

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Proje No:TSA-11-3560

Proje Türü
NORMAL ARAŞTIRMA PROJESİ

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
DR. BAŞAK NUR AKYILDIZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI/ÇOCUK YOĞUN BAKIM

DR. BAŞAK NUR AKYILDIZ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI/ÇOCUK YOĞUN BAKIM

EYLÜL 2013

KAYSERİ

Projemize Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü ve BAP birimi tarafından verilen destek için teşekkür ederiz. Projemiz belirlenen sürede tamamlanmış olup sonuçlarımızı ileriki dönemde literatüre katkısı olabileceği düşüncesi ile yayın olarak ta değerlendirme düşüncesindeyiz.

Saygılarımla

Doç. Dr Başak Nur Akyıldız

DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON TESPİT EDİLEN HASTALARDA VİTAMİN E, SELENYUM VE GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET:

2011-2013 yılları arasında Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatan 150 hasta çalışmaya alındı. Vakaların 78'i kız , 72'si erkek olup ortalama yaş 49.3±2.3 ay (1-200 ay) idi. Bu vakaların ortalama PRISM 15.8±9.5, PELOD16.0±9.5 olup sağkalım (n:119) %73 idi. Yaşın ve cinsiyetin sağkalıma etkisi yok iken DİK>5 gelişen olgularda istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0.008). Çalışmaya alınan vakaların ortalama plazma selenyum düzeyi 67.8±36.5, vitamin E düzeyi 9.7±2.8, GSPH-X aktivitesi 82.9±44.3 idi. Plazma selenyum, vitamin E ve GSPH-x düzeylerinin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde sırasıyla p=0.006, p=0.14 ve p=0.005 saptandı. Yetmiş yedi vakada DİK skoru>5 olup 60 vaka sepsis, 17'si ise sepsis dışı grup olarak değerlendirildi. Sepsis/ağır sepsis saptanan grupta DİK skoru anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.0001). Her iki grup plazma selenyum, vitamin E, GSPH-x aktivitelerine göre değerlendirildiğinde sepsis/ağır sepsisli olgularda anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0.0001, p=0.0005, p=0.001).

Çalışmamızda antioksidanlar ajanlar olarak bilinen selenyum, vitamin E ve glutatyon peroksidaz aktivitesini DİK gelişen vakalarda belirgin olarak düşük saptadık. Bu bulgularımıza yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmaların faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: selenyum, vitamin E, glutatyon peroksidaz, dissemine intravasküler koagülasyon

EVALUATION OF VITAMIN E, SELENIUM, GLUTATHION PEROXIDASE ACTIVITY WHO DETECTED DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

ABSTRACT: Between 2011-2013, 150 patients in Erciyes University Pediatric Intensive Care Unit were enrolled in the study. There were 78 females and 72 men patients with a mean age 49.3 ± 2.3 months (range 1-200). Mean PRISM and PELOD scores were 15.8 ± 9.5 and 16.0 ± 9.5 respectively. Survival was achieved in 73% (n=119) of the patients. Mean plasma selenium, vitamin E, and glutathion peroxidase levels were 67.8 ± 36.5 , 9.7 ± 2.8 , 82.9 ± 44.3 respectively. On univariate analysis, DIC>5, plasma selenium level and glutathion peroxidase activity were independent predictors of survival (p=0.008, p=0.006, p=0.005 respectively). We furtherly divide the patients with DIC score >5 into 2 groups; sepsis/ severe sepsis and the others. DIC scores were significantly higher in sepsis/severe sepsis group (p<0.0001). Additionally, sepsis/severe sepsis group had significantly lower selenium and vitamin E levels with lower glutathion peroxidase activity (p=0.0001, p=0.0005, p=0.001 respectively).

We concluded that in patients with DIC, plasma selenium and vitamin E levels and glutathion peroxidase activity were significantly low. In this issue, for the development of clinical treatment algoritms, further clinical studies with larger scale are warranted.

