

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**LEVOSİMENDANIN DENEYSEL ABDOMİNAL
SEPSİS
MODELİNDE AKUT BÖBREK HASARINA
ETKİLERİ**

DR. MUHAMMED AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**LEVOSİMENDANIN DENEYSEL ABDOMİNAL
SEPSİS
MODELİNDE AKUT BÖBREK HASARINA
ETKİLERİ**

DR. MUHAMMED AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Çimen G. OLGUNER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
GRAFİK LİSTESİ.....	v
RESİM LİSTESİ.....	vi
EK LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKLAR.....	38
EK.....	44

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Günerli' ye , Sayın Prof. Dr. Zahide Elar' a, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan' a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel' e, Sayın Prof. Dr. Semih Küçükgüçlü 'ye, Sayın Prof. Dr. Necati Gökmen' e, Sayın Prof. Dr. Sermin Öztekin'e, Sayın Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan' a, Sayın Prof. Dr. Deniz Özzeybek' e, Sayın Prof. Dr. Leyla İyilikçi' ye, Sayın Prof. Dr. Hasan Hepağuşlar' a, Sayın Doç. Dr. Ayşe Karacı' ya, Sayın Doç. Dr. Fikret Maltepe' ye, Sayın Doç. Dr. Sevda Özkardeşler' e, Sayın Yard. Doç. Dr. Aydın Taşdöğen' e Sayın Yard. Doç. Dr. Yüksel Erkin' e, Sayın Yard. Doç. Dr. Mert Akan' a, Sayın Yard. Doç. Dr. Ferim Günenç'e

Tezimin her aşamasında yanımda olan çok değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Uğur Koca' ya ,

Tezimin her aşamasında yardımlarını hiç esirgemeyen çok değerli danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Çimen Olguner' e

*Histopatoloji çalışmamızda değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Bekir Ergür'e
Biyokimyasal çalışmalarımızda değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr .Emel Altekin ve Dr.Yasin Kenesari'ya,*

Birlikte çalıştığım ve tezimin yapılmasında büyük rol oynayan başta Uz. Dr. Leyla Seden Duru olmak üzere, Histolog Aysun Batur'a ve Uz. Dr. Hakan Aygün'e,

Anestezi teknikeri, ameliyathane, yoğun bakım ünitesi, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personelleri ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastanemiz çalışanlarına,

Doğduğum günden, beni bugünlere getiren hep yanımda olan ve olacak olan canımdan çok sevdiğim anneme ve babama,

Hayatımın her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen, yoğun çalışma tempomuzda çocuğuma hem annelik hem babalık yapan sevgili, biricik eşim Deniz Akkuş'a,

Ve son olarak yaşam kaynağım, mutluluğum ve hayatımın anlamı olan sevgili kızım Lavin Duru Akkuş' a,

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...

Dr.Muhammed Akkuş

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Akut böbrek yetersizliği sınıflama/dereceleme sistemi	12
Tablo 2. Grupların ortalama arter basınçları.....	26
Tablo 3. Grupların BUN-Kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4. Grupların Renal Hasar Skorlarının karşılaştırılması.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki.....	7
Şekil 2. Sepsis fizyopatolojisi.....	10
Şekil 3. Sepsis ve sepsise bağlı organ yetersizliğinin fizyopatolojisi.....	11
Şekil 4. RIFLE açık sınıflamasının şematik sunumu.....	13
Şekil 5. Sepsiste akut böbrek yetersizliğine yol açan mekanizmalar.....	15
Şekil 6. Levosimendanın kimyasal yapısı	19
Şekil 7 Levosimendanın etki mekanizması	20
Şekil 8. : Çalışma gruplarının şematik görünümü	23

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1. Grupların NGAL düzeylerinin karşılaştırılması27

Grafik 2. Grupların MDA düzeylerinin karşılaştırılması28

RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. Çalışmada kullanılan ratlar	21
Resim 2. Sistemik arteriyel basınç monitörizasyonu ve kateterizasyon	22
Resim A1,B1. <i>Sham</i> Grubu'na ait histolojik kesitler	29
Resim A2,B2. Sepsis Grubuna ait histolojik kesitler	29
Resim A3,B3. Sepsis+Levosimendan Grubuna ait histolojik kesitler	29

EK LİSTESİ

Sayfa No

Ek 1. DEÜTF Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı.....44

KISALTMALAR

NGAL	: <i>Neutrophil gelatinase associated lipocalin</i> (Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin)
IL	:İnterlökin
KIM	: <i>Kidney injury molecule</i> (Böbrek hasarlanma molekülü)
MDA	:Malonildialdehit
MNHİ	:Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu
VAZO	:Vazodilatasyon
TUBUL	:Tübüler interstisiyel hasar
GLM	:Glomerul hasarı
ABY	:Akut böbrek yetersizliği
TNF-α	:Tümör Nekrozis Faktör- α
ABH	:Akut Böbrek Hasarı
ATP	:Adenozin Trifosfat
ACCP	: <i>American College of Chest Physicians</i> (Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği)
SCCM	: <i>Society of Critical Care Medicine</i> (Yoğun Bakım Dernekleri)
SIRS	: <i>Systemic İnflammatory Response Syndrome</i> (Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu)
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i> (Trombosit Aktive Edici Faktör)
GM-CSF	: Granülosit Monosit Koloni Stimulan Faktör
NO	:Nitrik Oksit
HMGB-1	: <i>High mobility group box 1</i>
MIP	: <i>Macrophage inflammatory protein</i>
LPS	:Lipopolisakkarit
MIF	: Makrofaj İnhibitör Faktör
TF	: <i>Tissue Factor</i> (Doku Faktörü)
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i> (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1)
RIFLE	: <i>Risk ,Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease</i> (risk, hasar, yetersizlik,böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı)
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i> (Akut Böbrek Hasarı Ağı)
PGE2	:Prostoglandin E2

TXA	:Tromboksan A2
PGF	: Prostaglandin F
NAG	: <i>N-acetyl-β-D- glucosaminidase</i>
ALP	:Alkalen Fosfataz
NHE-3	: <i>Na/H Exchanger</i>
FDE	:Fosfodiesteraz
ÇOY	:Çoklu Organ Yetersizliği
SSC	: <i>Surviving Sepsis Company</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substance</i>
H&E	: Hematoksilen-Eosin

ÖZET

LEVOSİMENDANIN DENEYSEL ABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE AKUT BÖBREK HASARINA ETKİLERİ

Muhammed AKKUŞ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İZMİR

Giriş: Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden olup, çoklu organ yetersizliğine gidebilen sistemik komplikasyonlara yol açar. Akut böbrek yetersizliğinin (ABY) başta gelen nedenlerindedir. Son yıllarda akut böbrek hasarını göstermede sistatin C, *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL) düzeylerine bakılması gibi özgül yöntemler ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada, ratlarda çekal ligasyon perforasyon yöntemi ile indüklenen polimikrobiyal sepsis modelinde, levosimendan'ın böbrekler üzerine etkisinin NGAL düzeyine bakılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: DEÜTF Hayvan Deneyleri Etik Kurul onayı alındıktan sonra, 250-300 gr ağırlığındaki Wistar ratları, sadece laparotomi uygulanan *sham* (n=6); çekal ligasyon ve perforasyon (ÇLP) ile abdominal sepsis oluşturulan sepsis (n=7); ÇLP sonrası, 12 µg/kg/10 dk yüklemenin ardından ardından 110 dk 0,2 µg/kg/dk Levosimendan uygulanan sepsis+levosimendan (n=7) olarak üç gruba ayrılmıştır Tüm gruplarda ortalama arter basınçları (OAB) 0., 10., 30., 60. ve 120. dk larda kaydedilmiştir. Böbreklerde malondialdehit (MDA) aktivitesi ile histomorfolojik değişiklikler, kan örneklerinde NGAL, BUN ve kreatinin düzeyleri incelenmiştir.

Bulgular: Grupların bazal OAB değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. *Sham*'e oranla Sepsis grubunda OAB'de 10.,30.,60. dk (p=0.022, p=0.035, p=0.035), sepsis+levosimendan grubunda ise 10. ve 30. dk değerlerinde azalma izlenmiştir (p=0.008, p=0.008). Sepsis grubu NGAL düzeylerinde *sham* ve Sepsis +Levosimendan grubuna göre anlamlı artış (sırasıyla p=0.003, p=0.009), *Sham* de ise Sepsis + Levosimendan'a göre anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.007). BUN-kreatinin, MDA değerleri arasında fark bulunmamıştır. Renal histolojik hasar, mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHİ), eritrosit ekstravazasyonu-vazodilatasyon (VAZO), tübülerinterstisiyel hasar (TUBUL) ve renal korpüskül - glomerüler hasarı (GLM) olarak değerlendirilmiştir. *Sham* grubu skorları, Sepsis grubu (sırasıyla p=0.002, p=0.004, p=0.001, p=0.004) ve Sepsis+Levosimendan grubuna göre (sırasıyla p=0.004, p=0.003, p=0.001, p=0.001) düşük bulunmuş, Sepsis+Levosimendan grubu MNHİ

skorunun Sepsis'e göre anlamlı az olduğu ($p=0.002$), diğer parametrelerin ise farklı olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, sepsisin erken dönemlerinde ortaya çıkan renal hasarın belirlenmesinde NGAL'in , BUN-kreatinin ve MDA ya göre daha duyarlı bir parametre olduğu saptanmış, levosimendan'ın ciddi hemodinamik etkilenmeye neden olmadan akut böbrek hasarını azaltabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Deneysel, Abdominal Sepsis, Levosimendan, NGAL, akut böbrek hasarı

SUMMARY

THE EFFECTS OF LEVOSIMENDAN ON ACUTE RENAL INJURY IN AN EXPERIMENTAL ABDOMINAL SEPSIS MODEL

Muhammed AKKUŞ, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine,
Department of Anesthesiology and Reanimation, IZMIR

Objectives: Sepsis is the leading cause of death which is encountered frequently in intensive care units and may cause systemic complications which leads to multiple organ failure. It is shown as the most important cause of acute renal failure. In recent years, new and specific methods has emerged to show acute renal damage like cystatin C and neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) levels..

We intend to investigate the effects of Levosimendan on kidneys by NGAL levels in rats which are experimentally induced polimicrobial sepsis by cecal ligation and perforation model.

Material and Methods: After approval by the Ethics Committee of Animal Experiments in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Wistar rats, weighing 250-300 gr, were divided into three groups: *sham* group underwent laparotomy (n=6); sepsis group that had abdominal sepsis induced by cecal ligation and perforation (CLP) method (n=7); sepsis+levosimendan group, after repeating same procedures as in sepsis group, administration of 12 mg/kg bolus dose of levosimendan in 10 min, then 0.2 µg/kg/min levosimendan infusion for 110 minutes (n=7). Mean arterial pressures (MAP) were recorded at 0., 10., 30., 60. and 120. minutes in all groups. NGAL, BUN and creatinine levels in blood samples and malondialdehyde (MDA) activities in kidney tissue were measured. In addition, the renal tissue was also examined histomorphologically.

Results: There was no significant difference between baseline MAP values of the groups. MAP in 10th, 30th, 60th min were significantly decreased in sepsis group compared to sham group (p=0.022, p=0.035, p=0.035), while a significant decrease has been observed in 10th and 30th min in sepsis+levosimendan group (p=0.008, p=0.008). NGAL levels were significantly increased in sepsis group compared with sham and sepsis+levosimendan group (p=0.003, p=0.009). NGAL levels of sham group were significantly lower than in the sepsis+levosimendan group (p=0.007). There were no significant difference between BUN and serum creatinine values. MDA levels also did not differ significantly between the groups. Renal histological damage scoring of groups were scored separately as infiltration of mononuclear leukocytes (MNHI), erythrocyte extravasation-vasodilatation (VASO),

tubulorinterstitial injury (TUBUL) and renal corpuscle - glomerular injury (GLM). Scores in the sham group were found significantly lower compared with sepsis group (p=0.002, p=0.004, p=0.001, p=0.004) and sepsis+levosimendan group (p=0.004, p=0.003, p=0.001, p=0.001). MNL score was significantly lower in sepsis+levosimendan group (p=0.002) compared with sepsis group, while other parameters were not different.

Conclusions: As a result, NGAL appears to be more specific and sensitive parameter than BUN-creatinin and MDA in determination of renal injury occurring in the early stages of sepsis. We concluded that Levosimendan might reduce serious renal damage in sepsis without causing significant hemodynamic response.

Key Words: Experimental, Abdominal Sepsis, Levosimendan, NGAL, Acute Renal Injury

1. GİRİŞ VE AMAC

Ciddi sepsis, yoğun bakım ünitelerinde gerçekleşen ölümlerin en sık karşılaşılan nedenlerindedir, septik şok varlığında ise kritik hastaların bakımlarında sağlanan ilerlemelere rağmen mortalite oranı yaklaşık %70 e ulaşır (1).

Sepsisin sebep olduğu yaygın inflamatuvar ve prokoagülan yanıt, diffüz endotelial disfonksiyona, endovasküler hasara ve sonunda çoklu organ yetersizliğine yol açar. Sepsis, iskemi reperfüzyon hasarı, toksik nefropati, hipovolemi ve üriner sistem obstrüksiyonları akut böbrek yetersizliğine (ABY) neden olabilmektedir. Ancak deneysel olarak septik ABY de medüller ve kortikal kan akımlarının devam ettiği hatta arttığı gözlemlenmiş, bu durum sepsise bağlı olmayan ABY den tamamen farklı fizyolojik bir olay olarak nitelendirilmiştir (2).

Akut böbrek yetersizliği patogeneğinde başlıca sistemik ve lokal mediyatörler, nötrofil-endotel etkileşimleri, mikrovasküler trombozlar, renal hipoperfüzyon ve reperfüzyon hasarı suçlanmıştır. Norepinefrin, anjiyotensin II ve vazopressin sepsisteki önemli sistemik mediyatörlerdir. Lokal mediyatörler başta tümör nekrozis faktör (TNF) olmak üzere interlökin 1 (IL-1), adezyon molekülleri, serbest oksijen radikalleri, tromboksan A2(TXA2), prostaglandin E2(PGE2), lökotrienler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, endotelin, nitrik oksit(NO) ve adenozin sayılabilir (3).

