

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç.Dr. Dilek MEMİŞ

**İNTRAABDOMİNAL CERRAHİ SONRASI,
İNTRAABDOMİNAL BASINCI YÜKSEK, AĞIR SEPSİS
GELİŞMİŞ OLGULARDA DEKSMEDETOMİDİN VE
PROPOFOL İNFÜZYONUNUN SİTOKİN DÜZEYLERİ,
İNTRAABDOMİNAL BASINÇ, STRESS HORMONLARI
VE İNTRAGASTRİK pH ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. A. Muhittin TAŞDOĞAN

EDİRNE – 2006

TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'daki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kazandığım meslek bilgisi ve ahlakımda en büyük paya sahip olan Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Zafer PAMUKÇU ve Öğretim Üyeleri Prof.Dr. Işıl GÜNDAY, Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU, Doç.Dr. Dilek MEMİŞ, Doç.Dr. Alparslan TURAN, Doç.Dr. Ayşin ALAGÖL, Yard.Doç.Dr. M.Cavidan ARAR, Yard.Doç.Dr. Gaye KAYA, Uzm.Dr. Alkin ÇOLAK, Uzm.Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
SEPSİS	3
SİTOKİNLER	10
İNTRAABDOMİNAL BASINÇ.....	11
STRESS HORMONLARI.....	13
C-REAKTİF PROTEİN	13
İNTRAGASTRİK pH	13
ALFA₂ SELEKTİF ADRENERJİK AGONİSTLER.....	16
DEKSMEDETOMİDİN.....	16
PROPOFOL.....	18
YÖNTEM VE GEREÇLER	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	39
ÖZET	41
SUMMARY.....	43
KAYNAKLAR	45
EKLER	

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
APACHE II	: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Erişkin Sıkıntılı Solunum Sendromu
cmH2O	: Santimetre Su
IL-1	: İnterlökın 1
IL-2	: İnterlökın 2
IL-6	: İnterlökın 6
İAB	: İnteraabdominal Basınç
KAH	: Kalp Atım Hızı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
pCO2	: Parsiyel karbondioksit
PGE2	: Prostaglandin E2
pHi	: İnteramukozal pH
SIRS	: Sistemik İnterflamatuvar Reaksiyon Sendromu
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TXA2	: Tromboksan A2
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YDP	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis; kanıtlanmış bir infeksiyöz olayda gelişen “sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu” (SIRS) olarak kabul edilmektedir. İnfeksiyonların SIRS’nun ana nedeni olduğu ve olayın makrofaj kaynaklı sitokinlerin hedef organ reseptörlerini uyarması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir ve mortalite oranı ortalama olarak %40’ın üzerindedir (1-3).

Sepsiste sistemik inflamasyonun artmasına ve sekonder doku hasarına aşırı miktarda artan sitokinler neden olur. Septik şok veya endotoksisemide esas rol oynayan mediatörler Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) olduğuna ilişkin görüşler, deney hayvanlarında ve insanlarda gerçekleştirilen bir dizi araştırmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Güncel çalışmalar mononükleer fagositik hücrelerden salınan IL-1 ve IL-6’nın hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezlenmesinde indükleyici ajan olduklarını göstermiştir (4).

İntraabdominal basınç (İAB) artışı özellikle ağır travma ve yoğun bakım hastalarında görülen bir durumdur. İntraabdominal basıncın 20 mmHg’nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Peritonit, ileus, yaygın asit, karın içi kanama, askeri antişok pantolonu uygulamasında, abdominal veya pelvik travma gibi nedenlerle İAB artar. Sürekli yüksek seyreden İAB’in vücuttaki diğer sistemlere belirgin olumsuz etkisi olur. Bu nedenle İAB tanısını erken koymak ve tedavisini uygulamak önemlidir (5-7).

Kritik hastalık ve cerrahi müdahalelerde hipotalemik-pituiter-adrenal aks’da aktivasyon olur. Bu durumlarda serum kortikotropin ve kortizol seviyeleri belirgin olarak artar. Adrenal fonksiyon inflamasyon ile yakın ilişki içerisinde. Adrenal fonksiyonun inflamasyon durumunda artacağı düşünülürken, özellikle inflamatuvar mediatörlerin adrenal fonksiyon üzerine baskılayıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (8).

C-Reaktif Proteinin (CRP) vücudun inflamasyona ve doku hasarına karşı oluşturduğu yanıtta rol oynadığına inanılmaktadır. Akut faz reaktanlarından en çok bilinen ve araştırılan CRP'dir. Pnömonokların C polisakkaridi ile reaksiyona girdikleri için böyle isimlendirilmiştir (C-reaktif protein). Bu proteinin düzeyi sepsis, kronik inflamatuvar durumlarda ve kanserli hastalarda genellikle yükselmiştir. CRP klasik kompleman yolunu da uyarabilir (4).

Gastrik tonometre, batın perfüzyonu hakkında bilgi veren minimal invaziv bir yöntem olup resüsitasyon kılavuzluğuna yardım eden, nadir klinik organ spesifik monitördür (9). Yoğun bakım hastalarında, lokal oksijen taşınımı ve metabolizmasındaki değişikliklere yanıt olarak oluşan doku pH düzeylerini saptamak için pH monitorizasyonu yapılır. Bu düzeyler kullanılarak stres saptanabilir ve yaşam beklentisi tahmin edilir. İntramukozal değerleri izlemek için pek çok bölge kullanılabilir, ancak yoğun bakımda en sık mide kullanılmaktadır. Düşük intramukozal pH (pHi) değerleri barsaklara düşük oksijen sunumu ile uyumlu olup bölgesel asidozu gösterir. İntramukozal asidoz, sistemik asidoz ve hipotansiyon olmayan sepsisli hastalarda kötü prognoz göstergesidir (10-12).

Sepsis temel ilkeleri; tanının süratle uygun yöntemlerle konulması, infeksiyon etkeninin belirlenmesi, metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların destekleyici yöntemlerle düzeltilmesi olarak özetlenebilir. Tedavinin sepsisin geri dönüşümsüz faza geçmeden önce başlatılması, tedavi başarısını belirleyen en önemli faktördür. Günümüzde sepsis tedavisi için birçok yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır (13).

Bizde bu nedenle çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde yatan, intraabdominal cerrahi geçiren intraabdominal basıncı yüksek sepsis gelişmiş olgularda; alfa₂ agonisti olan deksmedetomidin ve bir intravenöz anestezi ajanı olan propofol infüzyonunun sitokin düzeylerine (TNF- α , IL-1 ve IL-6), intraabdominal basınç, stres hormonları (ACTH, kortizol), CRP ve intragastrik pH üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SEPSİS

Sepsis yıllarca tıp dünyasının tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunlarından biri olmuştur. Sepsis ve septik şok acil tedavi edilmesi gereken, günümüzde hala önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye sahip klinik bir tablodur; mortalite oranı ortalama olarak %40'ın üzerindedir (3).

Yakın zamanlarda hücre biyolojisinde gerçekleşen ilerlemeler sayesinde sepsisin fizyoloji iyi anlaşılabilir hale gelmiş, olayda rol alan mediatörler ve sitokinler tanımlanarak bunların etki mekanizmaları ve vücutta zincirleme gelişen fizyolojik ve metabolik değişimler belirlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda sepsis sendromunun konakçının enfeksiyon etkenine karşı geliştirdiği bir grup yanıtlar dizisi olduğu, klinik bulgularda salıverilen sitokinlerin büyük oranda sorumlu olduğu anlaşılmıştır (14).

Epidemiyoloji

Sepsis gelişen hastalarda sıklıkla altta yatan başka bir hastalık olduğu ve klinik bulgulardan en az sepsis kadar bu hastalıkta sorumlu olabileceği için sepsisin tanısının konması çoğu kez güçtür ve insidansı tam olarak saptanamamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsis insidansı her yıl artmaktadır. ABD'de yayınlanan çalışmada 1979 yılında 100.000'de 73,6 iken, 1987 yılında 100.000'de 175,9 olarak verilmiştir (15).

Diğer bir çalışmada ise ABD'de 1979 yılından 2000 yılına kadar 10.319.418 sepsis olgusu izlendiği bildirilmiştir (16).

Ülkemizde bir yoğun bakım ünitesinde 1997 yılında yapılan bir yıllık çalışmada nazokomiyal sepsis oranı %33,1, 1999-2002 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise nazokomiyal bakteriyemi/sepsis oranı %12,4-21,5 arasında bulunmuştur (17).

Sepsis olgularının çoğu hastane ortamında gelişmektedir. Tanı ve tedavi amaçlı

girişimsel teknikler dış ortama duyarlı olan dokular için zedeleyici ortam oluşturmakta ve sepsise zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle infeksiyon riski taşıyan her türlü girişim sepsis riskinde taşımaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların en sık rastlanan ölüm nedeninin sepsis olduğu bildirilmektedir (14,18).

Etyoloji

Sepsis tablosu; bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerden kaynaklanabildiği gibi ağır travma veya pankreatit gibi non infeksiyöz olaylarla da gelişebilmektedir. Olguların yarısında etken gösterilmemesine karşın, bu grubun çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi bu hastalarda da etkenin bakteri olduğunu düşündürmektedir. Sepsise neden olan mikroorganizmaların sıklığı sepsisin hastane içi yada hastane dışından gelmiş olmasına göre değişiklik gösterir. Sepsis olgularında en sık karşılaşılan etken mikroorganizmalar *Escherichia coli* (%22), *Streptococcus pneumoniae* (%16) ve *Staphylococcus aureus* (%12) olarak saptanmıştır. Hastane içinde sepsise neden olan mikroorganizmalar ise yıllara göre bazı değişiklikler göstermiştir. 1950’li yıllarda gram-pozitif bakteriler ön sırada olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmaktaydı. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile bu gram-pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiş ve 1960-1980’li yıllarda gram-negatif bakteriler olguların %50’sinden fazlasında etken rol oynamıştır. Son yıllarda ise gram-pozitif bakterilere bağlı sepsis insidansında artış gözlenmektedir (19).

Sepsis insidansındaki bu artışın nedeni klinisyenlerin sepsisi daha iyi tanınması ve daha fazla sepsis tanısı koyması olabileceği gibi, invaziv girişimlerin ve immünsüpresif ilaçların, kemoterapi ve transplantasyonun daha fazla uygulanması, infekte hastaların artması ve mikrobiyal dirençte artış olabileceği bildirilmektedir. Birçok vücut bölgesinde yabancı materyallerin kullanıma girmesi ile, bu materyale yapışma özelliği olan koagülaz negatif stafilkokların etken oldukları sepsis insidansında önemli artış olmuştur. Sepsis olgularında enterekoklara da giderek daha sık rastlanmaktadır. Bu durum geniş spektrumlu beta-laktamların kullanımı ile paralellik göstermektedir. Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının %5’i başta *Candida* türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, paranteral hiperlimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir (19,20).

Tanımlar

Sepsis ve septik şok yaygın olarak kullanılan iki terimdir. Bu terimler, aynı tablonun

ilerlemekte olan evrelerini nitelemektedir. Bunlar ilerlemekte olan infeksiyondan çok konakçının infeksiyona karşı artan yanıtını tanımlamaktadır. Bone ve ark (21) tarafından bu tablo ilk olarak tanımlandığında, sepsis sendromu terimi erişkin solunum sıkıntısı sendromu ve beraberinde ölüm riski olan hasta grubu için kullanılmıştır (1,22).

Bu tanımlama aşılması zor ve çelişkilidir. Günümüze dek bu terimlerin kullanılmasında karışıklıklar ortaya çıkmıştır. Bu terminolojilere açıklık getirilmesi için “American Collage of Chest Physicians” ve Society of Critical Care Medicine” birlikte sepsis konusunda yeni anlaşılabilir tanımlamalar ve sınıflamalar geliştirmişlerdir. Daha önceki tanımlamalardan farklı olarak, vücudun infeksiyöz etkenlere karşı geliştirdiği klinik yanıtlar dizisini tanımlamak amacıyla sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS) geliştirilmiştir. Sepsis ise, kanıtlanmış bir infeksiyöz olayda gelişen SIRS olarak kabul edilmektedir. İnfeksiyonların SIRS’ın ana nedeni olduğu ve olayın makrofaj kaynaklı sitokinlerin hedef-organ reseptörlerini uyarması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,2).

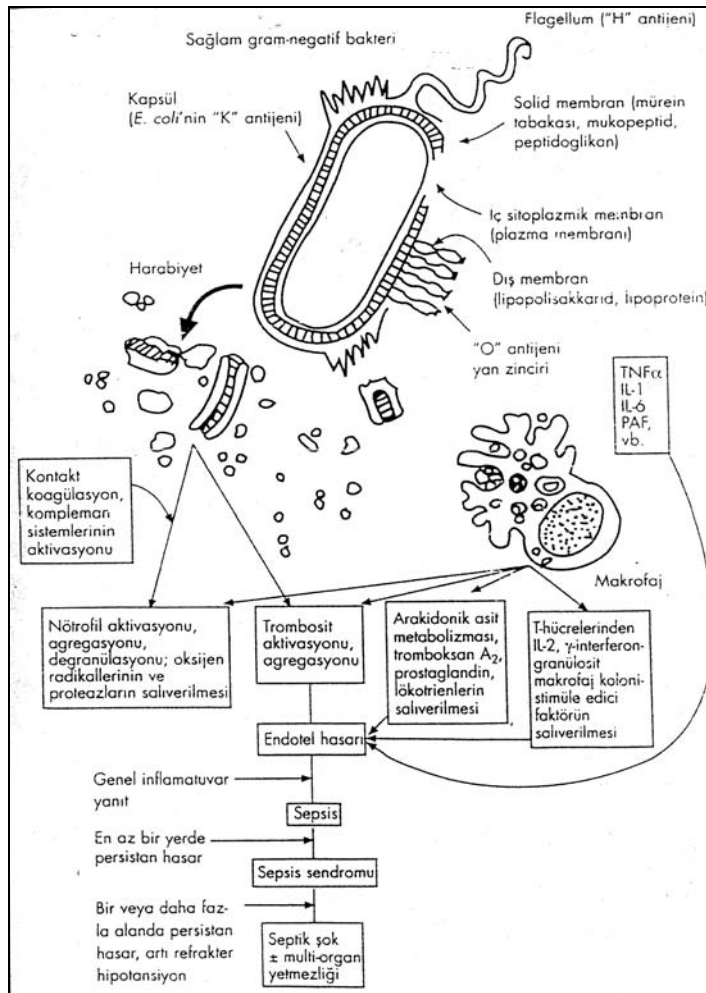
Ağır sepsis; organ fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon veya hipoperfüzyon bulguları ile birlikte sepsisin olması şeklinde tanımlanır. Hipoperfüzyon, laktik asidoz, oligüri ve mental durumdaki değişiklikleri içermektedir. Septik şok terimi ise; sepsis ile birlikte uygun sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun devam ettiği ve beraberinde hipoperfüzyon bozukluğu gösteren bulguların olduğu tablodur. Akut hastalık tablosu içerisinde bulunan bir hastada pıhtılaşma, dış müdahale olmaksızın sağlanamıyor ise hasta Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu tablosunda kabul edilir (1,22).