Key words: selenyum, vitamin E, glutathion peroxidase, disseminated intravascular coagulation

GİRİŞ: Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), koagülasyon sisteminin yaygın aktivasyonu ve gelişen mikrovasküler hasar sonucunda intravasküler fibrin oluşumu, küçük ve orta çaplı damarların trombüsle tıkanması sonucu oluşan klinikopatolojik bir durumdur. Etyolojide enfeksiyonlar, malignite, travma, yanık, obstetrik hastalıklar gibi farklı nedenlere bağlı olarak gelişen reaktif oksijen radikallerinde artış ve lipid peroksidasyonuna ikincil gelişen mikrovasküler hasar önemli nedenler arasındadır. Vitamin E ve selenyum eksojen antioksidan; glutatyon peroksidaz ise enzim yapıda antioksidan ajanlardır. Vitamin E ve selenyum birbirleri üzerinden etkileşime girerek gerek glutatyon peroksidaz enzim düzeyini arttırarak gerekse de lipid peroksidasyonunu önleyerek antioksidan etki sağlarlar. Vitamin E ve selenyum ile ilgili kritik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda eksiklikleri durumunda lipid peroksidasyonunda defekt ve serbest oksijen radikallerinde artışa bağlı olarak gelişen organ yetmezliği ve sonuçta mortalitede artış tespit edilmiştir. Çalışmamızda yoğun bakıma yatışları sırasında DİK geliştiği saptanan farklı etyolojilerdeki hastalarda vitamin E, selenyum düzeyleri, glutatyon peroksidaz aktivitesi değerlendirilerek mortaliteye etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD: 2011-2013 yılları arasında Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatan 150 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan yatış sırasında DİK paneli alınarak DİK skoru hesaplandıktan sonra DİK skorlarına göre iki gruba ayrıldı. Her iki gruptan selenyum, vitamin E ve glutatyon peroksidaz (GSPH-x) aktivitesi için kan alındı. Ek olarak cinsiyet, yaş, tanı, PRISM, PELOD skorları hesaplanarak hastalık ciddiyeti hakkında bilgi edinilmesi ve yoğun bakıma yatmadan ilk 24 saati içerisinde kan ürünü yada antifibrinolitik, antitrombotik tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm veriler JMP 5.0 programı ile istatistiksel olarak değerlendirilerek $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 2011-2013 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan 150 hasta alındı. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri tablo-1'de sunulmuştur. Yaşın ve cinsiyetin sağkalıma etkisi yok iken $DİK > 5$ gelişen olgularda istatistiksel anlamlılık saptandı ($p = 0.008$). DİK skorlarına olgular sepsis ve sepsis dışı olmak üzere iki

grupta incelenmiş olup istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p<0.0001$). DİK skorlarına göre göre vitamin E, selenyum, GSPH-x aktivitesi ve PRISM/PELOD skorları tablo-2'de sunulmuştur. Plazma selenyum, vitamin E ve GSPH-x düzeylerinin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde sırasıyla $p=0.006$, $p=0.14$ ve $p=0.005$ saptandı. DİK>5, plazma selenyum, GSPH-x, Vit E düzeyleri multivariate analizinde sadece DİK>5 skorunun sağkalıma anlamlı etkisi mevcuttu ($p<0.005$). DİK tespit edilen olgular (n:77) hastalık gruplarına göre değerlendirildiğinde sepsis/ağır sepsisli olgularda (n:60) DİK skoru anlamlı derecede yüksekti ($p<0.0001$). Bu olgular hastalık gruplarına göre sırasıyla plazma selenyum, vitamin E, GSPH-x aktivitesi değerlendirildiğinde sepsis/ağır sepsisli olgularda istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.0001$, $p=0.0005$, $p=0.001$) [tablo-3].

Tablo-1: Çalışmaya alınan olguların özellikleri

Yaş	49.3±23.0 (1-200 ay)
Cinsiyet (♀/♂)	72/78
PRISM	15.8±9.5 (2-37)
PELOD	16.0±9.5 (1-40)
Ortalama yatış süresi	11.8±7.8 (2-36) median 10
<u>Tanı</u>	
-sepsis/ciddi sepsis	87
-sepsis dışı	63
• hipoksi	21
• travma	20
• diğer	22
Sağkalım (%)	119 (%79.3)
Plazma selenyum	67.8±36.5 (15-153)
Vitamin E	9.7±2.8 (4.2-18)
GSPH-x	82.9±44.3 (20-150)

Tablo-2: Olguların PRISM, PELOD, plazma Se, GSPH-x ve Vit E düzeylerinin DİK skoru ile olan ilişkisi