Akut böbrek hasarı (ABH) olan hastaların yaklaşık yarısına sepsis, yoğun bakım ünitelerinde ise ABH'na daha çok septik şok eşlik eder. Sepsisin indüklediği ABH'lı olgularda mortalite daha yüksektir. Yeterli sıvı replasmanı, erken renal replasman tedavisi hastalar için yararlı olmakla birlikte septik ABH'nı tedavi edecek yöntem henüz bulunmamaktadır (4).

Sepsis sağaltımında sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon düzeltilemiyorsa, vazopressör tedaviye başlanması önerilir (5). Sepsis ve septik şokun sağaltımında ilk seçilecek vazopressörler dopamin ve norepinefrin olarak önerilmiştir (6).

Levosimendan, özellikle akut kalp yetersizliği ve akut koroner sendromlu hastalarda yararı kanıtlanmış yeni bir inotropik ve vazodilatör (inodilatör) ajandır. (7). Vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak arterioler- venöz dilatasyona neden olur. Bu etki mekanizması koroner, pulmoner, renal ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur(8,9).

Akut böbrek hasarını göstermede BUN ve kreatininin yanı sıra son yıllarda sistatin c, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin [*neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL)], IL-8,

böbrek hasar molekül [*Kidney Injury Molecule(KIM)*]-1 düzeylerine bakılması gibi yeni ve özgül yöntemler ortaya çıkmıştır (10).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin özellikle böbrek, akciğer, mide ve kolon hücrelerinde bulunmakla birlikte insanlarda renal iskemi ya da nefrotoksisiteyi en erken ve en güvenilir şekilde gösteren laboratuvar parametresi olarak bildirilmiştir (11). ABH' ndan sonra 2-6 saat içinde NGAL seviyeleri hem idrarda hem de plazmada saptanabilmektedir (12).

Yasa ve ark. (13) deneysel renal iskemi reperfüzyon hasarında levosimendanın tübüler nekroz ve atrofiyi azalttığını göstermişlerdir. Ancak deneysel olarak çekal ligasyon perforasyon yöntemi ile indüklenen polimikrobiyal sepsis modelinde levosimendanın akut böbrek hasarına etkisini irdeleyen çalışmaya ulaşılammıştır.

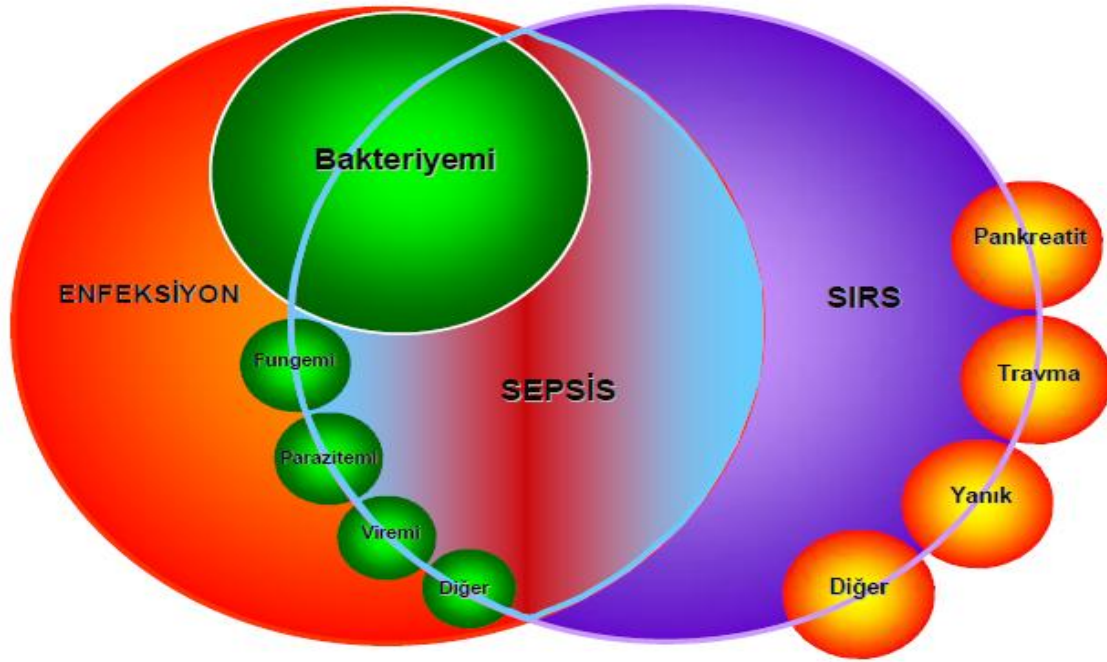
Bu deneysel çalışmada; erken sepsis döneminde levosimendanın böbrekler üzerine etkisinin NGAL düzeyleri ile araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis Tanımlamaları

Sepsis “bakteri varlığında hayvan veya sebze veya organik maddenin bozulması” anlamında Yunanca “sepo” kelimesinden türetilmiştir. M.Ö. 400 yılında Hippocrates tarafından vücutta oluşan tehlikeli, biyolojik bir çürüme olarak tanımlanmıştır (14).

Günümüzde, sepsis fizyopatolojisindeki gelişmelere rağmen, terminolojideki karmaşanın sürdüğü gözlenmektedir. 1991 ve 1992 yıllarında Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği [*American College of Chest Physicians (ACCP)*] ve Yoğun Bakım Dernekleri [*Society of Critical Care Medicine (SCCM)*] biraraya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartları belirlemek adına uzlaşma toplantısı yaparak sepsis tanımlarını yayınlamışlardır (14,15)(Şekil 1).



Şekil 1. SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki (16).

Sepsis fizyopatolojisinde güncellenen bilgiler klinisyenler arasında bu tanımlamaları yeniden düzenleme ihtiyacı doğmuştur. Bu sebeple 2001 yılında yapılan uluslararası sepsis tanımlamaları toplantısı sonuçlarına göre sepsis şu şekilde tanımlanmıştır (15); kanıtlanmış ya da şüphe edilen enfeksiyon (bir mikroorganizma tarafından oluşturulan patolojik süreç) varlığı ile beraber aşağıdaki kriterlerden birkaçının bulunması

1. Genel değişkenler

- Ateş ($1s_1 > 38,3 \text{ } ^\circ\text{C}$)
- Hipotermi ($1s_1 < 36 \text{ } ^\circ\text{C}$)
- Kalp atım sayısı $> 90/\text{dk}$ ya da yaşa göre normal değerlerinden > 2 standart sapma
- Takipne $> 30/\text{dk}$
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte $> 20\text{mL/kg}$)
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz $> 7,7 \text{ mmol/L}$ ya da $> 110\text{mg/dL}$)

2. Enflamatuvar değişkenler

- Lökositoz ($> 12000/\text{mm}^3$) ya da lökopeni ($< 4000/\text{mm}^3$)
- Beyaz küre sayısı normal olsa da immatür formların $> \% 10$ olması
- Plazma C-reaktif protein düzeyi, normal değerlerden > 2 standart sapma
- Plazma prokalsitonin düzeyi, normal değerlerden > 2 standart sapma

3.Hemodinamik değişkenler

- Arteriyel hipotansiyon: Sistolik arter basıncı (SAB) $< 90 \text{ mmHg}$, ortalama arter basıncı (OAB) $< 70 \text{ mmHg}$ ya da SAB' nın, diğer hipotansiyon nedenleri yok iken, hastanın normal değerlerine göre $> 40 \text{ mmHg}$ düşmesi
- Mikst venöz oksijen satürasyonu (SvO_2) $> \% 70$
- Kardiyak indeks $> 3,5 \text{ L/dk/m}^2$

4.Organ disfonksiyon değişkenleri

- Arteriyel hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 300$)
- Akut oligüri (saatlik idrar çıkışı $< 0.5 \text{ mL/kg}$ veya en az iki saat 45 mL/saat)
- Kreatin artışı ($> 0.5\text{mg/dL}$)
- Koagülasyon anormallikleri (INR $> 1,5$ veya aPTT > 60 saniye)
- İleus (bağırsak seslerinin yokluğu)
- Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ veya 70 mmol/L)

5.Doku perfüzyon değişkenleri

- Hiperlaktatemi ($> 3 \text{ mmol/L}$)
- Kapiller dolmanın azalması veya beneklenme

2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1995 yılında hastane çıkış verilerine dayanılarak yapılan bir çalışmaya göre sepsis tanılı yıllık 751.000 olgunun olabileceği hesaplanmıştır, ağır sepsis insidansı 3/1000 kişi ve mortalite de % 28.6 bulunmuştur. ABD' de ciddi sepsis insidansının % 0,3, yoğun bakım gereksinimi % 51,1 olduğu bildirilmiştir (17).

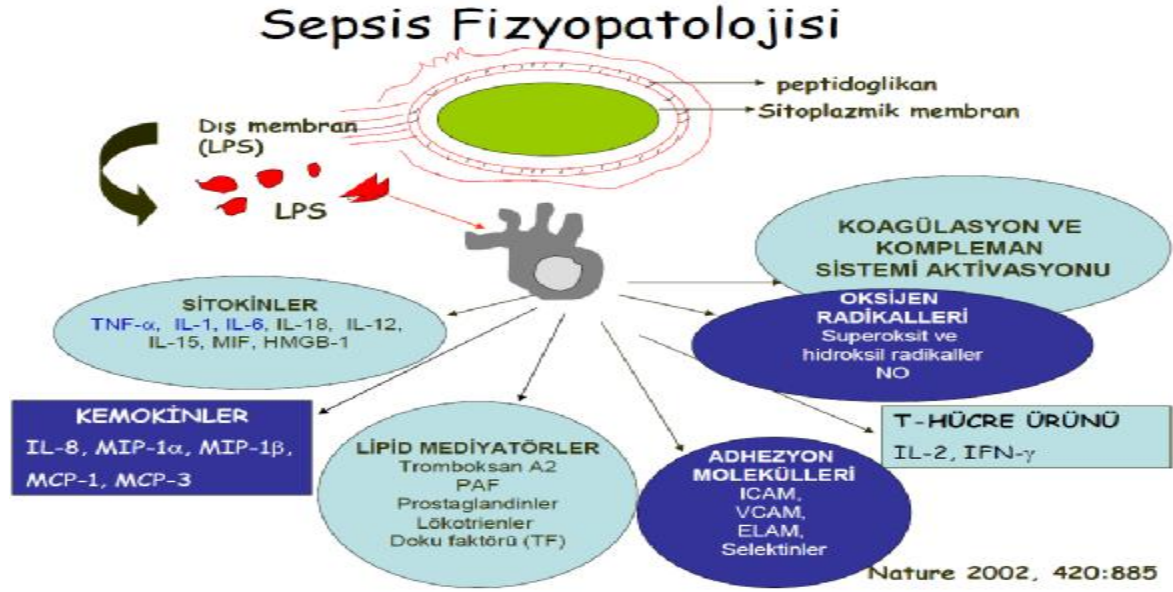
ABD' de ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır. Dünyada her gün 1400, yılda yaklaşık 500.000 hastanın sepsis nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir . 131 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde sepsiste ortalama mortalite %49,7 olarak bulunmuştur. ABD' ye yıllık maliyeti yaklaşık 17 milyar dolardır (17-19).

Etiyolojik olarak önceleri gram negatif bakterilerin, daha sonraki yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmış, son 20 yılda mantar enfeksiyonlarında % 20' lik bir artış izlenmiştir (18). En sık enfeksiyon odağı akciğerler (% 68), % 22 ile batın, % 20 kan, % 14 ile üriner sistemdir (20).

2.3. Sepsisin Fizyopatolojisi

Sepsiste meydana gelen fizyopatolojik olayların temeli, vücuda giren mikroorganizmaların antijenik yapılarının ya da toksinlerinin konak immün sistemini harekete geçirmesidir. İnflamatuvar yanıt büyür ve kontrolden çıkarsa sepsis gelişir. Sepsisin sebep olduğu jeneralize inflamatuvar ve prokoagülan yanıt diffüz endotelial disfonksiyona, endovasküler hasara ve sonunda çoklu organ yetersizliğine (ÇOY) yol açar (21). Sepsisi mikroorganizmaların antijenik yapıları ve toksinlerin enflamasyonu başlatır (22,23). Bu antijenik yapı ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer farklı bir çok hücreyi uyatarak güçlü mediyatörlerin salınmasına neden olurlar. Monositlerden TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4, granülosit monosit koloni stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (Şekil 2). Mediyatörlerin salınmasını takiben koagülasyon sistemi, kompleman sistemi, fibrinolizis ve kinin sistemi aktive olur (23,24).

Eğer bağışıklık yanıtı mikroorganizmaları yok etmekte başarısız olursa sistem uyarılmaya devam eder; organ hasarı oluşturacak derecede enflamasyon meydana gelebilir. Bu durumda kalp hücrelerinde artmış NO üretimi ve TNF varlığı kalp işlevlerini bozarak kollapsa neden olabilir. Tromboz ve antifibrinolizis sistemik bir hal alır ve protein C gibi antitrombotik faktörler tüketilerek düzeyleri düşer. Meydana gelen yaygın tromboz pıhtılaşma faktörlerini de tükettiği için kanamalar görülmeye başlar (25-27).