Patogenezi

Sepsis esas olarak sistemik inflamatuvar yanıttır. Bu yanıtın oluşmasında rol oynayan çeşitli endojen moleküllerin etkileri ve birbirleriyle etkileşimleri sonucu ortaya çıkan karmaşık hastalık tablosu her olguda aynı olmayabilir. Gelişen olaylar dizisi pozitif bir feedback etkiyle devam eder ve hastanın hızla kötüleşmesine yol açar. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, sepsiste oluşan patolojik olayların birçoğunun anlaşılmasını mümkün kılmıştır. En çok çalışma, gram-negatif bakterilere bağlı sepsis üzerinde yapılmıştır. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarını içte peptidoglikan tabakası, dışta lipopolisakkaridler, protein ve fosfolipidler oluşturur. Lipopolisakkarid yapısında olan “endotoksin” molekülü hücre duvarında kaldığı sürece biyolojik olarak inaktiftir. Ancak hızlı hücre büyümesi veya hücre yıkımı sırasında salıverilince bir dizi olayları başlatır. Endotoksin sepsisteki olaylar dizisini başlatan anahtar moleküldür. Bu lipopolisakkarid deney hayvanlarına verildiğinde

intertisyel pnömonitis, erişkin solunum zorluğu sendromu, akut tübüler nekroz, koagülopati ve hipoglisemi gibi letal etkiler izlenmiştir (23,24).

Lipopolisakkaridin monosit ve makrofajlardaki reseptörlere bağlanmakla birlikte doğrudan doğruya etkili olmadığına ilişkin kanıtlar vardır. G3H/HeJ farelerinin genetik olarak lipopolisakkaridin etkilerine dirençli olduğu bilinmektedir. Michalek ve ark (25) 1980 yılında gerçekleştirdikleri araştırmada bu farelere endotoksine duyarlı C3H/HeN farelerinden kemik iliği transplantasyonu yapmış ve lipopolisakkaridlerin letal etkilerine duyarlı hale geldiğini göstermiştir. Bu gözlemden çıkan en önemli sonuç, endotoksinin tek başına nispeten daha zararsız olduğu ve etkisini gösterebilmesi için çeşitli endojen sitokinlerin gerekliliğidir (26) (Şekil 1).



Şekil 1. Gram negatif bakterilerle gelişen sepsis kaskadı (26)

Fizyopatoloji

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımda monomoleküler fagositler, endotel hücreleri

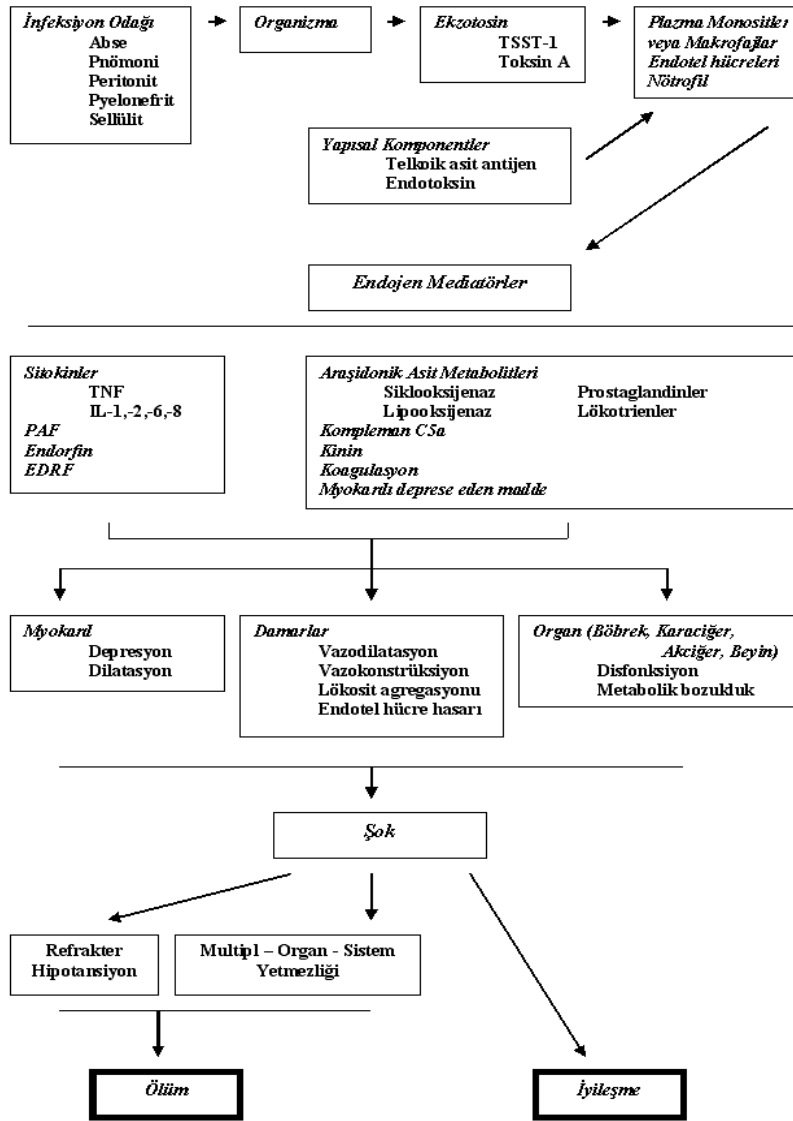
ve diğ er hücrelerden birçok güçlü mediatörlerin salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri; Tümör Nekroz Faktör-a (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve trombosit aktebite eden faktör (PAF)dır (27). Tümör Nekroz Faktör- α , IL-1 ve PAF salınımından sonra, araş idonik asit lökotrienlere, tromboksan A2 (TXA2) ve prostaglandin E2 (PGE2) ve Prostaglandin I2 (PGEI2)'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive eder. Gama interferon, IL-2, IL-4 ve gronülosit-monosit koloni stimüle eden faktör oluş ur. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemide aktive olur (27).

Sepsiste rol alan hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerinde etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler ve TXA2 endotel permeabilitesini artırır. Ayrıca kopleman kaskadının aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirek yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler açığ a çıkar. Bunlar endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, mikrotrombüslerin oluş umunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluş unca orada organ yetmezliğı geliş ir. Eğer birçok yerde endotel hasarı oluş ur ise, bu multi organ yetmezliğı ile sonuçlanır. Hasar kontrol edilemez ise metabolik tüketim geliş ir ve hasta ölür. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliğı, akciğ er, böbrek, karaciğ er ve kalp yetmezliğıdir (27).

Sepsiste damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluş umunu başlatır. Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğ er endojen mediatörler kontakt ve koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII) plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagulasyonu başlatır. Fibrinojen fibrine dönüşür, bunu pıhtılaş ma izler. Fibrinolitik aktivite artar. Genellikle ş ok ile beraber kontrol edilemeyen koagulasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve pıhtılaş ma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan yaygın damar iç i pıhtılaş ma (YDP) tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. YDP, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli hastalarda ölüm YDP olanlarda %77, YDP olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir. Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik ş oktur. Septik ş ok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilir. Değ iş ik klinik ç alış malarda, gram negatif sepsis, *Streptococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis* ve *Streptococcus pneumoniae* sepsislerinde ş ok görülmektedir. Sepsiste açığ a çıkan mediatörlerin birçoğ u PGI2, TXA2, histamin gibi

vazoregülatördürler. Son yıllarda, sepsiste güçlü vazoregülatuvar rol oynayan iki yeni mediatör tanımlanmıştır. Endotelden salınan gevşetici faktör, düz kası gevşetir, Endothelin-1 ise kuvvetli vasokonstrüktördür (27).

Septik şokun patogenezi Şekil 2’de şematik olarak görülmektedir. Sepsiste gelişen fizyopatolojik olaylar sonucu vazo aktif mediatörler salınır. Bunların etkisi ile sistemik damar direnci azalır. Bu da dokulara giren kan akımının azalmasına neden olur.



Şekil 2. Septik şokun patogenezinin şematik açıklaması (27)

Sepsiste Klinik Belirti ve Bulgular

Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu’na yol açan etken ister gram-negatif, isterse gram-pozitif olsun semptom ve bulgular benzerdir. Mortalitesi yüksek olan bu

durumun erkenden tanımlanarak, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir. Erken tanı için hastanın yüksek sepsis riski taşıyıp taşımadığına dikkat edilmelidir. SIRS'na sistemik bakteriyel bir enfeksiyonun neden olduğunu düşündüren belirti ve bulgular ve komplikasyonlar olarak iki gruba ayırabiliriz (26).

1- Primer belirti ve bulgular:

- a- Ateş,
- b- Titreme,
- c- Hiperventilasyon,
- d- Hipotermi,
- e- Cilt lezyonları,
- f- Mental durumda akut değişiklik.

Bunlar yalnızca bakteriyel enfeksiyonlara özgü değildir. Ancak bu bulgularla karşılaşınca hastanın sepsis yönünden değerlendirilmesi ve kültürlerinin alınması gerekir.

2- Komplikasyonlar:

- a- Hipertansiyon,
- b- Kanama,
- c- Lökopeni,
- d- Trombositopeni,
- e- Organ yetmezliği;
 - Akciğer (siyanoz, asidoz)
 - Böbrek (oligüri, asidoz)
 - Karaciğer (sarılık)
 - Kalp (konjestif kalp yetmezliği)

Primer bulgular ve komplikasyonlar arasında kesin bir sınır yoktur. Hipotansiyon, kanama, hipoksi, asidoz, sarılık gibi komplikasyonlar bizi tanıya götüren ilk bulgular olabilir. Öte yandan, hiperventilasyon, vücut ısısındaki değişikliklerden de önce ortaya çıkabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların izlemi sonucunda mental durumda değişiklik ve hiperventilasyonun ilk klinik bulgular olduğu anlaşılmıştır. Sepsiste en erken ortaya çıkan metabolik değişiklik ise respiratuar alkalozdur. Bakteriyel, viral, fungal ve hatta parazitik septik tablolarda cilt bulguları ortaya çıkabilir. Gram-pozitif mikroorganizmalar, selülitin yanısıra eritrojenik toksinlere bağlı yaygın bir eritrodermiye yol açabilirler. Ayrıca gram-negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde de cilt lezyonları gelişebilir. *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisi için patognomonik cilt lezyonu ektima gangrenozumdur. Bu lezyonlar yuvarlak veya oval, 1-5 cm çapında, vezikül şeklinde başlayan ancak kısa sürede

nekrotik ülsere dönüşen bir alanı çevreleyen bir deriden bir kabarık halka yada eritemden oluşur. *Pseudomonas* bakteriyemilerin %5-25'inde görülür. Basillerin doğrudan doğruya vasküler invazyonuyla gelişir. *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* septisemilerinde de cilt lezyonu gelişir (26).

SİTOKİNLER

Tümör Nekroz Faktörü (TNF)

Tümör Nekroz Faktörün septik şok veya endotoksisemide esas rol oynayan mediatör olduğuna ilişkin görüşler, deney hayvanlarında ve insanlarda gerçekleştirilen bir dizi araştırmaların sonuçlarına dayanmaktadır (28).

- a- Sağlıklı bireylere endotoksin enjeksiyonundan sonra 60-90 dk. içinde TNF düzeylerinde artış saptanır (29).
- b- Lipopolisakkaridin letal etkisine duyarlılığını arttıran *Bassilius carnetin guerine*, *Corynebacterium parvum* ve *Mycobacterium lepramurium* gibi fakültatif intrasellüler organizmalar TNF biyosentezini de artırır (30).
- c- TNF toksik bir moleküldür. TNF'nin etkileri endotoksik şokta gelişen doku yıkımı ve metabolik bozukluklukları taklit eder (31).
- d- İnsanlarda septik şokta dolaşımdaki TNF konsantrasyonu yüksektir ve TNF düzeyiyle yaşam oranı arasında ters bir ilişki vardır (32).
- e- Anti-TNF antikoları ve TNF inhibitörlerinin lipopolisakkaridin letal etkisine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ancak pasif bağışıklama lipopolisakkarid verilmesinden önce uygulandığı zaman, yani TNF'nin arttığı dönemde etkilidir (33).

Endotoksisemide TNF'nin hangi dokularda yapıldığının belirlenmesi güçtür. TNF sentezi büyük oranda translasyonel düzeyde kontrol edilir. Bu nedenle sağlıklı bireylerin dokularında TNF mRNA'sının gösterilmesi, bu dokularda TNF yapımı anlamına gelmemektedir. TNF esas olarak makrofajlarda sentezlendikten sonra büyük bir kısmı dolaşıma bile geçmeden hızla reseptörlerle etkileşime girerek tüketilmektedir. Glukokortikoidlerin deney hayvanlarında lipopolisakkaridin letal etkisine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Ancak lipopolisakkaridden sonra verilirse hiçbir etkisi olmaz. Bu da klinik kullanımdaki başarısızlığın temel nedenidir. Glukokortikoidler TNF geninin hem transkripsiyonunu hem de TNF mRNA'sının translasyonunu bloke eder. Ama hücre bir kez aktive olduktan sonra bunu durdurması mümkün değildir. TNF biyosentezini engelleyen bir

diğer grup, bileşik fosfodiesteraz inhibitörleri ve siklik adenozin 3'5'-monofosfat analoglarıdır. Bu bileşikler glukokortikoidlerden farklı olarak, sadece translasyon öncesinde etkilidir. Örneğin pentoksifilin TNF geninin ekspresyonunu transkripsiyon düzeyinde azaltır (34,35).

İnterlökinler (IL)

İn vivo ve in vitro bulgular, IL-1'in sepsis sendromunda ko-mediatör olarak önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. IL-1 deney hayvanlarında veya insanlarda TNF ile aynı etkileri gösterir (36).

Hayvanlarda IL-1 verilmesi, ateş, iştahsızlık, nötrofili veya nötropeni (doza bağlı olarak) koloni stimüle edici faktörler ve IL-6 serum düzeylerinde artış, hepatik akut faz proteinlerinde artış, kapiller sızıntı, hepatik P-450 oksidaz aktivitesinde düşme (birçok ilacın metabolizmasında azalma), adrenokortikotropik hormon salıverilmesinde azalma, tiroksin düzeylerinde düşme ve hipotansiyona neden olur. Bakteriyemi ve endotoksisemi modellerinde TNF konsantrasyonu 60.-90. dakikalarda tepe değerine ulaşır, bunu 180. dakikada IL-1'in tepe değeri izler (37).

Sepsisli hastalarda serumda IL-6 ve IL-8'in ölçülebilir düzeyde olması tanı, prognoz ve tedavi açısından değer taşıyabilmektedir. IL-6 hafif bir endojen pirojen olup tek başına toksik değildir. IL-8 ise esas olarak nötrofiller için kemotaktiktir (37,38).

