

İ İlal Karaca,
İ İlkın Çankayalı,
İ Kubilay Demirağ,
İ Mehmet Uyar

Deneysel Sepsiste Hipoterminin Koruyucu Etkinliği

Protective Effect of Hypothermia During Experimental Sepsis

Geliş Tarihi/Received : 04.05.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 20.09.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayinevi
tarafından basılmıştır.

İlal Karaca, İlkın Çankayalı, Kubilay Demirağ,
Mehmet Uyar
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

İlal Karaca (✉),
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta : iclalkaraca83@gmail.com
Tel. : +90 532 506 31 07

ÖZ Amaç: Çalışmamızda çekal ligasyon-perforasyon (CLP) işlemi ile sepsis oluşturduğumuz rat modellerinde hipoterminin yaşam süresi, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve lökosit düzeyi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Wistar Abino türü 50 adet erkek erişkin ratlar üzerinde yapıldı. Sepsis oluşturulması için çekal ligasyon perforasyon işlemi kullanıldı. Sepsis oluşturulduktan sonra ratlar hipotermik sham, hipotermik septik (320C -340C) ve normotermik sham, normotermik septik (360C -380C) gruplar olarak randomize edildi. Tüm gruplardaki ratlardan çalışmanın başında (0. Saat) ve 6. saatte kuyruk kanları alınarak CRP, prokalsitonin, lökosit düzeylerine bakıldı ve yaşam süreleri kaydedildi. İşlem sırasında tüm ratlar intraperitoneal 10 ml/ kg % 0,9 NaCl ile resüsite edildi.

Bulgular: Yaşam süresi açısından hipotermik septik grup ile normotermik septik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (hipotermik septik grup 24,308 ± 20,208 saat, normotermik septik grup 15,893±13,519 saat, p<0,039). CRP ve prokalsitonin değerleri açısından tüm gruplarda zamana bağlı değişimde istatistiksel olarak fark saptanmadı. Lökosit değerleri açısından ise normotermik septik ve hipotermik septik gruplar arasında zamana bağlı değişimde fark saptanmazken, normotermik sham grubunda lökosit değerlerinin zamana bağlı değişimi hipotermik sham grubuna göre daha fazlaydı (p<0,005).

Sonuç: Deneysel sepsiste hipoterminin sağ kalım süresi üzerine olumlu etkileri olduğu söylenebilir ancak enfeksiyon belirteçleri üzerine etkisi net değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipotermi, Deneysel, Rat Model, Sepsis

ABSTRACT Objective: In our study, we aimed to investigate the effect of hypothermia on survival, C-reactive protein (CRP), procalcitonin and leukocyte levels in rat models, induced with cecal ligation-perforation (CLP) procedure.

Materials and Methods: After formation of the sepsis, the rats were randomized as hypothermic sham, septic (320C -340C) and normothermic sham, septic (360C -380C). At the beginning of study (0 h) and at 6th hour blood was taken from all rats in all groups; CRP, procalcitonin, leukocyte levels were measured and the survival time of rats in all groups was recorded.

Results: A statistically significant difference was found between the hypothermic and normothermic septic group in terms of survival time (Hypothermic septic 24,308 ± 20,208, normothermic septic group 15,893 ± 13,519 h, p<0,039). There was no statistically significant difference for time-dependent changes of CRP and PCT in all groups. In terms of leukocyte values, there was no difference in the time-dependent changes between the normothermic and hypothermic septic groups, time-dependent changes of leukocyte counts in the normothermic sham group were greater than that of the hypothermic sham group (p<0,05).

Conclusion: It can be suggested that hypothermia in experimental sepsis might have positive effects on survival but the effect on the markers of infection is unclear and further studies are needed.

Keywords: Hypothermia, Experimental, Rat Model, Sepsis

Giriş

Sepsis, enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtının neden olduğu organ disfonksiyonudur (1). Sepsis tanısı için

kanıtlanmış enfeksiyonun yanında organ disfonksiyonu kriter olarak belirtilmektedir. Organ disfonksiyonu "Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Scorea" (SOFA) skoru ile değerlendirilmektedir (1).

Sepsis tanısı ve takibinde SOFA skorunun(1) yanısıra lökosit (WBC), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve sitokinler gibi özgül olmayan laboratuvar testleri ile birlikte mikrobiyolojik ve radyolojik yöntemler de kullanılmaktadır (2,3,4,5).