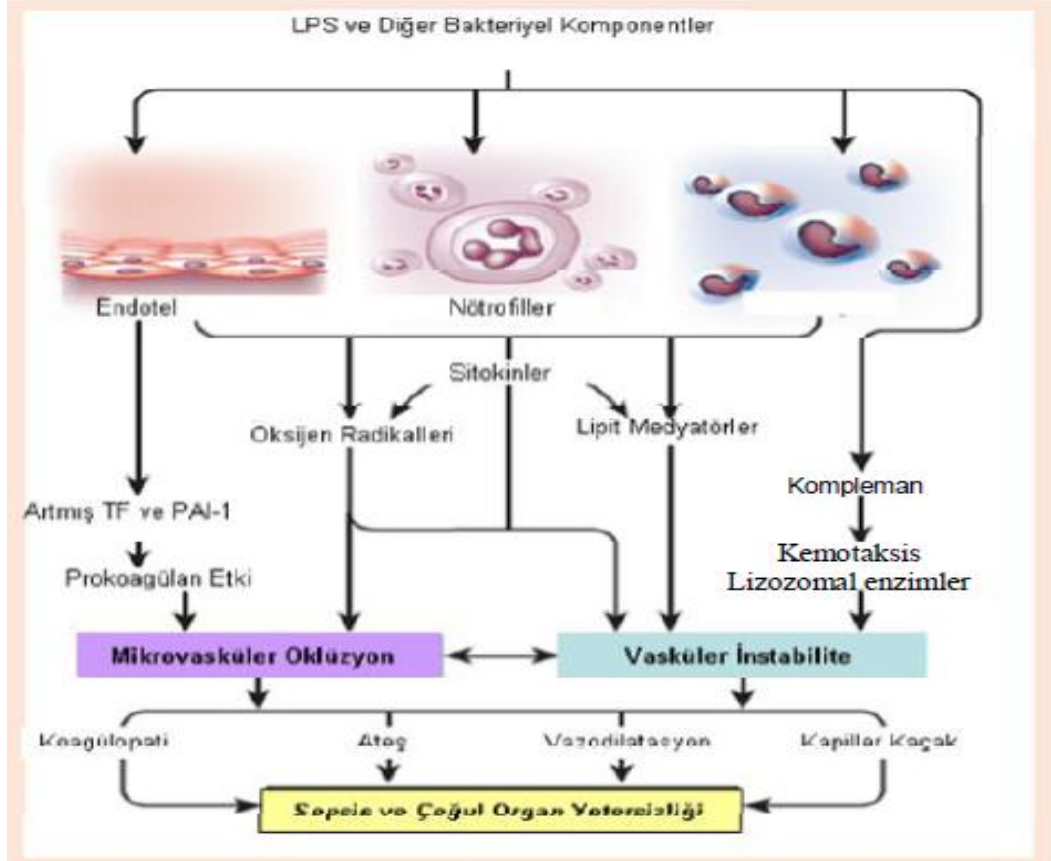
Şekil 2. Sepsis fizyopatolojisi (18)

(IL-1; interlökin-1, MIF;makrofaj migrasyon inhibitör faktör HMGB-1; High mobility group B-1, LPS; Lipopolisakkarit MIP: Macrophage inflammatory protein, MCP; Monosit kemotaktik protein-1, NO; nitrik oksit, TNF- α ;Tümör nekrozis faktör-alfa)

2.4. Sepsiste Organ Yetersizliği Gelişimi

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve NO endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarına yol açar, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar (23,24,26,28).

Sepsisin sebep olduğu jeneralize inflamatuvar ve prokoagülan yanıt diffüz endotelial disfonksiyona endovasküler hasara ve sonunda çoğul organ yetersizliğine yol açar (21) (Şekil 3).



Şekil 3: Sepsis ve sepsise bağlı organ yetersizliğinin fizyopatolojisi (21).

[LPS: Lipopolisakkarit; TF: Doku Faktörü (*Tissue Factor*); PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*)]

2.5.Sepsis ve Akut Böbrek Yetersizliği

Yoğun bakım ünitesinde yatan tüm hastaların %15-20'sinde karşılaşılan septik akut böbrek yetersizliğinde, renal hasarın şiddetine göre %20,9 ile %58,8 arasında mortalite bildirilmektedir. Bu nedenle, akut böbrek hasarının erken tanınması, risk faktörlerinin ve patogenezin iyi anlaşılması çok önemlidir. Sepsiste tedavi yaklaşımları, erken hedefe yönelik tedavi, abdominal kompartman sendromu gelişirse hızlıca tedavisi, metabolik kontrol ve uzak organ koruması (düşük tidal volumle ventilasyon) gibi genel sepsis tedavi yaklaşımlarıdır. Bunların yanı sıra halen değişik ajanlarla böbrek koruma yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır (29).

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık % 35' inde ABY görülür. ABY'nin % 50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur (4,30). Dolayısıyla, yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların % 15-20'sinde septik akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılır (3,31). Septik akut böbrek hasarının mortalitesi hasarın şiddetine göre % 20.9 ile % 56.8 arasında

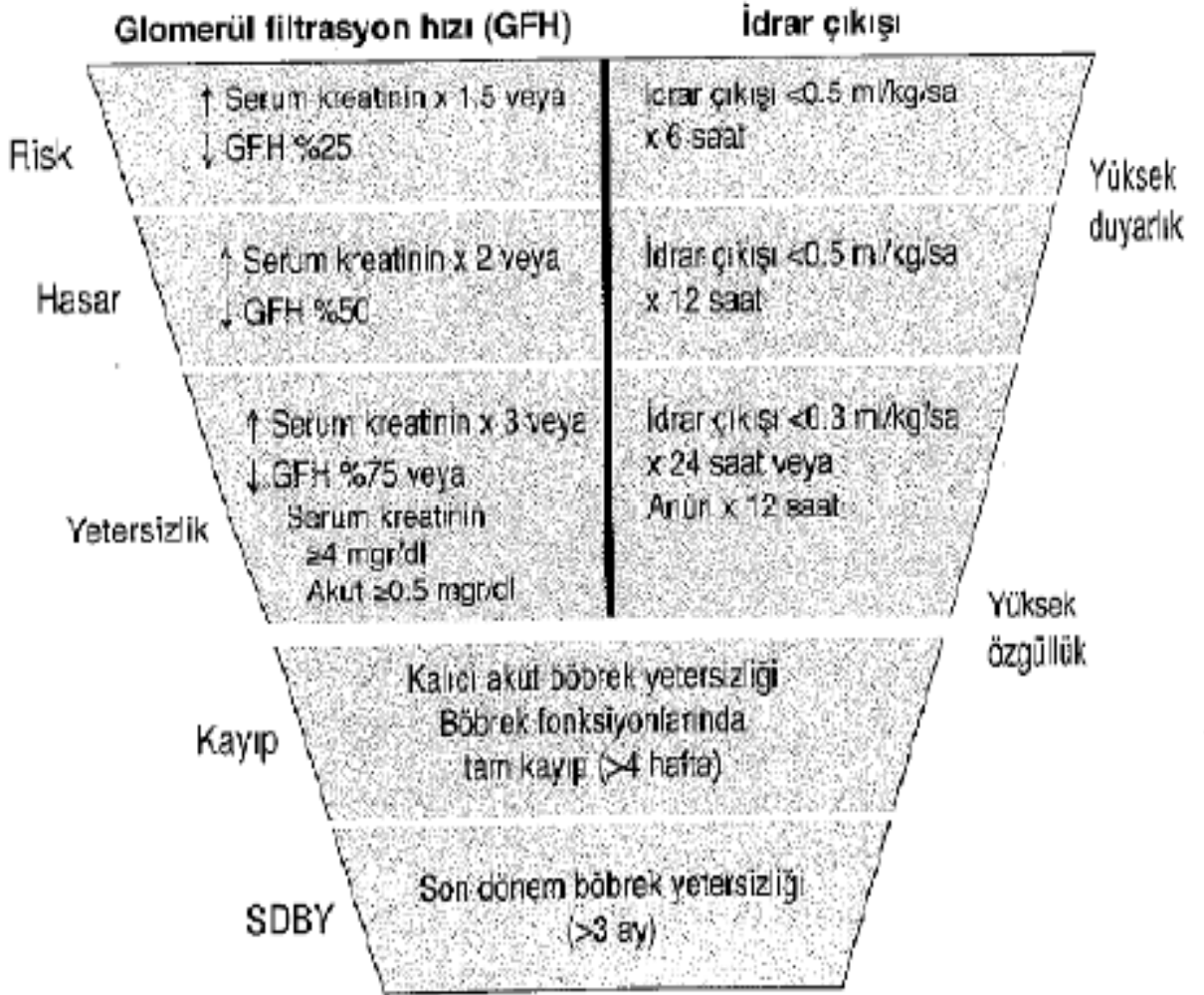
değişmektedir (4,31). Bu nedenle, yoğun bakım hastalarında bu kadar büyük bir sorun olan akut böbrek hasarının tanınması, patogenezinin iyi anlaşılması çok önemlidir.

2.5.1 Akut Böbrek Yetersizliği Tanımı

Akut böbrek yetersizliği için son zamanlara kadar çok değişik tanımlar kullanılmakta idi. Bu durumun tanımı ve sınıflaması için ortak bir dil oluşturulması amacıyla RIFLE [risk, hasar, yetersizlik, böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı (*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease*)] ve AKIN [Akut Böbrek Hasarı Ağı (*Acute Kidney Injury Network*)] sınıflamaları geliştirilmiştir (32-34). AKIN sınıflamasına göre ABY, 48 saat içinde serum kreatininde >0.3 mgr/dl veya >%50 artış veya oligüri (6 saatten uzun süre <0.5 ml/kg/saat idrar çıkışı) olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: AKI sınıflama/dereceleme sistemi (29,34).

	Kreatinin değeri ölçütü	İdrar çıkışı ölçütü
Evre I	Kreatininde >0.3 mgr/dl ya da 1.5-2 kat artış	<0.5 ml/kg/saat >6 saat
Evre II	Kreatininde >2-3 kat artış	<0.5 ml/kg/saat >12 saat
Evre III	Kreatininde >3 kat ya da >4 mgr/dl üzerinde artış (en az 0.5 mgr/dl ↑ akut)	<0.3 ml/kg/saat >24 saat veya anüri 12 saat



Şekil 4: RIFLE sınıflamasının şematik sunumu (29,34).

2.5.2 Patofizyolojide Sistemik ve Lokal Mediyatörlerin Yeri

Sepsiste ABY patogenezi ile ilgili insan bilgileri, sepsisli hastaların böbrek histopatolojileri veri azlığı nedeniyle kısıtlıdır. Eldeki veriler, daha çok hayvan deneyleriyle, klinik ve laboratuvar bulgularıyla sınırlıdır. Hayvan deneylerinden elde edilen bulgular ise sepsis modelleri ve uygulanan ölçüm metodlarına bağlı olarak farklılık gösterir (33,35).

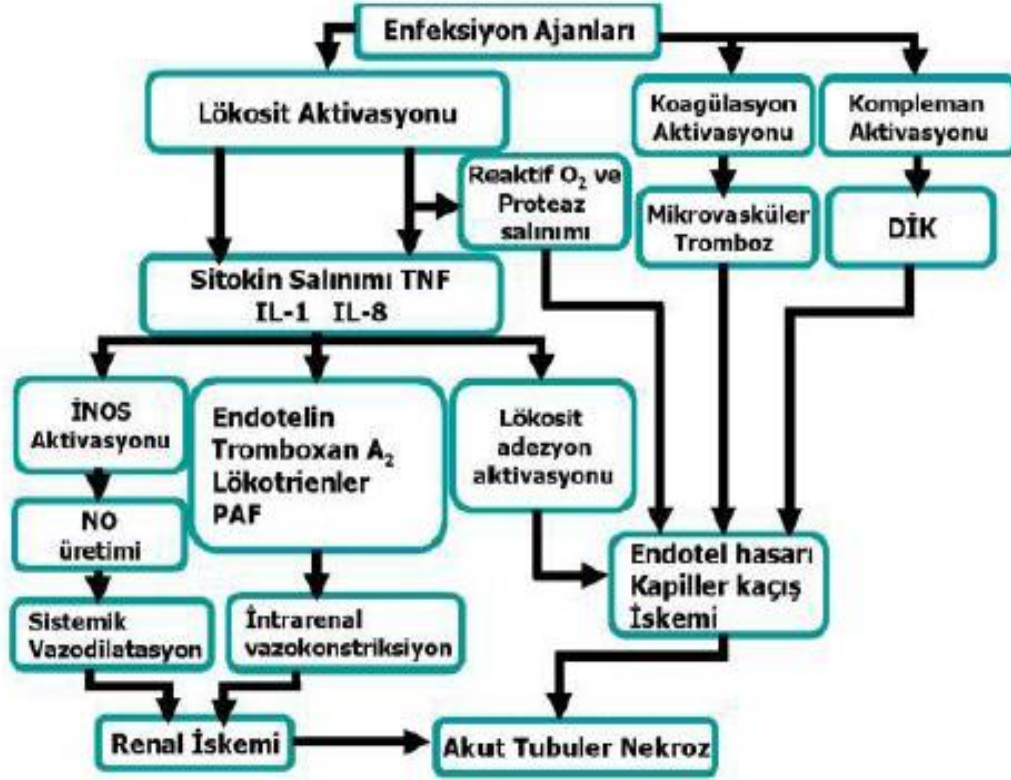
Lokal mediyatörlerden sitokinlerin (TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-13) glomerül, endotel ve mezangiyal hücrelerde plazminojen aktive eden faktör, endotelin 1, adozin gibi vazokonstriktör, NO ve PGE2 gibi vazodilatatör maddelerin sentezlerini arttırdığı, sepsiste önemli renal hasar yaptıkları ve TNF- α 'nın doğrudan endotel mezangiyal hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir (33,35).

Sitokinler, glomerül kapillerlerinde nötrofil agregasyonu ve toksik madde salınımını artırır. Deneysel endotoksemide birçok renal yapıda granülosit artışı gözlenmiştir. Bu granülositlerden salınan proteazlar ve serbest oksijen radikalleri ve vazoaaktif maddeler lokal renal hasar ve iskemi gelişiminde önemli faktörlerdendir. TXA2, PGF2a benzeri maddeler ve lökötrienler de renal hasarda etkili olduğu gösterilen mediyatörlerdendir (35,36).

