

İ İclal Karaca,
İ İlkin 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 Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

İclal Karaca, İlkin Çankayalı, Kubilay Demirağ,
Mehmet Uyar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

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

E-posta : azram1983@hotmail.com

Tel. : +90 532 506 31 07

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6604-2498

ÖZ Amaç: Çalışmamızda çekal ligasyon-perforasyon 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 Albino türü 50 adet erkek erişkin ratlar üzerinde yapıldı. Sepsis oluşturulması için çekal ligasyon perforasyon işlemi kullanıldı. Sepsis oluşturulduktan sonra ratlar hipotermik sham, hipotermik septik (32 °C-34 °C) ve normotermik sham, normotermik septik (36 °C-38 °C) 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 24,3±20,2 saat, normotermik septik grup 15,9±13,5 saat, p=0,039). CRP ve prokalsitonin değerleri açısından tüm gruplarda zamana bağlı değişimde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Deneysel sepsiste hipoterminin sağkalım 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 procedure.

Materials and Methods: After formation of the sepsis, the rats were randomized as hypothermic sham, septic (32 °C-34 °C) and normothermic sham, septic (36 °C-38 °C). 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 24.3±20.2, normothermic septic group 15.9±13.5 h, p=0.039). There was no statistically significant difference for time dependent changes of CRP and procalcitonin all groups.

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 disfonksiyondur (1). Sepsis tanısı için kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyonun yanında organ disfonksiyonu kriter olarak belirtilmektedir. Organ disfonksiyonu "[Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score]" (SOFA) skoru ile değerlendirilmektedir (1).

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

Sepsis patogeneğinde önemli bir yeri olan sitokinler fonksiyonlarına göre pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılır. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 pro-enflamatuvar, IL-4, IL-10, IL-13 ise anti-enflamatuvar

sitokine verilecek başlıca örneklerdir. Sepsis patogenezinde birçok sitokin rol almasına karşın TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 bunlardan en önemli olanlardır (6,7).

PCT, 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 enflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar ve yaklaşık 6 saat içinde pik yapar, enflamasyon kontrol altına alındıktan sonra hızla normal değerlerine döner (9).

CRP karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Akut faz proteinleri, akut veya kronik enflamatuvar 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, enflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar (11). Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar.

CRP düzeyi enflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (12). Sepsisin karmaşık moleküler mekanizmasını araştırmak için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Kemirgenlerde çekal ligasyon ve perforasyon deneysel sepsis için en yaygın kullanılan model haline gelmiştir (13-16). Uzun bir zaman önce geliştirilmiş olan çekal ligasyon perforasyonu (CLP) işlemi sepsis'in altta yatan mekanizmalarını incelemek için deneysel ortamlarda polimikrobiyal sepsis yaratmada gerçekçi model kabul edilmektedir (13,14,17).

Çeşitli araştırmacılar; hipotermimin kardiyopulmoner resüsitasyondan sonra komadaki hastalarda sonuçları iyileştirdiğini (18) ve kardiyopulmoner bypass cerrahisi esnasında orta derecede hipotermimin miyokardiyal hücre hasarını ve miyokardiyal hücre ölümünü azalttığını göstermiştir (19). Septik şokta hipotermimin etkilerini araştıran Blair ve ark.'nın (20) 1961 yılında yaptıkları çalışmadan bugüne kadar experimental sepsiste hipotermimin etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Ancak hipotermimin sepsis üzerindeki etkileri henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır.

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 ısısıyla karakterize azalmış bir fizyolojik aktivite durumudur. Kış uykusunda

gözlenen adenosine monofosfatın (AMP) aktive ettiği kinase (AMPK) mekanizması enerji programını değiştirerek enerji tüketimini aza indirmede rol oynadığı düşünülmektedir.

