

Sepsiste Dexmedetomidin

Dexmedetomidine in Sepsis

Uğur Koca

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Adrenerjik alfa-2 reseptörlerin aktivasyonu hipotansiyona, bradikardiye, sedasyona, arteriyel ve venöz vazokonstriksiyona, presinaptik transmitter salımında azalmaya, trombüs stabilizasyonuna, hipotermiye, gastrik asit salgısında ve motilitesinde azalmaya, lipolizin inhibisyonuna ve pankreastan insülin salımının inhibisyonuna neden olur (1).

Septik şokta artan sempatik aktivite nedeniyle endojen noradrenalin salımı artar. Pichot ve ark. (2) hipotezine göre septik şokta bir alfa-2 agonist ile sempatik aktivitenin köreltilmesi alfa-1 reseptör upregülasyonu oluşturarak vasküler reaktiviteyi düzeltir ve böylece vazopressör gereği azalır. Ratlarda lipopolisakkarid uygulaması ile norepinefrine cevabın azaldığı ve alfa-2 agonist verilmesinin bu cevabı artırdığı saptanmıştır (3).

Lipopolisakkarid ile kültüre edilen insan tam kanında dexmedetomidinin tümör nekrosis alfa (TNF- α) interlökin 6 ve 8 (IL-6, IL-8), high mobility group box 1 (HMGB-1) salımını süprese ettiği ve bu etkinin yohimbin ile tersine çevirdiği saptanmıştır. Dexmedetomidinin proinflatuvar mediyatör yapımı üzerindeki bu süprese edici etkisinin alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerinden olduğu bildirilmiştir (4).

HMGB-1 septik hastalarda mortalite ile sıkı ilişkili bir proinflatuvar mediyatördür. Dexmedetomidinin lipopolisakkarid ile aktive edilmiş makrofajlarda HMGB-1'nin nükleustan sitoplazmaya translokasyonunu ve HMGB-1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (5). Dexmedetomidinin deneysel sepsis modelinde mortaliteyi azalttığı ve serum IL-6 ve TNF- α düzeyini azalttığı ve akciğerde HMGB-1 mRNA'yı azalttığı saptanmıştır (6). Dexmedetomidinin septik ratlarda lipopolisakkaride bağlı akut böbrek hasarını azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada plazma kreatinin, IL-6 ve 8, TNF α ve HMGB-1 düzeyi dexmedetomidin grubunda anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (7).

Dexmedetomidinin septik ratlarda mortaliteyi ve pulmoner inflamasyonu anlamlı derecede azalttığı ve *toll like* reseptör / *myeloid differentiation* faktör 88 (TLR-4/MyD88) ekspresyonunu ve nükleer faktör kappa B (NFkB) aktivasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Dexmedetomidinin mortaliteyi ve akciğer inflamasyonunu, TLR-4/MyD88/NFkB yolağını süprese ederek azalttığı bildirilmiştir (8). Dexmedetomidinin septik ratların bronkoalveoler lavaj sıvısında ve plazmada TNF- α ve IL-6 seviyesini azalttığı ve mRNA'da TLR-4 ve MyD88 ekspresyonunu inhibe ettiği ve akciğer dokusunda *extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation* (ERK1/2) ve NFkB aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (9).

Dexmedetomidinin alfa7 nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlı kolinerjik antiinflamatuvar yolağı aktive ettiği gösterilmiştir (10, 11). Dalak nöral kolinerjik antiinflamatuvar yolağta önemli rol oynar. Dexmedetomidinin septik sıçanlarda lipopolisakkaride bağlı NFkB aktivasyonunu azalttığı ve dalakta mRNA düzeyinde TNF- α ve IL-6 yapımını azalttığı gösterilmiştir (12).