Sonuçta, sepsiste otoregülasyon mekanizmalarının bozulması inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan sitokinler, tromboz - kanama, vazodilatasyon - vazokonstriksiyon, oksidasyon - redüksiyon, katabolik - anabolik aktivite arasındaki dengesizlik ve enzim aktivitelerindeki düzensizlik tam olarak aydınlatılmamış mekanizmalarla, organ fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bu patolojik koşullar altında böbrek fonksiyon kaybı meydana gelir(33).

Renal tutulumun belirtileri minimal proteinüriden ABY'ye varan bir yelpazededir. Laboratuvar bulguları; üre, kreatininde yükselme, hiperkalemi, kreatinin klirensinde azalma, proteinüri, silendirüri, klinik bulguları ise oligüri, anuri, metabolik asidoz ve poliüridir (36).

Sepsis hastasında önemli bir sıvı kaybı nedeni sepsis poliürisidir. Bu tablo ABY poliüri döneminden ayırteilmelidir. Sepsis poliürisinin açıklanmasında dört mekanizma sorumlu tutulmuştur. Sepsis poliürisinden sonraki oligürik dönem ise sıklıkla mortal seyreder (35).



Şekil 5. Sepsiste akut böbrek yetersizliğine yol açan mekanizmalar (35).

Septik ABY patofizyolojisi hakkındaki tartışmalar, hemodinamik mekanizmalardan immünolojik/toksik/inflamatuvar mekanizmalara, iskemi vazokonstriksiyondan, hiperemi vazodilatasyona, akut tübüler nekrozdan akut tübüler apopitoza doğru değişmektedir. Patofizyoloji iyi anlaşıldıkça tedavi yaklaşımları da değişim gösterebilecektir (29).

2.5.3 Klinik Seyir ve Prognoz

Enfeksiyon hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenen 315 septik hastanın %31.4'ünde ABY saptanmış, bu hastaların % 26.2'sinin evre 1, % 20.2'sinin evre 2, %53.6'sının evre 3 olduğu bildirilmiştir. Mortalite oranları böbrek fonksiyonları normal olanlarda % 12.5 iken, evre 1 ABY olanlarda % 34.6, evre 2 ABY olanlarda % 45, evre 3 ABY olanlarda % 64.1 olarak saptanmıştır. AKIN ölçütlerinin septik ABY için uygun bir tanımlama olduğu ve ölüm riski açısından da sınıflandırmalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir (36).

Septik ABY prognozunda en önemli parametrelerden biri de antimikrobiyal tedaviye başlanmasına kadar geçen süredir. Septik ABY erken gelişirse (ilk 24 saat içinde), ağır evrede seyredirse ve antimikrobiyal tedavi gecikirse, prognoz kötü seyretilmektedir (37).

2.5.4 Septik ABY'de İdrar ve Kan Bulguları

Septik ABY hastalarında üriner ve kan belirteçleri incelendiğinde, bazı belirteçlerin sepsiste ABY gelişiminde erken dönemde değerli olabileceği düşünülmüştür. PAF, IL-18 ve Na/H değiştirici[Na/H exchanger(NHE)]-3 septik ABY'de henüz belirgin böbrek yetersizliği olmadan artmaktadır. HRTE-1, β -2-mikroglobulin, NAG, ALP, KIM-1 ve NHE-3 prerenal azoteminin akut tübüler nekroz (ATN) dan ayrılmasında yardımcı olabilir. Düşük ağırlıklı moleküller (32-m, al-M, ABP, vb.) ve enzimler (γ -GT, ALP, NAG, a/7t -GST) de ABY hastalarında erken dönemlerde belirgin ABY olmadan yükselen belirteçlerdir. Bu belirteçlerin erken yükselmesi, destekleyici ve girişimsel tedavilerin yapılabilmesi ve ABY'nin geri döndürülebilmesi için zaman kazanılması anlamına gelebilir (29,34)

Sistatin C, α 1-mikroglobulin ve IL-18 renal replasman tedavisi ihtiyacını ve mortaliteyi öngörebilir. IL-18 septik ABY'de septik olmayan ABY hastalarına göre daha yüksek oranda salgılanmaktadır. Septik ABY'de spesifik olarak çalışılmamış, fakat böbrek yetersizliğine özgün idrar ve kan belirteçleri de bulunmaktadır. NGAL, sistein zengin protein 61 (Cyr 61), perforin ve granzim B, CXCR-3-bağlayıcı kemokin, üriner endotelin, iskemik ve nefrotoksik ABY'de çalışılmış olan ve septik ABY'de araştırılması gereken belirteçlerdir (29,34).

2.5.4.1 Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil gelatinase associated lipocalin - NGAL)

Akut böbrek hasarını gösteren laboratuvar parametreleri; organ spesifik (prerenal-renal-postrenal), etiyolojik (hipoksi,toksinler, sepsis vb.), histolojik bulgularla uyumlu, noninvazif, basit-hızlı sonuç veren, ucuz yöntemler olmalıdır . Rutin olarak kullanılan BUN ve kreatinin yanı sıra son yıllarda sistatin c, NGAL, IL-8, KIM-1 gibi yeni ve özgül belirteçler ortaya çıkmıştır (10).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin 25 kDa boyutunda bir protein olup, nötrofillerdeki jelatinaza kovalent bağ ile bağlıdır. Özellikle böbrek, akciğer, mide ve kolon hücrelerinde bulunmaktadır. Hastalardan alınan böbrek biyopsi örneklerinde en fazla (%50) kortikal tubullerde olduğu saptanmıştır. Plazma ve idrarda ölçülebilir. Plazma NGAL konsantrasyonları bakteriyal enfeksiyonlar, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'da artmaktadır. İnsanlarda renal iskemi ya da nefrotoksisiteyi en erken ve en güvenilir şekilde gösteren laboratuvar parametresi olarak bildirilmiştir (11).

Mishra ve ark.(12) ratların renal arterinde iskemi-reperfüzyonu üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada 30 dk bilateral renal arter oklüzyonundan 2 saat sonra aldığı kan örneklerinde NGAL seviyelerinin diğer belirteçlere göre daha erken ve daha yüksek saptandığını göstermiştir. NGAL, yüksek BUN ve kreatinin değerleriyle paralellik göstermekte, ABH' dan sonra 2-6 saat içinde hem idrarda hem de plazmada saptanabilmektedir. Bu nedenle NGAL'in ABH'nı belirlemede, duyarlılık, özgüllük ve kestirilebilirliği en yüksek parametre olduğu öne sürülmüştür.

Haase ve ark. (38) 19 çalışmayı içeren (2500 den fazla hastada) metaanaliz sonucu böbrek yetersizliğinin erken safhalarında NGAL'in serum kreatininle karşılaştırıldığında bariz bir üstünlük sağladığını vurgulamıştır.

2.6. Sepsis Tedavisinde Kullanılan Vazoaktif İlaçlar

Sepsis sağaltımında ilk basamak sıvı resüsitasyonu ile yeterli kan basıncı ve organ perfüzyonunu sağlamaktır. Sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon düzeltilemiyorsa, vazopresör tedaviye başlanması önerilir (5). Sepsis ve septik şokun sağaltımında ilk seçilecek vazopresörler dopamin ve norepinefrin olarak önerilmiştir(6).

2.6.1. Dopamin

Septik sokta seçilecek ilk vazopresör olarak önerilmektedir. 5µg/kg/dk'nın altındaki dozlarda renal, mezenterik ve koroner damarlarda vazodilatasyona neden olurken 5 -10 µg/kg/dk'lık dozlarda kardiyak kontraktilite ve kalp hızında artışa neden olur. 10 µg/kg/dk'nın üzerindeki dozlarda arteriyel vazokonstriksiyona ve kan basıncında artışa neden olur (39-41).

2.6.2. Norepinefrin

Norepinefrin hem α hem de β adrenerjik etkiye sahiptir. Norepinefrin kalp debisinde %10-20 ve atım hacminde %10-15 artış sağlar (42). Bazı çalışmalarda sıvı tedavisi ve dopamin infüzyonu sonrası hipotansiyonu devam eden hastalarda norepinefrinin ortalama arteriyel basıncı artırdığı gösterilmiştir (5). Septik şoktaki hastalarda norepinefrinin tek başına veya dobutamine ek olarak verildiğinde kreatinin klirensini ve idrar çıkışını artırır.

2.6.3. Dobutamin

Dobutamin, β 1 ve β 2 adrenerjik etkilere sahip sentetik bir katekolamindir. Dopamine göre daha az yan etkileri vardır. 5-15 µg/kg/dk dozunda infüzyon ile verilebilir. Etkisi 1-2

dakika içinde başlar ve en yüksek etkiye 10 dk sonra ulaşılır. Kalp debisini artırması nedeniyle, dobutamin uygulaması ile idrar çıkışında artış sağlanabilir (43).

2.6.4. Epinefrin

Epinefrin, sıvı tedavisine ve diğer vazopresörlerin infüzyonuna yanıt vermeyen hastalarda ortalama arteriyel kan basıncını artırır. Oksijen alımını artırırken, tüketimini de yükseltir (44). Splanknik kan akımındaki olumsuz etkileri nedeniyle sepsiste çok tercih edilmez (45).

2.6.5. Vazopresin

Vazopresin, komplike kardiyovasküler etkileri olan ve V1 reseptörlerini etkileyen kuvvetli vazokonstriktör bir hormon olup, invitro belirgin vazopressör etki gösterir (46).

Septik şok başlangıcında vazopresin düzeyleri artar. Uzamış septik şokta göreceli vazopresin eksikliği gelişir (47). Ekzojen vazopresin verilmesi dramatik olarak hemodinamik tabloyu değiştirerek kan basıncını hızla yükseltir. Terapötik dozu (0.01-0.04 U/dk) olup; yüksek dozları ciddi ve zararlı vazokonstriksiyona neden olur (46).

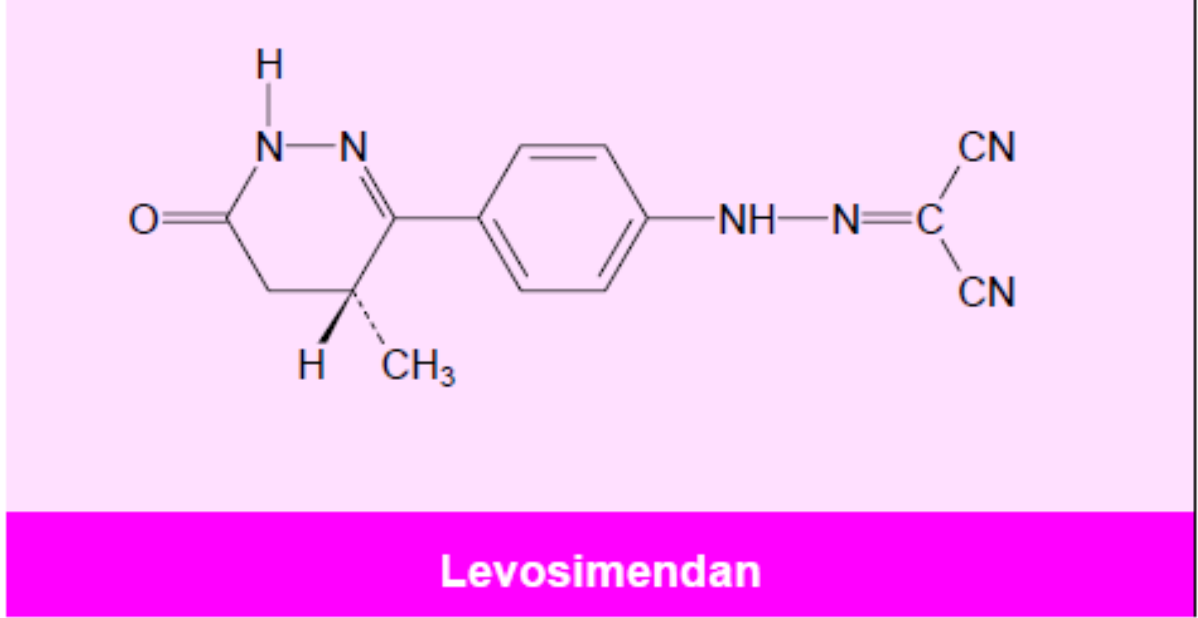
2.6.6. Levosimendan

Levosimendan, troponin C'ye (TnC) yüksek bağlanma afinitesi olan, (R)-[[4-(1,4,5,6 tetrahidro-4-metil-6-okso-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]propandinitril yapısında, kapalı formülü C₁₄H₁₂N₆O olan piridazinon-dinitril türevi kardiyovasküler bir ajandır (Şekil 6). Moleküler ağırlığı 280.3 g/mol olup, orta derecede lipofiliktir. Zayıf asittir (pKa=6.3). Etanoldeki çözünürlüğü yüksek olduğundan ticari infüzyon preparatlarında çözücü olarak etanol kullanılmıştır (48,49).

Levosimendan kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın Ca⁺⁺'a duyarlılığını arttıran ve vazodilatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır. Teorik olarak, hücre içi Ca⁺⁺ ve cAMP düzeylerini arttırmaksızın, troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin Ca⁺⁺'a duyarlılığını yükselterek kardiyak performansı iyileştirir (50,51). Fosfodiesterazı (FDE) selektif olarak inhibe eder. Diğer Ca⁺⁺ duyarlılaştırıcıların FDE inhibisyonu terapötik dozlarda, levosimendan da ise terapötik düzeyin üzerindeki dozlarda ortaya çıkmaktadır (52).