Sepsis patogeneğinde önemli bir yeri olan sitokinler fonksiyonlarına göre pro inflamatuvar ve antiinflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılır. TNF alfa, IL-1,IL-6,IL-8 proinflamatuvar, IL-4,IL-10,IL-13 ise antiinflamatuvar sitokinlere verilecek başlıca örneklerdir. Sepsis patogeneğinde birçok sitokin rol almasına karşın TNF alfa, IL-1, IL-6 ve IL-10 bunlardan en önemli olanlarıdır (6,7).

Prokalsitonin, kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir ve bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde kullanılmaktadır (8). PCT'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α ,IL-1, IL-6) sağlanır. PCT inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar ve yaklaşık 6 saat içinde pik yapar, inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra hızla normal değerlerine döner (9).

C-reaktif protein karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin, başlıca interlökin (IL)-6'nın etkisi ile en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Özellikle IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (10). CRP'nin plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir. Ancak travma, enfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar (11). Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4- 6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (12).

Sepsis'in karmaşık moleküler mekanizmasını araştırmak için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Kemirgenlerde körbağırsak bağlama ve delme deneysel sepsis için en yaygın kullanılan model haline gelmiştir (13,14,15,16). Uzun bir zaman önce geliştirilmiş olan çekal ligasyon perforsyon (CLP) işlemi sepsis'in altta yatan mekanizmalarını incelemek için deneysel ortamlarda polimikrobiyal sepsis yaratmada gerçekçi model kabul edilmektedir (13,14,17).

Çeşitli araştırmacılar; hipoterminin kardiyopulmoner resüsitasyondan sonra komadaki hastalarda sonuçları iyileştirdiğini (18) ve kardiyopulmoner bypass cerrahisi esnasında orta derecede hipoterminin myokardiyal hücre hasarını ve myokardiyal hücre ölümünü azalttığını göstermiştir (19). Septik şokta hipoterminin etkilerini araştıran Blair ve

ark. (20) nın 1961 yılında yaptıkları çalışmadan bugüne kadar experimental sepsiste hipoterminin etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Ancak hipoterminin sepsis üzerindeki etkileri henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır.

Erich Roth ve ark.nın (21) "Muscular glutamine deficiency in sepsis –A Necessary Step for a Hibernation –like state? " adlı çalışmasında bazı hücesel metabolizmaların etkilerinin benzerliği açısından sepsis tablosunun hibernasyona benzer bir tablo olduğu ileri sürülmektedir. Hibernasyon yani kış uykusu endotermik memelilerde düşük metabolik hızla, yavaşlamış nefes almayla ve düşmüş vücut ısıyla karakterize azalmış bir fizyolojik aktivite durumudur.. Kış uykusunda gözlenen AMPK (adenosine monofosfat'ın (AMP) aktive ettiği kinase) mekanizması enerji programını değiştirerek enerji tüketimini aza indirgemede rol oynadığı düşünülmektedir. Yine Singer ve ark. (22) ilgi çekici bir varsayımda bulunarak da septik durumunun hücesel metabolizma açısından kış uykusuna benzediğini ileri sürmüşlerdir. Sepsiste de AMPK mekanizmasının aktive olduğu ve bu sayede bütün hücre ve organlarda enerji tüketimleri en aza indirgenerek organizmanın hayatta kalmasına olumlu etki sağladığı düşünülmektedir.

Sepsis hastalarına uygulanan şuanki tedavi geniş spektrumlu antibiyotik, sıvı resüsitasyonu, mekanik ventilasyon tedavisi ve genel destek tedavidir. İnflamasyon cevabı ile oluşan sepsis ve septik şok multiple organ yetersizliği gelişmesine yol açarak önemli bir morbidite ve mortaliteye nedeni olmaktadır (23). Yeni tedavi stratejileri olarak hipotermi üzerinde durulmaktadır Bu nedenle çalışmamızda çekal ligasyon-perforasyon işlemi ile sepsis oluşturduğumuz rat modellerinde hipoterminin, yaşam süresi ve sepsis tanı ve tedavi izleminde önemli. yeri olan C-Reaktif Protein, prokalsitonin, lökosit düzeyi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

XXXX Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı alındıktan sonra başlanan çalışma XXXX ARGEFAR Faz Öncesi Araştırmalar Birimi Deney Hayvanı Laboratuvarında hayvan haklarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde ve çalışma sırasında ratlar; klimatize bir ortamda sabit oda sıcaklığında, çalışma öncesinde ve çalışma sırasında yeterli gıda ve su ile beslenerek fizyolojik gece-gündüz siklusu sağlanarak izlendiler.