Sezer ve ark. (13) sıçanlarda dexmedetomidinin sepsis modelinde karaciğer histopatolojisi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Dexmedetomidin + sepsis grubunda sepsis grubuna göre karaciğer santral venöz konjesyonunun, hepatic sinüzoidlerde konjesyonun ve dilatasyonun ve portal alanda inflamasyonun anlamlı derecede az olduğunu saptamışlardır. Sepsise bağlı karaciğer disfonksiyonundan korunmak için dexmedetomidinin bir seçenek olduğu belirtilmiştir (14).

Abdominal cerrahi sonrası ciddi sepsis olgularında propofol ve dexmedetomidinin inflamatuvar cevap ve intraabdominal basınç üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Dexmedetomidin grubunda propofol grubuna göre 24. ve 48. saatlerde TNF- α ve IL-1 ve 6 ve intraabdominal basıncın anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (15).

Septik hastalarda dexmedetomidinin sağkalım üzerine etkileri 242 hastayı içeren 6 adet çalışmanın sistematik gözden geçirilmesi ile incelenmiştir. Dexmedetomidinin, yoğun bakımda kalış süresini etkilemeden kısa süreli mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Klinik çalışma sayısının yetersiz olduğunu ve ileri çalışmalar gerektiğini belirtmişlerdir (16).

Dexmedetomidinin; sepsiste sağkalım, organ fonksiyonları ve vazopressör gereği üzerine etkilerini inceleyen klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Gyires K, Zadari ZS, Török T, et al. Alpha-2 Adrenoceptor subtypes mediated physiological, pharmacological actions. *Neurochem Int* 2009;55:447-53. [CrossRef]
- Pichot C, Geloan A, Ghignone M, et al. Alpha-2 agonists to reduce vasopressor requirements in septic shock? *Med Hypotheses* 2010;75:652-6. [CrossRef]
- Geloan A, Chapelier K, Cividjian A, et al. Clonidine and dexmedetomidine increase the pressor response to norepinephrine in experimental sepsis: a pilot study. *Crit Care Med* 2013;41:e431-8. [CrossRef]
- Kawasaki T, Kawasaki C, Ueki M, et al. Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1370-5. [CrossRef]
- Chang Y, Huang X, Liu Z, et al. Dexmedetomidine inhibits the secretion of high mobility group box 1 from lipopolysaccharide-activated macrophages in vitro. *J Surg Res* 2013;181:308-14. [CrossRef]
- Xu L, Bao H, Si Y, et al. Effects of dexmedetomidine on early and late cytokines during polymicrobial sepsis in mice. *Inflamm Res* 2013;62:507-14. [CrossRef]
- Tan F, Chen Y, Yuan D, et al. Dexmedetomidine protects against acute kidney injury through downregulating inflammatory reactions in endotoxemia rats. *Biomed Rep* 2015;3:365-70. [CrossRef]

8. Wu Y, Liu Y, Huang H, et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF- κ B pathway. *Mediators Inflamm* 2013;2013:562154. [\[CrossRef\]](#)
9. Zhang J, Wang Z, Wang Y, et al. The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats. *BMC Anesthesiol* 2015;15:68. [\[CrossRef\]](#)
10. Liu Z, Wang Y, Wang Y, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 35: 210-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Xiang H, Hu B, Li Z, et al. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation* 2014;37:1763-70. [\[CrossRef\]](#)
12. Liu Z, Wang Y, Ning Q, et al. The role of spleen in the treatment of experimental lipopolysaccharide-induced sepsis with dexmedetomidine. *Springerplus* 2015;4:800. [\[CrossRef\]](#)
13. Sezer A, Memiş D, Usta U, et al. The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16:108-12.
14. Chen JH, Yu GF, Jin SY, et al. Activation of α 2 adrenoceptor attenuates lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:10752-9.
15. Tasdogan M, Memis D, Sut N, et al. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth* 2009;21:394-400. [\[CrossRef\]](#)
16. Zamani MM, Keshavarz-Fathi M, Fakhri-Bafghi MS, et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: A systematic review. *J Crit Care* 2016;32:93-100. [\[CrossRef\]](#)