Levosimendan miyozit ve damar duvarlarındaki ATP bağımlı K⁺ kanallarını açarak, sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona, miyokardiyal önyük ve artyükte azalmaya neden olmaktadır (51). K⁺-ATP kanal açıcı etkisi iskemiye karşı koruyuculuk da sağlamaktadır

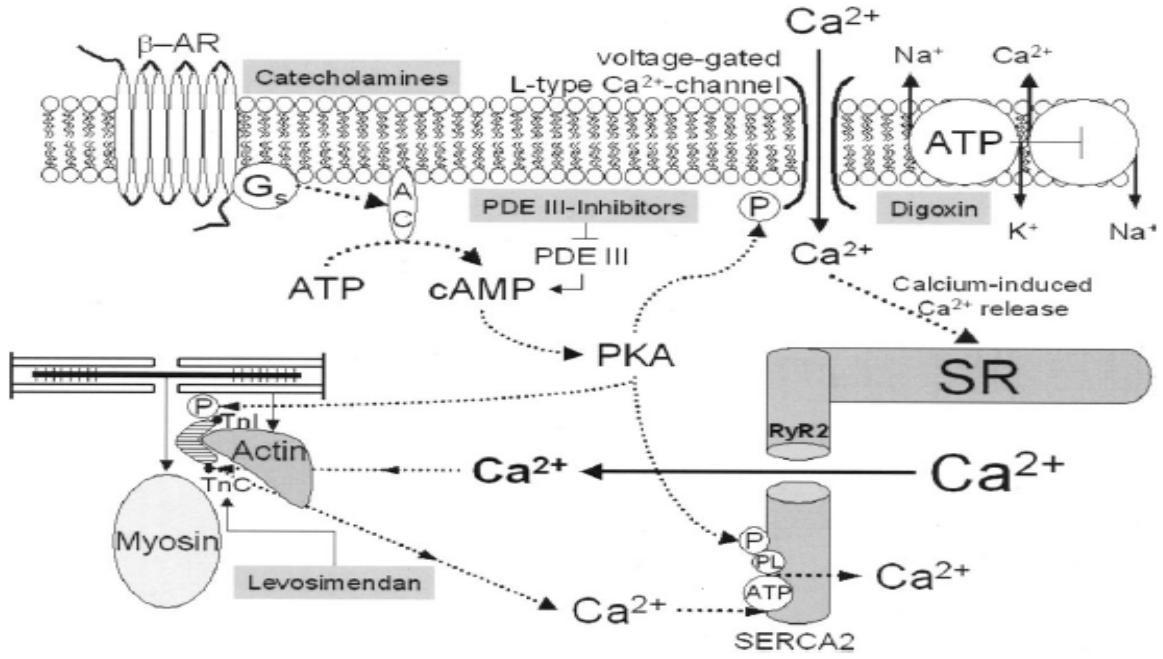
(53). Bu etki mekanizması koroner, pulmoner, renal ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur (8,9).



Şekil 6. Levosimendanın kimyasal yapısı (48,50).

Pozitif inotropik etkisi kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Sistolde troponin C'nin N-terminal ucuna bağlanıp, kalsiyum-troponin C bağlantısını stabilize eder. Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür (9,54,55) (Şekil 7).

İntravenöz infüzyon olarak uygulanır. Yarılanma ömrü 1 saat olup, %90 dan fazlası albumine bağlanır. Aktif metabolitleri olan OR-1855 ve OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896 oluşumu yavaştır ve yarılanma ömrü yaklaşık 60 saattir (7). Terapotik doz 6-24 µg / kg / 10dk yükleme sonrası, 0.05-0.2 µg/kg/dk dan 24 saat infüzyon olarak önerilmektedir (56). Kivikko ve ark. (52) 6 saatlik infüzyon ile de yeterli hemodinamik etkilerin oluştuğunu göstermişlerdir.



Şekil 7. Levosimendanın etki mekanizması (55).

Septik şokta levosimendanın olumlu etkilerinin olabileceği ilk kez Oldner ve ark. (57) tarafından ileri sürülmüştür. Araştırmacılar, levosimendanın, sistemik ve intestinal oksijen sunumunda iyileşme, kardiyak indeks ve atım hacminde artış sağladığını, ayrıca ortalama arteriyel basınç (OAB) ve sistemik vasküler dirençte azalma, portal kan akımında ise artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

Levosimendanın septik şokta klinik kullanımı ilk kez Matejovic ve ark. (58) tarafından 2005 yılında yayınlanan olgu sunumunda bildirilmiştir. Daha sonra çok az olgu sunumu ve küçük vaka serilerinde, septik şoktaki hastalarda oksijen transportunda ve hemodinamik parametrelerde iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (59).

3.GEREC VE YÖNTEM

Çalışma, DEÜTF Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nın olanakları kullanılarak yapıldı.

3.1.Denekler

Çalışmada ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 21 adet *Wistar Albino* tipi erişkin erkek rat kullanıldı. DEÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan denekler standart rat yemi ve su ile beslendiler. Oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda tel kafeslerde yaşatıldılar. Cerrahi işlemden 12 saat önce sadece su içmelerine izin verildi(Resim 1).



Resim 1.Araştırmada kullanılan ratlar

3.2.Anestezi Uygulaması

Deneklere 50 mg/kg ketamin (*Ketalar* ®, Pfizer Pharma GMBH, Almanya) ve 10 mg/kg *xylazine hidrochloride* (*Alfazyne*®, %2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Hollanda) intraperitoneal olarak uygulanarak anestezi sağlandı. Sham grubunda 1 rat cerrahi işlem başlamadan kaybedildi ve çalışmadan çıkarıldı.

3.3. Deneysel Sepsis Modelinin Oluşturulması

Sepsis oluşturmak için Çekal Ligasyon Perforasyon (ÇLP) yöntemi uygulandı. Anestezi altında 2 cm lik batın orta hat insizyonunun ardından çekum bulundu, çıkan kolonun manipülasyonu ile feçesle dolması sağlandı. Çekum, antimezenterik yüzden iliyoçekal valvin

hemen distalinden, intestinal obstrüksiyondan kaçınılarak 3-0 ipek ile bağlandıktan sonra 18 Gauge venöz kanülle (Vasofix Safety FEP,Braun,Germany) 2 kez delindi. İşlem sonrası çekum abdominal kaviteye yerleştirilerek ve batın 3/0 ipekle devamlı sütürle kapatıldı. İşlem sonunda 3mL/kg %0,9 NaCl iv uygulandı. (60,61).

3.4. Monitorizasyon

Anestezi altında ratların ventral kuyruk arterine heparinize serum fizyolojik (100 Ü/mL) ile yıkanmış 24 G kanül (Bıçakçılar, İstanbul, Türkiye) yerleştirildi. Kanülün proksimal ucu basınç transdüserine (MLT844 Physiological Pressure Transducer,Interlab LTD, İstanbul, Türkiye) bağlanarak ortalama arter basınçları kaydedildi. Sıvı ve ilaç uygulamaları için 24 G kanül (Vasofix Safety FEP,Braun,Germany) ratların lateral kuyruk venine yerleştirildi.(Resim 2)



Resim 2.Sistemik arteriyel basınç monitörizasyonu ve kateterizasyon

3.5.Deney Grupları

Ratlar rastgele olarak üç gruba ayrıldı.

Sham grubu (n=6) sadece laparotomi yapıldı.

Sepsis grubu (n=7) çekal ligasyon ve perforasyon (ÇLP) yöntemi ile abdominal sepsis oluşturuldu.

Sepsis+Levosimendan grubu (n=7) Sepsis grubundaki işlemler tekrarlandıktan sonra, Levosimendan (Simdax konsantre infüzyon®, Abbott, 2,5 mg/5 mL, flakon, ABD) 12 µg/kg bolus infüzyonun 10 dk lık sürede verilmesinin ardından 110 dk boyunca 0,2 µg/kg/dk infüzyon uygulandı (49,62).

Toplam çalışma süresi gruplarda aynı tutuldu.

3.6.Deney Protokolü

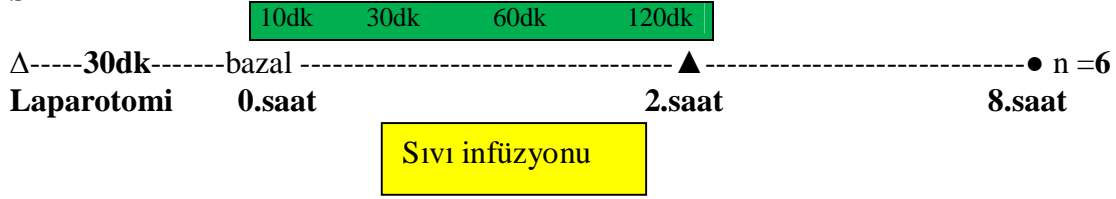
Batın kapatıldıktan sonra 30 dk stabilizasyon için beklendi. Sepsis+Levosimendan grubuna levosimendan infüzyonu, diğer gruplara aynı hacimde %0,9 NaCl infüzyonu başlandı.

Tüm gruplarda bazal (stabilizasyonun 30.dk sı), 10., 30., 60. ve 120.dk OAB ları kaydedildi. Çalışma boyunca sıçanların normotermik kalması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu(Şekil 8).

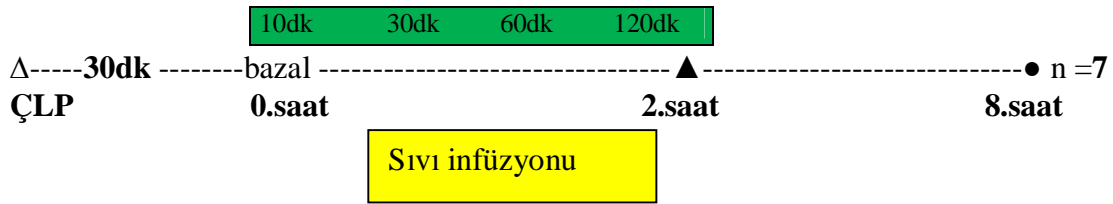
Çalışma bitiminde tekrar anestezi uygulanarak, ratların önce böbrekleri çıkartıldı. Sonra sağ atriumlarından total kan volümü aspire edilerek denekler sakrifiye edildi. Toplanan kandan 2 cc lik örnek biyokimyasal ölçümler için ayrıldı.

Şekil 8.Çalışma gruplarının şematik görünümü

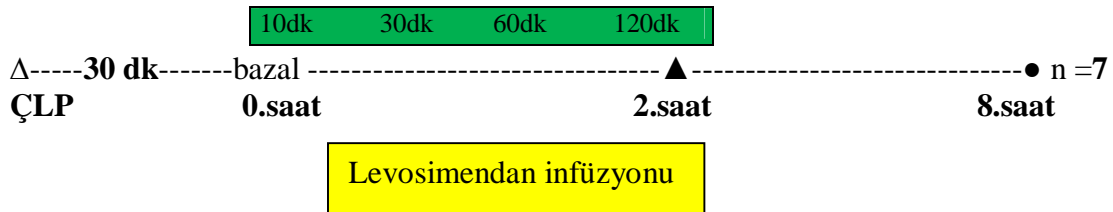
SHAM



SEPSİS GRUBU



SEPSİS+LEVOSİMENDAN GRUBU



3.7 Histomorfolojik Değerlendirme

Sağ böbrek dokusu %10'luk tamponlu formaldehid içinde fikse edilip parafine gömüldü, parafin bloklardan 4- 5 µm kalınlığında kesitler (LeicaRM325 mikrotom Köln, Almanya) alındı. Kesitler Hematoksilen-eozin(H&E) boyası ile boyanacak, ışık mikroskobu ile incelendi (Olympus BH-2 Tokyo, Japonya) ve kesitlerden elde edilen görüntüler yüksek rezolüsyonlu bir kamera (Olympus DP-70, Japonya) içeren bilgisayara aktararak digital olarak fotoğrafları çekildi. Fotoğraflar, digital görüntü analiz programı (UTSCSA; Image tool version 3,0) ile değerlendirildi.

Deney gruplarına ait böbrek dokusu kesitlerinde ışık mikroskobu ile; mononükleer hücre infiltrasyonu, eritrosit ekstravazasyonu, renal korpüskül morfolojisi proksimal tübüslarda vakuolizasyon, fırçamsı kenar kaybı, tübüler dilatasyon, kast formasyonu (tübüllerde proteinöz madde birikimi) incelendi. Kesitlerden elde edilen görüntüler değerlendirilirken semikantitatif olarak tübülointertisyel hasar için [(tübüler fırçamsı kenar kaybı, tübüler dilatasyon, kast formasyonu - (TUBUL)], mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHİ), eritrosit ekstravazasyonu, kapiller dilatasyon (VAZO), renal korpüskül morfolojisi (GLM) gibi parametreler ile renal histolojik hasar skorlaması yapıldı. **Skorlama:** 0 = hiç yok, 1 = % 0-25, 2 = % 26-45, 3 = % 46-75, 4 = % 76-100 olarak uygulandı

3.8 Biyokimyasal değerlendirme

Plazma NGAL (Rat lipocalin-2/NGAL ELİSA KIT, Boster Biological Technology, İngiltere), BUN ve kreatinin parametrelerinin çalışılması için elde edilen kan örnekleri hemogram tüplerine aktararak 1500XG 'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri analize kadar -70 C 'de saklandı. Numuneler *Architect C 16000* otoanalizörü (Abbott, USA) ve bunun orijinal kiti kullanılarak çalışıldı. Sol böbrek biyokimyasal işlemler için sıvı nitrojende dondurularak -80° C de saklandı. MDA düzeyleri *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)* ile ölçüldü. Doku homojenizati hazırlamak için alınan böbrek dokusu % 0.9' luk NaCl ile yıkanıp, kurulandı. Yüz mg doku örneği 900 µL %1.15 KCl de homojenize edildi. Santrifüj sonrası 2.8 mmol/L BHT, %8,1 SDS, 8 g/L TBA + Asetik asit karışımı ile işlemlenen örnekler 95 °C'de 1 saat bekletilip buz üzerinde soğutuldu. Ortama butanol: piridin (15:1) eklendi,1 dk vortekslenerek karıştırıldı. Renkli üst (organik) faz küçük tüplere alındı ve 10,000 rpm'de 5-10 dakika santrifüj edildi. 150–4,6 mm, C18 100–5 (Macherey-Nagel) özelliklere sahip kolon kullanıldı. Mobil faz için: KH₂PO₄, 0,6805g/500 mL %30 metanol (0,01M) , K₂HPO₄, 0,8709g/500 mL %30 metanol (0,01M)

içecek biçimde hazırlandı. Mobil fazın akış hızı 0,8 mL/ dk, enjeksiyon hacmi 5µL, kolon fırını sıcaklığı 30 °C olacak şekilde hazırlandı. Floresan detektörün eksitasyon dalga boyu 515 nm, emisyon dalga boyu ise 553 nm olarak ayarlandı. Sonuçlar daha önce çalışılan standartlara göre değerlendirilerek MDA aktiviteleri belirlendi.

