

Çekal ligasyon ve delme yöntemi ile oluşturulan rat sepsis modelinde Ivabradin kullanımının mortalite üzerine etkisinin araştırılması

Ümit Rezzukoğlu¹, Nefise Öztoprak², Hande Berk Cam²

¹HAKKARİ DEVLET HASTANESİ, ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ, HAKKARİ

²SBÜ ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ, ANTALYA

GİRİŞ VE AMAÇ

- Sepsisle indüklenmiş kardiyak disfonksiyon, morbidite ve mortaliteyi öngören en önemli belirteçlerdendir.
- İvabradin, kardiyak pacemaker hücrelerde selektif olarak If akımını inhibe eden ve kalbin sadece hızını yavaşlatan bir ilaçtır.
- İvabradinin kardiyak disfonksiyonve mortalite üzerine etkilerini inceleyen klinik çalışma oldukça azdır.
- Çalışmamız çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan rat sepsis modelinde ivabradinin kalp hızına ve mortalite oranına etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

SEPSİSTE TAŞİKARDİ

- Sepsiste oluşan taşikardi, klasik olarak azalmış kardiyak ön yüke karşı kardiyak art atımı dengelemek için beklenen bir cevap olarak kabul edilir.
- Fakat 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 intrinsek 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 disfonksiyona neden olur.

- Pacemaker akımı esas olarak özelleşmiş pacemaker-kardiyomiyositlerde hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid-kapılı kanallar (HCN kanalı) aktivitesi aracılığıyla oluşan funny channel current (If current) akımıyla sağlanır.
- Sepsiste oluşan lipopolisakkarit aynı zamanda HCN kanallarının beta adrenerjik uyarılmaya karşı duyarlılığını artırarak If akımında ve kalp hızında artışa yani taşikardiye sebep olur.
- 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.

İVABRADİN

- İvabradin, kalp hızını düşüren bir ilaçtır.
- HCN kanalını (If akım) inhibe eden tek selektif inhibitördür. Etkin konsantrasyonda diğer iyon kanallarına etkisi yoktur .
- İvabradin sinoatrial noddaki pacemaker kardiyomiyositlerinin atım hızını, aksiyon potansiyeli süresini etkilemeden düşürür .
- İvabradin intrasellüler alandan konsantrasyon bağımlı olarak kanal açıklığından geçip If akımı blokajı yapar
- İvabradin ile kalp hızını yavaşlatmak, doza bağımlı olarak diyastol süresini uzatır ve miyokardın oksijen tüketimini azaltır.

GEREÇ VE YÖNTEM

- Çalışmamızda 300 (\pm 50) gram ağırlığında 28 adet (14 dişi)Wistar albino rat kullanıldı.
- İvabradin ve kontrol grubundakiratlarda çekal ligasyon ve delme yöntemiyle intraperitoneal sepsis modeli oluşturuldu.
- Operasyonun hemen ardından yedi erkek ve yedi dişiden oluşan ivabradin grubuna 10 mg/kg/gün ivabradin per-oral gavajla verildi.
- Kontrol grubuna herhangi bir ilaç verilmedi.

- İşlem öncesinde ve ivabradin gavajından sonra dördüncü, sekizinci ve 20. saatlerde BIOPAC systemsInc cihazı ile her iki grubun kalp hızları ölçüldü, başka bir müdahale yapılmadan hayvanların yaşam süreleri kaydedildi.
- Gruplar arasındaki kalp hızı değişimleri ve yaşam süresi karşılaştırıldı.

BULGULAR

- Grupların kalp hızı ortalamaları Tablo 1'de verildi. İvabradin grubunda yaşam süresi (min-maks:16 saat- 42 saat)ortalaması 31.1 saat;
- Kontrol grubunda yaşam süresi (min-maks: 2 saat- 28 saat) ortalaması 16.65 saat olarak saptandı ($p<0,01$).

Tablo 1: 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

TARTIŐMA

- Sepsiste mortaliteyi kalp hızını azaltarak düşürmek amacıyla tedavide Beta-blokörler denenmiştir.
- Ancak beta blokörlerin negatif inotropik etkiye bağlı kalp yetmezliği oluŐturması nedeniyle sepsiste bu etkisi olmayan yeni ajanlar araŐtırılmaktadır.
- İvabradin, negatif inotropik etki göstermeden, selektif olarak If akımını inhibe ederek, sadece kalp hızını yavaşlatan bir ilaçtır.

- İvabradinin sepsiste iki klinik çalışması mevcuttur.
- Birincisi sepsise bağlı çoklu organ disfonksiyonlu ve ivabradin kullanılan üç vakalık bir olgu serisidir. Olgularda hemodinamik düzelmeyle kan laktat seviyeleri düşmüş; norepinefrin ihtiyaçları azalmıştır. Üç olguda sağ kalım oranı %100'dür.
- Diđeri ivabradinin çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda kullanımının araştırıldığı Nuding S. ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada ivabradin kalp hızını azaltmış ancak 28. ve 180. gün sağ kalım üzerine etki göstermemiştir.

- Çalışmamızda çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan ratsepsis modelinde ilk kez tedavide If kanal blokörü olan ivabradin kullanıldı.
- Septik hayvanlarda ivabradin kullanımının sadece kalp hızını düşürerek yaşam süresini uzattığı gösterildi.
- Bu sonuçlar daha önce koroner arter ve kalp yetmezliği hastalarında ivabradinin kanıtlamış kardiyoprotektif etkinliği ile uyumludur.
- Çalışmamız çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan ratsepsis modelinde ivabradinin kullanıldığı ve sağ kalım üzerine etkisinin gösterildiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

TEŞEKKÜRLER...

