. Immunosedation: a consideration for sepsis. *Crit Care*. 2009;13(5):191
151. Tsao CM, Wu CC, Liaw WJ, Ho ST. Effects of midazolam on organ dysfunction in rats with endotoxemia induced by lipopolysaccharide. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2009;47:10–16.
152. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2000;28;1101-6.
153. Kenes MT, Stollings JL, Wang L, Girard TD, Wesley Ely E, Pandharipande PP. Persistence of Delirium after Cessation of Sedatives and Analgesics and Impact on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy*. 2017 Aug 28.