3.9 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için *Statistical Package of Social Sciences 15 (SPSS 15,0, Chicago, IL, USA)* programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde *Kruskal-Wallis* varyans analizi uygulandı. Grupların ikili karşılaştırmaları için *Mann-Witney U* testi ile kullanıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

4.BULGULAR

4.1.Ortalama Arter Basıncı

Grupların bazal OAB değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Sepsis grubunda *sham* e oranla OAB’de 10.,30.,60. dk anlamlı düşüş (p=0,022, p=0,035, p=0,035) görülürken sepsis+levosimendan grubunda 10.,30. dk değerlerinde azalma izlendi (p=0,008, p=0,008). Sepsis grubu Sepsis+levosimendan grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir değer arasında anlamlı fark saptanmadı(Tablo 2).

Tablo 2: Grupların ortalama arter basınçları

Gruplar	Bazal	10.dk	30.dk	60.dk	120.dk
SHAM	96,76±11,64	97,61±11,14 ⁺	100,45±8,24 ⁺	102,95±12,77 ⁺	91,78±9,94
SEPSİS	82,51±19,90	81,00±12,83	90,90±7,00	86,51±8,13	91,00±4,74
SEPSİS+ LEVOSİMANDAN	89,91±8,69	73,47±13,51*	79,84±12,65*	88,20±17,82	80,05±12,03

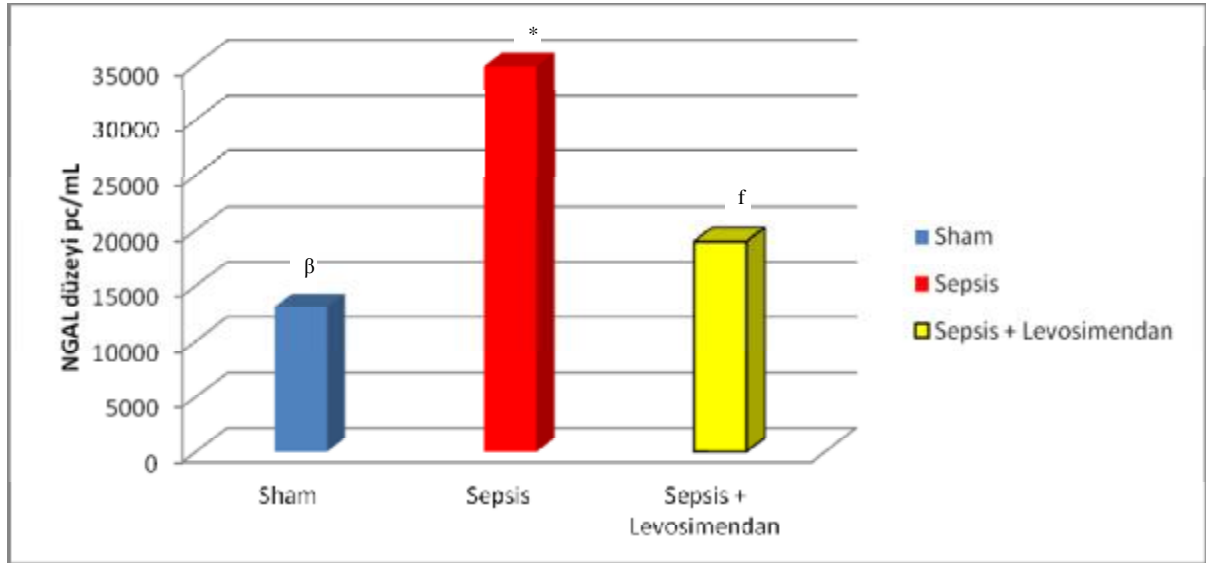
+ *Sham* ile sepsis grubu karşılaştırıldığında (p=0,022, p=0,035, p=0,035)

* *Sham* ile sepsis+levosimendan grubu karşılaştırıldığında (p=0,008, p=0,008)

4.2 NGAL [*Neutrophil gelatinase associated lipocalin* (pc/mL)]

Sham (13056,66 ± 681,81), Sepsis (34828,57 ± 8150,66) ve Sepsis + Levosimendan (18968,57 ± 6474,58) grupları karşılaştırıldığında, Sepsis grubunun NGAL düzeylerinde *sham* ve Sepsis +Levosimendan grubuna göre anlamlı artış görülmüştür (sırasıyla p=0,003, p=0,009). *Sham* grubunun NGAL düzeyleri Sepsis + Levosimendan’a göre anlamlı düşük olarak saptandı (p=0,007). (Grafik 1)

Grafik 1. Grupların NGAL düzeylerinin karşılaştırılması



β – Sham & Sepsis($p=0,003$)

f – Sham & Sepsis+Levosimendan($p=0,007$)

* – Sepsis & Sepsis+Levosimendan($p=0,009$)

4.3 BUN - Plazma Kreatinin (mg/dL)

Sham ($34,66\pm6,65$), *Sepsis* ($24,14\pm5,01$) ve *Sepsis + Levosimendan* ($27,28\pm7,21$) grupları karşılaştırıldığında BUN değerleri arasında anlamlı fark olmadığı izlendi ($p>0,05$). Yine *Sham* ($0,52\pm0,02$), *Sepsis* ($0,50\pm0,03$) ve *Sepsis + Levosimendan* ($0,53\pm0,04$) grupları karşılaştırıldığında serum kreatinin değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3).

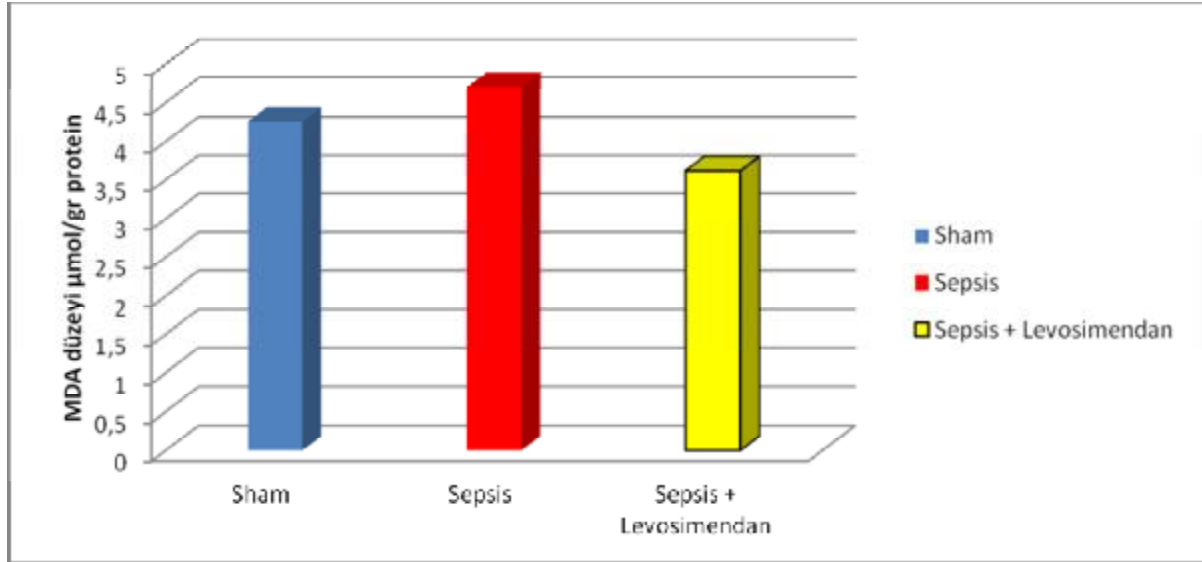
Tablo 3. Grupların BUN-Kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	BUN	Kreatinin
SHAM	$34,66\pm6,65$	$0,52\pm0,02$
SEPSİS	$24,14\pm5,01$	$0,50\pm0,03$
SEPSİS+ LEVOSİMENDAN	$27,28\pm7,21$	$0,53\pm0,04$

4.4 MDA (Malonildialdehid- $\mu\text{mol/g}$ protein)

Sham ($4,26 \pm 0,177$), Sepsis ($4,70 \pm 1,31$) ve Sepsis+Levosimendan ($3,62 \pm 1,02$) gruplarının MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte en düşük düzeyin Sepsis+Levosimendan, en yüksek değerin ise Sepsis grubunda olduğu belirlendi (Grafik 2).

Grafik 2. Grupların MDA düzeylerinin karşılaştırılması



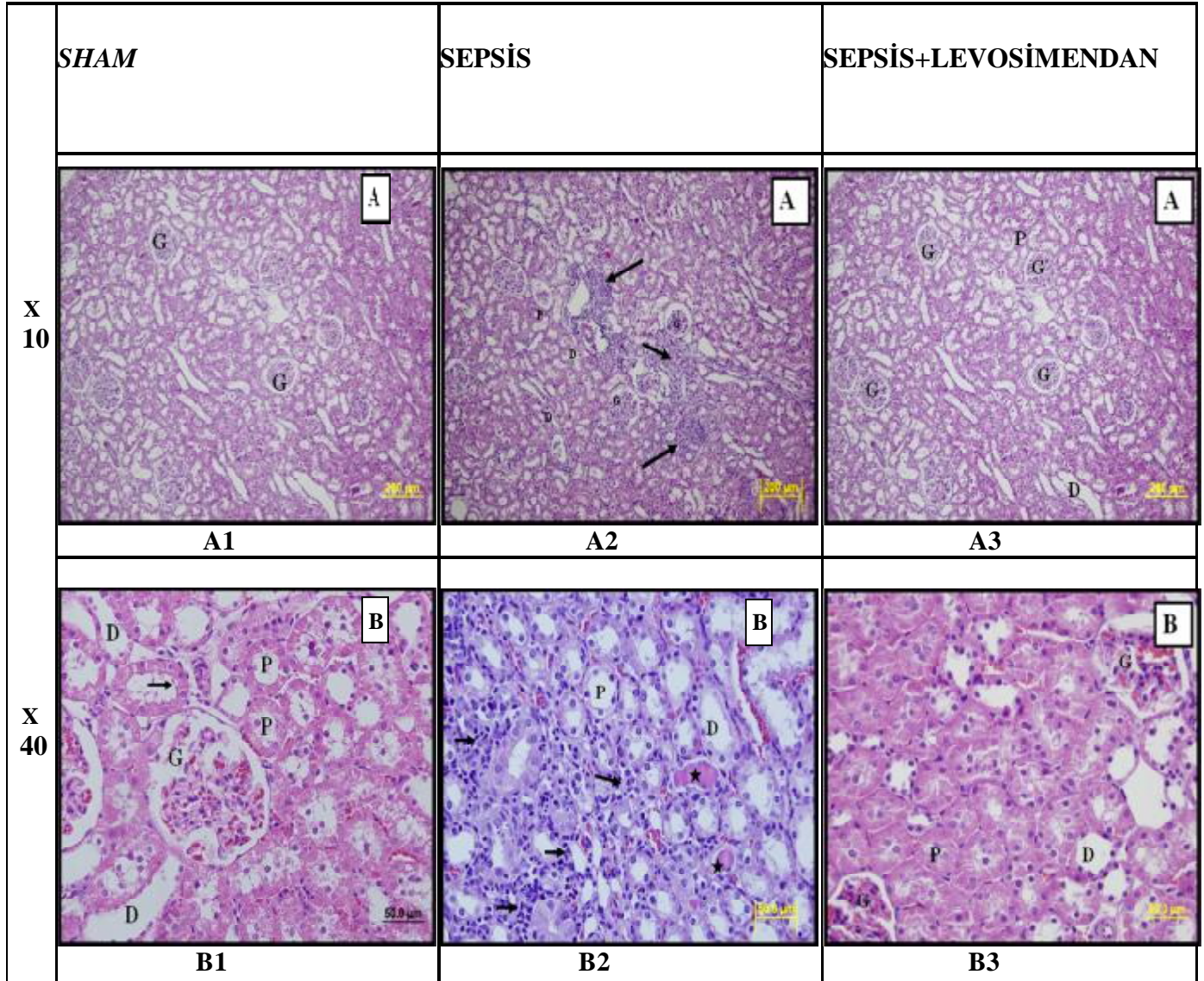
4.5 Histomorfolojik Değerlendirme

4.5.1 Işık Mikroskopu değerlendirmesi

Sham grubuna ait böbrek kesitleri incelendiğinde, böbrek dokusuna ait korteks ve medulla ayrımının rahatlıkla yapılabildiği, korteksin dışında fibröz kapsülün sağlam olduğu gözlemlendi. Kortekste renale korpusküllerin, *Bowman* kapsülünün pariyetal-visseral yaprağının, proksimal - distal tübül, henle kulbu, kollektör tübüllerde yapıların normal olduğu gözlemlendi. Epitel hücreleri karakteristik yapı ve özelliklerini korumaktaydı. *Sham* grubunda normal morfolojik özellikler gözlemlendi. Bu gruba ait kesitlerde herhangi bir hücre infiltrasyonu ve fırçası kenar kaybı gözlemlenmedi (Resim A1,B1).

Sepsis grubunda, kortikal bölgede daha fazla olmak üzere peritübüler alan ve glomerul çevresinde yaygın MNHİ, az oranda proksimal tübül hücrelerinde fırçası kenar kaybı, nadir tübüler atrofi, az miktarda tübüler dilatasyon ve vakuolizasyon gözlemlendi. Birkaç tübülde proteinöz madde birikimi ile birlikte kast formasyonu ve tübül lümeninde hücre debrisleri izlendi. Kortekste bazı bölgelerde, damarlarda vazodilatasyon ve eritrosit ekstravazasyonu dikkati çekti.(Resim A2,B2).