Yine Singer (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 şu anki tedavi ilk ve acil müdahale sonrasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (ve gerektiğinde diğer antimikrobiyal tedaviler), sıvı resüsitasyonu, mekanik ventilasyon tedavisi ve diğer genel destek tedavilerini kapsamaktadır. Enflamasyon 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 CLP işlemi ile sepsis oluşturduğumuz rat modellerinde hipotermimin, yaşam süresi ve sepsis tanısı ve tedavi izleminde önemli rolü olan CRP, PCT, lökosit düzeyi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanan çalışma Ege Üniversitesi ARGEFAR Faz Öncesi Araştırmalar Birimi, Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda 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 g 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 perforasyon 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. saatte kuyruk kanları alınarak CRP, PCT, 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 CLP

Grup A-2 (n=10): Sham grubu (laparotomi sonrası çekum perforasyonu ya da 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 CLP

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

İstatistiksel Analiz

Veriler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 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 on beş 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. saatten, 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. PCT'nin zamana

bağlı değişiminde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,330$) (Şekil 2).

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

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

CRP: C-reaktif protein, Ort: Ortalama, SS: standart sapma

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

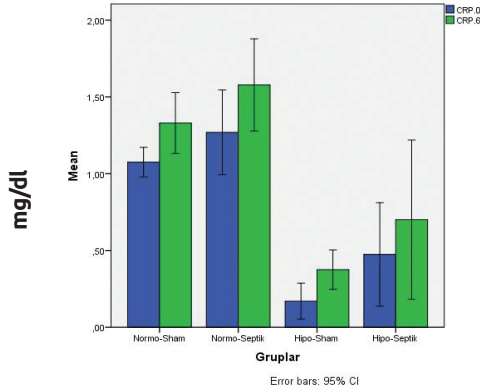
PCT: Prokalsitonin, Ort: Ortalama, SS: standart sapma

Tablo 3. Lökositin gruplardaki 0. ve 6. saat ortalama değerleri ve standart sapmaları

Gruplar	0. saat lökosit (mcg/lt) Ort ± SS	6. saat lökosit (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

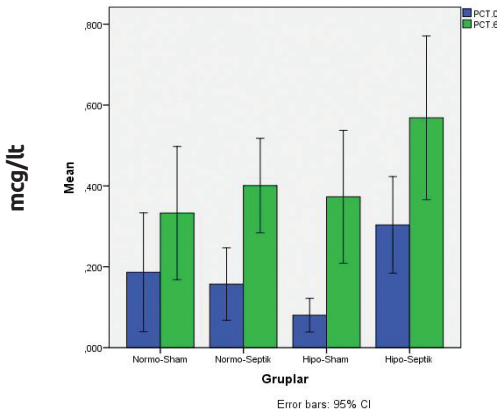
* $p=0,000$ (normotermik sham grubuyla karşılaştırıldığında)
Ort: Ortalama, SS: standart sapma

Tablo 4. Yaşam süresi	
Gruplar	Yaşam süresi/saat Ort ± SS
Normotermik Septik (n=14)	15,9±13,5
Hipotermik Septik (n=13)	24,3±20,2*
*p=0,039	
Ort: Ortalama, SS: standart sapma	



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

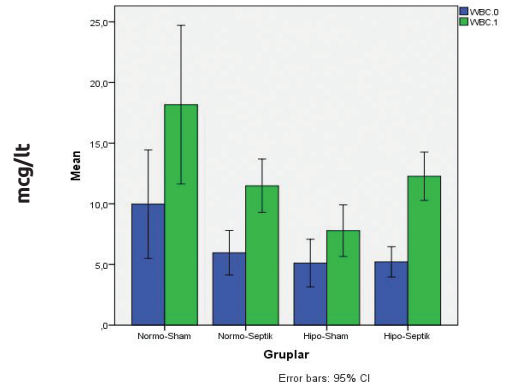
CRP: C-reaktif protein



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

PCT: Prokalsitonin

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 24,3±20,2 saat, normotermik septik grup 15,9±13,5 saat, p=0,039). Sham grupları eksitus olmadıkları için değerlendirmeye alınmadı.