Çalışma her biri yaklaşık 250 gr ağırlığında 50 adet Wistar Abino türü erkek erişkin ratlar üzerinde yapıldı. Sepsis oluşturulması CLP işlemi uygulandı. Anestezi

amacıyla intraperitoneal (İP) 100 mg/kg Ketamin ve İP 10 mg/kg Xylazine kullanıldı. Septik gruplarda anestezi uygulaması sonrası batına orta hattan 2 cm uzunluğunda bir insizyonla laparotomi yapıldı ve çekum proximalden 3/0 ipek ile bağlanarak 20 Gauge periferik damaryolu kateteri ile 3 kez perfore edildi. Perforasyon noktasından bir miktar barsak içeriğinin çıktığının görülmesini takiben çekum batın içine yerleştirilerek periton ve batının diğer katları 3/0 ipek kullanılarak kapatıldı. Sham gruplarında ise anestezi ve laparotomi işlemi sonrası çekum perforasyonu yapılmadan barsaklar ve çekum elle irite edildi. İşlem sırasında tüm ratlar intraperitoneal 10 ml/ kg % 0,9 NaCl ile resüsite edildi. Sepsis oluşturulduktan sonra ratlar hipotermik (32°C -34°C) ve normotermik (36°C -38°C) olarak randomize edildi. Ratlarda normotermiyi ve hipotermiyi sağlamak/ idame edebilmek amacıyla ısı blanketleri ve soğutucu blanketler kullanıldı. Vücut ısısı rektal ısı probu ile 1 saat ara ile ölçüldü. 6 saat süre ile hipotermi uygulandı. Tüm gruplardaki ratlardan çalışmanın başında (0. Saat) ve 6. saatinde kuyruk kanları alınarak CRP, prokalsitonin, lökosit düzeylerine bakıldı ve tüm gruplardaki ratların yaşam süreleri kaydedildi.

Grup A: Hipotermik Grup

Grup A-1 (n= 15): 20 gauge iğne ile perforasyon yapılarak sepsis oluşturulan grup (çekal ligasyon ve perforasyon operasyonu)

Grup A-2 (n=10): Sham grubu (Laparotomi sonrası çekum perforasyonu yada insizyonu yapılmadan barsak ve çekumun elle iritasyonu)

Grup B: Normotermik Grup

Grup B-1 (n= 15): 20 gauge iğne ile perforasyon yapılarak sepsis oluşturulan grup (çekal ligasyon ve perforasyon operasyonu)

Grup B-2 (n=10): Sham grubu (Laparotomi sonrası çekum perforasyonu yada insizyonu yapılmadan barsak ve çekumun elle iritasyonu)

İstatistiksel Analiz

Veriler XXXXX Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamıza 50 adet rat dahil edildi. Ratlar rastgele gruplara randomize edildi. Hipotermik ve normotermik sham gruplarının her birine on adet, hipotermik ve normotermik septik gruplarının her birine onbeş adet rat dahil edildi.

Prosedür esnasında sham gruplarının her birinden iki adet rat eksitus oldu. Çalışma her iki sham grubunda sekiz ratla tamamlandı. Normotermik septik grupta bir, hipotermik septik grupta iki adet rat eksitus oldu. Çalışma hipotermik septik grupta 13, normotermik septik grubunda 14 rat ile tamamlandı. Tüm gruplarda; CRP, PCT, lökosit parametrelerinin 0.saat (bazal) ve 6. saat değerleri ve zamana bağlı değişimi (0.saatden, 6. saate değerlerin değişimi) ayrıca grupların yaşam süreleri birbirleri arasında karşılaştırıldı.

CRP' nin 0.saat ve 6. saat ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 1 de verilmiştir. CRP'nin zamana bağlı değişiminde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,901) (Şekil 1).

PCT' nin 0.saat ve 6. saat ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 2 de verilmiştir. Prokalsitoninin zamana bağlı değişiminde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,330) (Şekil 2).

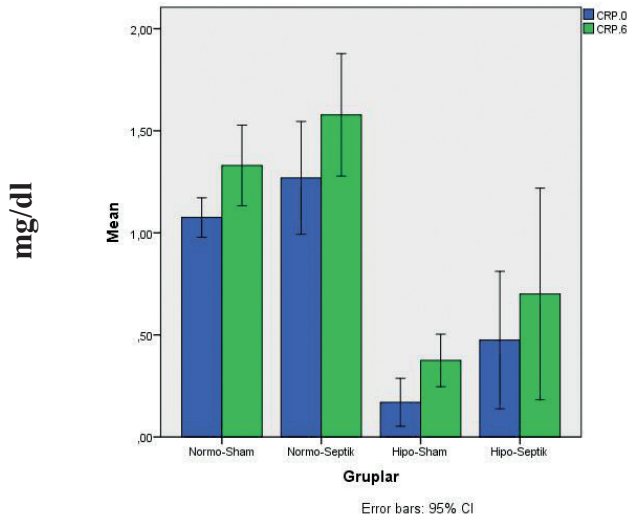
Yaşam süresi açısından; hipotermik septik grup ile normotermik septik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4). Yaşam süresi hipotermik septik grupta normotermik septik gruba göre daha uzundu (hipotermik septik grup 24,308 ± 20,208 saat, normotermik septik grup 15,893±13,519 saat, p<0,039).Sham grupları eksitus olmadıkları için değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 1. CRP'nin Gruplardaki 0. ve 6.Saat Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları

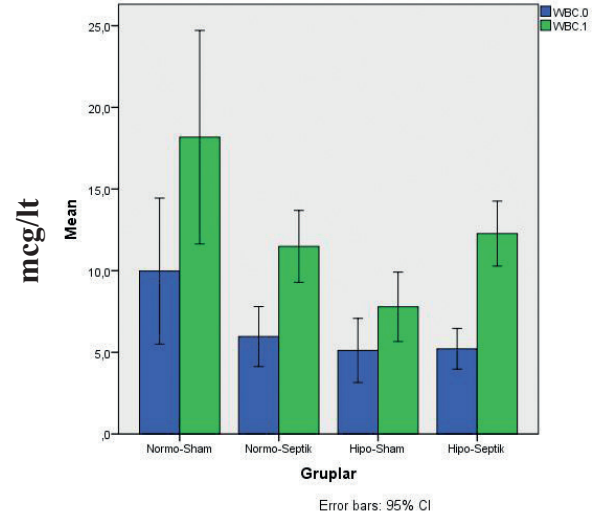
Gruplar	0. Saat CRP(mg/dl) Ort±SS	6. Saat CRP(mg/dl) Ort±SS
Normotermik Sham (n=8)	1,07±0,11	1,33±0,23
Normotermik Septik (n=14)	1,26±0,47	1,57±0,51
Hipotermik Sham (n=8)	0,17±0,14	0,37±0,15
Hipotermik Septik (n=13)	0,47±0,55	0,70±0,85

Tablo 2. PCT nin gruplardaki 0. ve 6.saat ortalama değerleri ve standart sapmaları

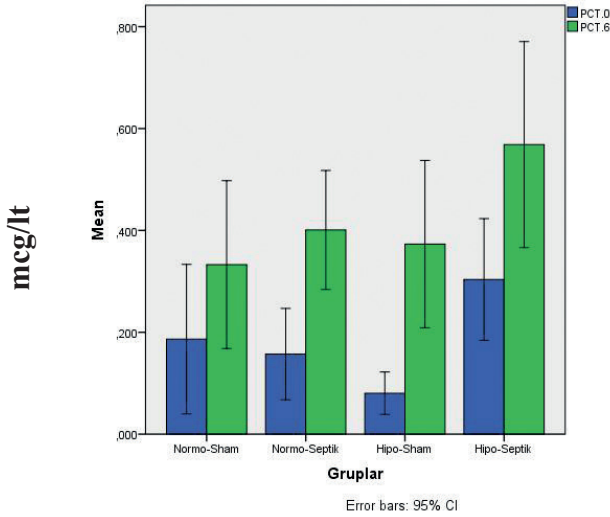
Gruplar	0.Saat PCT (mcg/lt) Ort±SS	6.Saat PCT (mcg/lt) Ort±SS
Normotermik Sham (n=8)	0,18±0,17	0,33±0,19
Normotermik Septik (n=14)	0,15±0,15	0,40±0,20
Hipotermik Sham (n=8)	0,08±0,05	0,37±0,19
Hipotermik Septik (n=13)	0,30±0,19	0,56±0,33



Şekil 1. CRP değerlerinin gruplara göre zamana bağlı değişimi: CRP'nin zamana bağlı değişiminde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,901$)



Şekil 3. WBC değerlerinin gruplara göre zamana bağlı değişimi: Wbc' nin gruplar arası zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında normotermik sham grubunun wbc değerlerinin hipotermik sham grubuna göre anlamlı derecede fazla yükseldiği tespit edildi ($p=0,000$)



Şekil 2. PCT değerlerinin gruplara göre zamana bağlı değişimi: PCT'nin zamana bağlı değişiminde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,330$)

Tablo 4. Yaşam süresi

Gruplar	Yaşam süresi /saat Ort±SS
Normotermik Septik (n=14)	15,89±13,51
Hipotermik Septik (n=13)	24,30±20,20

WBC'nin gruplardaki 0. ve 6.saat ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 3 de verilmiştir. Wbc' nin zamana bağlı değişimi gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında normotermik septik ve hipotermik septik gruplar arasında fark saptanmazken ($p>0,005$), normotermik sham grubunun WBC değerlerinin hipotermik sham grubuna göre anlamlı olarak fazla yükseldiği tespit edildi ($p=0,000$) (Şekil 3).

Çalışmamızı yaşam süresi açısından değerlendirdiğimizde; hipotermik septik grup ile normotermik septik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Yaşam süresi hipotermik septik grupta normotermik septik gruba göre daha uzundu (hipotermik septik grup $24,308\pm20,208$ saat, normotermik septik grup $15,893\pm13,519$ saat, $p<0,039$; Tablo 4). Sham grupları ise exitus olmadığı için değerlendirmeye alınmadı.

Tartışma

Çalışmamızda çekal ligasyon-perforasyon işlemi ile sepsis oluşturduğumuz rat modellerinde hipoterminin, C-Reaktif

Tablo 3. WBC'nin gruplardaki 0. ve 6.saat ortalama değerleri ve standart sapmaları

Gruplar	0.Saat WBC (mcg/lt) Ort±SS	6.Saat WBC (mcg/lt) Ort±SS
Normotermik Sham (n=8)	9,97±5,34	18,17±7,81
Normotermik septik (n=14)	5,96±3,18	11,48±3,81
Hipotermik Sham (n=8)	5,11±2,35	7,78±2,54
Hipotermik Septik (n=13)	5,21±2,07	12,26±3,29

Protein, prokalsitonin, lökosit gibi enfeksiyon parametreleri ve yaşam süresi üzerine etkisini araştırdık.

Son çalışmalarda hipotermi ile çeşitli hücre koruyucu yolların aktive olduğu bildirilmektedir. Hipoterminin, septik şok oluşturulmuş deney modellerinde proinflamatuvar sitokinlerde azalma ve anti inflamatuvar sitokinlerde yükselme ile inflamasyon cevabının modülasyonunda rol oynadığı ve bu yolla yaşam süresi üzerine olumlu etki sağladığı düşünölmektedir (24,25, 26). Ayrıca hipoterminin doku ve organlar üzerine koruyucu etkiler sağladığı belirtilmektedir (27). Hipoterminin sepsis sırasında; kardiyak output ve oksijen tüketimini azaltarak, vasköler tonus ve serum laktat klirensini artırarak bozulmuş doku perfüzyonunun üstesinden geldiği düşünölmektedir (26,27).

Ancak birkaç çalışmada hipoterminin sitokinler üzerine etkileri açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. O. Huet ve ark. ları yaptıkları çalışmada normotermik ve hipotermik olarak randomize ettikleri ratları intraperitoneal lipopolisakkarid enjeksiyonu (endotoksemi) sonrası IL10, TNF-a ve yaşam süresi açısından değerlendirmişler (28). Sonuç olarak antiinflamatuvar sitokin olan IL10 düzeyinin hipotermik grupta normotermik gruba göre yüksek olduğunu, proinflamatuvar sitokin olan TNF a düzeyi açısından ise iki grup arasında fark olamadığını belirtmişler. Yani hipoterminin proinflamatuvar sitokin üzerine olumlu bir etki sağlamadığını bildirmişler. Kwang ve ark. ları (24) ise ekal ligasyon perforasyon ve ekal ligasyon insizyon işlemi ile sepsis ve septik şok oluşturdukları ratları hipotermik (HT 30-32  C) ve normotermik (NT 36-38 C) grup olarak randomize etmişler. Sepsis grubunda, IL6 düzeyi ve yaşam süresi açısından normotermik ve hipotermik gruplar arasında fark olmadığını, septik şok grubunda ise HT grupta IL6 düzeyinin düşük , yaşam süresinin uzun olduğunu (normotermik grupta 6,5 saat, hipotermik grupta 8,4 saat, $p<0,05$) belirtmişler. Yani septik şok oluşturulan rat modellerinde hipoterminin yararlı olduğu ancak sepsis oluşturulan rat modellerinde hipoterminin koruyucu bir etkinliği olmadığını bildirmişler.

Yukarıda çalışmalarda belirtildiği gibi deneysel sepsiste hipoterminin sitokinler üzerine etkisi net değildir. Biz ise çalışmamızda hipoterminin, sepsiste enfeksiyon belirteçleri olarak kullanılan ve sitokinler ile indöklenen C-Reaktif protein, prokalsitonin ve lökosit parametreleri üzerine etkilerini inceledik.

Biz bulgularımızda CRP ve PCT değerlerinin tüm gruplarda zamana bağlı değeriminde istatistiksel olarak fark saptamadık ($p=0,901$; şekil. 1, $p=0,330$; şekil. 2). Sonuç olarak; sham ve

septik gruplara hipotermi uygulanmasının normotermik gruba göre CRP ve PCT değerlerinin değeriminde anlamlı bir farklılık yaratmadığını gözlemledik. Lökosit değerleri ele alındığında ise lökosit değerlerinin tüm gruplarda zamana bağlı artışları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında normotermik sham grubunun lökosit değerlerinin hipotermik sham grubuna göre anlamlı olarak fazla yükseldiği tespit ettik ($p=0,000$; şekil. 3). Ancak sadece bu veri ile yani normotermik sham grubunun lökosit değerlerinin, hipotermik sham grubuna göre anlamlı yükselmesini hipoterminin olumlu etkisi olarak bahsetmek yetersiz bir değerlendirme olacaktır.

Çalışmamızı yaşam süresi açısından değerlendirdiğimizde; hipotermik septik grup ile normotermik septik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Yaşam süresi hipotermik septik grupta normotermik septik gruba göre daha uzundu (hipotermik septik grup $24,308\pm 20,208$ saat, normotermik septik grup $15,893\pm 13,519$ saat, $p<0,039$; Tablo 4). Sham grupları ise exitus olmadığı için değerlendirmeye alınmadı.

Bulgularımıza benzer sonuçlar Leon ve ark. (26) ları tarafından bildirilmiştir. Leon ve ark. ları CLP ile sepsis oluşturdukları ratları; normotermi (38  C) uygulanan grup (Grup1), hipotermi (34  C) uygulanan grup (Grup 2) ve değerik sürelerde normotermi uygulanıp daha sonra hipotermi uygulanan gruplar (Grup 3,4,5) olarak randomize etmişler. Sonuç olarak; bir saat süreyle normotermi uygulanıp sonra hipotermi uygulanan septik sıçanların sağkalım süresini 12 saat 37 dakika, 3 saat süreyle normotermi (38  C) uygulanıp sonra hipotermi uygulanan septik sıçanların sağkalım süresini 8 saat 56 dakika olarak belirtmişler. Yine aynı araştırmacı başka bir çalışmasında sepsis (ekal ligasyon perforasyon ile) indöksiyonu öncesi hipotermi (34 C) veya normotermi (38 C) uygulanan ratların sepsis sonrası yaşam sürelerini değerlendirmiş ve hipotermi uygulanan ratların sağ kalım süresini normotermik tutulan ratlara göre daha uzun bildirmişler (Normotermik 5 saat 11 dk \pm 0 hr 36 dk, hipotermik 7 saat 22 dk \pm 0 hr 12 dk) (29). Sonuç olarak, septik sıçanların hipotermi indöksiyon zamanının sağkalım süresi üzerinde kritik bir önem taşıdığını ve hafif indöklenmiş hipotermi ile sağkalım süresinin anlamlı bir şekilde uzadığını belirtmişler. L'Her ve ark.(30) ise ekal ligasyon perforasyon ile sepsis oluşturdukları ratları hipotermik (32 C), normotermik (37 C) ve hipertermik(42 C) olarak randomize etmişler. Ratların yaşam sürelerini hipotermik grupta 533 ± 69 dk, normotermik grupta 289 ± 17 dk, hipertermik grupta 61 ± 10 dk olarak belirtmişler.Yukarıda çalışmalarda belirtildiği