Sepsis+Levosimendan grubunda ise, sepsis grubuna göre peritübüler alanda MNH infiltrasyonunda azalma izlendi. Sepsis+Levosimendan grubunda tübüluslarda az oranda gözlenen tübüler atrofi, tübüler dilatasyon ve vakuolizasyon ile tübüllerde proteinöz madde birikimi ile birlikte tübül lümenine hücre debrisleri ve fırçamsı kenar kaybının Sepsis grubunda göre daha az olduğu saptandı. Ancak vazodilatasyon ve eritrosit ekstravazasyonunun diğer gruplara göre biraz daha artmış olduğu belirlendi.(ResimA3,B3)



Resim A1,B1.Sham Grubuna ait kesitler. **G:**glomerül,**P:**proksimal tübül,**D:**distal tübül,(→):fırçamsı kenar (H&E)

Resim A2,B2.Sepsis Grubuna ait kesitler.**G:**glomerül,**P:**proksimal tübül,**D:**distal tübül,(→):fırçamsı kenar,(★):tübüllerde proteinöz birikimi (H&E)

Resim A3,B3.Sepsis+Levosimendan Grubuna ait kesitler.**G:**glomerül,**P:**proksimal tübül,**D:**distal tübül,(→):fırçamsı kenar (H&E)

4.5.2 Renal Histolojik Hasar Skorlaması

Grupların RHH'si mononükleer infiltrasyon (MNHİ), eritrosit ekstravazasyonu, vazodilatasyon (VAZO), tübülerinterstisiyel hasar (TUBUL) ve renal korpüskül - glomerüler hasarı (GLM) olarak ayrı ayrı puanlandı.

Sham grubu skorları, Sepsis grubu (sırasıyla p=0,002, p=0,004, p=0,001, p=0,004) ve Sepsis+Levosimendan grubuna göre (sırasıyla p=0,004, p=0,003, p=0,001, p=0,001) belirgin düşük bulundu.

Sepsis+Levosimendan grubu MNH skorunun Sepsis grubuna oranla anlamlı az olduğu (p=0,002), diğer parametrelerin ise farklı olmadığı belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Renal Hasar Skorlarının değerlendirilmesi

Gruplar	MNHİ	VAZO	TUBUL	GLM
SHAM	0,166±0,40*	0,166±0,40*	0,00±0,00 *	0,00±0,00 *
SEPSİS	2,42±0,53 ^β	1,28±0,48 ^β	1,28±0,48 ^β	1,00±0,57 ^β
SEPSİS+ LEVOSİMANDAN	1,14±0,37 ^f	1,57±0,53	1,14±0,37	1,00±0,00

β – *Sham* & Sepsis (sırasıyla p=0,002, p=0,004, p=0,001, p=0,004)

* – *Sham* & Sepsis+Levosimendan (sırasıyla p=0,004,p=0,003,p=0,001,p=0,001)

f – Sepsis & Sepsis+Levosimendan (p=0,002)

5.TARTISMA

Bu deneysel çalışma, levosimendanın sepsis indüksiyonu sonrasında ortalama arter basıncında düşmeye yol açmaksızın böbrek hasarını, histomorfolojik olarak ve NGAL düzeylerine bakılarak, azalttığını göstermiştir.

Ciddi sepsis yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin en sık nedenleri arasındadır. Son yıllarda, kritik hastaların bakımlarında sağlanan ilerlemelere rağmen mortalite oranları % 20-65 arasındadır (1). Septik şok varlığında ise mortalite yaklaşık %70 e ulaşır (16). Ciddi sepsiste hastaların prognozu sepsisin indüklediği çoklu organ yetersizliği (ÇOY) ile ilişkilidir. Çoklu organ yetersizliği inflamatuvar sitokinler, endotel hasarı, hemostaz ve mikrosirkülasyonun bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (63). Sitotoksik olaylar toksik ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesine ve gerek bölgesel gerekse böbrek başta olmak üzere akciğer, karaciğer, kalp gibi organları etkileyerek ÇOY'ne neden olmaktadır (64).

ABH septik olgularda görülen yaygın bir komplikasyondur. Endotoksemi inflamatuvar sitokinlerin artmasına ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz aracılı NO oluşumuna yol açar. Lipopolisakkarid (LPS) ilişkili sistemik vasküler rezistans (SVR) azalması hipotansiyon/şok gelişimini potansiyalize eder. SVR düşüşü paradoksal olarak renal vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Bunun nedeni 1) renin-anjiyotensin yolunun aktivasyonu 2) vazopressin, endotelin ve katekolamin üretimi, 3) renal sempatik tonüs artışıdır. Glomerüler filtrasyon basıncının azalması, klasik olarak ABY'nin prerenal formudur. Renal perfüzyon basıncı düşüşü yeterince uzun veya şiddetliyse olayı iskemik tübüler nekroz /apoptoz izler. Sepsisin başlattığı inflamatuvar kaskadın spesifik komponentleri akut tübüler nekroz ve intrarenal enflamasyonu modüle ederek iskemik ABY yi iyice kötüleştirir (65).

Araştırmamızda, ucuz, dayanıklı olmaları, kolay sağlanabilmeleri ve spesifik bir patojen içermemeleri nedeniyle ratlar tercih edilmiş, sepsis oluşturmak için ÇLP yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde perforasyonu gerçekleştiren materyalin ve perforasyon büyüklüğünün sepsis oluşumuna etkilerinin farklı olduğu bildirilmiş ve 18 G venöz kateter ile gerçekleştirilen ponksiyonla hem biyokimyasal hem de histopatolojik bulgularla yeterli sepsis modelinin oluşturulduğu gösterilmiştir (61). Yasuda ve ark. (4) ÇLP sonrası, renal vasküler permeabilite artışını Evans mavisi kaçağı ile değerlendirmişler ve 6 saat sonra renal vasküler permeabilite anlamlı olarak artış gösterdiğini, 24 saatte en yüksek düzeye ulaştığını

saptamışlardır. ÇLP ile oluşturulan intraabdominal sepsis, polimikrobiyal olup, kliniğe en yakın model olarak kabul edilmektedir. (66)

Ciddi sepsis ve septik şok varlığında erken tanı ve müdahale mortaliteyi azaltmaktadır. *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* erken müdahaleyi şart koşmuş ve 2008 de yayımladıkları klavuzda ilk 6 saat içinde gerçekleştirilmesi gereken uygulamaları bildirmiştir (67). Kliniğe uygunluk gözetilerek bu çalışmada erken sepsis döneminin simüle edilmesi amaçlanmış, sepsis indüksiyonundan 8 saat sonra çalışma sonlandırılmıştır.

Sepsis tedavisinde ana hedef kan volümünün düzeltilmesi, yeterli doku perfüzyonunun ve dokuların oksijen ihtiyacının sağlanmasıdır (63). Sıvı resüsitasyonuna rağmen kan basıncının yükseltilmediği, organ perfüzyonun sağlanamadığı durumlarda vazopressör ajanların tedaviye eklenmesi, ağır hipotansiyon varlığında ise direkt vazopressör ile tedaviye başlanabileceği önerilmektedir (68).

Sepsisli hastaların %10-15'ine yaştan bağımsız olarak miyokardiyal depresyon eşlik eder. Septik sıçan izole kalp kası hücrelerinde, endotoksin ve sitokinlerin L tipi voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında, kalsiyum akımını baskılayarak intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (69,70). Levosimendan kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın Ca⁺⁺'a duyarlılığını arttıran ve vazodilatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır (51). Levosimendanın pozitif inotropik etkilerine ek olarak miyozit ve vasküler düz kas hücrelerinde ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona yol açtığı daha önce gösterilmiştir (8).

Levosimendanın önerilen klinik dozu 6-24 µg/kg bolus sonrası 24 saat 0.05-0,2 µg/kg/dk infüzyon olarak bildirilmiştir (55). Benzer şekilde levosimendanın sepsiste hemodinamik etkilerinin domuzlarda araştırıldığı çalışmada 200 µg/kg/saat seçilmiştir (57). Çalışmamızda klinik kullanıma uygunluk düşünülerek levosimendan 12 µg/kg bolus infüzyonun 10 dk lık sürede verilmesinin ardından 2 saat boyunca 0,2 µg/kg/dk infüzyon kullanılmıştır (49,50,62,71).

Septik şokta levosimendanın olumlu etkilerinin olabileceği ilk olarak Oldner ve ark. (57) tarafından ileri sürülmüştür. Araştırmacılar çalışmalarında, levosimendanın, sistemik ve

intestinal oksijen sunumunda iyileşme, kardiyak indeksde ve atım hacminde artış sağladığını, OAB ve sistemik vasküler dirençte azalma, renal ve portal kan akımında ise artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar endotoksinden önce başlanan levosimendan infüzyonunun sistemik vasküler direnç indeksinde % 37, ortalama arteriyel basınçta yaklaşık % 22'lik azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (57). Kaymakçı ve ark. (55) ÇLP sonrası uygulanan levosimendanın 10. ve 30. dk larda OAB de düşmeye yol açtığını saptamışlardır. Benzer şekilde çalışmamızda sepsis+levosimendan grubunda *Sham*'e oranla 10.,30. dk değerlerinde azalma literatür bulgularıyla uyumlu ve beklenen bir sonuçtur. Diğer ölçümlerde ise fark bulunmamıştır. Buna karşın sepsis grubunda *sham*'e göre OAB düşüklüğü 60. dk da devam etmiş, ancak levosimendan verilen grup ile arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuç hem başarılı bir şekilde sepsis oluşturulduğunu, hem de levosimendanın sepsis oluşturulmuş ratlarda 30. dk dan itibaren *sham* grubundan farksız hemodinami sağladığını göstermektedir.

Faivre ve ark. (72) LPS ile indüklenen deneysel sepsiste levosimendanın kardiyak ve renal etkilerini araştırmışlar ve noradrenalinin levosimendan ile birlikte kullanımının renal kan akımını artırarak sepsiste daha yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Akut böbrek hasarını gösteren laboratuvar parametrelerinin; organ spesifik (prerenal-postrenal), etyolojik (hipoksi, toksinler, sepsis vb.), histolojik bulgularla uyumlu, noninvaziv, basit-hızlı sonuç veren, ucuz yöntemler olması istenmektedir. Rutin olarak kullanılan BUN ve kreatinin yanı sıra son yıllarda sistatin c, *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL), IL-8, KIM-1 gibi yeni ve özgül yöntemler ortaya çıkmıştır (10). Haase ve ark. (38) 19 klinik çalışmayı irdeledikleri metaanaliz sonucu böbrek yetersizliğinin erken evrelerinde NGAL'ın plazma kreatinine oranla belirgin bir üstünlük sağladığını vurgulamışlardır. Ulaşabildiğimiz kaynaklara göre araştırmamız ÇLP yöntemiyle erken sepsis döneminde renal hasarlanmayı NGAL ile araştıran ilk çalışmadır. NGAL; sepsis grubunda *sham*'e oranla yaklaşık 3, Sepsis + levosimendan grubuna göre ise 2 kat artmıştır. Sepsis + levosimendan grubu NGAL düzeyleri *sham*'e göre yüksek olmakla birlikte sayısal değerleri birbirine yakın bulunmuştur.

Mishra ve ark.(12) ratların 30 dk lık bilateral renal arter oklüzyonundan 2 saat sonra plazma NGAL seviyelerinin diğer belirteçlere göre daha erken ve daha yüksek saptandığını göstermiştir. Schick ve ark. (73) rodent sepsis modelinin yarattığı akut böbrek yetersizliğinde NGAL'i, distal nefronlarda en erken ve güçlü indüklenen protein olarak nitelemişlerdir. Zager

ve ark. (65) 2006 da yayımladıkları LPS ile oluşturulmuş endotoksemik fare modelinde levosimendanın böbreklerde anjiyotensin II ile indüklenen mezangiyal hücre kontraksiyonunu tamamen bloke ettiğini, glomeruler filtrasyon katsayısını arttırdığını; sonuç olarak levosimendanın septik ABY ye karşı belirgin koruyucu etkisini göstermişlerdir. Araştırmamızda ortaya çıkan NGAL sonuçları, akut böbrek hasarını ve levosimendanın bu hasarı azalttığına en güçlü kanıtını oluşturmakta ve levosimendanın endotoksemik ABY de koruyucu etkisini gösteren bu çalışmayla (65) desteklenmektedir.

Rodent abdominal sepsis modelinde aktive protein C nin 6 saat sonunda böbrek fonksiyonlarını düzelterek BUN-kreatinin değerlerini düzelttiği bildirilmiştir (74). Benzer şekilde Gu ve ark (75) da elektro akupunkturun LPS verilen ratlarda BUN- kreatinin değerlerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda sepsis grubu ile sepsis+levosimendan grubu BUN-kreatinin değerleri arasında fark saptanamamıştır. Literatürde deneysel sepsiste NGAL ve BUN-kreatinin değerlerini bir arada değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte serum kreatinin düzeyinin böbrek fonksiyonlarının %50 sinden fazlası kayb olduğunda artmaya başladığı, septik şoka bağlı ABY’de NGAL’in erken tanıda değerinin serum kreatinine göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır(76).

Hasse ve ark. (38) NGAL’in ABY’ de tanısal ve prognostik doğruluğunu araştırdıkları meta analizlerinde böbrek hasarı sonrasında kreatinin salgılanmasında akut azalma olduğunu ve bu bağlı olarak NGAL/kreatinin oranında geçici artış saptandığının rapor edildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu değerler arasında karşılaştırma yapılmamakla birlikte sepsis ve sepsis+levosimendan grubu kreatinin düzeylerinin sham’e oranla düşük olmasının böbrek hasarının erken dönemde olmasıyla açıklanabileceği düşünülmüştür.