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

Tartışma

Çalışmamızda CLP işlemi ile sepsis oluşturduğumuz rat modellerinde hipotermi, CRP, PCT, lökosit gibi enfeksiyon parametreleri ve yaşam süresi üzerine etkisini araştırdık.

Son çalışmalarda hipotermi ile çeşitli hücre koruyucu yolların aktive olduğu bildirilmektedir. Hipotermi, septik şok oluşturulmuş deney modellerinde pro-enflamatuvar sitokinlerde azalma ve anti-enflamatuvar sitokinlerde yükselme ile enflamasyon cevabının modülasyonunda rol oynadığı ve bu yolla yaşam süresi üzerine olumlu etki sağladığı düşünülmektedir (24-26). Ayrıca hipotermi doku ve organlar üzerine koruyucu etkiler sağladığı belirtilmektedir (27). Hipotermi sepsis sırasında; kardiyak output ve oksijen tüketimini azaltarak, vasküler tonus ve serum laktat klirensini artırarak bozulmuş doku perfüzyonuna olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (26,27).

Ancak birkaç çalışmada hipotermi sitokinler üzerine etkileri açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. O. Huet ve ark. (28) yaptıkları çalışmada normotermik ve hipotermik olarak randomize ettikleri ratları intraperitoneal lipopolisakkarid enjeksiyonu (endotoksemi) sonrası IL-10, TNF- α ve yaşam süresi açısından değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyinin hipotermik grupta normotermik gruba göre yüksek olduğunu, pro-enflamatuvar sitokin olan TNF- α düzeyi açısından ise iki grup arasında fark olmadığını belirtmişler. Hipotermi pro-enflamatuvar sitokin üzerine olumlu bir etki sağlamadığını bildirmişler. Rim ve ark. (24) ise çekal ligasyon perforasyon ve çekal ligasyon insizyon işlemi ile sepsis ve septik şok oluşturdukları ratları hipotermik (HT 30-32 °C) ve normotermik (NT 36-38 °C) grup olarak randomize etmişlerdir. Sepsis grubunda, IL-6 düzeyi ve yaşam süresi açısından normotermik ve hipotermik

gruplar arasında fark olmadığını, septik şok grubunda ise HT grupta IL-6 düzeyinin düşük, yaşam süresinin uzun olduğunu (normotermik grupta 6,5 saat, hipotermik grupta 8,4 saat, $p<0,05$) belirtmişlerdir.

Septik şok oluşturulan rat modellerinde hipotermi yararı olduğu ancak sepsis oluşturulan rat modellerinde hipotermi koruyucu bir etkinliği olmadığını bildirmişler. Yukarıda çalışmalarda belirtildiği gibi deneysel sepsiste hipotermi sitokinler üzerine etkisi net değildir. Çalışmamızda sepsis modelinde hipotermi, sepsiste enfeksiyon belirteçleri olarak kullanılan ve sitokinler ile indüklenen CRP, PCT ve lökosit parametreleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bulgularımızda CRP ve PCT değerlerinin tüm gruplarda zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,901$; Şekil 1, $p=0,330$; Şekil 2). Sonuç olarak; sham ve septik gruplara hipotermi uygulanmasının normotermik gruba göre CRP ve PCT değerlerinin değişiminde 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 edildi ($p=0,000$; Şekil 3). Ancak normotermik sham grubunun lökosit değerlerinin, hipotermik sham grubuna göre anlamlı yükselmesini hipotermi olumlu etkisi olarak yorumlamanın yetersiz bir değerlendirme olacağı kanısındayız.

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 eksitus olmadığı için değerlendirmeye alınmadı.