gibi bizim çalışmamızda da hipotermik septik grupta yaşam süresi daha uzundu. Ortalama yaşam süresi her çalışmada farklı belirtilmekle beraber bizim çalışmamızda daha uzundu. Bunun sebebi uygulanan hipotermi süresi ve her çalışmada perforasyon için farklı iğne çaplarının seçilmesi ile ilgili olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, hafif indüklenmiş hipotermi septik sıçanların sağkalım süresini anlamlı bir şekilde uzatmaktadır. Ancak CRP, PCT ve lökosit üzerine etkileri açısından daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Kaynaklar

- Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djillali Annane, Michael Bauer, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), JAMA 2016;315(8):801-810
- James K. Cellular and humoral mediators of infmamation. Clinical Laboratory Medicine. 2th ed. Mc Clatchey KD (ed): Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 2002; 1426-47
- Lewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. Intensive Care Med 2001; 27: 10- 32
- Lynn WA. Sepsis: Infectious Diseases: volume one, section 2. Armstrong D, Cohen J. (eds) Mosby: London; 1999, p: 613-27.
- Zeerleder S, Zwart B, Wuillemin WA, Aerden LA, Groeneveld ABJ, Caliezi C, et al. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. Crit Care Med 2003; 31: 1947- 51
- Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. J Infect Di.1999;S294- 304.
- Baykal Y. MOYS da notrofillerin rol. Sepsiste yeni ufuklar.(ed:Eriki S.)2007;14-24
- Meisner M. Procalcitonin: A new innovative infection parameter: biochemical and clinical aspects. Stuttgart, New York: Thieme, 2000.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994;79: 1605-8.
- 10 Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 2001; 38:189
- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv. Immunol. 1983;34:141–212.
- Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunology Today 1994 Feb; 15(2): 81-8.
- Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. J Leukoc Biol. 2007;81:137–143
- Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, Call DR. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. Shock. 2000;13:110–116
- Deitch EA. Rodent models of intra-abdominal infection. Shock. 2005;24:19–23
- Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:854–865
- 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
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med. 2002; 346:557-63
- Vazquez Jimenez JF, Qing M, Hermanns B, Klosterhalfen B, Woltje M, Chakurakal R, et al. Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduces myocardial cell damage and myocardial cell death related to cardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1216-23
- Blair E, Buxton RW, Cowley RA. The use of hypothermia in septic shock. JAMA. 1961;178:916-9
- Roth E, Oehler R. Hypothesis: Muscular glutamine deficiency in sepsis a necessary step for a hibernation-like state? Nutrition. 2010; 26:571-4
- Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. Clin Chest Med. 2008; 29:655-60
- 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
- Rim KP, Kim K, Jo YH, Lee JH, Rhee JE, Kang KW, et al. Effect of therapeutic hypothermia according to severity of sepsis in a septic rat model. Cytokine. 2012; 60:755-61
- Léon K, Moisan C, Amerand A, Poupon G, L'Her E. Effect of induced mild hypothermia on two pro-inflammatory cytokines and oxidative parameters during experimental acute sepsis. Redox Rep. 2013;18:120-6
- Léon K, Karine Pichavant-Rařni, He'le'ne Ollivier, Vale'rie Monbet, Erwan L'Her. Does Induction Time of Mild Hypothermia Inřuence the Survival Duration of Septic Rats?. Ther Hypothermia Temp Manag. 2015;5:85-8.
- Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, Bellomo R. Therapeutic hypothermia: beneşts, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. Injury 2011;42:843–854.
- Huet O, Kinirons B, Dupic L, Lajeunie E, Mazoit JX, Benhamou D, et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. Acta Anaesthesiol Scand. 2000; 51:1211-6
- Léon K, Pichavant-Rafini K, Quemener E, Sebert P, Egreteau PY, Ollivier H, et al. Oxygen blood transport during experimental sepsis: effect of hypothermia .Crit Care Med. 2012 ;40:912-8
- L'Her E, Amerand A, Vettier A, Seberr P. Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. Crit Care Med. 2006; 3:2621-3