Sepsiste dokularda iskemi reperfüzyon (İR) hasarı sonucu artan serbest oksijen radikalleri (SOR) ve hidrojen peroksidin, lipid peroksidasyonu ve protein hasarını başlatarak hücre apoptozisi ve doku nekrozuna yol açtığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucu *thiobarbituric acid reaktive substance* (TBARS)-MDA açığa çıkmaktadır (77). Çalışmamızda dokularda SOR oluşumunun göstergesi olarak lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA düzeyi ölçüldü. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanamamakla birlikte MDA düzeylerinin sepsis grubunda en yüksek, sepsis + levosimendan grubunda ise en düşük olduğu izlenmiştir. Özkaya ve ark.’nın (50) çalışmasında intestinal İR periyodundan önce uygulanan levosimendanın, doku TBARS düzeylerini İİR grubuna göre anlamlı oranda düşürdüğü saptanmıştır. Bu sonuç ön tedavi olarak uygulanan levosimendanın

barsak iskemisi reperfüzyonu sonrasında ortaya çıkan lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermektedir. Miyozit kültüründe levosimendanın oksidatif strese etkisini araştıran Maytin ve ark.(78), ilacın klinik terapötik doz aralığında K-ATP kanallarını açtığını, hidrojen peroksidin oluşturduğu apoptozisten hücreyi koruduğunu bulmuşlardır. Zager ve ark. (65) K-ATP kanal açıcısı olan levosimendanın sepsis sendromu gibi şiddetli renal vazonstrüksiyonun yol açtığı iskemik ABY'de güvenli olduğunu ve proksimal tübül hücrelerini koruduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda erken sepsis sürecinde levosimendanın direkt antioksidan özelliği yanı sıra K-ATP kanallarını açarak vazodilatasyonla renal kan akımını arttırdığı ve sepsis+levosimendan grubunda MDA düzeylerini olumlu etkilediği düşünülebilir.

Yasuda ve ark. (4), Lerolle ve ark. nın (79) yaptıkları çalışmalarda vasküler dilatasyon, konjesyon, endotel hasarına bağlı olarak vasküler alan dışına eritrositlerin çıkışı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sepsise bağlı monosit / makrofaj ve polimorf nüveli lökosit artışı izlenmektedir. Çalışmamızda böbreklerin MNH infiltrasyonu, eritrosit ekstravazasyonu-vazodilatasyon, tübülerinterstisyel ve renal korpüskül - glomerüler hasarı açısından değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

Böbreğin histopatolojik incelemesinde MNH infiltrasyonu ve tübül interstisyel hasarı değerlendirildiğinde, en fazla infiltrasyonun ve hasarlanmanın Sepsis Grubu'nda olduğu tespit edildi. Sham grubunda, Sepsis ve Sepsis+levosimendan grubuna göre daha az MNH ve tübülointerstisyel hasarın gözlenmesine rağmen, sepsis grubunda MNH infiltrasyonunun sepsis+levosimendan grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte levosimendan uygulamasının sepsise oranla daha çok vazodilatasyona daha az tubulointerstisyel hasara yol açtığı izlendi. Vazodilatasyon ajanının farmakolojik etkisi olarak yorumlanmıştır. MNH infiltrasyonunu azaltması ise levosimendanın kan akımını artırmasının yanı sıra FDE inhibisyonuna bağlı olarak antiinflamatuvar etkisi ile de bağlantılı olabilir (55). Ersöz ve ark. (34) 24 saatlik deneysel sepsis modelinde atorvastatinin böbreklerde histomorfolojik olarak hasarı azalttığını ancak istatistiksel fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda levosimendan 6-8 saatlik sepsis süreci sonunda, MNH infiltrasyonunu belirgin olarak azaltmıştır. Bu sonuç ajanın atorvastatinden daha etkili olduğunu düşündürmüştür.

Levosimendanın sepsiste akciğer hasarını azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (55,80). Bu çalışmada levosimendanın erken sepsiste MNH infiltrasyonu, NGAL düzeylerini

ve lipid peroksidasyonunu azalttığı, akut böbrek hasarını engelleyebileceği yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Bununla birlikte sonucun klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

6. SONUC VE ÖNERİLER

Bu deneysel çalışmada, levosimendanın sepsise bağı akut böbrek hasarı üzerine etkileri, plazma BUN-kreatinin-NGAL seviyeleri, doku MDA düzeyi, böbrek histolojik hasarı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada:

Sepsisin erken dönemlerinde akut böbrek hasarının oluştuğu,

Levosimendanın, erken sepsiste ciddi hemodinamik etkilenmeye neden olmadığı,

Levosimendanın septik böbrek hasarında NGAL düzeylerini azalttığı saptanmıştır.

Ayrıca böbrek dokusunda MDA değerlerini düşürdüğü ve histolojik olarak da böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir.

Bu sonuçların klinik araştırmalar ile desteklenmesi uygun olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C, Westphal M. Role of levosimendan in sepsis and septic shock *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21:168-177
2. Jacobs R, Honore PM, Joannes-Boyau et al. Septic acute kidney injury: the culprit is inflammatory apoptosis rather than ischemic necrosis. *Blood Purif* 2011;32:262-265
3. Lee T, Xu H, Siegel CD, Krichevsky IE. Local anesthetics induce human renal cell apoptosis. *Am J Nephrol* 2003;23:129–139
4. Yasuda H. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects *Kidney Int* 2006;69 (9) :1535-1542
5. Levy B, Bolaert PE, Carpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock:A prospective,randomized study.*Intensive Care Med* 1997;23:282-7
6. Rehberg S, Ertmer C, Vincent JL et al.Effects of combined arginine vasopressin and levosimendan on organ function in ovine septic shock *Crit Care Med* 2010; 38:2016 –2023
7. Harjola VP, Oikarinen L, Toivonen L, Jurkko R et al. The hemodynamic and pharmacokinetic interactions between chronic use of oral levosimendan and digoxin in patients with NYHA Classes II-III heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:389-99
8. Lasse A, Lehtonen J, Antila S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(3): 187-203
9. Figgitt DP, Gillies SP, Karen L. Goa, New drug file:Levosimendan *Drugs* 2001; 61 (5): 613-627
10. Lisowska-Myjak B, Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury *Blood Purif* 2010;29:357-365
11. Nguyen Mai T, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury *Pediatr Nephrol* 2008;23:2151-2157
12. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery *Lancet* 2005;365:1231-1238
13. Yakut N, Yasa H. The influence of levosimendan and iloprost on renal ischemia-reperfusion: an experimental study *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:235-9
14. Duane J. Funk, Parrillo J, Kumar A. Sepsis and septic shock: A History *Crit Care Clin* 25 (2009) 83–101

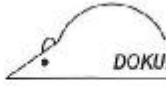
15. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American Collage of Chest Physicans. Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644–55.
17. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
18. 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.
19. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
20. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the soap study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
21. Gao F, Linhartova L, Johnson AM, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008;100:288-98.
22. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115: 457-69.
23. Cinel İ. Sepsiste Patogenez Türkiye Klinikleri *J Surg Med Sci* 2006, 2(32):8-20
24. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
25. Yalçın A, Gürsoy B. Sepsis İmmünopatogenezi *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 5(3):25-29
26. Cavailon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35(9):535-44.
27. Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):80-84.
28. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348/2:138-150.
29. Akıncı SB. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* 2010;1:7-17
30. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
31. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-43.

32. Gibney RT, Bagshavv SM, Kutsogiannis DJ, Johnston C. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? *Blood Purif* 2008;26:473-84.
33. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:876-80.
34. Ersöz T, Atorvastatinin rat intraabdominal sepsis modelinde sekonder böbrek hasarı üzerine olan etkilerinin araştırılması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Uzmanlık Tezi* 2011.
35. Mete B. Sepsiste böbrek ve karaciğer. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi Sempozyum Dizisi* 2006; 51:35-43
36. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 176-81.
37. Bakhvin I, Naka T, Koch B, Fealy N, et al. A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: effect on small solutes and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2007;33:830-5.
38. Haase M.,Belloma R.,Devarajan P.,Schlattmann P., et al Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ngal) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54:1012-1024.
39. Ware LB, Mathay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2000; 342(18):1334-1349.
40. Vincent JL. International Sepsis Forum. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27 (Suppl 1):80-92.
41. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes ARJ. Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med* 1998;26: 260-5
42. Martin C, Perrin G, Saux P, et al. Effects of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients. *Intensive Care Med* 1994;20: 444-7.
43. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32(9):1928-48.
44. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary study. *Intensive Care Med* 1997;23.664-70.

45. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:654-8.
46. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120(3):989-1002.
47. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345(8):588-95.
48. Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharm Des* 2005;11:435-55.
49. Aygün H. Deneysel intestinal iskemi reperfüzyon modelinde reperfüzyon sonrası uygulanan levosimendanın etkileri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD uzmanlık tezi* 2011
50. Özkaya O. Ratlarda intestinal iskemi reperfüzyon hasarına levosimendanın etkileri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Uzmanlık Tezi* 2010.
51. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: Preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:257-63.
52. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
53. Du Toit EF, Muller CA, McCarthy J, Opie LH. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:505-14.
54. Antoniadou C, Tousoulis D, Koumallos N. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacology&Therapeutics* 114 (2007) 184-197
55. Kaymakçı F. Deneysel abdominal sepsis modelinde levosimendan akut akciğer hasarını engelleyebilir mi? *Dokuz Eylül Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Uzmanlık Tezi* 2010.
56. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416
57. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock *Crit Care Med* 2001

- 58.** Matejovic M, Krouzecky A, Radej J and Novakmatejovic I. Successful reversal of resistant hypodynamic septic shock with levosimendan *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 127
- 59.** Morelli A et al. Effects of levosimendan on systemic & regional hemodynamics in septic myocardial depression *Intensive Care Med* 2005; 31: 638-44.
- 60.** Seely Kathryn A, Holthoff Joseph H, Burns Samuel T et al. Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury *Am J Physiol* 2011;301:F209-F217
- 61.** Otero-Anto´n A, Gonza´lez-Quintela A, Lo´pez-Soto S. Cecal ligation and puncture as a model of sepsis in the rat: influence of the puncture size on mortality, bacteremia, endotoxemia and tumor necrosis factor alpha levels *Eur Surg Res* 2001;33: 77–79
- 62.** Fries M, Ince C, Rossaint R, Bleilevens C. Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Critical Care Medicine* 2008; 36: 1886-1891
- 63.** Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Vincent JL, Levy MM et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858–873
- 64.** Köksoy C, Kuzu MA, Kuzu I, Ergün H et al. Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. *Br J Surg* 2001;88:464-8.
- 65.** Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson SY, Abrass CK. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006. 290(6):F1453-62
- 66.** Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental model of sepsis and their clinical relevance. *Shock* 2008;30:53-59.
- 67.** Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al Surviving sepsis campaign international guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Int Care Med* 2008
- 68.** Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Current Infectious Disease Reports* 2006 Sep; 8 (5) : 358-65
- 69.** Abi-Gerges N, Tavernier B, Mebazaa A, et al. Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo endotoxin injection in rat. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1196-204.
- 70.** Zhong J, Hwang T-C, Adams HR, et al. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997;273:2312-24.

71. Katircioglu F, Seren M, Parlar AI, Turan NN et al. Levosimendan effect on spinal cord ischemia-reperfusion injury following aortic clamping. *J Card Surg* 2008;23:44-8.
72. Faivre V, Kaskos M, Callebert J. Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine, vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits *Anesthesiology* 2005, 103: 514-21
73. Shick MA, Isbary TJ, Sclegel N et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 541-548
74. Keller S, Moore C, Evans S, McKillop I. Activated protein c alters inflammation and protects renal function in sepsis *Journal of Surgical Research* 2011;168:103-109
75. Gu G, Zhang Z, Wang G, Han F et al. W. Effects of electroacupuncture pretreatment on inflammatory response and acute kidney injury in endotoxaemic rats *The Journal of International Medical Research* 2011; 39: 1783 – 1797
76. Udassin R, Vromen A, Haskel Y. The time sequence of injury and recovery following transient reversible intestinal ischemia. *J Surg Res* 1994;56:221-5
77. Wheeler DS, Deveragen P, Ma Q, Harmol K et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008 April;36(4):1297-1303
78. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005 Sep 19;96(6A):26G-31G.
79. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration *Int Care Med* 2009 Aug 5;10.1007-s00134-009-1723-x
80. Ozturk E, Demirbilek S, Begec Z. Does leflunomide attenuate the sepsis-induced acute lung injury? *Pediatr Surg Int* (2008) 24:899–905

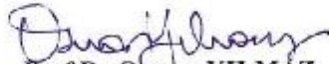


Toplantı No : 03/24/2011
Toplantı Tarihi : 30 Aralık 2011

Sayın, Dr.Muhammed AKKUŞ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

71/2011 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı Araştırma Görevlisi Dr.Muhammed AKKUŞ'un yürütücüsü olduğu "Deneysel abdominal sepsis modelinde levosimendan akut böbrek hasarını engelleyebilir mi?" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

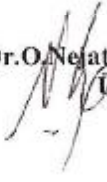
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

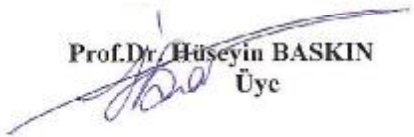

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı

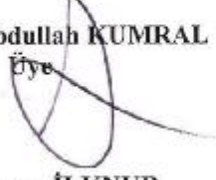

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı

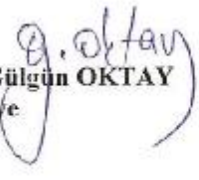
Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye (Topl.katılmadı)

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye(Topl.katılmadı)



Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye


Prof.Dr.Hüseyin BASKIN
Üye

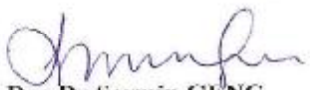

Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye


Prof.Dr.Gülşen OKTAY
Üye


Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye (Topl.katılmadı)


Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye(Topl.katılmadı)


Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye

Ayşe Nur BALİN
Üye


Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye