SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

ÇEKAL LİGASYON VE DELME YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN RAT SEPSİS MODELİNDE İVABRADİN KULLANIMININ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ümit Rezzukoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2018





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

ÇEKAL LİGASYON VE DELME YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN RAT SEPSİS MODELİNDE İVABRADİN KULLANIMININ MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ümit Rezzukoğlu

TEZ DANIŞMANI : Doç. Dr. Nefise Öztoprak Çuvalcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2018

ÖNSÖZ

Öncelikle mevcut sağlık sisteminde ve mevcut koşullarda uzmanlık eğitiminin ideal bir eğitim süreci olmaktan uzak olduğunu düşündüğümü belirtmek isterim. Genç hekimlerin enerjilerini araştırma projeleri yapmak gibi daha verimli şekilde değerlendirmek yerine örneğin nöbet sonrasında çalışmaya devam etmek gibi yorucu ve yıpratıcı şekilde geçen asistanlık döneminin sonunda, yazılacak tezin var olan bilgilerin tekrarından ibaret olması da asla içime sinmezdi.

Öncelikle, bu tez fikrini nöbette değerlendirdiğim bir sepsis hastası üzerine kendisi ile konuşurken birlikte oluşturduğumuz sevgili dostum kardiyolog Uzm. Dr. Şahin AVŞAR'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezin yazım sürecinde fedakarlığı ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam ve klinik şefimiz Doç Dr. Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI'ya,

Bir bilim insanının bilime katkı sağlaması gerektiği, en azından bu amaçla çalışması gerektiği inancıyla yapmayı düşündüğüm bu deneyi ilk açıkladığımda aldığım tepkilere rağmen bu fikri destekleyen, ilk tez danışmanım, değerli eğitim sorumlularımızdan Uzm. Dr. Hande BERK CAM'a,

Beş yıllık süreçte eğitimime ciddi katkılarından dolayı değerli eğitim sorumlularımızdan Doç.Dr. Derya SEYMAN'a,

Deney aşamasında cerrahi operasyonları uygulayan hastanemiz genel cerrahi kliniğinden Yrd. Doç. Dr. Kemal EYVAZ'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimiz değerli uzman hekimleri abi ve ablalarıma, yol gösterici karakterinden dolayı ayrıca Uzm. Dr. Veli GÜNAY'a,

Keyifli bir çalışma ortamı sağlayan, uyum içinde çalıştığımız ve çalışma arkadaşlığından öte değerli dostluklarını paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Birlikte keyifle çalıştığım özverili klinik hemşirelerimiz, laboratuar teknisyeni ve hastane personellerine,

Son olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, varlıklarından güç aldığım tüm aileme teşekkür ederim.

DR ÜMİT REZZUKOĞLU

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan rat sepsis modelinde yeni bir selektif If kanal blokörü olan ivabradinin taşikardiyi azaltıcı etkisi ve bunun mortalite oranlarına etkilerinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL METOD : Çalışmamızda 300 (± 50) gram ağırlığında 14 dişi, 14 erkek olmak üzere toplam 28 adet Wistar albino rat kullanıldı. Yedi erkek ve yedi dişiden oluşan 14 ratlık iki grup oluşturuldu. Her iki grupta çekal ligasyon ve delme yöntemiyle intraperitoneal sepsis modeli oluşturuldu. Çekal ligasyon ve delme işlemi sonrası ivabradin tedavisi uygulanan gruba 'ivabradin grubu', verilmeyen grup ise 'kontrol grubu' olarak adlandırıldı. Preoperatif tüm ratların kalp hızı BIOPAC systems Inc cihazı ile ölçüldü. Operasyon sonrasında ivabradin grubuna per oral gavaj ile 10 mg/kg/gün ivabradin verildi. Kontrol grubuna ise ivabradin verilmedi. Her iki gruba sc serum fizyolojik infüzyonu dışında herhangi bir tedavi uygulanmadı. İvabradin gavajından sonra dördüncü, sekizinci ve 20. saatlerde her iki grubun kalp hızı tekrar ölçüldü ve yaşam süreleri kaydedildi. İvabradin ve kontrol gruplarının kalp hızı değişimleri ve yaşam süresi t-testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: İvabradin grubunun bazal kalp hızı ortalaması 361,57 atım/dk, kontrol grubunun ise 374,14 atım/dk idi (p=0,85). Çekal ligasyon ve delme işlemi sonrası dördüncü; sekizinci ve yirminci saatte kalp hızı ortalaması kontrol grubunda ivabradin grubundan yüksekti (p< 0,01). Kontrol ve ivabradin grubunda sağ kalan rat sayısı aynı idi dolayısıyla sağ kalım oranı % 29 (4/14) ve mortalite oranı % 71 (10/14) benzerdi. İvabradin grubunda en erken ölüm 16. saatte, en geç ölüm 42. saatte gerçekleşirken kontrol grubunda en erken ölüm ikinci saatte, en geç ölüm ise 28. saatte gerçekleşti. İvabradin grubunda yaşam süresi ortalaması kontrol grubundan yüksekti (31,1 saat; 16,65 saat) (p<0,01). Sonuç olarak ivabradin grubunda taşikardinin kırılması yaşam süresi ortalamasını uzatan bir etki oluşturmuştur.

SONUÇ:

Çalışmamız çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan rat sepsis modelinde tedavide If kanal blokörü olan ivabradinin kullanıldığı ve septik hayvanlarda ivabradin kullanımının sadece kalp hızını düşürerek yaşam süresini uzattığını

gösteren ilk çalışmadır. Bu sonuç ivabradinin klinik çalışmalarda kanıtlamış olan kardiyoprotektif etkinliği ile uyumludur. Sepsiste standart sıvı ve antibiyotik tedavisine ek olarak, ivabradin tedavisinin mortalite üzerine olumlu katkısı olabilir. Ancak bu görüşü destekleyecek, daha özel hasta gruplarında ve örneklem sayısı daha fazla olan insan çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler :
İvabradin,Sepsis,Taşikardi

SUMMARY

AIM: In this study, it was aimed to investigate the effect of ivabradine, a new selective If channel blocker, on tachycardia-reducing effect and its effects on mortality rates in rat sepsis model with cecal ligation and puncture method.

MATERIAL AND METHODS :In our study, a total of 28 Wistar albino rats (14 female, 14 male) weighing 300 (± 50) grams were used. Two groups of 14 rats, consisting of seven males and seven females, were formed. In both groups intraperitoneal sepsis model was formed by cecal ligation and puncture method. Group that was treated with ivabradine after cecal ligation and puncture was called 'ivabradine group' and group not given was called 'control group'. Heart rates of all pre-operative rats were measured with a BIOPAC systems Inc. device. Ivabradine was given 10 mg / kg / day by oral gavage for ivabradine group after the operation. Ivabradine was not given to the control group. No treatment was performed except for the s.c physiological saline infusion of both groups. After ivabradine gavage, the heart rates of both groups at the fourth, eighth and 20th hours were measured again and their life span was recorded. Ivabradine and control groups were compared using heart rate changes and lifetime t-test.

RESULTS: The basal heart rate averaged 361,57 beats / min and the control group 374,14 beats / min were statistically significant ($p = 0.85$). After the cekal ligation and puncture fourth , eighth and twentieth-hour heart rate averages were higher in the control group than in the ivabradine group ($p < 0.01$). The number of surviving rats in the control and ivabradine groups was the same, so survival rate was 29% (4/14) and mortality rate was 71% (10/14). The earliest death in the Ivabradin group occurred at the 16th hour and the latest death occurred at the 42nd hour. The earliest death occurred in the control group in the second hour and the latest death occurred in the 28th hour. The mean life span in the Ivabradin group was higher than the control group (31.1 hours; 16.65 hours) ($p < 0.01$). As a result, breakage of tachycardia in the ivabradine group has an effect that prolongs the life expectancy.

CONCLUSION: Our study was the first study to show that ivabradine, which is If channel blocker, was used in the treatment of rat sepsis by cecal ligation and puncture method. Ivabradin treatment in septic animals has prolonged life span by decreasing heart rate only. This result is consistent with the cardioprotective efficacy of ivabradine, which has been proven in clinical trials. In addition to standard fluid and antibiotic therapy, ivabradin treatment may be a positive contribution to mortality rates in sepsis.However, we believe that there is a need for more specific patient groups and human studies with more samples to support this view.

Key Words :
Ivabradine,Sepsis,Tachycardia

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ **iii**
ÖZET **iv**
SUMMARY **vi**
İÇİNDEKİLER **viii**
KISALTMALAR **ix**
TABLOLAR **x**
ŞEKİLLER **x**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1 Tanımlar
2.1.1 Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) **3**
2.1.2 Sepsis, Ciddi Sepsis, Septik Şok Ve Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu **4**
2.2 Sepsis Epidemiyolojisi **5**
2.3 Sepsis Patofizyolojisi **6**
2.3.1 Sepsiste Kardiyak Disfonkisyon **7**
2.3.2 Kalp Hızı Regulasyonu **8**
2.3.3 Sepsiste Taşikardi **9**
2.3.4 İvabradin **10**
3.GEREÇ VE YÖNTEM **12**
4.BULGULAR **14**
5.TARTIŞMA **19**
6.SONUÇ **23**
7.KAYNAKLAR **24**
8.ÖZGEÇMİŞ **28**
9.EKLER **29**

KISALTMALAR

ABD :Amerika Birleşik Devletleri

c GMP : siklik Guanozin Mono Fosfat

CK-MB : Kreatinin Kinaz- Miyoglobulin

CRP : C- Reaktif Protein

GRADE : Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

HCN Kanalı : Hiperpolarizasyon ile aktive olan Siklik Nükleotid-kapılı kanal

IL-1 : İnterlökin 1

MODS : Multiple Organ Dysfunction Syndrome

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns

SIRS : Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SOFA : The Sequental Organ Failure Assessment

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör – Alfa

TABLOLAR

Tablo 2.1: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu Kriterleri

Tablo 2.2: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Skorlaması (SOFA)

Tablo 3: İvabradin Ve Kontrol Grubunda Kalp Atış Hızı İle Yaşam Süresi Ortalamalarının Değerlendirilmesi

Tablo 4 : İvabradin Ve Kontrol Grubunda Saatlere Göre Kalp Atış Hızı Değişimi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Sepsiste gelişen kardiyak disfonksiyonun fizyopatolojisi

Şekil 2: İvabradin grubu saate göre kalp hızı değişim grafiği

Şekil 3: Kontrol grubu saate göre kalp hızı değişim grafiği

Şekil 4: İvabradin ve kontrol grubunda saate göre kalp hızı ortalaması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyonun tetiklediği vücut hasarı sonucu gelişen ve tüm hastane yatışlarının %2'sini oluşturan mortalitesi yüksek bir durumdur. Tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır. Sepsisin yıllık görülme insidansı 100.000'de 50-95'tir ve her yıl %9 oranında artış göstermektedir (1). Sepsis ile indüklenmiş kardiyak disfonksiyon, sepsis hastalarının yaklaşık %50'sinde görülen ve sepsis ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi öngören en önemli belirteçlerden biridir (2).

2004 yılında sepsis tanı ve tedavisi konusunda uzman bir grup tarafından, ağır sepsis ve septik şok tedavi sonuçlarını iyileştirmek amacıyla "Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock" başlıklı uluslararası bir kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuz 2008 yılında ağır sepsis ve septik şok hastalarının tanı ve tedavisinde kanıt kalitesi ve önerilerin gücünü değerlendiren "Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation" sistemi kullanılarak güncellenmiş; 2012 yılında ise yeni önerilerle son şeklini almıştır (3).

İvabradin, kardiyak pacemaker hücrelerde intraselüler alandan geçerek kanal boşluğunun bir bölgesine bağlanıp, diğer iyonik akımları etkilemeden selektif olarak If akımını inhibe eden ve bunun sonucunda kalbin sadece hızını yavaşlatan bir ilaçtır. Klinik olarak kronik stabil angina pektorisi olan hastalar ve ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olup beta blokör kullanımı kontrendike olan veya bu tedavi altında kalp hızı yüksek seyreden kalp yetmezlikli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

İvabradinin sepsise bağlı taşikardide mortalite ve kardiyak disfonksiyon üzerine olan etkilerinin gösterildiği klinik çalışma yok denecek kadar azdır. Bunlardan biri sepsise bağlı çoklu organ disfonksiyonu olan ve ivabradin kullanılan üç vakalık bir olgu serisidir. İvadrabin bu olgularda kalp hızında azalmaya neden olurken strok volüm indeksi, end-diyastolik volüm indeksi, ortalama arter basıncı ve mikst venöz saturasyon değerlerini artırmıştır. Olgularda hemodinamik düzelmeye bağlı olarak kan laktat seviyeleri düşmüş; norepinefrin ihtiyaçlarının azaldığı gözlenmiştir. Çalışmada üç olgu da mortal seyretmemiş ve yoğun bakım ünitesinden taburcu edilmiştir (4).

Diğeri ise Nuding S. ve arkadaşlarının koroner veya non-koroner sebeplere bağlı çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda İvabradinin kullanımının araştırıldığı çalışmasıdır. Bu çalışmada ivabradinin kalp hızını azalttığı ancak 28. ve180. gün sağ kalım üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (5). Bu iki çalışma dışında konu ile ilgili yapılmış klinik çalışma veya hayvan deneyi çalışması yoktur. Çalışmamızda ilk kez çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan rat sepsis modelinde ivabradinin kalp hızına ve mortalite oranına etkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

Sepsis, bilinen en eski kaynaklarda bile yaygın enfeksiyon anlamında kullanılmış ve tıp alanında o çağlardan beri ciddi bir sorun olarak kabul edilmiştir. Sepsis eski Yunanca'daki yazılışı ile "σηψις", hayvansal ya da bitkisel organik maddelerin bakteriler tarafından yıkılması anlamına gelen kelime kökeninden türemiş bir sözcüktür. Sepsis kelimesinin en eski kullanımına Homeros'un şiirlerinde rastlanmakta, "çürüdüm" anlamına gelen "sepo'' "σηπω" şeklinde şiirlerde geçmektedir. Hipokrat tarafından ise MÖ 460-370 yıllarında "ağ örgüsünün bozulması, ayrışması" anlamına gelen "sepidon" "σηπεδω" kelimesi ile simgelenmiştir. Aristotales, Plutarch ve Galen tarafından sepsis "σηψις" kelimesi Hipokrates'in kullandığı anlamıyla kullanılmış olup yaklaşık 2700 yıldan beri anlamı değişmeden kullanılmaya devam etmektedir(6).

2.1 TANIMLAR

2.1.1 Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)

SIRS özgül olmayan herhangi bir uyarana karşı bağışıklık sisteminin tetiklenmesine bağlı gelişen sistemik bir yanıttır. Enfeksiyöz nedenlerin dışında pankreatit, iskemi, multiple travma ve doku hasarı gibi bazı enfeksiyon dışı patolojilerde de SIRS gelişebilir (7). 1992 yılında uluslararası sepsis uzlaşı toplantısında yapılan tanımlamaya göre Tablo 2.1'de gösterilen kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunması SIRS olarak kabul edilir. (8).

Tablo 0.1 Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu Kriterleri

1. Vücut ısısı >38 °C ya da <36 °C
2. Kalp hızı >90 atım/dk
3. Solunum sayısı > 20/dk ya da PaC02< 32 mmHg
4. Beyaz küre sayısı >12.000 hücre/mm3, <4000 hücre/mm3 veya >%10 immatür hücre görülmesidir.

2.1.2 SEPSİS, CİDDİ SEPSİS, SEPTİK ŞOK ve ÇOKLU ORGAN YETMEZLİĞİ SENDROMU

Sepsis kanıtlanmış veya klinik olarak şüphelenilen enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıttır. Sepsis sistemik enflamatuar yanıtın doğrudan enfeksiyona bağlı olduğu durumda kullanılan bir tanımdır. (9-11). Ancak son olarak 2016'da yapılan Sepsis- 3 toplantısında bu tanım değişmiştir. Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen kontrolsüz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Organ yetmezliği ise toplam SOFA (Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Skorlaması) skorunda ≥ 2 akut değişim olarak kabul edilmiştir. (12) (Tablo 2.2)

Ciddi sepsis, sepsise bağlı doku perfüzyon bozukluğu veya organ yetmezliği olması olarak tanımlanmaktaydı. Ancak yeni sepsis tanımı daha kompleks bir patofizyolojiyi ve organ fonksiyon bozukluğunu içerdiği için artık ciddi sepsis tanımı terk edilmiştir. (12).

Septik şok, 2016 yılındaki son uzlaşı toplantısına kadar yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğunun devam etmesi olarak tanımlanmaktaydı (11,13). Sepsis 3.0 toplantısında eski septik şok tanımı da değişmiştir. Yeni tanıma göre septik şok; ciddi dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerin yer aldığı mortaliteyi arttıran bir durum olarak ele alınmaktadır. Sepsis bulguları olan olgularda ortalama arter basıncının 65 mmHg'nın üzerinde tutulabilmesi için vazopressor tedavi gereksiniminin bulunması ve yeterli sıvı yüklemesine rağmen laktat değerinin 2 mmol/lt üzerinde olması septik şok olarak tanımlanmaktadır (12)

Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS) sepsis ve septik şokun ileri dönemlerinde karşılaşılan ve mortalitesi oldukça yüksek bir klinik tablodur.MODS, yaşam fonkiyonlarının sürdürülebilmesi için destek ve müdahale gerektiren birden fazla organ disfonksiyonunu tanımlar (10).

Tablo 2.2 Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Skorlaması (SOFA)

SOFA SKORU		0	1	2	3	4
SOLUNUM	P/F (mmHg)	>400	<400	<300	<220	<100
KOAGÜLASYON	Trombosit	>150	<150	<100	<50	<20
KARACİĞER	Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
KVS	MAP	>70	<70	Dop. ≤5 veya Dob.*	Dop. >5/ NA ≤0.1/ Ep. ≤0.1*	Dop. >15 NA >0.1 Ep. >0.1*
MSS	GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
BÖBREK	Kreatinin (mg/dl) veya idrar debisi(ml/gün)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.4-4.9 veya <500	>5 veya <200
*En az bir saattir μg/kg/dk dozunda vazoaktif ajan veriyor olmak						

2.2 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ

Sepsis yıllar içinde artan bilgi birikimine, yeni teknoloji ile üretilen cihazların kullanımına, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen günümüzde yoğun bakım ünitelerinde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Toplumda yaşlı nüfusun, kemoterapötik ilçaların, transplantasyon ve beraberinde immünsupresif tedavi kullanımının artışı, uzamış yoğun bakım yatış sürelerine ve immün sistemi zayıflamış hasta sayısının çoğalmasına neden olmuştur (14). Bu hastalarda antibiyotik direncinin artışı, sepsis kaynaklı ölümlerin de artmasına neden olmaktadır.