Bulgularımıza benzer sonuçlar Leon ve ark. (26) tarafından bildirilmiştir. Leon ve ark. (29) CLP ile sepsis oluşturdukları ratları; normotermi ($38\text{ }^{\circ}\text{C}$) uygulanan grup (Grup 1), hipotermi ($34\text{ }^{\circ}\text{C}$) uygulanan grup (Grup 2) ve değişik 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 ($38\text{ }^{\circ}\text{C}$) uygulanıp sonra hipotermi uygulanan septik sıçanların sağkalım süresini 8 saat 56 dakika olarak belirtmişler. Yine aynı araştırmacı başka bir çalışmada sepsis CLP indüksiyonu öncesi hipotermi ($34\text{ }^{\circ}\text{C}$) veya normotermi ($38\text{ }^{\circ}\text{C}$) uygulanan ratların

sepsis sonrası yaşam sürelerini değerlendirmiş ve hipotermi uygulanan ratların sağkalım süresini normotermik tutulan ratlara göre daha uzun bildirmişler (Normotermik 5 saat 11 dk ± 0 hr 36 dk, hipotermik 7 saat 22 dk ± 0 hr 12 dk). Sonuç olarak, septik sıçanların hipotermi indüksiyon zamanının sağkalım süresi üzerinde kritik bir önem taşıdığını ve hafif indüklenmiş hipotermi ile sağkalım süresinin anlamlı bir şekilde uzadığını belirtmişler. L'Her ve ark. (30) ise CLP ile sepsis oluşturdukları ratları hipotermik ($32\text{ }^{\circ}\text{C}$), normotermik ($37\text{ }^{\circ}\text{C}$) ve hipertermik ($42\text{ }^{\circ}\text{C}$) olarak randomize etmişlerdir. Ratların yaşam sürelerini hipotermik grupta 533 ± 69 dk, normotermik grupta 289 ± 17 dk, hipertermik grupta 61 ± 10 dk olarak belirtilmiştir. 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 sebebinin uygulanan hipotermi süresi ve perforasyon için farklı iğne çaplarının seçilmesi ile ilgili olabileceği kanısındayız.

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.

Etik

Etik Kurul Onayı: 2015-TIP-031 no'lu "Deneysel sepsiste hipotermi koruyucu etkinliği" isimli bilimsel araştırma projesi ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Projesi'nden onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Deneysel çalışma olması sebebiyle hasta onayı mevcut değildir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.K., Konsept: İ.Ç., İ.K., Dizayn: İ.Ç., İ.K., K.D., M.U., Veri Toplama veya İşleme: İ.K., M.U., Analiz veya Yorumlama: İ.K., K.D., Literatür Arama: İ.Ç., İ.K., Yazan: İ.K., K.D., M.U., İ.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: 2015-TIP-031 no'lu "Deneysel sepsiste hipotermi koruyucu etkinliği" isimli bilimsel araştırma projesi ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Projesi'nden finansal destek alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- James K. Cellular and humoral mediators of inflammation. *Clinical Laboratory Medicine*. 2th ed. Mc Clatchey KD (editors): Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002;1426-47.
- Lewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S10-32.
- Lynn WA. Sepsis: Infectious Diseases: volume one, section 2. Armstrong D, Cohen J. (editors) Mosby: London; 1999, p: 613-27.
- Zeerleder S, Zwart B, Wuillemin WA, 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 Dis* 1999;179:S294-304.
- Baykal Y. MOYS da nötrofillerin rolü. Sepsiste yeni ufuklar (editors: Erikçi 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, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-97.
- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immuno*. 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. *Immunol Today* 1994;15:81-8.
- Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis *J Leukoc Biol* 2007;81:137-43.
- Remick DG, Newcomb DE, Bolgos GL, et al. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock* 2000;13:110-6.
- 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;4:854-65.
- 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, 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, 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, et al. 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, et al. 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, 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, Amérand A, et al. 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, Pichavant-Rašni K, Ollivier H, et al. Does induction time of mild hypothermia influence the survival duration of septic rats? *Ther Hypothermia Temp Manag* 2015;5:85-8.
- Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, et al. Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury* 2011;42:843-54.
- Huet O, Kinirons B, Dupic L, et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1211-6.
- Léon K, Pichavant-Rafini K, Québécois E, 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, et al. Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:2621-3.