	DİK< 5 (n:73)	DİK>5 (n:77)	p
PRISM	8.1±0.7	23.1±0.7	<.0001
PELOD	8.5±0.7	23.0±0.7	<.0001
Plasma Se	92.5±3.2	44.8±3.1	<.0001
GSPH-x	113.7±3.8	53.7±3.7	<.0001
Vit E	11.0±0.3	8.5±0.3	<.0001
Sağkalım (%)	67 (%91.7)	52 (%67.5)	P=0.002

Tablo-3: DİK gelişen olguların plazma Se, GSPH-x ve vit E düzeylerinin hastalık gruplarına göre değerlendirilmesi

	Sepsis/ciddi sepsis	Diğer	p
Se	58.2±.7	81.0±4.4	P=0.0001
GSPH-x	72.5±4.6	97.3±5.4	P=0.0005
Vit E	9.1±0.3	10.5±0.3	P=0.001

TARTIŞMA: Çalışmamızda DİK gelişen olgularda plazma selenyum, vitamin E, GSPH-x ve organ yetmezlikleri açısından değerlendirildiğinde DİK gelişen olgularda anlamlı derecede fark saptadık. Bununla birlikte bunula birlikte olgular PRISM ve PELOd skorları açısından değerlendirildiğinde DİK gelişen olgularda anlamlı derecede yüksek tespit ettik. Sonuçlarımız Beale ve ark.ları tarafından bildirilen kritik hastalarda erken dönemde erken dönemde vitamin E-C, çinko, selenyum gibi

immunonütrisyon amaçlı kombine destek tedavilerinin uygulanmasının organ yetmezliğini azalttığını görüşünü desteklemekteydi.

Sepsis/septik şok DİK'in en sık nedenlerinden biri olup %30-50 vakada DİK tespit edilmektedir. Özellikle sepsis/septik şok gelişen hastalarda sitokin aktivasyonu yanısıra gelişen oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin organ yetmezliği gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Selenyum bağımlı GSPH-x vücuttaki önemli antioksidan sistemlerden biri olup hastalık ciddiyeti ile negatif korelasyon gösterdiği, selenyum suplementasyonunun GSPH-x aktivitesini arttırarak mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Yoshikawa ve ark.ları ise endotoksin ilişkili DİK vakalarında vitamin E eksikliğine bağlı DİK bulgularının daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Yine Deng ve ark.ları endotoksin ilişkili vakalarında GSH-Px aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir. Angstrum ve ark.ları ise dissemine intravasküler koagülasyon tespit edilen ciddi sepsisli olgularda selenyum replasmanının mortaliteyi belirgin olarak azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda DİK gelişen vakaların plazma selenyum, vitamin E ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri anlamlı derecede düşük tespit ettik. İlginç olarak DİK tespit edilen 77 olgunun 60'ında etyolojide sepsis/ağır saptadık. Sepsis/ağır sepsis gelişen olgularda da plazma selenyum, vitamin E ve GSPH-x aktivitesi anlamlı düzeyde düşüktü.

Sonuç olarak, literatürde DİK gelişen vakalarda birbirleri üzerinden etkileşime giren bu üç parametrenin bir arada değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Antioksidanlar ajanlar olarak bilinen glutatyon peroksidaz, selenyum, vitamin E'nin dissemine intravasküler koagülasyon gelişimini önlemedeki etkinliğini değerlendirmeye yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmaların faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR:

1. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmacconutrients improves Sequential Organ Failure Score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. Crit Care Med 2008;36:131-144.
2. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al. Time course and relationship between plasma selenium

concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007;98:775-784.

3. Yoshikawa T, Murakami M, Furakawa Y. Effect of vitamin E on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Thromb Haemost* 1982;48:235-237.
4. Yoshikawa T, Murakami M, Kondo M. Endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in vitamin e deficient rats. *Toxicol appl Pharmacol* 1984;74:173-178.
5. Deng ZM, Ye WY, Li MZ. Preventive effect of re du qing on hepatocytes and mitochondria damaged by lipid peroxidation in experimental rabbits with endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1991;11:110-111.
6. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radical biology&Medicine* 2002;33:1173-1185.
7. Fontaine M, Valli VEO, Young G. Studies on vitamin E and selenium deficiency in young pigs. IV effect on coagulation system. *Can J Comp Med* 1977;41:64-76.
8. Angstrum MW, Engelman L, Zimmerman T, et al. Selenium in intensive care: Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118-125.