ABD'de her yıl 750.000 hastada sepsis gelişir ve bunun da yaklaşık 200.000'inin ölümcül olduğu sanılmaktadır (15). Optimal tedavilere rağmen şiddetli sepsis ve septik şokun mortalite hızı yaklaşık olarak %40'dır (12,16). Genellikle bu olguların

büyük bir kısmının nedeni Gram (-) bakterilerdir (17). Çoğu batı ülkelerini kapsayan bir çalışmada sepsis insidansının 22-240/100.000 (çoğunluğu 149-240), ağır sepsis insidansının 13-300/100.000, septik şok insidansının ise 11/100.000 olduğu belirtilmektedir (18).

Ülkemizde sepsis epidemiyolojisiyle ilgili yeterli veri yoktur ancak ABD'deki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi beklenir. Hacettepe Üniversitesi'nde yatan hastalarda yapılan çalışmada Gram negatif sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur. Bu oranın sadece Gram negatif bakterilerden meydana gelen sepsis olduğu düşünülürse ve bir o kadarda Gram pozitif bakterilerden meydana gelen sepsis geliştiği varsayılırsa toplam oran yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir ki bu oranlar oldukça yüksektir (19).

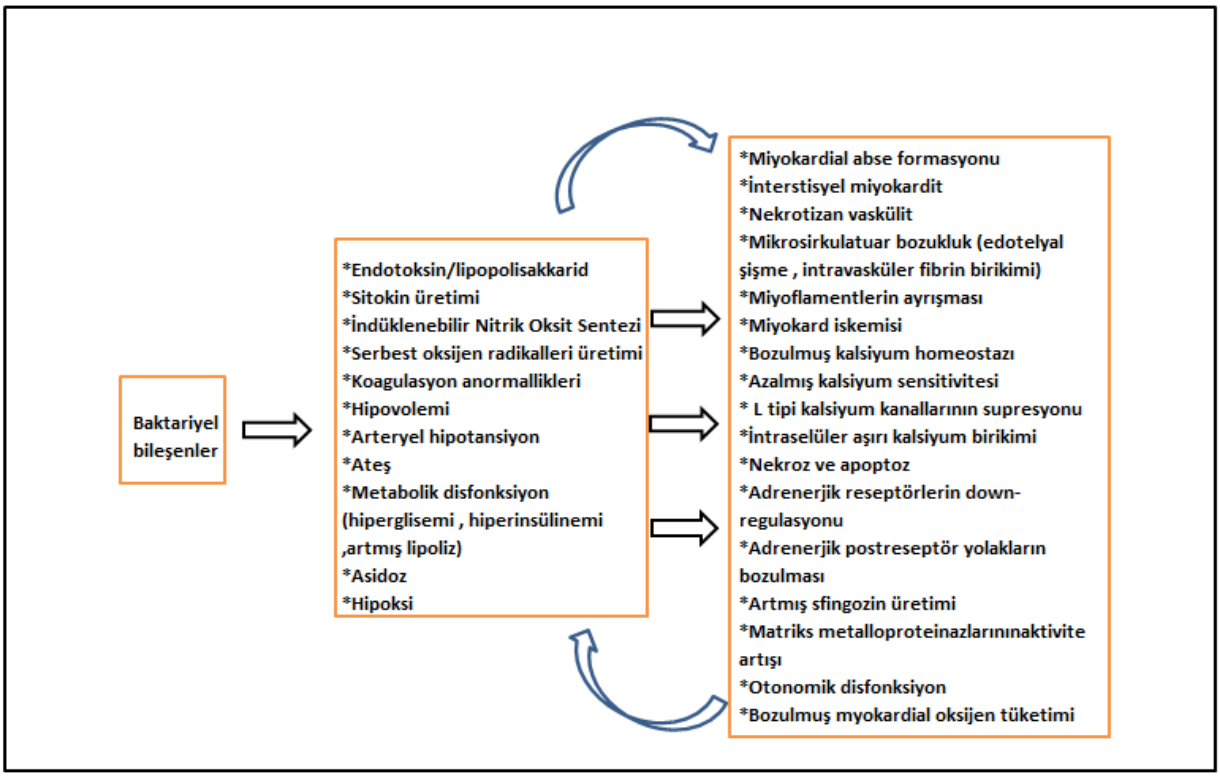
2.3 SEPSİS FİZYOPATOLOJİSİ

Sepsis fizyopatolojisi, sepsis sürecini başlatan enfeksiyon odağına karşı abartılı hücresel immünolojik yanıtla başlayan, sonrasında organ ve sistemler düzeyinde konağa zarar veren karmaşık mekanizmalar bütünüdür. Sepsis oluşum sürecinde hücreler arası sinyal iletiminde rol oynayan mediyatörler ve sitokinler önemli rol oynamaktadır (20). Patojenle ilişkili moleküler yapılar [Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)] şeklinde adlandırılan bakteri ürünleri vücudun doğal immünitesi tarafından algılanma ve tanınma özelliğine sahiptir (21). Gram negatif hücre duvarında yer alan lipopolisakkaritler en önemli PAMPs'lardan biridir ve septik sürecin tetiklenmesinde kilit rol oynar (22). Gram pozitif bakterilerde endotoksin bulunmamakta ancak hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma yeteneğinde olan ve proinflamatuar özellik gösteren peptidoglikan ve lipoteikoik asit içeren hücre duvarı yapısıyla immün sisteminin aktivasyonunu sağlamaktadır (22).

Lipopolisakkarit ortaya çıkmasından sonraki 30 ila 90 dk içinde TNF-α ve IL-1 gibi mediyatörler salınır. Bunlar hem ikincil sitokinlerin, lipid mediyatörlerinin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına hem de sepsiste son derece önemli olan araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasına neden olurlar. Araşidonik asit metabolitleri ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda rol alırlar (23,24).

2.3.1 SEPSİS VE KARDİYAK DİSFONKSİYON

Sepsis ile uyarılan kardiyak disfonksiyon, sepsiste gözlenen morbidite ve mortalitenin iyi tanımlanmış önemli belirteçlerinden biridir (25). Sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyon geliştiğinde doku ihtiyacını karşılayacak yeterli miktarda oksijen ve metabolik substrat sağlanamaz. Oluşan doku oksijen ihtiyacı ve bu ihtiyacın karşılanması arasındaki dengesizlik, yaygın doku hipoksisine neden olmaktadır. Septik şokun erken fazında venodilatasyon ve kapiller kaçak olması, kardiyak ön yükü (preloadu) düşürerek kardiyak art atımı (outputu) olumsuz etkiler (26, 27). Bazı hastalarda uygun sıvı desteğine rağmen kardiyak disfonksiyon devam edebilir (27). Şokun erken evresinde akut ventrikül dilatasyonuna bağlı olarak olarak sistolik fonksiyon bozulur, bunun sonucunda ejeksiyon fraksiyonu azalır. Ventriküler esneklik, dolum ve gevşeme kabiliyetinin yitirilmesi nedeniyle de diyastolik fonksiyon bozulur (28). Septik şokta oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, kardiyomiyosit apopitozu, mikrovasküler bozukluklar ve metabolik değişiklikleri içeren çeşitli mekanizmalarla ilişkili olarak miyokard depresyonu gelişir (29). Kardiyak disfonksiyondan sorumlu diğer bir mekanizma ise septik şokta pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar bazı sitokinlerin salınımıdır. Kardiyomiyositlerden salınan TNF alfa'nın miyokard disfonksiyonunu indükleyebiliceği gösterilmiştir (30). Benzer olarak indüklenebilir nitrik oksit sentaz'ın artması ve kardiyomiyositlerde peroxinitritin ortaya çıkması da septik şokta, kardiyak fonksiyonun kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (31).



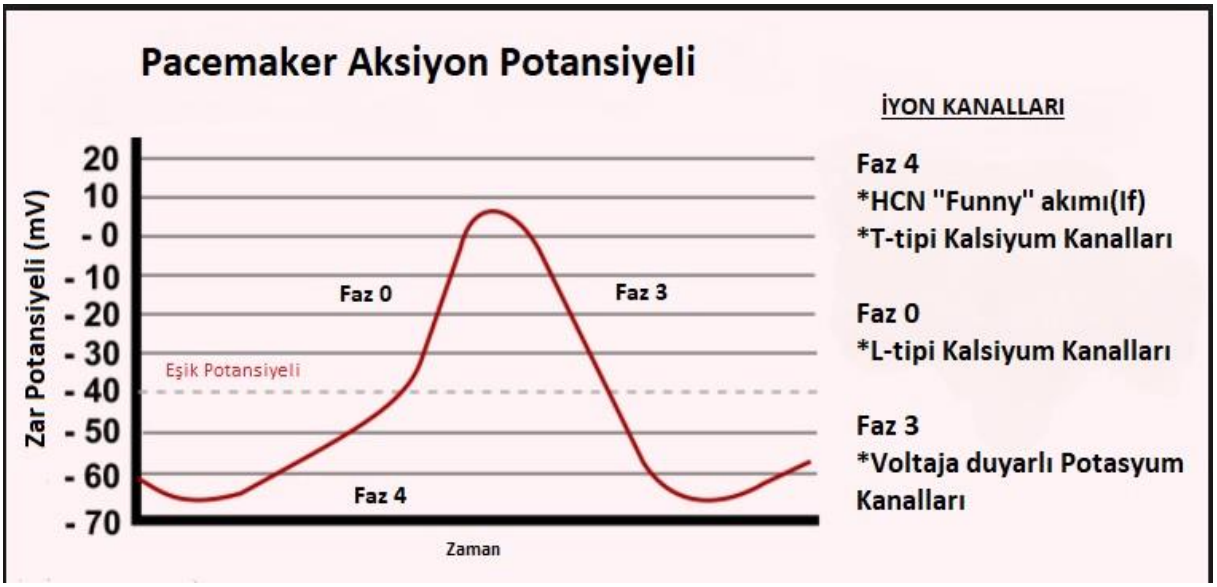
Şekil 1: Sepsiste Gelişen Kardiyak Disfonksiyonun Fizyopatolojisi

2.3.2 KALP HIZININ REGULASYONU

Normal sağlıklı bireylerde kalp hızı, kalp pili aktivitesinin kaynağı olan sinoatrial nod tarafından kontrol edilir. Kalpteki 'pacemaker' hücreler, kendiliğinden yavaş diyastolik depolarizasyon oluşturacak özel bir kapasiteye sahiptir. Sinoatriyal miyositler olarak da adlandırılan bu hücreler membran gerilimini bir aksiyon potansiyelinin tamamlanmasında ulaşılan hiperpolarize edilmiş seviyeden bir sonraki aksiyon potansiyelini başlatmak için eşik seviyesine doğru ilerletir. Bu aşama If kanalları aracılığıyla gerçekleştirilir (Şekil 2). Bu şekilde oluşturulan ritmik aksiyon potansiyelleri, kalbin iletken sistemleri yoluyla çoğalır ve miyokardiyal kasılmayı tetikler.

Sinoatriyal nodun hızı intrensek ve ekstrensek mekanizmalarla belirlenir. İntrensek düzenlenme; hücre içine sodyum (Na) ve potasyum (K) geçişini sağlayan If kanalları tarafından sağlanır. Diyastolik depolarizasyon (faz 4) fazında açılan bu "funny"

kanalları siklik adenozin monofosfatın sitoplazmada artışı ile aktif hale gelir (Şekil 2). Böylece kalp ritmi hızlanır.



Şekil 2: Sinoatral Nodda Pacemaker Aksiyon Potansiyeli (32)

Kalp ritmindeki "ekstrensek" düzenlenme ise; otonom sinir sistemi, dolaşımdaki hormonlar ve baroreseptör refleks düzenlemeleriyle sağlanır. Otonom sinir sisteminin bir kolu olan parasempatik uyarılar diyastolik depolarizasyon eğrisini yataylaştırırken (kalp ritmi yavaşlar), sempatik karakterdeki β-1 adrenerjik uyarılar aynı eğriyi dikleştirir (kalp ritmi hızlanır).

Sempatik sinir sistemi hipotalamustaki paraventriküler nukleus kontrolünde ve diurnal özellikte olduğu için kalp hızı sirkadiyen ritimden de etkilenir.

2.3.3 SEPSİSTE TAŞİKARDİ

Sepsiste oluşan taşikardi, klasik olarak azalmış kardiyak ön yüke karşı kardiyak art atımı dengelemek için beklenen bir cevap olarak kabul edilir. Fakat yeni bir çalışmada lipopolisakkaritin de taşikardiye etki ettiği; Lipopolisakkaritin kalp kasılma gücü ve hızı arasındaki ilişkiyi ve hıza bağlı ventrikül gevşeme süresini bozduğu saptanmıştır (33). Sonuç olarak sepsiste ortaya çıkan taşikardi, diyastolik dolum periyodunu kısaltıp bu periyotta gerçekleşen miyokard perfüzyonunu olumsuz

etkilemekte ve sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyonu arttırmaktadır. Ek olarak bazı septik hastalarda kardiyak disfonksiyonu düzeltmek amacıyla yapılan yoğun sıvı replasmanına rağmen taşikardinin devam etmesi; miyokard disfonksiyonunun sadece intrensek kardiyak mekanizmalara bağlı olmadığını, otonom sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak da kardiyak fonksiyonların bozulduğunu göstermektedir. Otonom sinir sistemi sepsiste kronotropik disfonksiyon oluşumuyla ilişkilidir. Sepsiste ortaya çıkan lipopolisakkarit gibi bakteriyel toksinler veya sitokinler, beyin kökündeki otonomik nükleusu, nöronal iletimi veya pacemaker-kardiyomiyositi etkileyerek kronotropik disfonkiyona neden olur (34,35). Pacemaker akımı esas olarak özelleşmiş pacemaker-kardiyomiyositlerde hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid-kapılı kanallar (HCN kanalı) aktivitesi aracılığıyla oluşan funny chanel current (If current) akımıyla sağlanır (36). Sepsiste oluşan lipopolisakkarit aynı zamanda HCN kanallarının beta adrenerjik uyarılmaya karşı duyarlılığını artırarak If akımında ve kalp hızında artışa yani taşikardiye sebep olur (36).

Sepsiste ortaya çıkan adrenerjik fırtınanın nedenleri, sepsisin erken evresinde abartılı adrenerjik sistem aktivasyonu ve kardiyovasküler yetmezliği tedavi etmek için dışarıdan verilen katekolaminlerdir. Septik şok gibi miyokartta artmış nitrik oksit üretimi ile ilişkilendirilen patolojik koşullarda nitrik oksit- c GMP yolağının uyarılması sinüs taşikardisini arttırır. Nitrik oksit- c GMP yolağı da If akımını uyararak taşikardi oluşumuna neden olur (37).

2.3.4 İVABRADİN

İvabradin, kalp hızını düşüren bir ilaçtır. (38,39). HCN kanalını (If akım) inhibe eden tek selektif inhibitördür. Etkin konsantrasyonda diğer iyon kanallarına etkisi yoktur (40). İvabradin sinoatrial noddaki pacemaker kardiyomiyositlerinin atım hızını, aksiyon potansiyeli süresini etkilemeden düşürür (38,39). İvabradin intrasellüler alandan konsantrasyon bağımlı olarak kanal açıklığından geçip If akımı blokajı yapar (41).

İvabradinle yapılmış birçok hayvan çalışmasında ivabradinin kasılma gücünü etkilemeksizin sadece kalp hızını yavaşlatmasının yararları gösterilmiştir. İvabradin

ve beta blokör olan propranolol egzersiz sırasındaki taşikardiyi ve ST- segment kaymasını da aynı ölçüde azaltabilir. İvabradin, propranololun aksine sol ventrikül kontraktilitesini baskılamaz ve iskemik bölgedeki sistolik aktiviteyi daha yüksek oranda korur (42). Ayrıca ivabradin ile iskemik sol ventrikül kasılma disfonksiyonundaki iyileşme sürecinin, beta blokör etkili atenolole kıyasla daha hızlı olduğu gösterilmiştir (43,44). İvabradin ile kalp hızını yavaşlatmak, doza bağımlı olarak diyastol süresini uzatır ve miyokardın oksijen tüketimini azaltır (45). Çalışmamızda ivabradinin, rat sepsis modelinde taşikardiyi azaltıcı etkisi ve buna bağlı mortalite üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 300 (± 50) gram ağırlığında 14 dişi, 14 erkek olmak üzere toplam 28 adet Wistar albino ratlar kullanıldı. Hayvanlar 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsündeki özel odalarda ve standart ad-libitum rat diyeti ile beslendi. Ratlar, yedi dişi ve yedi erkekten oluşan 14'er rattan oluşan iki gruba ayrıldı. Çekal ligasyon ve delme işlemi sonrası ivabradin tedavisi uygulanan gruba 'ivabradin grubu' , verilmeyen grup ise 'kontrol grubu' olarak adlandırıldı.

Her iki gruptaki ratlarda çekal ligasyon ve delme yöntemiyle intraperitoneal sepsis modeli oluşturuldu. Aseptik koşullarda ratlara xylazine (AnaSed; Lloyd Laboratories, Shenadonoah, Iowa) (20 mg/ml) ve ketamine (Ketalar, Eczacıbaşı, Warner-Lambert, İstanbul, Turkey)(100 mg/ml) 1:2 (vol/vol) karışımı intraperitoneal yoldan verildi, ardından anestezi altından orta hat bölgesinden laparatomi ve ileoçekal valvin altından 3-0 ipek iplik ile çekum ligasyonu yapıldı. Çekum anti-mezenterik yüzden 1 cm arayla iki yerden delinerek ve hafifçe sıkılarak feçesin az miktarda sızması sağlandı. Operasyon sonrası analjezi amacıyla tüm ratlara iki gün 1 mg/kg tramadol 12 saat arayla gavaj yoluyla verildi, ayrıca vücut ağırlığı 5ml/100 gr olacak şekilde subkutan serum fizyolojik başlandı. Ameliyat sonrası ratlar aynı oda koşullarında takip edildi.

Preoperatif tüm ratların kalp hızı BIOPAC systems Inc cihazı ile ölçüldü. Operasyonun hemen ardından 7 erkek ve 7 dişiden oluşan ivabradin grubuna 10 mg/kg/gün ivabradin per oral gavaj ile verildi. Kontrol grubuna ise herhangi bir ilaç verilmedi. İvabradin gavajından sonra dördüncü, sekizinci ve 20. saatlerde BIOPAC systems Inc cihazı ile her iki grubun kalp hızı ölçüldü.

Sepsis modeli oluşturulan hayvanlarda her iki gruba da herhangi bir ek müdahele yapılmayarak hayvanların yaşam süreleri kaydedildi. Çalışma sonunda iki grup arasındaki kalp hızı değişimleri ve yaşam süresi karşılaştırıldı

İstatistik Analizi

Araştırmada deneylerde elde edilen veriler kullanılmıştır. Buna göre gözlem sayısı 14 adet İvabradin, 14 adet kontrol deneğinden oluşmaktadır. İvabradin ve kontrol gruplarının karşılaştırması bağımsız iki grup arası farkların testi şeklinde t-testi kullanılarak yapılmıştır. Karşılaştırılması yapılan değişkenler, bazal, 4., 8. ve 20. saatlerdeki kalp hızları, ağırlık, yaşam süresi, 4., 8. ve 20. saatlerdeki bazala göre kalp atış hızı değişimi, değişimidir. Çalışmada kullanılan istatistik programı Stata 13.1'dir.

4.BULGULAR

İvabradin grubunun ağırlık ortalaması 282,21 gram, kontrol grubunun ağırlık ortalaması 280,64 gramdı (p =0,95). İvabradin grubunun bazal kalp hızı ortalaması 361,57 atım/dk, kontrol grubunun ise 374,14 atım/dk idi (p=0,85). Çekal ligasyon ve delme işlemi sonrası dördüncü saatte kalp hızı ortalaması ivabradin grubunda 194,07 atım/dk, kontrol grubunda ise 296,23 atım/dk idi (p< 0,01). İşlem sonrası sekinci saatte kalp hızı ortalaması ivabradin grubunda 256,86 atım/dk, kontrol grubunda 348,17 atım/dk saptandı (p <0,01). İşlem sonrası 20. saatte kalp hızı ortalaması ivabradin grubunda 331,85 atım/dk, kontrol grubunda 405,78 atım/dk saptandı (p < 0,01) (Tablo 3) . İvabradin ve kontrol grubundaki hayvanların kalp hızı değişimleri Şekil 1ve 2'de yer almaktadır.

Bazal kalp hızına göre yüzdelik kalp atım hızı değişimleri dördüncü saatte ivabradin grubunda -46,06, kontrol grubunda -20,71 (p<0,01) iken sekizinci saatte ivabradin grubunda -28,86, kontrol grubunda -5,76(p<0,001) idi. 20. saatte ise ivabradin grubu için -7,60, kontrol grubunda 13,23 (p<0,01) olarak izlendi (Tablo 4).

Her iki grupta yedi erkek yedi dişi yer almaktaydı. Kontrol grubunda bir dişi ve üç erkek, ivabradin grubunda ise dört erkek yaşamına devam etti. Her iki grup için sağ kalım oranı % 29 (4/14) ve mortalite oranı % 71 (10/14) olarak saptandı. İvabradin grubunda en erken ölüm 16. saatte, en geç ölüm 42. saatte gerçekleşirken kontrol grubunda en erken ölüm ikinci saatte, en geç ölüm ise 28. saatte gerçekleşti. İvabradin grubunda taşikardinin kırılması bu grupta yaşam süresi ortalamasını da uzatmıştır. İvabradin grubunda yaşam süresi ortalaması 31,1 saat iken kontrol grubunda yaşam süresi ortalaması 16,65 saat olarak saptandı (p<0,01).

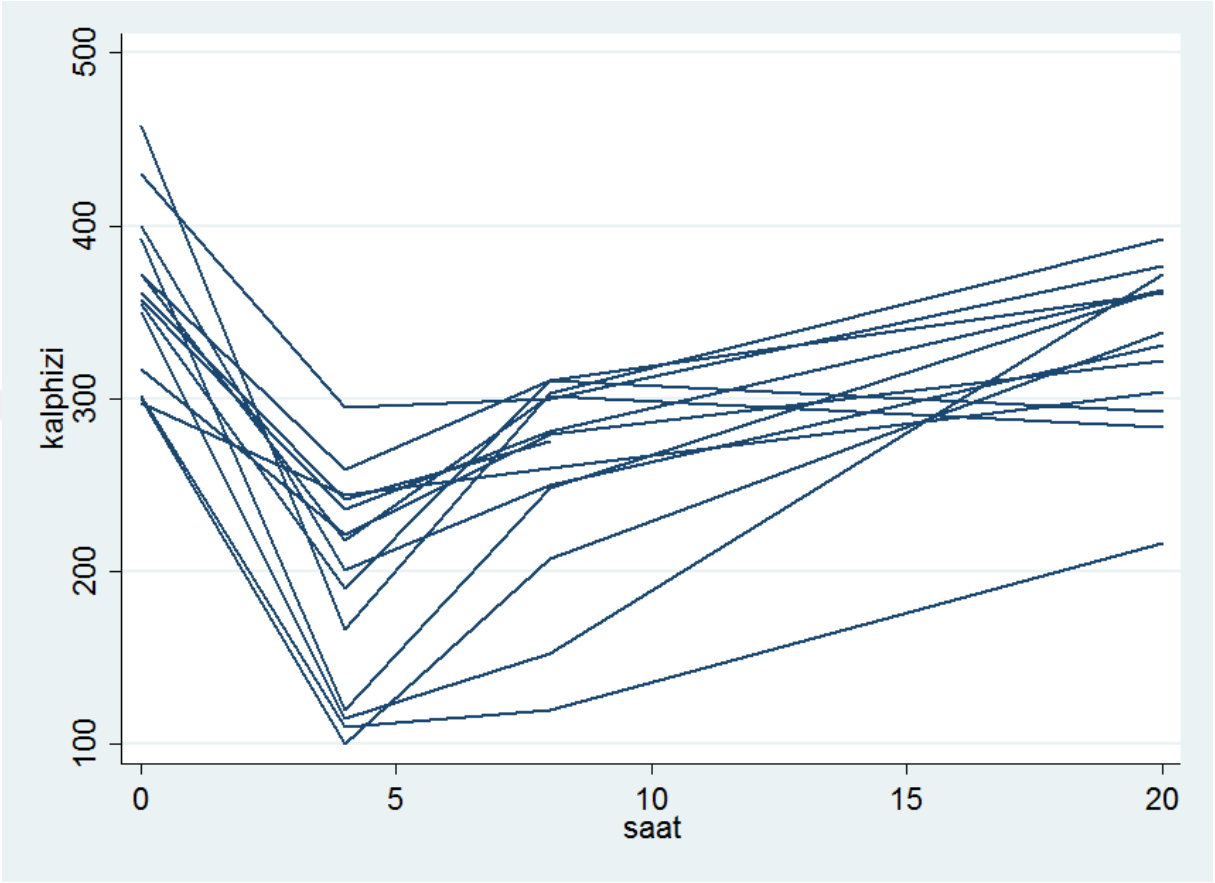
Tablo 3: İvabradin Ve Kontrol Grubunda Kalp Atış Hızı İle Yaşam Süresi Ortalamalarının Değerlendirilmesi

	Ivabradin /Kontrol Grubunda Rat Sayısı	Ivabradin grubu	Kontrol grubu	Ivabradin/Kontrol Grubu Arasındaki Fark	P Değeri
Ağırlık (gram)	14/14	282.21 (16.14)	280.64 (17.08)	1.57 (23.50)	0.95
Yaşam süresi (saat)	10/10	31.1 (2.38)	16.65 (3.39)	14.45 (4.15)	<0.01
Kalp atış hızı (atım/dk)					
0 saat (Bazal)	14/14	361.57 (12.93)	374.14 (10.69)	-12.57 (16.78)	0.65
4.saat	14/13	194.07 (16.70)	296.23 (26.25)	-102.16 (30.64)	<0.01
8. saat	14/12	256.86 (15.78)	348.17 (22.30)	-91.31 (26.75)	<0.01
20. saat	13/9	331.85 (13.48)	405.78 (13.43)	-73.93 (19.72)	<0.01

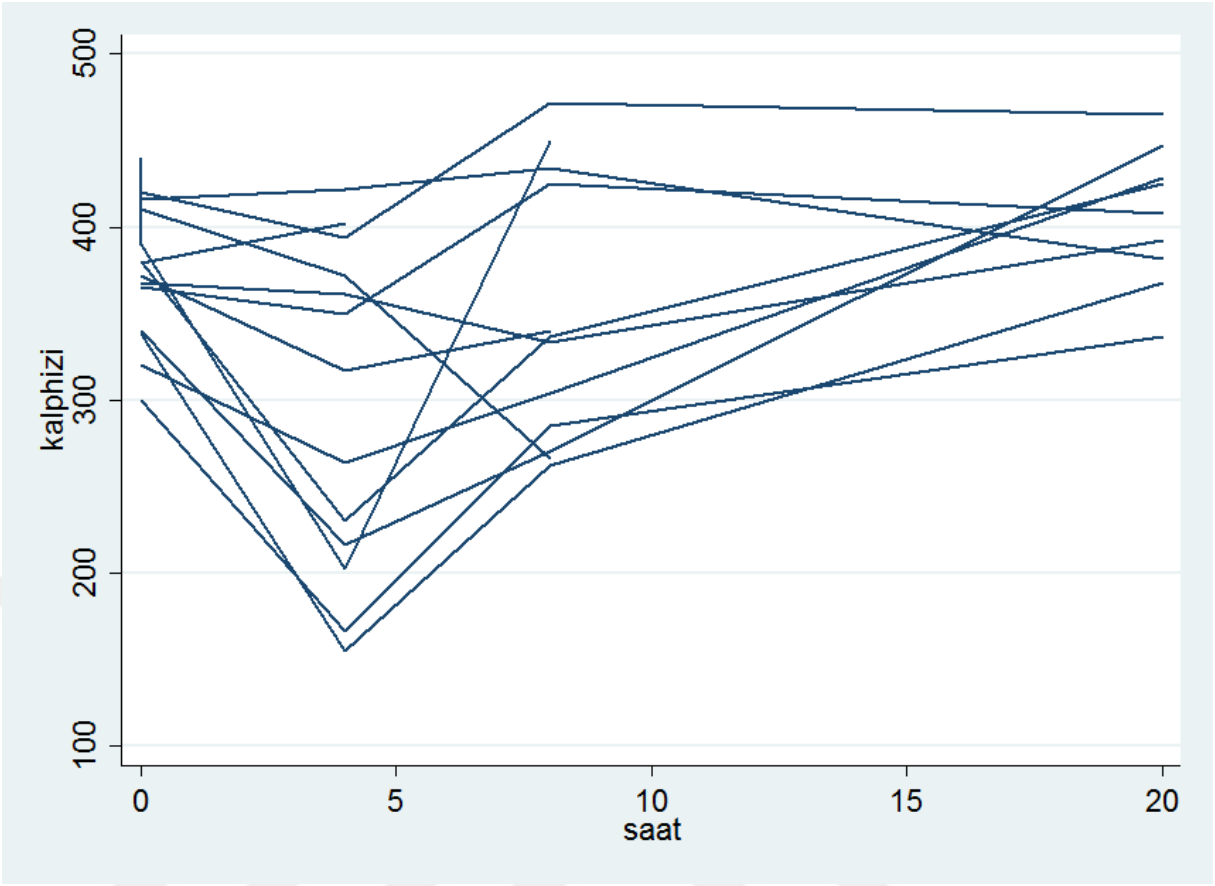
Tablo 4 : İvabradin Ve Kontrol Grubunda Saatlere Göre Kalp Atış Hızlarının Yüzdelik Değişimi

Saatlere göre kalp atış hızında bazal hıza göre yüzdelik değişimler	Ivabradin/ Kontrol Grubunda Rat Sayısı	Ivabradin grubu	Kontrol grubu	Ivabradin/Kontrol Grubu Arasındaki Fark	P Değeri
4.saat	14/13	-46.06 (4.62)	-20.71 (5.81)	-25.35 (7.37)	<0.01
8.saat	14/12	-28.86 (4.10)	-5.76 (4.59)	-23.10 (6.14)	<0.001
20.saat	12/9	-7.60 (3.59)	13.23 (4.23)	20.83 (5.56)	<0.01

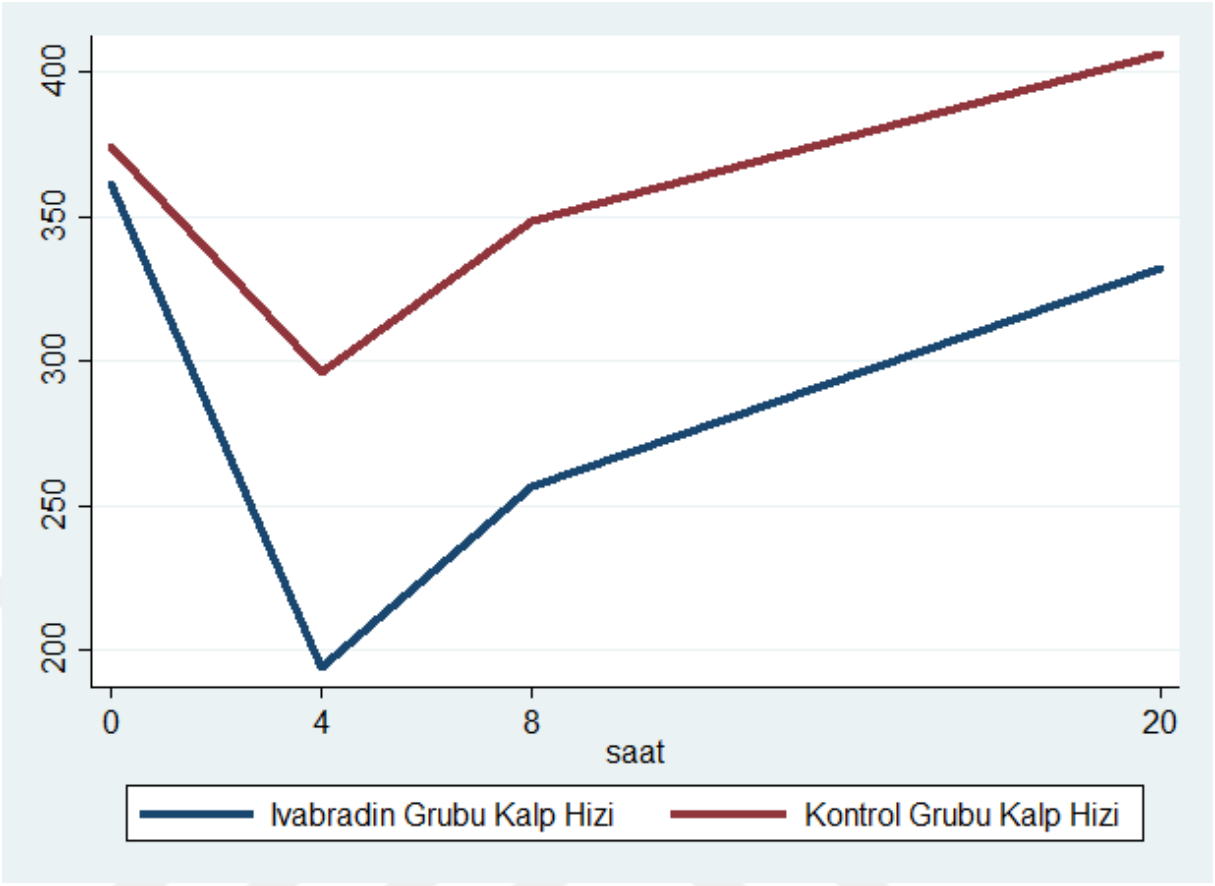
Parantez içindeki değerler standart sapma gösterilmektedir.



Şekil 3: İvabradin Grubunun Kalp Hızı Değişim Grafiği



Şekil 3: Kontrol Grubunun Kalp Hızı Değişim Grafiği



Şekil 4: Ivabradin ve Kontrol Grubunun Kalp Hızı Ortalamaları

5.TARTIŞMA

Günümüzde sepsis, patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış, tanı, izlem ve tedavide pek çok yenilikler devreye girmiş olmasına karşın, yoğun bakım hastalarında en sık ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (46). Son yıllarda sepsisle ilgili yapılmış birçok deneysel ve klinik çalışma sonucunda yeni tedavi algoritmaları ve kılavuzlar yayınlanmış, sepsis için çeşitli farkındalık çalışmaları ve kampanyalar düzenlenmiştir. Tüm bunlara rağman mortalite oranlarını düşürecek etkili bir tedavi yöntemi ortaya koyulamamıştır (46).

Sepsise bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyondur. Sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyon, sepsis olgularının yaklaşık yarısında görülmektedir ve kardiyak disfonksiyon gelişmesi halinde mortalite oranları %70'e kadar yükselebilmektedir (47-49). Kardiyak disfonksiyonun en önemli belirteci taşikardidir. Taşikardi, sepsiste gelişen vazodilatasyona bağlı azalan kalp ön yükünü dengelemek için fizyolojik bir cevap olarak başlar. Fakat lipopolisakkaritler gibi bakteriyel ürünler ve bunlara yanıt olarak salınan sitokinler kalpteki pacemaker aktiviteyi tetikleyerek taşikardinin sürmesine neden olur. Aynı zamanda kalp hızının diğer bir düzenleyicisi olan otonom sinir sisteminin de bakteriyel ürünler ve sitokinlerin etkisiyle bozulması sonucu, taşikardi sıvı yüklemesine yanıtsız hale gelir. Böylece kardiyak disfonksiyon daha da kötüleşir.

Bu nedenle sepsiste kalp hızı ile mortalite ilişkisi pek çok çalışmaya konu olmuştur (50-60). Bu konuda yapılan çalışmalardan biri Hoke RS'nin çoklu organ yetmezliği sendromu gelişen, APACHE II skoru ≥20 olan 89 hastanın izlendiği prospektif bir çalışmasıdır. Bu çalışmada tanı anında kalp hızının 90 atım/dk üzerinde olmasının 28 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (50). Hayatta kalan hastaların bazal kalp hızı ortalaması 83 atım/dk iken, ölen hastaların bazal kalp hızı ortalaması 92 atım/dk olarak izlenmiştir ($p = 0.048$). 28 günlük mortalite oranı kalp hızı < 90 atım/dk olan hastalarda %32 iken, kalp hızı> 90 atım/dk olan hastalarda bu oran %61 olarak saptanmıştır ($p=0,009$).

Yine yoğun bakım ünitesindeki sepsis hastalarında, sepsiste taşikardi etiyolojisi ve taşikardinin prognoza etkisinin araştırıldığı 50 hastalık prospektif başka bir çalışmada taşikardi süresinin uzamasının mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmada ortalama arter basıncı ve pH ile taşikardi arasında negatif korelasyon saptanırken; baz açığı, vücut sıcaklığı ve prokalsitonin düzeyleri ile taşikardi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Bu çalışmada korelasyon testi ile anlamlı saptanan verilerin regresyon analizi sonucunda taşikardi ile ortalama arter basıncı, vücut sıcaklığı ve prokalsitonin arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$). Çalışmaya alınan hastalardan %36'sı (18/50) yoğun bakım ünitesinden taburcu edilirken, hastaların %64'ü (32/50) kaybedilmiş. Hayatta kalan hastalarda ve ölen hastalarda kalp atım hızının 100 atım/dk'dan yüksek olduğu süre, SOFA skoru ve APACHE II skorları arasında fark olduğu saptanmıştır ($p1<0.05$, $p2< 0.01$, $p3< 0.01$) (51). Sonuç olarak bu çalışmalarla sepsiste taşikardinin varlığı ve taşikardi süresinin uzamasının hastalarda mortalite oranlarını artırdığı gösterilmiştir.

Sepsiste kalp hızını yavaşlatmanın mortalite oranlarına etkisini araştıran pek çok çalışmada çeşitli beta blokör ajanlar denenmiştir. (52-61). Bunlardan bir olan Schmitz ve arkadaşlarının yaptığı çekal ligasyon ve delme yöntemi i1e oluşturulan rat sepsis çalışmasında non- selektif blokaj yapan bir beta blokör olan propranolol kullanılmıştır. Bu çalışmada propranolol kullanımın septik ratlarda dalak hücrelerindeki apopitoz oranını artırdığı, ancak bu hücrelerdeki çoğalma kapasitesini ve hücresel sitokin salınımını (IL-6, IFN) azalttığı tespit edilmiştir. Bu durumun vücut ağırlığı ve vücut ısısının kaybının idrar çıkışının azalması ile paralel olduğu ve sonuç olarak sepsisle ilişkili ölüm oranını %47'den %68'e çıkardığı tespit edilmiştir. (52).

Bunun durumun beta blokör tedavinin cerrahi işlemin erken döneminde verilmesiyle başlangıç destek tedavi fazının olumsuz etkilenmesi ve non- selektif blokaj yapan bu ajanın kardiyoprotektif özellikli beta 2 reseptörlerini inhibe etmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir (53).

Yüksek beta-1 selektif blokaj yapan beta blokör olan landiolol kullanarak yapılan başka bir hayvan çalışmasında landiolol verilen gruptaki hayvanların daha iyi sistolik ve diyastolik performans gösterdiği ve postmortem analizlerde akciğerlerinde daha az doku hasarı gözlendiği belirtilmiştir. Ancak Hagiwara ve arkadaşlarının çalışmasında bu ilacın sağ kalım üzerine etkisi ile ilgili yorum yapılamamıştır (54).

Yine Gore and Wolfe'un altı normotansif septik hasta üzerinde kısa etkili selektif beta-1 antagonisti olan esmololün hemodinamik ve metabolik etkilerinin değerlendirildiği çalışmasında, hem kalp hızının % 20 oranında azaldığı, hem de kardiyak outputun azaldığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada bu etkilerin oksijen tüketimini ve vücudun toplam enerji ihtiyacını azaltmadığı gözlenmiştir (55).

Tüm bu çalışmalar sonucunda sepsis tedavisinde beta blokör ajanların kullanımı Belçika'da 2010'da gerçekleşen 30. Uluslararası Yoğun Bakım ve Acil Tıp Simpozyumu'nda "normlar dışında düşünmek " adlı konferansta tartışılmış ve beta bloker ajanların sepsiste kullanımı dikkate değer bulunmuştur. Ancak bu konferansta kullanılan beta blokör dozunun fazla olmasının negatif inotropik etki yaratarak kardiyak art atımını düşüreceği ve kalp yetmezliğine neden olabileceği de belirtilmiştir. Beta blokörlerin yüksek dozda kullanılmasının sepsise bağlı kardiyak disfonksiyonun olumsuz etkilerini artıracağı bu nedenle septik hastada beta blokörlerin dozlarının titrasyon yapılarak ayarlanması ve sıkı hemodinamik takip ile olası negatif etkilerin erken saptanması gerektiği vurgulanmıştır (61).

Sepsiste beta blokörler gibi negatif inotropik etkisi olmayan mortalite oranlarını azaltacak yeni ajanların kullanımı araştırılmaktadır. Bu konuda yeni *I*f kanal blokörü olan ivabradin umut vadeden bir ilaçtır. Çünkü ivabradin yalnızca kalp atım hızını yavaşlatan böylece kalbin kasılma gücünü etkilemeden, kardiyak enerji ihtiyacını önemli ölçüde azaltan bir ilaçtır. İvabradin kullanımıyla yavaşlayan kalp, diyastolde daha efektif ventrikül dolumu ile daha yüksek atım hacmi sağlayacaktır.

Son yıllarda akut kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde ivabradin kullanılmaktadır. Gaetano M. De Ferrari ve arkadaşlarının ileri kalp yetmezliği olan

ve sol ventrikül fonkiyonu ciddi oranda azalmış hastalarda ivabradinin hemodinamik etkilerini incelediği çalışmada ivabradinin kardiyak indeksi etkilemeden kalp hızını azalttığı gösterilmiştir ($p< 0,01$). Bu çalışmada ivabradinin kalp atım hacmini %51'e; sol ventrikül sistolik fonksiyonunu ise %53'e kadar arttırdığı gösterilmiştir (62). Fasullo S. ve arkadaşlarının ST elevasyonlu anterior miyokard infarktüslü hastalarda yaptığı koroner stent girişiminden 12 saat sonra başlanan ivabradin ve metaprolol tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada ivabradin tedavisi verilen grupta ikinci ayın sonunda gevşeme sonu kan hacmi (end diyastolik volüm) ve kasılma sonu kan hacminin (end sistolik volüm), metaprolol grubuna oranla düştüğü ve atım hacminin (ejeksiyon fraksiyonu) iyileştiği gözlenmiştir ($p<0.05$, $p<0.05$). Ayrıca ivabradin grubunda kalp yetmezliği bulguları ile tekrar hastane başvurusunun daha az olduğu da gözlenmiştir ($p<0.05$) (63).

İvabradinin sepsise bağlı organ disfonksiyonu olan hastalarda yapılmış iki klinik çalışma mevcuttur (4,5). Bunlardan birisi olan sepsise bağlı çoklu organ disfonksiyonu olan ve ivabradin kullanılan üç vakalık bir olgu serisidir. Bu çalışmada ivadrabin kalp hızında azalmaya neden olurken strok volüm indeksi, end-diyastolik volüm indeksi, ortalama arter basıncı ve mikst venöz saturasyon değerlerini artırmıştır. Olgularda hemodinamik düzelmeye bağlı olarak kan laktat seviyeleri düşmüş; norepinefrin ihtiyaçlarının azaldığı gözlenmiştir. Çalışmada üç olgu da mortal seyretmemiş ve yoğun bakım ünitesinden taburcu edilmiştir (4).

Diğer klinik çalışma ise ivabradinin ilk kez koroner veya non-koroner sebeplere bağlı çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda kullanımının araştırıldığı Nuding S. ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada ivabradinin kalp hızını azalttığı ancak 28. ve 180. gün sağ kalım üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma ivabradinle yapılan diğer çalışmadan çok farklı bir şekilde sonuçlanmıştır. Bu nedenle ivabradinin daha özel hasta gruplarında farklı çalışmalarda yeniden denenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Çalışmamızda çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan rat sepsis modelinde ilk kez tedavide *I*f kanal blokörü olan ivabradin kullanılmıştır. Septik hayvanlarda ivabradin kullanımının sadece kalp hızını düşürerek yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Bu konuda daha önce yapılmış bir hayvan çalışması olmamakla birlikte bu sonuçlar daha önce koroner arter hastaları ve kalp yetmezliği hastalarında ivabradinin kanıtlamış olan kardiyoprotektif etkinliği ile uyumludur. Bu sonuç, sepsiste standart sıvı ve antibiyotik tedavisine ek olarak, ivabradin tedavisinin mortalite üzerine olumlu katkısının olacağı şeklinde yorumlanabilir. Bu görüşü destekleyecek daha özel hasta gruplarında, örneklem sayısı daha fazla olan insan çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan rat sepsis modelinde ivabradinin kullanıldığı ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Çalışmamızda ivabradinin miyokard hasarı ve total doku perfüzyonu üzerine etkilerini biyokimyasal olarak gösterebilmek adına her iki grupta Troponin I, CK-MB, laktat gibi parametrelerin çalışılmamış olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Bu testlerin belirli aralıklarla ölçülebilmesi için çalışmanın, total kan volümü yeterli olabilecek hayvanlarda veya insanlarda yapılması daha uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Elay ve ark. Sepsis Yönetimi. Yoğun Bakım Derg 2014; 5: 11-21.
2. Rozec B. How to slow down septic hearts? Mol Cell Cardiol. 2014 Sep;74:112-4. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.05.005. Epub 2014 May 14.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39:165-228.
4. De Santis V, Frati G, Greco E, Tritapepe L. Ivabradine: a preliminary observation for a new terapeutic role in patients with multiple organ dysfunction syndrome. Clin Res Cardiol. 2014 Oct;103(10):831-4. doi: 10.1007/s00392-014-0722-2. Epub 2014 May 8.
5. Shock, Publish Ahead of Print DOI : 10.1097/SHK.0000000000000992 Reducing Elevated Heart Rates in Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome with the If (Funny Channel Current) Inhibiton Ivabradine. Short title: The MODIfY Trial Sebastian Nuding1, Jochen Schröder1, Peter Presek2, Andreas Wienke3, Ursula Müller-Werdan4,Henning Ebelt5, and Karl Werdan1
6. Geroulanos, S. and E.T. Douka, *Historical perspective of the word "sepsis"*. Intensive Care Med, 2006. **32**(12): p. 2077.
7. Yorgancı K, Sepsis Sİ. ilgili tanımlamalar. Yoğun bakım Derg. 2005;2:75–9.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101(6):1644–55.
9. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. In:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Dıseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.p. 987-1010.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580.
12. CW S, VX L, TJ I, al et. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):762–74. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0288
13. Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. Crit Care Med. 2013;41(11):2600–9.
14. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.* N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54
15. Bochud, P.-Y., Bonten, M., Marchetti, O., ve diğ., Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Critical care medicine, 2004. 32(11): S495-S512.
16. Harris, R.L., Musher, D.M., Bloom, K., ve diğ., Manifestations of sepsis. Archives of internal

medicine, 1987. 147(11): 1895-1906.

17. Young, L., Sepsis Syndrome. Principles and Practice of Infectious Disease 4. Ed. New York., 1995: 690-705.
18. Uzun, Ö., Akalin, H.E., Hayran, M., ve diğ., Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. Clinical infectious diseases, 1992. 15(5): 866-873.
19. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. The New England journal of medicine. 2013;369(21):2063. Epub 2013/11/22.
20. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive immune response. Seminars in immunology. 1998;10(5):349-50. Epub 1998/11/04.
21. Heine H, Rietschel ET, Ulmer AJ. The biology of endotoxin. Molecular biotechnology. 2001;19(3):279-96. Epub 2001/11/28.
22. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. The New England journal of medicine. 1999;340(3):207-14. Epub 1999/01/23.
23. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. Science. 1999;285(5425):248-51. Epub 1999/07/10.
24. Editorial. How to slow down septic hearts. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 74 (2014) 112–114
25. Bhagat K, Hingorani AD, Palacios M, Charles IG, Vallance P. Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. Cardiovasc Res1999;41:754–64.
26. Marx G, Vangerow B, Burczyk C, Gratz KF, Maassen N, Cobas Meyer M, et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. Intensive Care Med 2000;26:1252–8.
27. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. Crit Care 2002;6:500–8.
28. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Med 2007;35:1599–608.
29. Maass DL, Hybki DP, White J, Horton JW. The time course of cardiac NF-kappaB activation and TNF-alpha secretion by cardiac myocytes after burn injury: contribution to burn-related cardiac contractile dysfunction. Shock 2002;17:293–299
30. Rossi MA, Celes MR, Prado CM, Saggioro FP. Myocardial structural changes in longterm human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction.Shock 2007;27:10–8.
31. Joulin O, Marechaux S, Hassoun S, Montaigne D, Lancel S, Neviere R. Cardiac force–frequency relationship and frequency-dependent acceleration of relaxation are impaired in LPS-treated rats. Crit Care 2009;13:R14
32. (www.step1.medbullets.com)
33. .Werdan K, Schmidt H, Ebelt H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, et al. Impaired regulationof cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. Can J Physiol Pharmacol 2009;87:266–74.

34. Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, Hopkinson NS, Ross E, DorandeuA, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. Lancet 2003;362: 1799–805.
35. Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, Hofmann F, Biel M. A family of hyperpolarization activated mammalian cation channels. Nature 1998;393:587–91.
36. Zorn-Pauly K, Pelzmann B, Lang P, Machler H, Schmidt H, Ebelt H, et al. Endotoxin impairs the human pacemaker current If. Shock 2007;28:655–61.
37. Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson DJ, Casadei B. Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I(f). Circ Res 1997;81:60–8.
38. DiFrancesco D. If current inhibitors: properties of drug–channel interaction. In: Fox K, ed. Selective and Specific If ChannelI inhibition in Cardiology London: Science Press Ltd, 2004: 1–13.
39. Thollon C, Bidouard JP, Cambarrat C et al. Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (ş)-S 16257. Eur J Pharmacol 1997; 339: 43–51.
40. Bois P, Bescond J, Renaudon B et al. Mode of action of bradycardic agent, S16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. Br J Pharmacol 1996; 118: 1051–7.
41. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node If channels by ivabradine. J Gen Physiol 2002; 120: 1–13.
42. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise induced myocardial ischemia in pigs. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42: 688–96.
43. Monnet X, Ghaleh B, Colin P et al. Effect of heart rate reduction with ivabradine on exercise induced myocardial ischaemia and stunning. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 1133–9.
44. Monnet X, Colin P, Ghaleh B et al. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. Eur Heart J 2004; 25: 579–86.
45. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. J Pharmacol Exp Ther 2004;308: 236–40.
46. Stevenson, E.K., et al., *Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis**. Crit Care Med, 2014. **42**(3): p. 625-31.
47. ParkerMM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al.Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med 1984;100:483–90.
48. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. Crit Care Med 2004;32:660–5.
49. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Crit Care 2008;12:R158.
50. Hoke RS, Muller-Werdan U, Lautenschlager C, Werdan K, Ebelt H. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. Clin Res Cardiol 2012;101:139–47.

51. Baygın O, Kararmaz A, Sepsiste taşikardi: etiyoloji ve prognoza etkileri. Uzmanlık tezi, Istanbul, 2016

52. Schmitz D, Wilsenack K, Lendemanns S, et al: Beta-adrenergic blockade during systemic inflammation: Impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 2007; 72:286–294

53. Patterson AJ, Zhu W, Chow A, et al: Protecting the myocardium: A role for the beta2 adrenergic receptor in the heart. *Crit Care Med* 2004; 32:1041–1048

54. Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, et al: Landiolol, an ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock* 2009; 31:515–520

55. Gore DC, Wolfe RR: Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 2006; 139: 686–694

56. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77. (Comment in 2001;345:1417-8 and 2002;346:1025-6,1377

57. Berk JL, Hagen JF, Beyer WH, et al: The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade. *Ann Surg* 1969; 169:74–81

58. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al: Infusion of the _-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 2005; 33:2294–2301

59. Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al: Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 2010; 38:388–394

60. Berk JL, Hagen JF, Dunn JM: The role of beta adrenergic blockade in the treatment of septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 1025–1034

61. Rudiger A. Beta- block the septic heart , Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 10 ; 608-612

62. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, et al: Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of diaveridine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:550–555

63. Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G, Ganci F, Giambanco F, Vitale G, et al. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. J Card Fail 2009;15:856–863.

8.ÖZGEÇMİŞ

	ÖZGEÇMİŞ FORMU	Doküman Adı: KADB-F.22-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 1/2
		Onaylayan: Daire Başkanı

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: ÜMİT REZZUKOĞLU
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 21.09.1985- ANTAKYA
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İNGİLİZCE
A.4.	Görev yeri: ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
A.5.	İletişim bilgileri *(e-posta adresi / telefon)*: rzzumit@hotmail.com / 05345640695

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz *(yıl olarak)*: 2010
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (ASİSTAN)

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: 1. GÖRELE DEVLET HASTANESİ 2. ERZİNCAN 112 KOMUTA KONTROL MERKEZİ 3. ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz:
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı: ÜMİT REZZUKOĞLU
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak): 14.12.16
E.2.3.	İmza:

9.EKLER

EK 1

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	akhadyek@akdeniz.edu.tr
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Uzm.Dr.Hande BERK
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Çekal Ligasyon ve Delme Yöntemi ile Oluşturulan Rat Sepsis Modelinde İvabradin Kullanımının Mortalite Üzerine Etkisinin Araştırılması
BAŞVURU FORMU ID		537
PROTOKOL NO		2016.04.07
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 36	Tarih: 11.04.2016
	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesi görüşüldü ve ilgili projenin etik açıdan bir sakınca içermediği tespit edildiğinden, projenin yapılmasının **UYGUN** olduğuna karar verildi. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

ASLININ AYNISIDIR
Mehmet ATEŞ
U.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sekreteri

Prof.Dr. Aysel AĞAR
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr. Aysel AĞAR
Başkan

Prof.Dr.Levent SARIKCIOĞLU
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Erkan ÇOBAN
Üye (İzinli)

Prof.Dr. Adnan ASLAN
Üye

Prof.Dr.Fetih GÜLYÜZ
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Jale KORUN
Üye

Doç.Dr.Erdal ÖZSUNAR
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mahmut AKYOL
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mustafa YAVUZ
Üye (İzinli)

Vet. Hekim Sefer KÜÇÜKER
Üye

Vet. Hekim Selman DERELİ
Üye

Dr.Özlem GİRAY
Üye