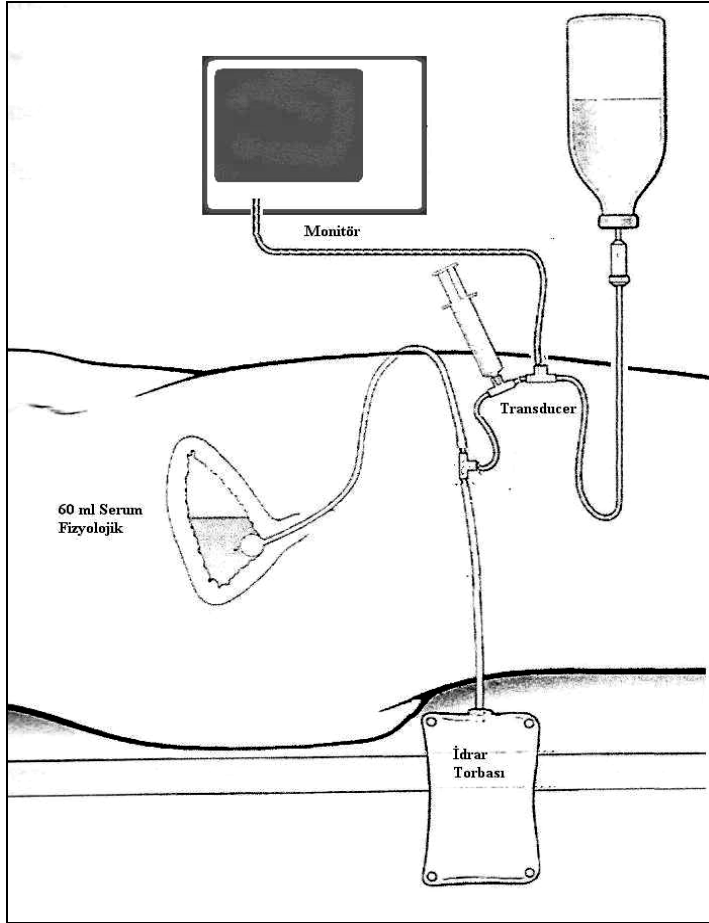
İNTRAABDOMİNAL BASINÇ

İntraabdominal basınç artışı kavramı ilk olarak Marey (1863) ve Burt (1870) adlı araştırmacıların intra abdominal basınç artışının solunum sistemi üzerine olan etkilerini tanımlamalarıyla ortaya konulmuştur. Thorington ve Smith (1923), Bradley (1947) asitli hastalarda intraabdominal basıncın arttığını ve böbrek fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilendiğini gözlemlemişler (39).

Peritonit, ileus, yaygın asit, karın içi kanama, büyük karın içi tümörler, laparoskopik cerrahi girişimler, periton diyaliz uygulamaları, abdominal ve pelvik travma nedenleri ile intraabdominal basınç artmaktadır (5,6).

İntraabdominal basıncın ölçülmesi için intraperitoneal kateterinde kullanıldığı çeşitli yöntemlerde kullanılmıştır. Bunlar arasında mesane basıncı ölçülmesi ilk kez Kron ve ark (39) tarafından tanımlanan ve daha sonra da Iberti ve ark (6) tarafından uygulanan ve en sık kullanılan yöntemdir. Mesane 100 mL'den daha az hacimlerde pasif bir depo olarak görev yapar ve kendi duvar kas yapısından herhangi bir katkıda bulunmadan doğrudan

intraabdominal basıncı yansıtır. Mesane basıncı ölçme tekniği oldukça basittir. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken önce foley idrar sondası konularak mesane boşaltılır. Ardından mesaneye steril şartlarda 50-100 mL izotonik sıvı verilir ve distal kısım klemplenir. Daha sonra idrar sondasının aspirasyon çıkışına 18-gauge iğne ile girilir. İğne üç yollu bir sisteme ve su manometresine bağlanır. Manometre steril sıvı ile doldurulur ve hasta tarafına açılır. Manometrenin “0” noktası hastanın symphysis pubis noktasına hizalanarak sıvı sütununun geldiği nokta cm olarak okunur. Böylece basınç cmH₂O biriminden mesane basıncı belirlenmiş olur. Bu işlem elektronik monitörler kullanılarak mmHg cinsinde yapılabilir. Bu sistem teknik olarak santral venöz basınç ölçümü için kullanılan sistemle aynıdır. Bu yöntem Şekil 3’de gösterilmiştir. Mesane basıncının normal değeri 0-7 cmH₂O olarak kabul edilmektedir (5).



Şekil 3. Mesane basıncı ölçme yöntemi (5)

STRESS HORMONLARI

Akut hastalık durumunda ilk metabolik yanıt vital organlara yeterli desteği sağlayabilmek amacıyla katabolizmanın azaltılmasıdır. Bu yanıt kısmen endokrin sistem

tarafından oluşturulur. Kritik hastalık ve cerrahi müdahalelerde hipotalamik-pituiter-adrenal aks'da aktivasyon olur. Bu durumlarda serum kortikotropin ve kortizol seviyeleri belirgin olarak artar. Adrenal bezden kortizol salınımı hipofizden salınan kortikotropin ile kontrol edilir. Hipofizde hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hem kortikotropin “releasing” hormon hemde kortikotropin kortizolün negatif “feedback” etkisi ile kontrol edilir. Adrenal bezden salınan kortizol kortikostreoid “binding” proteine bağlanır ve %10'dan az bir kısmı serbest olarak dokularda kortizol etkisini gösterir. Kortizolün damar tonusu, damar geçirgenliği, endotelial bütünlük ve total vücut sıvısının vasküler kompartmanındaki volümü üzerine direkt etkisi vardır (8,40).

C-REAKTİF PROTEİN

C-Reaktif Protein inflamasyon ve doku hasarı sonrası karaciğer tarafından salınan akut faz proteinidir. CRP, inflamasyon, infeksiyon sepsis varlığını ve şiddetini gösteren klinik bir belirleyici olarak kullanılabilir. Ayrıca bakteriyel ve viral infeksiyon ayırımı yapmaktada etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak özgüllüğü düşüktür, plazma düzeylerindeki artış 24 saati bulabilmektedir, lokal infeksiyonlarda da artış görülebilmekte ve bazen sepsis şiddetini belirlemede yetersiz kalabilmektedir. İnfeksiyon tablosu yatışsa bile günlerce düzeyi yüksek kalabilmektedir. İnfeksiyon dışı inflamatuvar olaylarda da yüksek kalabilmektedir (41).

İNTRAGASTRİK pH

Yoğun bakım hastalarının monitorizasyonunda sıklıkla vital bulguların ölçülmesi, idrar çıkışı, kardiyak performans indeksleri ve oksijen transportu, laktat gibi metabolik aktivitenin kimyasal göstergeleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler, bazı durumlarda yetersiz olabilmektedir. Örneğin: 1- Düşük kan volümü veya kardiyak indekse rağmen kan basıncı normal olabilir, 2- Kalp hızı çeşitli değişkenlerden etkilenebileceğinden resüsitasyonun yeterliliği ile ilgili olmayabilir (ağrı gibi), 3- İdrar çıkışı hastanın hormonal düzeylerinden etkilenebilir (örneğin hasta ADH ve aldesteron alıyorsa), 4- Santral basınç ölçümleri, kardiyak indeks, oksijen transport değerleri, arteriyel kan gazı ve serum laktat seviyeleri global perfüzyon gösterir ve her zaman lokalize periferik organ hipoperfüzyonunu tanımlamaz.

Halen iskemik organ yetmezliği ve mortalite açısından yüksek riskli hastaları daha önceden ve daha doğru tanımlayacak bir monitöre ihtiyaç vardır. Öyle bir monitör olmalı ki yetersiz perfüzyonun komplikasyonlarını önlemek için resüsitasyonda yol göstermeli ve müdahaleler hakkında daha iyi bilgi sağlamalıdır. Gastrik tonometre, batin perfüzyonu hakkında

bilgi veren minimal invaziv bir yöntem olup resüsitasyon kılavuzluğuna yardım eden nadir klinik organ spesifik monitörlerden biridir (42).

Barsak perfüzyonundaki düşüşlerle ilişkili splanknik kan akımındaki azalmalar, doku hipoksisi, anaerobik glikoliz ve doku asidozu ile sonuçlanır. Deney hayvanlarında gastrik pHi; splanknik perfüzyonun, lokal oksijen transportunun aerobik enerji tüketimini artık daha fazla devam ettiremeyeceği bir seviyenin altına indiğinde düşmektedir. Bu nedenle, splanknik perfüzyondaki selektif düşüşlerin sistemik oksijen transportundaki düşüşlerle beraber meydana gelmesi bilgisine dayanarak, sistemik doku oksijenasyonunun erken ve noninvaziv bir indeksi olarak gastrik pHi'yi göstermek mümkün olabilir. Bu değişimler intestinal ve gastrik mukozada hidrojen ve karbondioksitin doku konsantrasyonlarındaki artış olarak kendini gösterir. Lüминаl ve gastrik intramukozal PCO₂ arasında dengeli bir duruma ulaşınca kadar, PCO₂ serbestçe diffüze olur. Gastrik pHi ölçümleri, mide duvarının oksijenasyonu hakkında yararlı bilgiler verebilir, intramural asidoz, dokunun ihtiyacı olandan daha az oksijen aldığını gösterebilir (43) (Şekil 4).

Gastrik pHi'nin yeterli doku oksijenasyonu için en düşük değeri 7,32'dir. Gastrik pHi'nin düşük seviyeleri hayvanlarda düşük barsak perfüzyonu ile, insanlarda ise morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (44).

Klinik olarak tonometrenin kullanım alanlarını şöyle sıralayabiliriz:

1- Perioperatif ve postoperatif monitorizasyonda: Mukozal hipoperfüzyonun postoperatif komplikasyonlara etkisini ve elektif majör cerrahi olacak hastalarda tedavi etkinliğini ölçerken barsak mukoza hipoperfüzyonu, düşük pHi ve postoperatif komplikasyonlarda artış arasında ilişki gösterilmiştir. pHi <7,32 olan hastalarda yoğun bakımda kalış süresinde uzama, majör komplikasyon insidansında, mortalitede ve maliyette artış saptanmıştır.

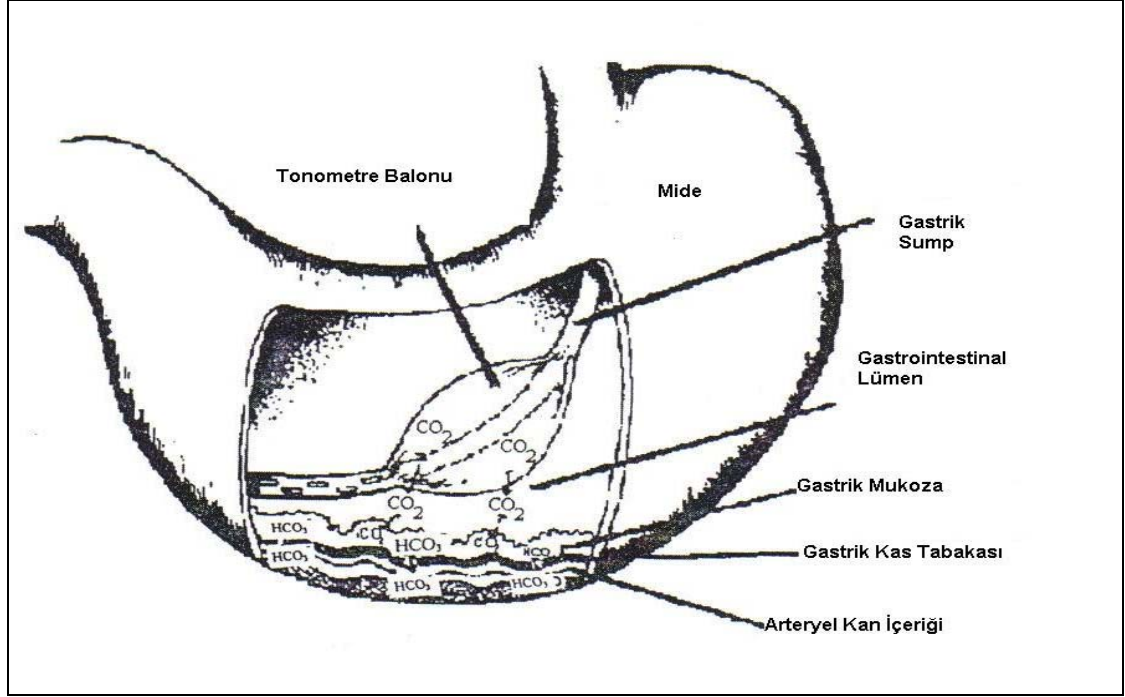
2- Major travmada monitorizasyon: Travma hastalarında düşük gastrik pHi ile majör komplikasyon, multipl organ yetmezliği arasında korelasyon saptanmıştır.

3- Gastrik ülserasyon ve splanknik iskemi: Stres ülserine bağlı kanamaları tahmin etmek için de kullanılmıştır. Düşük gastrik pHi olan hastalarda masif kanama bulunmuştur.

4- Mortalite tahmini: Düşük gastrik pHi ile yüksek hasta mortalitesi arasında ilişki saptanmıştır.

5- Mekanik ventilasyon: Gastrik pHi değerleri ile mekanik ventile edilen hastaların weaning başarısı arasında ilişki vardır.

6- Karaciğer transplantasyonu (45).



Şekil 4. Gastrik tonometrenin şematik diyagramı (43)

Tonometrenin gazlara yarı-geçirgen balonu serum fizyolojik ile doldurulur ve mide lümenine yerleştirilip serum fizyolojikteki PCO_2 ile çevreleyen mukozanın PCO_2 arasındaki denge sağlanır. Serum fizyolojikteki PCO_2 analiz edilmesi ile mukozal PCO_2 ölçülebilir. Tonometrenin balonu 2,5 mL serum fizyolojik ile doldurulur ve bir saat sonra çevre mukozası ile dengelenen serum fizyolojik aspire edilir; ilk 1mL atılır (tüpte ölü boşluk) ve kalan 1,5 mL'nin PCO_2 değeri kan gazı analizi ile hesaplanır. Eş zamanlı alınan kan gazı ile arteriyel HCO_3^- değeri hesaplanır. Belirlenen PCO_2 ve arteriyel HCO_3^- 'den Henderson Hasselbach denklemi ile pH_i hesaplanır (46) (Şekil 5).

$$pH_i = 6,1 + \log_{10} \frac{\text{Arteriyel bikarbonat konsantrasyonu}}{F^* \times \text{Tonometre Salın } PCO_2}$$

* F, aygıtın üreticisi tarafından sağlanan, zaman bağımlı bir faktördür (0,003).

Şekil 5. pH_i 'nin Henderson- Hasselbach denklemi ile hesaplanması (46)

ALFA₂ SELEKTİF ADRENERJİK AGONİSTLER

Alfa₂ reseptörler, başlıca presinaptik sinir terminalinde bulunurlar. Bu adrenoseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu da, kalsiyum iyonlarının nöron terminaline girişini azaltır (47). Alfa₂ reseptörlerin α_{2A} , α_{2B} ve α_{2C} olmak üzere 3 subtipi mevcuttur. α_{2A} subtipi anestezik ve sempatotolitik etkiden, α_{2B} subtipi kısa süreli hipertansif yanıtta sorumludur (48).

Alfa₂ agonistler, analjezi ve sedasyon oluşturan, anestezik gereksinimini düşüren, anestezi sonrası titremeyi azaltan ve hemodinamik stabilite oluşturan anestezik adjuvanlar gibi kullanılırlar. Periferel α reseptörler α_2 -agonistlerin kan basıncını düşürücü etkilerine katkıda bulunur (49).

Alfa₂ adrenoseptörlerin aktivasyonu ile vücutta insülin salınımı inhibisyonu, büyüme hormonu salınımında artma, stres durumlarında sempatoadrenal hiperaktivasyona sekonder olarak norepinefrin, epinefrin, adrenokortikotropik hormon, kortizol salınımında azalma, intestinal motilitede azalma ve sekresyonların inhibisyonu, yağ hücrelerinde lipoliz, trombosit agregasyonu, sinir uçlarında norepinefrin salınımında azalma gibi birçok fizyolojik yanıt oluşur. Santral vazomotor etkilerine bağlı hipotansiyona neden olurlar. Barorefleks duyarlılığında artma, sinaptik aralıktaki noradrenalin salınımının inhibisyonu ve vagomimetik etkilerine bağlı olarak bradikardi yaparlar (50-52).

DEKSMEDETOMİDİN (Precedeks®)

Deksmedetomidin, α_2 -reseptörlere afinitesi klonidin'den 8 kez daha yüksek, yeni, lipofilik, α -metilol derivesidir. Sedatif, analjezik ve sempatotolitik etkileri mevcuttur. Operasyon öncesinde kullanıldığında hipertansiyon, taşikardi gibi birçok kardiyovasküler yanıt görülebilir. Operasyon sırasında kullanıldığında İV ve volatil anestezik gereksinimini azaltır. Postoperatif olarak da analjezik ve sedatif gereksinimini azaltır. Sedatize hastalar verbal veya fiziksel stimülasyona kolayca yanıt verir. Ciddi solunum depresyonuna yol açmaz. Hızlı verilirse kan basıncını artırır, ancak tedavinin devamında hipotansiyon ve bradikardi görülür (47,53).

Deksmedetomidinin $\alpha_2:\alpha_1$ adrenoseptör selektivitesi 1600:1, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saat, distribüsyon yarı ömrü ise yaklaşık 5 dakikadır (48).

Deksmedetomidinin otonomik etkilerine nukleus traktus solitarius, rostral ve kaudal ventrolateral medulla, lokus coeruleus ve vagusun dorsal motor nukleusu aracılık eder. Bu kaudal beyin sapı merkezlerinin, α_2 -adrenoseptörler ile aktivasyonu sonucu kalpte direkt

vagal aktivasyon, sempatik preganglionik hücre cisimlerinde de inaktivasyon meydana gelir (54).

Deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif olan dekstroizomeridir. Bir imidazol bileşimidir. α_2 -adrenoseptörler, inhibitör pertussis toksin-sensitif G proteinleri üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi artırmaktadır. Transgenik farelerde yapılan çalışmalarda sedatif ve analjezik etkilerden α_{2A} subtipi sorumludur (55).

Deksmedetomidinle yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda, 24 saatlik sürekli infüzyonla (0,3-1,25 $\mu\text{g/L}$) solunum depresyonu görülmemiştir. Oksijen saturasyonu tüm hastalarda %90'ın üzerinde seyretmiştir. Ekstübasyon sonrasında da solunum sayısı plasebo grubundan farklı bulunmamıştır. Sağlıklı, genç olgularda yapılan bir başka çalışmada, ılımlı bir hiperkapni, hipoventilasyon ve oksijen tüketiminde erken dönemde görülen geçici bir artış saptanmıştır. Bu, α_2 agonistlerin santral sinir sistemine olan depresan etkilerinden kaynaklanmaktadır. 0,2-0,7 $\mu\text{g/kg/sa}$ dozda cerrahi sonrası yoğun bakımda ventile edilen hastalarda klinik olarak efektif sedasyon oluşturur ve anlamlı olarak analjezik gereksinimini azaltır. İnfüzyona başlamadan önce 1 $\mu\text{g/kg}$ bolus olarak 10 dk'da verilir. Yapılan faz III çalışmalar en sık görülen yan etkilerin hipotansiyon, bradikardi, ağız kuruluğu ve bulantı olduğunu göstermiştir (55).

Dyck ve ark (56), yaptıkları bir çalışmada, deksmedetomidinin 2 $\mu\text{g/kg}$ dozda intramusküler (i.m.) uygulama sonrası biyoyararlanımını %70-80 olarak belirlemişlerdir. Çalışmacılar, deksmedetomidinin pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 15 dk içinde ulaştığını, yine de i.m. absorpsiyon profilinin bifazik olduğunu ve değişkenlik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Deksmedetomidinin %94'ü albümin ve α_1 -glikoprotein gibi proteinlere bağlıdır. Büyük bölümü karaciğerde metil ve glikuronid konjugatlarına kadar elimine olduktan sonra, %95'i renal yolla atılır. Renal yetersizliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir. Hepatik yetersizlikte metabolizması etkilenir, doz azaltılması gerekebilir. İn vitro çalışmalarda sitokrom P-450 enzim sistemini inhibe ettiği gösterilmiştir (55). Khan ve ark (52) köpeklerde yaptıkları deneysel çalışmada, halotan ve isofluran anestezisi altında deksmedetomidinin global iskemi bulguları olmaksızın, serebral kan akımını azalttığını göstermişlerdir. Kafa içi basıncına çok az etkisi olduğu ve hayvanlarda oluşturulan beyin iskemisi modellerinde nöroprotektif etkisinin mevcut olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, deksmedetomidinin, göz içi basıncını da azalttığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak, deksmedetomidinin etkilerinin plazma konsantrasyonlarına bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında; hafıza, kardiyovasküler ve solunumsal fonksiyonların korunduğu ılımlı bir sedasyon ve analjezi oluşturur. Yüksek konsantrasyonlarında ise; kalp hızı ve kardiyak outputta ilerleyici bir düşme, bifazik kan basıncı ve vasküler rezistans, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, minimal solunum değişikliklerinin eşlik ettiği ileri bir sedasyon ve analjezi görülür (57).

PROPOFOL (%1 Propofol®)

Propofol, hafif anksiyolitik ve amnestik etkileri olan, kısa etki süreli, subanestezik dozlarda sedatif, hipnotik özellikte bir anestezi ajanıdır (58-62).

1970'li yılların başlarında, hipnotik özellikli fenol deriveleri üzerindeki yapılan çalışmalarda, 2-6-diisopropofol geliştirilmiştir (58). Kay ve Rolly tarafından yapılan ilk çalışmalarda anestezi induksiyon ajanı olarak tanımlanmıştır. (58,59,61).

Propofol anestezi induksiyonu ve sürdürülmesi kadar rejyonel anesteziye destek olarak kısa süreli ya da yoğun bakımda uzun süreli sedasyon amacıyla da kullanılmaktadır (58,59,61,62).

Fizikokimyasal Özellikleri

Propofol yüksek oranda lipofilik bir alkilfenoldür. Alkilfenoller oda ısısında yağ şeklindedir ve suda erimezler. Emülsiyon şeklinde günümüzde kullanılan formülasyonlarında %1 propofol emülsiyonu, %10 soya fasülyesi yağı, %25 gliserol, %1-2 saflaştırılmış yumurta fosfolipiti içerir. pH'sı 7 dir, süt beyazı görünümündedir. Hafifçe viskoz yapıdadır. Propofol solüsyonları %5 dekstroz ile sulandırılabilir (58,59,63,64).

Etki Mekanizması

Propofol hipnotik bir ajandır. Tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte etki mekanizmasının klor kanallarının aktivasyonu ile gama aminobütirik asit (GABA)'nın etkilerinin artması şeklinde olduğu düşünülmektedir (58,65).

Farmakokinetik

Son derece lipofilik olduğu için ilk etki süresi ve etkisinin sonlanması hızlıdır (60). İlk etki süresi 0,7-5 dk'dır. Dağılım hacmi büyüktür ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%97-99) (64). Farmakokinetik özellikleri iki ve üç kompartman modellerinin her ikisi ile de açıklanmıştır. Tek doz enjeksiyonu takiben kan propofol düzeyleri hem tekrar

dağılıma hem de eliminasyon nedeniyle hızla azalır. İki kompartman modellerinde başlangıç dağılım ömrü (alfa fazı) 2-8 dk'dır. Eliminasyon yarı ömrü (beta fazı) 1-3 sa.'tir. Üç kompartman modelinde, tekrar dağılım yarılanma ömrü 30-60 dakika, eliminasyon yarılanma ömrü ise 4-7 sa. olarak bildirilmiştir. Bu uzun yarılanma ömrü propofolün zayıf perfüzyonlu dokulardan kana yavaş tekrar geri dönüşünü göstermektedir. Uzun süreli infüzyonlarında birikim oluşabileceğinden dikkatli olunmalıdır (58,59,61,63).

Metabolizma ve Atılım

Propofol karaciğerde glukuronid ve sülfatla konjuge edilerek karaciğerde hızla metabolize edilir. Suda eriyen bu metabolitler böbreklerden atılır. %1'den azı idrarla ve %2'si feçesle değişmeden atılır. Metabolitleri aktif değildir. Klirensi, hepatik kan akımını aştığı için propofolün ekstrahepatik metabolizmasının olduğu düşünülmektedir (58,63). Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, önceden var olan hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlar, daha yüksek dağılım hacmine ve yüksek klirens hızına sahiptir, ancak eliminasyon yarı ömrü kadın ve erkeklerde benzerdir. Propofol kinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (58,59).

Sistemler Üzerine Etkileri

Santral sinir sistemine etkileri: Propofol SSS'ni doza bağımlı olarak baskılar. Düşük dozlarda sedasyon ve amnezi oluştururken, doz yükseldikçe hipnoz gelişir. 2-2,5 mg/kg dozunda 5-10 dk'da hipnoz oluşturur (58,59,61).

Propofol, normal ya da intrakranyal basıncı yüksek hastalarda intrakranyal basıncı azaltır. Normal intrakranyal basınçlı hastalarda intrakranyal basıncı serebral perfüzyon basıncında hafif bir azalma ile birlikte %30 azaltır. İntrakranyal basıncı yüksek hastalarda intrakranyal basınçta %30-50 azalmayla birlikte serebral perfüzyon basıncını önemli miktarda düşürür. Ayrıca akut iskemik olayda serebral koruyucu etki sağlar (58,59,66).

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Propofol direkt olarak kardiyovasküler sistemi baskılar. En belirgin etkisi, anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncındaki azalmadır. 2,5 mg/kg indüksiyon dozunda sistolik arteriyel basınç %25-40 azalır. Ortalama arteriyel basınç ve diastolik arteriyel basınç da benzer şekilde düşer. Sistemik vasküler direnç %15-25 azalır. Kalp atım hızı indüksiyon dozunda genellikle belirgin olarak değişmez. Kardiyak output ve sistemik vasküler direnç anestezinin sürekli infüzyonla devamında da %10-20 azalır. Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal

oksijen tüketimini belirgin olarak azaltır. Bu oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasını sağlar (58,59,61).

Solunum sistemine etkileri: İndüksiyon dozunda verilişinden sonra geçici apne meydana gelir. Apne sıklığı ve süresi doza, veriliş hızına ve eşzamanlı kullanılan ilaçlara bağlı görünmektedir. İndüksiyon dozunda propofolden sonra apne görülme sıklığı, %25-30'dur. 2,5 mg/kg indüksiyon dozundan sonra solunun hızı 2 dakika için belirgin olarak azalır. Propofol infüzyonunun sürdürülmesi (100 µg/kg/dak) tidal volümde %40 azalma, solunum hızında %20 artmayla sonuçlanır. CO₂'e solunumsal yanıt, infüzyon süresince azalır. Propofol ayrıca hipoksiye solunumsal yanıtı da baskılar. 1,5-2,5 mg/kg dozda PaCO₂ %13-22 azalır, pH azalır. İdame infüzyonunda (54 µg/kg/dak) PaCO₂ 39-52 mmHg'ya artar (58,59,61).

Diğer etkiler: Propofol nöromusküler blokajı arttırmaz. Tek doz enjeksiyonu ya da uzun süreli infüzyonu kortikosteroid sentezini etkilemez. İntraoküler basıncı azaltır. Düşük dozlarda belirgin antiemetik etkiye sahiptir (58,59).

Endikasyonları

Propofol anestezi indüksiyon ve idamesinde anestezi ajanı olarak ya da rejyonel anestezi uygulanan hastalarda sedasyon sağlamak amacıyla kullanılabilir (58). Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde gerektiğinde sedasyon sağlanmasında kullanılmaktadır. Sürekli infüzyonu kolaylıkla titre edilebilen bir sedasyon düzeyi sağlar ve kesildiğinde hızlı uyanma sağlar (58,59).

Kullanım Şekli ve Dozu

Genel anestezi indüksiyonu dozu, i.v. 1-2,5 mg/kg'dır. Premedike edilmemiş hastalarda 2,25-2,5 mg/kg verilir. İleri yaştaki hastalarda doz azaltılması önerilmektedir. Genel anestezi idamesinde 80-150 µg/kg/dakika azotprotoksit ve opioidlerle kombine edilerek verilir. Sedasyon için önerilen doz 10-50 µg/kg/dk'dır (58,59,64,67).

Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri

Pediyatrik ve gebe hastalarda tavsiye edilmemektedir. Propofol kullanımı ile anaflaksi rapor edilmiştir. Hipersensitivitenin yağ emulsiyonundan mı yoksa propofole mi bağlı olduğunu anlamak zordur. Daha önce propofol veya yumurta yada yumurta bileşenlerine alerjisi olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (64).

Enjeksiyon yerinde ağrı, myoklonus, apne, arteriel kan basıncında azalma ve trombofilebittir. Özellikle el üzerindeki küçük venler kullanıldığında ağrı sıktır (%5-6). Bu etki daha büyük venler kullanılarak enjeksiyon öncesi İV fentanil yapılarak ya da propofol solusyonuna lidokain eklenerek önlenabilir. İndüksiyonda sık görülen yan etkilerden biri sistemik kan basıncında azalmadır. Propofolün yavaş verilmesi, hastanın hidrasyonunun yeterli olması ile önlenabilir. Propofol indüksiyonunda bulantı ve kusma sıklığı azdır (%2-5). Myoklonik hareketler ve kas seyirmesi görülebilir. Distonik ve nöbet benzeri bu hareketler yoğun bakımda kullanıldığında problem oluşturmaz. Yoğun bakımda uzun süreli kullanımında; hiperlipidemi oluşturma riskine dikkat edilmelidir (58,63).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Trakya Üniversitesi Etik Kurul'un onayı alınarak klinik prospektif olarak çalışmaya başlandı (Ek I,II). Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yatan ileus nedeniyle opere olan intraabdominal basıncı yüksek ve ağır sepsis gelişmiş hastalar üzerinde gerçekleştirildi. YBÜ yatırılan olgularda bakteri odağı tespit edildikten sonra "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee" (1) göre en az iki bulgunun bulunması sepsis olarak kabul edildi. Bu kriterler; vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$, kalp atım hızının >90 dk olması, solunum sayısının >20 dk olması veya paCO_2 'nin 32 mmHg altında olması, lökosit sayısının >12.000 mm^3 veya <4.000 mm^3 olması yada kan tablosunda %10'un üzerinde immatür nötrofil (bant formu) bulunmasıdır. Ek olarak hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$); oligüri (idrar akımı <0.5 mL/kg); laktik asidoz laktat konsantrasyonu >2 mmol/L); trombositopeni (trombosit miktarı $<100 \times 10^9$ trombosit/L) veya sedasyon yapılmadan bilinç durumunda değişiklik bulgularından en az birinin olması koşullarını taşıyan olgular çalışma kapsamına alındı. Hastalığın şiddetini değerlendirmek için Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skorlaması kullanıldı (68).

Daha önce ürolojik girişim geçiren, nörojenik mesanesi olanlar, paraplejik hastalar, 24 saat veya daha kısa süre önce yerleştirilen nazogastrik tüpü olanlar, gastrointestinal sistem kanaması olanlar, üst gastrointestinal sistemden opere olan hastalar çalışma dışında tutuldular.

Hastaların ventilatör parametreleri, pozitif ekspirasyon sonu basınçları ve inspire edilen oksijen konsantrasyonları, antibiyotik tedavisine kültür sonucunda yapılan antibiyogram ile karar verildi.

Her iki cinsiyetten 19-82 yaşları arasında toplam 40 (25 erkek, 15 kadın) erişkin hasta

çalışmaya alındı. İleus nedeniyle opere olan hastalar yoğun bakım ünitesine indirildikten sonra, her biri 20 erişkin hastadan oluşan rastgele seçilmiş iki grup oluşturuldu. Birinci gruba (Grup D); İV olarak deksmedetomidin (Precedex® 200 µg/2mL, flakon, Abbott Laboratories, North Chicago, ABD) ile 10 dakika içinde 1 µg/kg'lık yükleme dozuyla başlandı ve 24 saat süreyle 0,2-2,5 µg/kg/sa İV dozunda infüzyon uygulandı. İkinci gruba (Grup P); İV olarak propofol (Propofol® %1 Fresenius 500 mg/mL, flakon, Fresenius Kabi, Avusturya GmbH) 1 mg/kg İV 15 dk verildikten sonra 24 saat süreyle 1-3 mg/kg/sa infüzyon şeklinde uygulandı. Hastanın sedasyon derecelendirmesi Ramsey Sedasyon Skalasına göre yapıldı ve skor 2 ve 2'nin altında tutuldu (69). Analjezi ihtiyacı geliştiğinde alfentanil 0,25-1 µg/kg/dk olarak infüzyon uygulandı.

Bütün hastalara subklavian ven yolu ile santral venöz katater (Braun, Certofix trio V 720 7Fx8") yerleştirildi ve radial arter kanülü takılarak invaziv (arteryel line kit: Abbott, Monitoring Kit Transpac® IV) ortalama arter basınçları (OAB) ölçüldü. Arteryel kan örnekleri alınarak pH, PO₂, PCO₂ (Medica Easy Blood Gas, Massachusetts, USA) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarı'nda değerlendirildi. Ortalama arter basıncı OAB, kalp atım hızı (KAH) nazofaringeal vücut ısısı monitorize edildi (Mindray 7200). Bütün ölçümler bazal tedaviye başlamadan önce ve infüzyonun bitiminden hemen sonra, 24 saat ve 48 saat sonra yapıldı. Hemotokrit, lökosit, trombosit, üre, kreatinin, Aspartat aminotransferaz (SGOT), sodyum (Na) ve potasyum (K) değerleri infüzyon başlamadan önce, infüzyon bittikten 24 saat ve 48 saat sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarlarında değerlendirildi (Vitalab Flexor, Dieren, Netherlands).

İntraabdominal cerrahi patalojisi olan, ağır sepsis gelişmiş olgulara transüretal kateter takıldı. İntraabdominal basıncın ölçülmesi için mesane içi basınç ölçüm yöntemi kullanıldı. Mesane içi basıncının ölçülmesi amacıyla hasta sırtüstü düz olarak yatar pozisyonda iken transüretal bir kateter yardımıyla mesane boşaltıldı. Daha sonra transüretal kateterin ucuna üç yollu musluk bağlandı ve mesaneye 60 mL steril serum fizyolojik verildi. Üç yollu musluğun bir ucu transüretal katetere, diğer bir ucu idrar torbasına üçüncü ucu ise intraabdominal basıncı ölçen transdüsere (Abbott, Monitoring Kit Transpac® IV, Sligo, Ireland) bağlanarak monitorize edildi. Ölçüm yapılmadığı zamanlar üç yollu musluğun transducer yolu kapatıldı. Ölçümden önce, mesanede kalan idrar boşaltıldı. Daha sonra mesaneye 60 mL serum fizyolojik verilerek üç yollu musluğun idrar torbası musluğu kapatıldı. Böylece her ölçüm öncesi mesane içindeki sıvı hacminin standart olması sağlandı. Bundan sonra transducer yardımıyla intraabdominal basınç ölçüldü. Ölçüm sırasında simfizis

pubis sıfır noktası olarak kabul edildi. İntraabdominal basınçlar monitör kullanılarak mmHg cinsinden kaydedildi.

Eş zamanlarda hastaların intraabdominal basınç ve gastrik pH değerleri ölçüldü. Gastrik pH ölçümü için; Gastrik tonometrik kateter (TRIP NGS Catheter, Tonometrics, Worchester, MA) kullanıma hazır hale getirilerek nazal yoldan mideye yerleştirildi. Tonometrenin mide içinde bulunan balonu 2,5 mL serum fizyolojik ile dolduruldu. 60 dakikalık dengelenme süresinden sonra balondan çekilen ilk 1 mL sıvı boşaltıldı. Daha sonra geri kalan 1,5 mL sıvı anaerob şartlarda pCO₂ analizine gönderildi. Eş zamanda olarak arteryel kanda bakılan HCO₃ yardımıyla Henderson-Hasselbach denkleminde intragastrik pH'sı hesaplandı.

Hasta kan örnekleri antikoagülan ilave edilmemiş kuru tüpe alındıktan sonra, -20°C sıcaklıkta saklandı. Çalışmadan önce bütün örneklerin oda sıcaklığına (15-18 °C) gelmeleri beklenerek dikkatli bir şekilde çevrilerek karıştırıldı. Bütün serumlar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı gün incelendi. Sitokin düzeyleri katı-faz, iki yönlü ardışık kemilüminessan enzim immünometrik assay yöntemi ile ölçüldü (Immulate TNF- α , Immulate IL-1 ve Immulate IL-6 Diagnostic USA; BIODPC İstanbul, Türkiye). TNF- α için çalışma içi değişim katsayısı (intraassay coefficient variation) %2,6-3,6 ve çalışmalar arası değişim katsayısı (interassay coefficient variation) ise %4,0-6,55 değerleri arasındaydı. IL-1 için, çalışma içi (intraassay coefficient variation) %2,8-4,9 ve çalışmalar arası değişim (interassay coefficient variation) ise %4,8-9,1 değerleri arasındaydı. IL-6 için, çalışma içi değişim katsayısı (intraassay coefficient variation) %3,6-6,2 ve çalışmalar arası değişim katsayısı (interassay coefficient variation) ise %5,4-9,6 değerleri arasındaydı. Bu yöntem ile ölçülebilen en düşük TNF- α , IL-1 ve IL-6 değerleri sırasıyla 1,7 pg/mL, 1,5 pg/mL ve 5 pg/mL olarak, Trakya Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuvar'ında ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızdaki istatistiksel verilerin analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezindeki minitab paket programı (S0064 MİNİTAB release 13) (Lisans No: WCP 1331.00197) kullanılarak yapıldı. Deksmetomidin ve propofol grupları arasında fark olup olmadığı bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1’de görülmektedir. 40 hastanın 20 kişilik bölümü Deksmetomidin grubunu (Grup D), kalan 20 kişilik bölümünde Propofol grubunu (Grup P) oluşturdu.

APACHE II Grup D ve (18,25±3,90) Grup P (22,27±4,84)’de değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Deksmetomidin infüzyonu Grup D’deki tüm hastalar, propofol infüzyonunda Grup P’deki tüm hastalar tarafından tolere edildi, hiçbir grupta yan etki görülmedi.

Propofol grubundaki olgulara 2,5 (2,2-2,8) mg/sa alfentanil infüzyonu, dexmedetomidin grubuna ise 2,4 (2,1-2,6) mg/sa alfentanil infüzyonu yapıldı (p>0,05).

Ortalama dexmedetomidin infüzyonu 0,88 (0,55-1,1) µg/kg/sa bulunurken propofol infüzyonu 1,8 (0,9-2,2) µg/kg/sa olarak saptandı

Ramsey sedasyon skoru her iki grupta da benzer bulundu (p>0,05).

Tablo 1. Gruplara göre hastaların demografik verileri. A. Deksmetomidin grubu, B. Propofol grubu

A. Deksmetomidin

Protokol	APACHE II	Cinsiyet	Yaş
221413	24	K	70
143135	24	E	60
224976	20	E	60
224005	22	E	51
204574	20	E	68
222711	20	K	45
221764	22	K	68
173805	16	E	70
210635	18	E	76
213169	20	E	35
210469	18	E	76
206296	12	E	36
200016	20	E	78
196696	20	E	44
203015	20	K	50
204061	15	E	80
201556	11	E	21
203015	12	K	50
20312	13	K	19
206675	18	E	20

B. Propofol

Protokol	APACHE II	Cinsiyet	Yaş
25503	26	K	70
230201	26	E	69
204866	18	K	52
208685	24	E	70
8128	24	K	75
229880	20	E	70
163968	24	E	60
225061	24	E	66
200211	24	K	82
227371	24	E	40
227109	24	K	70
233227	20	E	80
137809	26	K	40
234152	26	E	82
232588	24	K	45
207130	26	E	63
232506	22	K	49
235745	26	E	50
216201	24	E	47
171315	20	K	55

PLAZMA SİTOKİN DÜZEYLERİ

TNF- α (pg/mL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 13,97 \pm 6,29 pg/mL, 11,72 \pm 6,02 pg/mL (p=0,285), infüzyondan 24 saat sonra 14,66 \pm 4,40 pg/mL, 21,21 \pm 11,37 pg/mL infüzyondan 48 saat sonra 21,25 \pm 15,85 pg/mL, 46,55 \pm 35,99 pg/mL değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup D’de infüzyonun 24. ve 48. saat sonraları Tümör Nekrozis Faktör- α değerleri, Grup P’ye göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,047, p=0,047, sırasıyla) (Tablo 2) .

Tablo 2. Gruplara göre Tümör Nekrozis Faktör- α değerleri. (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi (pg/mL)	24 saat sonra (pg/mL)	48 saat sonra (pg/mL)
Grup D (n=20)	13,97 \pm 6,29	14,66 \pm 4,40	21,25 \pm 15,85
Grup P (n=20)	11,72 \pm 6,02	21,21 \pm 11,37	46,55 \pm 35,99
P	0,285	0,047	0,047

IL-1 (pg/mL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 6,01±2,91 pg/mL, 5,95±2,38 pg/mL (p=0,770), infüzyondan 24 saat sonra 5,03±0,15 pg/mL, 6,23±2,09 pg/mL infüzyondan 48 saat sonra 5,01±0,37 pg/mL, 6,42±2,76 pg/mL değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup D’de infüzyonun 24. ve 48. saat sonraları İnterlökin-1 değerleri, Grup P’ye göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,030, p=0,041, sırasıyla) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara göre İnterlökin-1 değerleri (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi (pg/mL)	24 saat sonra (pg/mL)	48 saat sonra (pg/mL)
Grup D (n=20)	6,01 ± 2,91	5,03±0,15	5,01±0,37
Grup P (n=20)	5,95 ± 2,38	6,23±2,09	6,42±2,76
P	0,770	0,030	0,041

IL-6 (pg/mL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 460,1±427,3 pg/mL, 388,6±409,8 pg/mL (p=0,467), infüzyondan 24 saat sonra 253,1±308,6 pg/mL, 511,3± 374,8 pg/mL, infüzyondan 48 saat sonra 343,5±393,4 pg/mL, 503,7±306,4 pg/mL değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup D’de infüzyonun 24. ve 48. saat sonraları İnterlökin-6 değerleri, Grup P’ye göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,013, p=0,040, sırasıyla) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre İnterlökin-6 değerleri (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi (pg/mL)	24 saat sonra (pg/mL)	48 saat sonra (pg/mL)
Grup D (n=20)	46,1± 42,3	25,1 ± 30,6	343,5± 393,4
Grup P (n=20)	388,6 ± 409,8	511,3± 374,8	503,7±306,4
p	0,467	0,013	0,040

İNTRAABDOMİNAL BASINÇ

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 18,85±5,2 mmHg, 18,65±3,89 mmHg (p=0,236) , infüzyondan 24 saat sonra 12,35±5,84 mmHg, 18,1±2,84 mmHg, infüzyondan 48 saat sonra 13,9±6,15 mmHg, 18,7±3,46 mmHg değerleri saptandı. İstatistiksel olarak Grup

D’de infüzyonun 24. ve 48. saat sonraları intraabdominal basınç değerleri, Grup P’ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,000$, $p=0,016$, sırasıyla) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara göre intraabdominal basınç değerleri (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi (mmHg)	24 saat sonra (mmHg)	48 saat sonra (mmHg)
Grup D (n=20)	18,85±5,2	12,35±5,84	13,9±6,15
Grup P (n=20)	18,65±3,89	18,1±2,84	18,7±3,46
p	0,236	0,000	0,016

STRESS HORMONLARI

ACTH (pg/mL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 46,39±57,87 pg/mL, 49,88±59,10 pg/mL ($p=0,646$), infüzyondan 24 saat sonra 18,51±10,53 pg/mL, 41,47±54,78 pg/mL ($p=0,096$), infüzyondan 48 saat sonra 28,18±32,10 pg/mL, 37,76±83,78 pg/mL ($p=0,755$) değerleri saptandı, İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre ACTH değerleri (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi (pg/mL)	24 saat sonra (pg/mL)	48 saat sonra (pg/mL)
Grup D (n=20)	46,39±57,87	18,51±10,53	28,18±32,10
Grup P (n=20)	49,88±59,10	41,47±54,78	37,76±83,78
P	0,646	0,096	0,755

Kortizol (µg/mL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 44,13±18,02, 38,26±12,87 ($p=0,164$), infüzyondan 24 saat sonra 35,46±21,89, 31,58±12,15 ($p=0,559$), infüzyondan 48 saat sonra 28,83±28,02, 24,74±12,77 ($p=0,978$) değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre kortizol değerleri (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi (µg/mL)	24 saat sonra (µg/mL)	48 saat sonra (µg/mL)
Grup D (n=20)	44,13±18,02	35,46±21,89	28,83±28,02
Grup P (n=20)	38,26±12,87	31,58±12,15	24,74±12,77
p	0,164	0,559	0,978

C-REAKTİF PROTEİN

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 32,26±29,42, 24,67±24,91 (p=0,465) infüzyondan 24 saat sonra 27,17±22,01, 18,34±12,54 (p=0,194), infüzyondan 48 saat sonra 22,78±21,03, 16,94±19,34 (p=0,180) değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre C-reaktif protein değerleri. (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi	24 saat sonra	48 saat sonra
Grup D (n=20)	32,26±29,42	27,17±22,01	22,78±21,03
Grup P (n=20)	24,67±24,91	18,34±12,54	16,94±19,34
p	0,465	0,194	0,180

GASTRİK İNTRAMUKOZAL pH

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi 6,31±0,41, 6,47±0,37 (p=0,223), infüzyondan 24 saat sonra 6,53±0,36, 6,58±0,31 (p=0,534), infüzyondan 48 saat sonra 6,44±0,34, 6,53±0,44 (p=0,646) değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre gastrik intramukozal pH (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi	24 saat sonra	48 saat sonra
Grup D (n=20)	6,31±0,41	6,53±0,36	6,44±0,34
Grup P (n=20)	6,47±0,37	6,58±0,31	6,53±0,44
P	0,223	0,534	0,646

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Na (mmol/L)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi $133\pm 28,72$, $131,9\pm 23,06$, infüzyondan 24 saat sonra $139,3\pm 7,54$, $133,5\pm 27,8$, infüzyondan 48 saat sonra $139,9\pm 7,66$, $133,4\pm 27,94$ değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

K (mmol/L)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi $3,94\pm 0,92$, $3,82\pm 0,8$, infüzyondan 24 saat sonra $3,72\pm 0,56$, $3,65\pm 0,89$, infüzyondan 48 saat sonra $3,79\pm 0,86$, $3,67\pm 0,94$ değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p\geq 0,05$).

Ca (mmol/L)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi $7,87\pm 0,8$, $7,67\pm 1,63$, infüzyondan 24 saat sonra $7,90\pm 0,59$, $7,48\pm 1,59$, infüzyondan 48 saat sonra $7,86\pm 0,34$, $7,47\pm 1,61$ değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Cl (mmol/L)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi $109,6\pm 9,97$, $103,4\pm 20,91$, infüzyondan 24 saat sonra $109,4\pm 8,70$, $104,6\pm 21,64$, infüzyondan 48 saat sonra $107,6\pm 5,60$, $104,9\pm 22,33$ değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p\geq 0,05$).

SGOT (mg/dL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi $33,1\pm 14,76$, $32,3\pm 20,4$, infüzyondan 24 saat sonra $40,40\pm 23,51$, $29,30\pm 14,30$, infüzyondan 48 saat sonra $39,50\pm 28,72$, $31,11\pm 13,35$, değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Üre (mg/dL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi $45,45\pm 27,57$, $38,13\pm 20,49$, infüzyondan 24 saat sonra $46,10\pm 23,57$, $36,9\pm 21,11$, infüzyondan 48 saat sonra $34,65\pm 19,84$, $33,50\pm 20,05$

değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Kreatinin (mg/dL)

D ve P gruplarında sırası ile sedasyon öncesi $1,37\pm 0,55$, $1,11\pm 0,46$, infüzyondan 24 saat sonra $1,27\pm 0,40$, $0,99\pm 0,33$, infüzyondan 48 saat sonra $1,21\pm 0,57$, $1,03\pm 0,34$ değerleri saptandı. İstatistiksel olarak gruplar karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Gruplara göre biyokimyasal parametre değerleri (Ort+SD)

	Sedasyon öncesi		24 saat sonra		48 saat sonra	
	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)	Grup P (n=20)
Na (mmol/L)	133±28,72	131,9±23,06	139,3±7,54	133,5±27,8	139,9±7,66	133,4±27,94
K (mmol/L)	3,94±0,92	3,82±0,8	3,72±0,56	3,65±0,89	3,79±0,86	3,67±0,94
Ca (mmol/L)	7,87±0,8	7,67±1,63	7,90±0,59	7,48±1,59	7,86±0,34	7,47±1,61
Cl (mmol/L)	109,6±9,97	103,4±20,91	109,4±8,70	104,6±21,64	107,6±5,60	104,9± 22,33
SGOT (mg/dL)	33,1±14,76	32,3±20,4	40,40±23,51	29,30±14,30	39,50±28,72	31,11±13,35
Üre (mg/dL)	45,45±27,57	38,13±20,49	46,10±23,57	36,9±21,11	34,65±19,84	33,50± 20,05
Kreatinin (mg/dL)	1,37±0,55	1,11±0,46	1,27±0,40	0,99±0,33	1,21± 0,57	1,03±0,34

TARTIŞMA

Sepsis; kanıtlanmış bir infeksiyöz olayda gelişen SIRS olarak kabul edilmektedir. İnfeksiyonların SIRS'nun ana nedeni olduğu ve olayın makrofaj kaynaklı sitokinlerin hedef organ reseptörlerini uarması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,2).

Sepsis ve septik şoktaki yoğun bakım hastalarını sepsise yönelik organ spesifik yanıtta, ağrıdan ve anksiyeteden dolayı yüksek düzeyde strese sahiptirler. Bu hastalarda en önemli tedavi yeterli sedasyon ve analjezi sağlamaktır.

Ağır sepsis; organ fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon veya hipoperfüzyon bulguları ile birlikte sepsisin olması şeklinde tanımlanır. Hipoperfüzyon, laktik asidoz, oligüri ve mental durumdaki değişiklikleri içermektedir. Septik şok terimi ise; sepsis ile birlikte uygun sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun devam ettiği ve beraberinde hipoperfüzyon bozukluğu gösteren bulguların olduğu tablodur (1). Sepsis tablosu; bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitlerden kaynaklandığı gibi ağır travma veya pankreatit gibi non-infeksiyöz olaylarla da gelişebilmektedir. Sepsisin klinik evreleriyle ilgili tanımların açıklık kazanması ve yaygın bir şekilde benimsenmesi, hastada gelişen fizyopatolojik olaylar dizisinin daha iyi belirlenmesini, böylelikle tedavinin daha iyi planlanmasına imkan verecektir (18,21).

Postop organ yetmezliği ve sepsise götüren sistemik inflamatuvar yanıt tam olarak bilinmemekte beraber hala anlamlı mortalite riski taşımaktadır. Sepsis ve septik şok yoğun bakım ünitesindeki ölümlerin en büyük nedenidir. Sepsis komplikasyonları çeşitli pro ve antiinflamatuvar mediatör dengesizliğine dayalı konağın yanıtına bağlıdır. TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvarların üretimi sonucunda biyokimyasal ve hücrel değişimler direkt yada sekonder inflamatuvar yanıtlar yönetilerek indüklenir.

Deksmedetomidin ve propofol yoğun bakım hastalarında intravenöz sedasyon amacıyla kullanılırlar. Enfeksiyon, travma, kanser yada immun yetmezlik sendromu olan hastalarda özellikle uzun dönem kullanıldıklarında immunomodülatör etkileri daha öne çıkar.

Alfa₂ agonisti deksmedetomidin yeni sedatif ve analjezik ilaç olup ABD’de yeni kullanım ehliyeti almış ve yoğun bakım ünitelerinde cerrahi sonrası 24 saate kadar kullanımı kararlaştırılmıştır. Hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (70). Çeşitli araştırmacılar deksmedetomidinin ve alfa₂ agonistlerinin sitokinler üzerine etkisini araştırmışlardır (71,72). Daha da fazlası, alfa₂ adrenerjik reseptör agonistlerinin makrofajlar üzerinde lipopolisakkaritlerin indüklediği TNF- α üretimini modüle ettiğidir (73).

Taniguchi ve ark (71) yaptıkları laboratuvar çalışmasında; 57 erkek ratı 4 gruba ayırarak endotoksemik gruba i.v. *E. Coli* endotoksini enjekte ederek endotoksemi oluşturmuşlar, kontrol grubuna ise serum fizyolojik enjekte etmişler, deksmedetomidin grubuna i.v. 5 μ g/kg/sa deksmedetomidin infüzyonu, deksmedetomidin-endotoksin grubuna ise endotoksin enjeksiyonu hemen sonrasında i.v. 5 mg/kg/sa deksmedetomidin infüzyonuna başlamışlardır. 8 saat sonrasında TNF- α , IL-6 düzeylerini tüm gruplarda ölçmüşler ve ratların akciğerlerindeki hava boşlukları yada damar duvarlarındaki nötrofil infiltrasyonunu histopatolojik olarak incelemişlerdir. Tüm gruplarda endotoksin enjeksiyonu TNF- α ve IL-6 düzeylerini artırmış ancak deksmedetomidin-endotoksin grubunda endotoksemik grubuna göre bu düzeylerin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Akciğer piyeslerinin mikroskopik incelenmesinde de deksmedetomidin-endotoksin grubunda, diğer gruplara göre skoru daha düşük saptamışlardır. Sonuç olarak endotoksemide deksmedetomidin infüzyonu uygulamasının plazma sitokin düzeylerini azalttığını ve akciğerlerin içine nötrofil infiltrasyonuna engel olduğunu düşünmüşlerdir.

Venn ve ark (72) major cerrahi sonrası yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara sedasyon amacıyla deksmedetomidin ve propofol infüzyonu uygulamışlar ve bu infüzyonların kardiyovasküler sistem, endokrin, inflamatuvar cevap ve adrenokortikal fonksiyon üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Deksmedetomidin grubu (n=10) erişkin hastaya yoğunbakıma alındıktan sonra periferik veya santral venden 2,5 μ g/kg/sa 10 dk yükleme dozu takiben 0,2-2,5 μ g/kg/sa infüzyon, maksimum 24 saat uygulamışlardır. Propofol grubuna (n=10) ise bolus 1 mg/kg bolus, sonra 1-3 mg/kg/sa infüzyon olarak vermişlerdir. Sonuçta, her iki grupta başlangıçta benzer olan IL-6 düzeyi; deksmedetomidin alan hastalarda IL-6

konsantrasyonlarında sürekli düşüş görülmüş fakat gruplar arasında istatistiksel farklılık bulamamışlardır. Bunun nedenini de örnekleme sayısının az olmasına bağlamışlardır.

Propofol anestezi induksiyonu ve sürdürülmesi kadar rejyonel anesteziye destek olarak kısa süreli ya da yoğun bakımda uzun süreli sedasyon amacıyla da kullanılmaktadır (58,59,61,62).

Propofolun proinflatuar sitokinler üzerine kısıtlı yeri bulunmaktadır. Galley ve ark (74) propofolün izole insan polimorfonükleer lökositlerden IL-8 salınımını değiştirdiğini göstermişlerdir. Rossano ve ark (75) yaptıkları invitro çalışmada ise propofolün IL-1 üretimini arttırdığını ve insan monositlerinden TNF- α üretimini arttırdığını ortaya koymuşlardır.

Taniguchi ve ark (76) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada ratları randomize olarak 4 gruba ayırarak endotoksemik gruba (n=8) i.v. E. Coli endotoksini enjekte ederek endotoksemi oluşturmuşlar, kontrol grubuna (n=8) ise serum fizyolojik enjekte etmişler, propofol grubuna (n=8) i.v. 10 mg/kg bolus, 10 mg/kg/sa i.v. infüzyonu başlanmış, propofol-endotoksin grubuna (n=16) ise endotoksin enjeksiyonu hemen sonrasında i.v. 10 mg/kg bolus, 10 mg/kg/sa propofol infüzyonuna başlanmışlardır. 5 saat sonrasında TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerini tüm gruplarda ölçülmüş, ayrıca akciğerlerindeki hava boşlukları ya da damar duvarlarındaki nötrofil infiltrasyonunu histopatolojik olarak incelemişlerdir.

Tüm gruplarda endotoksin enjeksiyonu TNF- α , IL-6, IL-10 konsantrasyonunu artırmış, ancak propofol-endotoksin grubunda endotoksemik grubununa göre bu konsantrasyon daha düşük bulunmuşlardır. Akciğer piyeslerinin mikroskopik incelenmesinde de propofol-endotoksin grubunda, endotoksemik gruba göre skor daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, endotoksemide propofol infüzyonu uygulanmasının sitokin üretimi üzerinde, akciğerlerde nötrofil infiltrasyonu üzerinde inhibitör etkiye neden olduğunu saptamışlardır (76).

Corcoran ve ark (77) koroner arter by-pass operasyonu sırasında major klemp konduktan sonra artan IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin reperfüzyon aşamasında uygulanan propofol infüzyonundan sonra serum sitokin düzeylerini düşürdüğünü göstermişlerdir.

Sitokinler immun-modülatör yanıtta aktif rol oynar ancak fazla sayıda üretilmeleri pek çok fizyolojik yan etkiye neden olur. Hastalıkların önlenmesi için proinflatuar ve antiinflatuar sitokinler arasında denge olmalıdır. Sitokin inbalansı; travmalı, sepsisli, SIRS, çoklu organ yetmezliği gibi hastalıklarda serum konsantrasyonlarında gösterilmiştir.

Sedatiflerin modulator etkileri klinik olarak önemlidir. Erken pro-inflamatuvar yanıtı değiştirdiklerinde ya da ilişkili antiinflamatuvar yanıtı stimüle ettiklerinde bu önemlidir. Sedatifler uzun süreli kullanımlarıyla hastaların enfeksiyon ile mücadelesi etkilenir, nazokomiyal enfeksiyon riski artar, yara iyileşmesi gecikir. Diğer yandan sedatif kullanımı fazla miktarda sitokin üretimini azaltarak, sepsiste ileri derecede hasarı önler.

Bizde gerek sepsiste ve gerekse cerrahi travmayla yükselmiş olan TNF- α , IL-6 ve IL-1 düzeylerinde deksmedetomidin alan hastalarda, propofol infüzyonuna göre daha anlamlı düzeylerde düştüğünü bulduk.

Sepsiste devreye giren aşırı sistemik inflamasyon ve buna bağlı intraabdominal doku ve organlarda gelişen ödem, nispeten sabit hacme sahip olan karında basınç artmasına yol açar. Bunun sonucu doku perfüzyonunu bozulur, inflamasyon dahada artar ve bir kısır döngü ortaya çıkar. Aslında İAB arttıran periton arkası kanama, karın travması, karın içi tümörler, barsakların distansiyonu, sepsis vs. gibi primer sebeplerle sindirim sistemi perfüzyonunu bozar, venöz dönüşü bozarak kalp debisini düşürüp böbrek ve karaciğer perfüzyonunu bozar. Bütün bunlar sistemik inflamasyonun tetiklenmesine, kapiller kaçağa ve ödeme neden olacaktır. şok, SIRS ve sepsis resüsitasyonunda aşırı sıvı yüklenmesi, ödemi arttırarak karın içi basıncının daha da artmasına yol açacaktır (78). Böylece çoğul organ yetersizliğine kadar giden olaylar zinciri ortaya çıkar.

Bizim hastalarımızda intraabdominal patolojiden dolayı, yüksek olan İAB nedeniyle, opere edildiler.

Bu nedenle İAB artışının önlenmesi ve tedavisi sepsis resüsitasyonunda önemli bir yer tutar (78). Intraabdominal basıncı yüksek kompartman sendromu (AKS) gelişmiş hastalarda genelde kabul gören düşünce; 20-25 mmHg'nın üzerinde sebat eden karın içi basıncı olan hastalarda dekompresyon yapılmasıdır (79). Bu dekompresyon devamlı bakım şartlarında yapılabilir. Ancak dekompresyon yapılmadan önce hasta iyi resüsite edilmelidir. Viseral kan akımının artması hastayı hipovolemik şoka sokabilir. İyi resüsite edilmiş bir hastada erken dekompresyon diürezi sağlar. Ancak dekompresyon gecikirse hastada akut tübüler nekroz gelişebilir ve diyaliz gereksinimi ortaya çıkar.

Ağır sepsis ve septik şok tedavisinde “erken hedefe yönelik tedavi” önerilmekte ve sıvı replasmanı da başta gelmektedir (80). Sıklıkla da aşırı sıvı yüklenmesi ve buna bağlı ödemler görülür. Bu ödem sadece gözle görülenlerle sınırlı olmayıp, mezenter ve barsaklardaki ödemi ve intraabdominal hipertansiyonu hatırlatmalıdır. Eğer İAB monitorize edilerek İAB artışı erken dönemde teşhis edilirse, abdominal kompartman sendromu ve çoğul organ yetmezliği başlamadan önlenecektir. Sıvı tedavisi önerilenler doğrultusunda

uygulanmalı ve sınırlar aşılmamalıdır. Kolloidlerin (özellikle albumin) kullanılmasının İAB'yi düşürdüğü ileri sürülmektedir. Dolayısıyla sıvı tedavisinde kalp debisini optimal düzeye getirirken, İAB'de arttırmamak prensip olmalıdır.

Oda ve ark (81) İAB'si yüksek, yanıklı 36 hasta üzerinde çalışma yapmış. Birinci gruba (n=14) Hipertonik laktatlı salin, ikinci gruba (n=22) ringer laktat vererek resüste edilmiş. Ayrıca yüksek İAB'yi düşürmek için nazogastrik dekompresyon, sedasyon ve farmakolojik paralizi gerçekleştirilmiş. Sonuç olarak hipertonik laktat salin resüstasyonunun sekonder abdominal kompartman sendromu riskini azalttığını bulmuşlardır. Tedavide hipertonik salinin etkin olduğunu göstermişlerdir.

Ayrıntılı literatür taramamız neticesinde İAB yüksekliği, intraabdominal hipertansiyon ve abdominal kompartman sendromu tedavi yaklaşımında sedasyon ve sedatif ajanlarla ilgili bir çalışmaya rastlamadık.

Biz yaptığımız çalışmada deksmedetomidin infüzyonunun propofol infüzyonuna göre İAB'yi anlamlı derecede düşürdüğünü bulduk. Bunun sebebinin ise iyi bir sedasyon ve analjezik etki olduğunu düşünmekteyiz. Sepsisli ve intraabdominal cerrahi müdahale geçiren hastalarda İAB'nin düşmesi; serebral perfüzyonun düzelmesine, kardiyak fonksiyonun düzelmesine, solunum fonksiyonlarında iyileşmeye, böbrek perfüzyonunda düzelmeye, gastrointestinal sistemde iskemik mukoza bariyerinde düzelmeye, ekstremitelerde perfüzyonunda düzelmeye ve mikrosirkülasyonda iyileşmeye neden olur. Dolayısıyla çoklu organ yetmezliğini engelleyerek tedaviye katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Kritik hastalık ve cerrahi müdahalelerde hipotalamik-pituiter-adrenal aks'da aktivasyon olur. Bu durumlarda serum kortikotropin ve kortizol seviyeleri belirgin olarak artar. Adrenal fonksiyon inflamasyon ile yakın ilişki içerisindedir. Adrenal fonksiyonun inflamasyon durumunda artacağı düşünülürken, özellikle inflamatuvar mediatörlerin adrenal fonksiyon üzerine baskılayıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (8).

Venn ve ark (72) major cerrahi sonrası yoğun bakım ünitesinde yatan, postoperatif sedasyon gerektiren hastalarda deksmedetomidin ve propofol kullanımının kardiyovasküler sistem, endokrin, metabolik ve adrenokortikal fonksiyon üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Deksmetomidin grubu (n=10) erişkin hastaya yoğunbakıma alındıktan sonra periferik veya santral venden 2,5 µg/kg/sa 10 dk yükleme dozu takiben 0,2-2,5 µg/kg/sa infüzyonunu maksimum 24 sa uygulanmışlardır. Propofol grubuna (n=10) ise bolus 1 mg/kg bolus, sonra 1-3 mg/kg/sa infüzyon olarak vermişlerdir. Dexmedetomidin alan hastalarda kısa ACTH stimülasyon testi yapılmış ve kan örnekleri sentetik ACTH 250 mg i.v. verilmesinde 30 ve 60 dakika sonra toplanmış, kortizol ve ACTH düzeylerine bakmışlardır. Her bir hasta için

kortizol ve ACTH konsantrasyonları her iki hormon açısından normal ve uygun bir ilişki içinde bulunmuşlar ve çalışmalarında propofol ve deksmedetomidin infüzyonunun kritik durumdaki hastalarda adrenal steroidogenezi etkilemediği sonucuna varmışlardır.

El Baradie ve ark (82) kısa dönem mekanik ventilasyon gerektiren cerrahi yoğun bakım hastalarında yaptıkları çalışmada ise; propofol ve deksmedetomidinin endokrin cevaplarını değerlendirmişlerdir. Hastalar yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra deksmedetomidin grubuna (n=30) 2,5 µg/kg/sa 10 dk yükleme dozu takiben 0,2-0,5 µg/kg/sa idame dozundan infüzyon, maksimum 24 saat, propofol grubuna ise (n=30) ise 1 mg/kg bolus, 0,5-1 mg/kg/sa infüzyon olarak vermişlerdir. Tüm hastalardan operasyon sonunda, infüzyon başlamadan önce ve sedatif infüzyondan 24 saat sonra kortizol düzeyleri için kan alınmış sonucunda her iki grupta da bazal ve 24 saatlik serum kortizol düzeyi açısından farklılık bulamamışlardır.

Bizde çalışmamızda sedasyon öncesi, sedasyondanda 24 ve 48 saat sonra bazal ACTH ve kortizol düzeylerine karşılaştırdığımızda deksmedetomidin ve propofol grupları arasında anlamlı bir fark bulamadık. Terapötik konsantrasyonlarda deksmedetomidin, sitokrom p450 enzimini inhibe etmez. Kritik hastalarda yeni bir ilacın adrenokortikal fonksiyonu etkilemediğini göstermek zordur. Çünkü patoloji ve birçok tıbbi tedavi de olmak üzere çoğu şey steroidogenezi etkiler. Bizde çalışmamızda deksmedetomidin ve propofol infüzyonunun adrenal steroidogenezis üzerine etkisi olmadığını saptadık.

C-Reaktif Protein inflamasyon ve doku hasarı sonrası karaciğer tarafından salınan akut faz proteindir. CRP, inflamasyon, infeksiyon sepsis varlığını ve şiddetini gösteren klinik bir belirleyici olarak kullanılabilir. İnfeksiyon tablosu yatışsa bile günlerce düzeyi yüksek kalabilmektedir. İnfeksiyon dışı inflamatuvar olaylarda da yükselebilmektedir (41).

McLeod ve ark (83) yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda 50 saatlik propofol infüzyonu sonrasında izledikleri hastalarda C-reaktif protein değerinin değişmediğini gözlemlemişlerdir. Deksmetomidin sedasyonunun CRP üzerine etkinliğini araştıran literatüre rastlamadık.

Bizde C-reaktif protein değerleri bakımından çalışmamızda propofol ve deksmedetomidin uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık.

İntramukozal asidoz yoğun bakım hastalarında zayıf prognoz ve multiorgan yetmezliği, hatta sistemik asidoz ve hipotansiyon ile ilişkilidir. Deney hayvanlarında gastrik pH; splanknik perfüzyonun, lokal oksijen transportunun aerobik enerji tüketiminin, artık daha fazla devam ettiremeyeceği bir seviyenin altına indiğinde düşmektedir. Bu nedenle, splanknik perfüzyondaki selektif düşüşlerin sistemik oksijen transportundaki düşüşlerle beraber

meydana gelmesi bilgisine dayanarak, sistemik doku oksijenasyonunun erken ve noninvaziv bir indeksidir. Barsak perfüzyonundaki düşüşlerle ilişkili splanknik kan akımındaki azalmalar, doku hipoksisi, anaerobik glikoliz ve doku asidozu ile sonuçlanır.

Literatür taramamızda deksmedetomidin ve propofol infüzyonunun intragastrik pH üzerine etkinliğini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık.

Bizim çalışmamızda gastrik tonometri takılarak sedasyon öncesi, sedasyondan 24 saat sonra ve 48 saat sonra monitörize ettiğimiz gastrik pH gruplar arasında anlamlı fark olmadığını saptadık..

Sepsis ve septik şoktaki cerrahi müdahale geçirmiş yoğun bakım hastaları sepsise yönelik organ spesifik yanıtta, ağrıdan ve anksiyeteden; ayrıca cerrahi travmadan dolayı yüksek düzeyde strese sahiptirler. Bu hastalardaki en önemli tedavi yeterli sedasyon ve analjezi sağlamaktır. Sonuç olarak; intraabdominal cerrahi geçiren ağır sepsis gelişmiş, intraabdominal basıncı yüksek olgularda uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun, propofol infüzyonuna göre TNF- α , IL-1, IL-6 değerlerini ve intraabdominal basıncı düşürdüğünü saptadık ve deksmedetomidin infüzyonunun ağır sepsisli, intraabdominal basıncı yüksek olgularda tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde yatan, intraabdominal cerrahi geçirmiş intraabdominal basıncı yüksek sepsis gelişmiş olgularda; alfa₂ agonisti olan deksmedetomidin ve bir intravenöz anestezi ajanı olan propofol infüzyonunun sitokin düzeylerine (TNF- α , IL-1 ve IL-6), intraabdominal basınç, stres hormonları (ACTH, kortizol), CRP ve intragastrik pH üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Her iki grupta çalışmaya başlamadan önce, 24 saat sonra ve 48 saat sonra; TNF- α , IL-1, IL-6, CRP, ACTH, kortizol değerleri ve biyokimyasal parametreler çalışıldı. Eş zamanlarda hastaların intraabdominal basınç ve intramukozal pH değerleri ölçüldü.

1. Gruplar arası yaş, cinsiyet, APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. Plazma sitokinlerinden TNF- α düzeyi: Deksmetomidin grubunda TNF- α değerleri 24. saatte ve 48. saatlerde propofol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p=0,047, p=0,047) .
3. Plazma sitokinlerinden IL-1 düzeyi: Deksmetomidin grubunda IL-1 değerleri 24. saatte ve 48. saatlerde Propofol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p=0,030, p=0,041).
4. Plazma sitokinlerinden IL-6 düzeyi: Deksmetomidin grubunda IL-6 değerleri 24. saatte ve 48. saatlerde Propofol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p=0,013, p=0,040) .
5. İntraabdominal basınç değeri deksmedetomidin grubunda 24. saatte ve 48. saatlerde propofol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,016).

6. Stres hormonları (ACTH, Kortizol), CRP, intragastrik pH ve biyokimyasal parametreler (Na, K, Ca, Cl, Üre, Kreatinin ve SGOT) açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak; intraabdominal cerrahi geçiren ağır sepsis gelişmiş, intraabdominal basıncı yüksek olgularda uygulanan deksametomidin infüzyonu, propofol infüzyonuna göre TNF- α , IL-1, IL-6 değerlerini ve intraabdominal basıncı düşürmektedir. Sepsis ve septik şoktaki cerrahi müdahale geçirmiş yoğun bakım hastaları sepsise yönelik organ spesifik yanıtta, ağrıdan ve anksiyeteden; ayrıca cerrahi travmadan dolayı yüksek düzeyde strese sahiptirler. Bu hastalardaki en önemli tedavi yeterli sedasyon ve analjezi sağlamaktır.

ÖZET

Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde yatan, intraabdominal cerrahi geçiren, intraabdominal basıncı yüksek ağır sepsis gelişmiş olgularda; alfa₂ agonisti olan deksmedetomidin ve bir intravenöz anestezi ajanı olan propofol infüzyonunun İnterlökin-1, İnterlökin-6, Tümör Nekroz Faktör alfa, intraabdominal basınç, stress hormonları (ACTH, kortizol), C-Reaktif Protein ve intramukozal pH üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Herbiri 20 erişkin hastadan oluşan iki grup oluşturuldu. Grup D (n=20); deksmedetomidin ile 10 dakika içinde 1 mikrogram/kg'lık yükleme dozuyla başlanıp 24 saat süreyle 0,2-2,5 mikrogram/kg/saat dozundan i.v. infüzyon, Grup P (n=20) propofol 1 mg/kg 15 dakika verildikten sonra 24 saat 1-3 mg/kg/saat infüzyon Ramsey Sedasyon Skalasına göre skor 2 ve 2'nin altında tutulacak şekilde verildi. Analjezi ihtiyacı geliştiğinde alfentanil 0,25-1 mikrogram/kg/dak olarak infüzyon uygulandı.

Her iki grupta çalışmaya başlamadan önce, 24 saat sonra ve 48 saat sonra; TNF- α , IL-1, IL-6, CRP, ACTH, kortizol değerleri, biyokimyasal parametreler çalışıldı. Eş zamanlarda hastaların intraabdominal basınç ve intramukozal pH değerleri ölçüldü.

Grup D'de 2,4 (2,1-2,6) mg/sa Grup P'de ise 2,5 (2,2-2,8) mg/sa alfentanil infüzyonu yapıldı (p>0,05). Ortalama dexmedetomidin infüzyonu 0,88 (0,55-1,1) mikrogram/kg/sa bulunurken propofol infüzyonu 1,8 (0,9-2,2) mg/kg/sa olarak saptandı.

Plazma sitokin düzeyleri; TNF- α Grup D'de 24. saatte (14,66 \pm 4,40, 21,21 \pm 11,37 pg/mL, p=0,047) ve 48.saatlerde (21,25 \pm 15,85, 46,55 \pm 35,99 pg/mL, p=0,047) Grup P'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu. IL-1 değerleri Grup D'de 24. saatte (5,03 \pm 0,15, 6,23 \pm 2,09 pg/mL, p=0,030) ve 48.saatlerde (5,01 \pm 0,37, 6,42 \pm 2,76 pg/mL, p=0,041) Grup P'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu. IL-6 değerleri Grup D'de 24. saatte (253,1 \pm

308,6, 511,3± 374,8 pg/mL, p=0,013) ve 48.saatlerde (343,5±393,4, 503,7±306,4 pg/mL, p=0,040) Grup P'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu. İntraabdominal basınç değeri Grup D'de 24. saatte (12,35±5,84, 18,1±2,84 mmHg, p=0,000) ve 48.saatlerde (13,9±6,15, 18,7±3,46 mmHg, p=0,016) Grup P'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Deksmedetomidin ve propofol uygulanan gruplar arasında ACTH, kortizol, C-Reaktif Protein, İntramukozal pH ve Biyokimyasal parametre değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).

Sonuç olarak; intraabdominal cerrahi geçiren ağır sepsis gelişmiş, intraabdominal basıncı yüksek olgularda uygulanan deksmedetomidin infüzyonu, propofol infüzyonuna göre TNF- α , IL-1, IL-6 değerlerini ve intraabdominal basıncı düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: deksmedetomidin, propofol, ağır sepsis, sitokin düzeyleri, stres hormonları, c-reaktif protein, gastrik intramukozal pH, intraabdominal basınç, yoğun bakım ünitesi

**EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE AND PROPOFOL ON
INFLAMMATORY RESPONSES, STRESS RESPONSES, GASTRIC
INTRAMUCOSAL PH, INTRAABDOMINAL PRESSURE TO SEVERE
SEPSIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH HIGH
INTRAABDOMINAL PRESSURE**

SUMMARY

The purpose of our study was to evaluate the effects of intravenous infusion propofol and alfa2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine on serum cytokine levels; Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-alfa, and on intraabdominal pressure, stress hormones (ACTH, cortisol), CRP and gastric intramucosal pH patients outcome in severe sepsis after abdominal surgeries. 40 patients were included to the study. Either a loading dose of 1 microgram/kg dexmedetomidine i.v. over 10 mins. followed by a maintenance 0,2-2,5 microgram/kg/hr. infusion (n=20 Group D) or the loading dose infusion of propofol (n=20 Group P) 1 mg/kg over 15 mins followed by a maintenance 1-3 mg/kg/hr over 24 hr infusion while maintaining Ramsay Sedation Score 2 and under 2 in the need of analgesia, alfentanil infusion at a rate of 0,25-1 microgram/kg/hr was administered.

In both groups biochemical parameters, cytokin levels, TNF- α , IL-1, IL-6, CRP, ACTH, cortisol levels were recorded before the start of the study and at 24th and 48th hr.

Intraabdominal pressure and intramucosal pH were recorded for all patients at the same time points.

In Group D 2,4 mg/hr (2,1-2,6) and in Group P 2,5 mg/hr (2,2-2,8) alfentanil infusions were administered. ($p>0,05$) mean dexmedetomidine infusion was found 0,88 (0,55-1,1) microgram/kg/hr where propofol infusion was found 1,8 (0,9-2,2) mg/kg/hr.

Compared to Group P, TNF- α levels, plasma cytokin levels were found (14,66+4,40 and 21,21+11,37 pq/mL respectively, $p=0,047$) significantly lower at 24th and (21,25+15,85 and 46,55+35,99 pq/mL respectively, $p=0,047$) at 48th in Group D.

IL-1 levels in Group D compared to Group P were found significantly lower at 24th (5,03+0,15 and 6,23+2,09 pq/mL respectively, $p=0,030$) and at 48th hr (5,01+0,37 and 6,42+2,76 pq/mL respectively, $p=0,041$).

IL-6 levels in Group D compared to Group P were found significantly lower at 24th h (253,1+303,6 and 511,3+374,8 pq/mL respectively $p=0,013$) and at 48 th hr. (343,5+393,4 and 503,7+306,4 pq/mL respectively, $p=0,040$)

Intraabdominal pressure also was found significantly lower in group D compared to Group P at 24th hr. (12,35+5,84 and 18,1+2,84 mmHg respectively, $p=0,000$) and 48th hr (13,9+6,15 and 18,7+3,46 mmHg respectively $p=0,016$)

ACTH, cortisol, CRP, gastric intramucosal pH, and biochemical parameters didn't differ significantly between the groups ($p>0,05$).

In conclusion, we found that dexmedetomidine infusion decrease the TNF- α , IL-1, IL-6 levels and intraabdominal surgeries compared to propofol infusion.

Key Words: Dexmedetomidine, Propofol, severe sepsis, cytokine levels, stress hormones, C-reactive protein, gastric intramucosal pH, intraabdominal pressure, intensive care unit.

KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Delinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101(6):1644-55.
2. Exley AR, Cohen J, Buurman W, Owen R, Hanson G, Lumley J, et al. Monoclonal antibody to TNF in severe septic shock. Lancet 1990;335:1275-7.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). JAMA 1995;273:117-23.
4. Durum SK, Muege K. Cytokines linking the immune and inflammatory systems. In: Schwartz BD, ed. Clinical immunology principles and practice. Mosby.1995.
5. Tons C, Schachtrupp A, Rau M, Mumme T, Schumpelick V. Abdominal compartment syndrome: prevention and treatment. Chirurg 2000;71:918-26.
6. Iberti TJ, Kelly KM, Gentili DR, Hirsch S, Benjamin E. A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. Crit Care Med 1987;15:1140-2.
7. Konan A, Yorgancı K. İntroabdominal basınç artışı ve abdominal kompartman sendromu. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1(2):106-13.
8. Sungur M. Kritik hastalarda adrenal yetmezlik. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5(6):167-73.
9. Heard SO. Gastric tonometry the hemodynamic monitor of choice. Chest 2003;123:469-74.

10. Irwin RS, Rippe JM, Heard SO, Curley FJ. (Çeviri: B. Büyükkıdan). Yoğun bakımda girişimler ve teknikler. Eskişehir: Nobel Tıp Kitabevi; 2005:240-1.
11. Remi N, Chagnon J, Teboul J, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. Crit Care Med 2002;30:379-84.
12. Guitterez G, Palizas F, Daglio G, Pacin J, Jorge M, Wainsztein, et al. Gastric intramucosal ph as therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992;339:195-9.
13. Akalın HE, Ünal S, Korten V, Akova M: Bazı infeksiyon hastalıklarında ampirik antibiyotik tedavisi. Kanra G, Akalın HE (Editörler). İnfeksiyon Hastalıkları'nda. Ankara: Güneş Kitabevi; 1991, s.261-7.
14. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypoteis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-43.
15. Angus DC, Wax RS. Epidemiology o sepsis: An update. Crit Care Med 2001;29(7):109-16.
16. 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(16):1546-54.
17. Aygen B, Kayabaş Ü, Güven M, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nazokomiyal infeksiyonları surveyansı: Epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:122-30.
18. Niederman MS, Fein AM. Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome and nasocomical pneumonia: A common clinical sequence. Clin Chest Med 1990;11:633-56.
19. Başak M, Coşansel S, Çankır Z, Keskin O, Yazgan Y, Koçak N, ve ark.. Sepsis, septik şok ve tedavide son yaklaşımlar. Sendrom 1998;10:54-61.
20. Sands KB, Bates DW, Lancken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kalın KL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997;278(3):234-40.
21. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. Crit Care Med 1989;17:389-93.
22. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure. A plea for comprable definitions. ANN Intem Med 1991;114:332-3.

23. Young LS, Proctor RA, Beutler B, McCabe WR, Sheagren JN. University of California/Davis Interdepartmental Conference on Gram-Negative Septicemia. *Rev Infect Dis* 1991;13:666-87.
24. Lugtenberg B, Van Alphen A. Molecular architecture and function of the outer membrane of *Escheria coli* and other gram-negative bacteria. *Biochim Biophys Acta* 1983;737:51-115.
25. Michalek SM, Moore RN, McGhee JR, Rosenstreich DL, Mergenhagen SE. The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 1980;141:55-63.
26. Akova M, Hayran M, Kocagöz S, Uzun Ö, Ünal S: Sepsiste klinik belirti ve bulgular. Uzun Ö (Editör). *Sepsis ve sekelleri'nde*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999.s.1-15.
27. M Doğanay. Sepsis. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler) *İnfeksiyon hastalıkları*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 1996.s.473-86.
28. Dofferhoff AS, Bom VJ, de Vries-Hospers HG, van Ingen J, vd Meer J, Hazenberg BP, et al Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992;20:185-92.
29. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988;23:1481-6.
30. Beutler B. Endotoxin tumor necrosis factor and related mediators: New approaches to shock. *New Horizons* 1993;1(1):3-12.
31. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234:470-4.
32. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991;21:559-73.
33. Beutler B, Milsark IW, Cerami A. Passive immunization with cachectin/tumor necrosis factor (TNF) protects mice from the lethal effects of endotoxin. *Science* 1985;229:869-71.
34. Beutler B. Endotoxin tumor necrosis factor and related mediators: New approaches to shock. *New Horizons* 1993;1(1):3-12.

35. Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C, Cerami A. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: Mechanism of endotoxin resistance. *Science* 1986;232:977-80.
36. Adrie C, Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:364-75.
37. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990;161:79-84.
38. Harbarth S, Haleckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, Interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2001;164(3):396-402.
39. Günay K. Abdominal kompartman sendromu ve sekonder peritonitte cerrahi yaklaşım ve alternatif kapatma yöntemleri. Kalaycı G (Editör), Genel Cerrahi'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.s.245-57.
40. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*. 2002, 122(5):1784-96.
41. Reinhart K, Meisner M, Hartog C, Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Advances in Sepsis* 2001;1:42-51.
42. Heard SO. Gastric tonometry the hemodynamic monitor of choice. *Chest* 2003; 123:469-74.
43. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vetere L, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19:1037-40.
44. Tobie GYS, Hubens A, Neels H, Lauwers LD, Peeters R. Prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988;16:1222-4.
45. Cerni V, Cvachovec K. Gastric tonometry and intramucosal pH-theoretical principles and clinical application. *Physiol Res* 2000;49:289-97.
46. Froise R, Hedberg B, Becklund T, Lindahl O, Haggstrom M, Arnerlov C, et al. Validation of a novel method for continuous saline tonometry in a porcine model. *Physiol Meas* 2001;22:453-60.
47. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*. 3th ed. New York: Mc Graw Hill Co, 2002: 151-77,212-23,771-8,882-8.

48. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-9.
49. Farber NE, Samsó E, Staunton M, Schwabe D, Schmeling WT. Dexmedetomidine modulates cardiovascular responses to stimulation of central nervous system pressor sites. *Anesth Analg* 1999;88:617-24.
50. Kayaalp SO. Tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002: 497-520, 770-91,916-37.
51. Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Goodman LS, Gilman A (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1996. p.105-40.
52. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
53. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90:699-705.
54. Scmeling WT, Ganjoo P, Staunton M, Drexler C, Farber NE. Pretreatment with dexmedetomidine: Altered indices of anesthetic depth for halothane in the neuraxis of cats. *Anesth Analg* 1999;88:625-32.
55. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-8.
56. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:813-20.
57. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colincó MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
58. Reves GJ, Glass PS, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (Ed). *Anesthesia*. 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 1994.p.269-76.
59. Tezcan G. Yoğun Bakım Hastalarının Sedasyonunda Midazolam Ve Propofolün Hemodinamik, Solunum, Stres Parametreleri Ve EEG Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması (tez). İzmir: DEÜ Tıp Fak; 1999.
60. Hadbavny AM, Hoyt JW. Sedatives and analgesics in critical care. In: Grevnic A (Ed). *Textbook of critical care*. 4th ed. New York: W.B Saunders Company;2000.p.961-71.

61. Collins VJ. Intravenous anaesthesia: Nonbarbiturates-non-narcotics. In: Collins VJ (Ed). Principle of anaesthesiology. 3 th ed. Philedelphia: Lea and Febiger Co;1993.p.734-86.
62. Barr J, Donner A. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the ICU. *Crit Care Clin* 1995;11(4):827-47.
63. Ronan KP, Gallagher TJ, George B, Hamby B. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23(2):286-93.
64. Miranda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest* 1995;108(2):539-48.
65. Salonen MA, Maze M. Molecular mechanism of action for hypnotic and sedative agents. In: Feldman SA, Paton W, Scurr C. London: Hodder and Staughton Publishers; 1993.p.201-10.
66. Sneyd JR, Samra SK, Davidson B, Kishimoto T, Kadoya C, Domino EF. Electrophysiologic effects of propofol sedation. *Anesth Analg* 1994;79(6):1151-8.
67. Higgins TL, Yared JP, Estafanous FG, Coyle JP, Ko HK, Goodale DB. Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1994;22(9):1415-23.
68. Suistomaa M, Kari A, Ruokenen E, Takala J, Sampling rate causes bias in APACHE II and SAPS II scores. *Intensive Care Med* 2000;26:1773-8.
69. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled Sedation with alfaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-9.
70. Iida H, Iida M, Ohata H, Nagase K, Dohi S. Hypothermia attenuates the vasodilator effects of dexmedetomidine on pial vessels in rabbits in vivo. *Anesth Analg* 2004;98:477-82.
71. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2004;32:1322-6.
72. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001;86:650-6.

73. Maes M, Lin A, Kenis G, Egyed B, Bosmans E. The effects of noradrenaline and alpha-2 adrenoceptor agents on the production of monocytic products. *Psychiatry Res* 2000;96:245-53.
74. Galley EF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1998;86:1286-93.
75. Rossano F, Tufano R, Cipollaro de L'Ero G, Servillo G, Baroni A, Tufano MA. Anesthetic agents induce human mononuclear leucocytes to release cytokines. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:439-50.
76. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2000;28;1101-6.
77. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, O'Callaghan-Enright S, O'Donnell A, Heffron JA et al. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(5):592-604.
78. Marshal JC, Sweeney D. Microbial infection and the septic response in critical illness. *Arch Surg* 1990;125:7.
79. Ivatury RR, Diebel L, Porter JM, Simon RJ. Intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1997;77:783-800.
80. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
81. Oda J, Ueyama M, Yamashita K, Inoue T, Noborio M, Ode Y et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma* 2006;60:64-71.
82. Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16(3):153-8.
83. McLeod G, Dick L, Wallis C, Patterson A, Cox C, Colvin J. Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med* 1997;25:1976-81.

EKLER



EK I
T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 15

Karar Tarihi : 25.11.2004

2- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 25.11.2004 tarihinde “Yogun Bakım Ünitesinde İntraabdominal Basıncı Yüksek Sepsis gelişmiş hastalarda Deksedetomidin ve Propofol Sedasyonunun Sitokinler, Gastrik Ph İntraabdominal basınç ve Stres Hormonları üzerine etkisi” adlı TÜTFEK-2004/141 protokol no.lu Araş.Gör.Dr. Muhittin TAŞDOĞAN’ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya Ecz.İmran OĞUZ mazereti nedeniyle katılmadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Anesteziyoloji Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Doç.Dr.Dilek MEMİŞ olduğu; Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet TUĞÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N. BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Şemsi ALTANER
Üye
Patalog

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK
Biyokimya Uzmanı

Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı
Katılmadı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

EK II

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **Yoğun Bakım Ünitesinde İntraabdominal Basıncı Yüksek Sepsis Gelişmiş Hastalarda Deksmetomidin ve Propofol Sedasyonunun Sitokinler, Gastrik pH, İntraabdominal Basıncı ve Stress Hormonları Üzerine Etkisi**'dir.

Bu araştırmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hastanız yattığında hastanızda gelişecek stresi azaltmak amacıyla sedasyon uygulanacaktır. Sedasyon amacıyla uygulanan ilaçların stres yanıtları azalttığı gibi, hastanın genel durumunu daha da kötüleştiren sepsis geliştiğinde, sepsise neden olan bazı maddeleri de azaltabilir. Hastanız batından ameliyat olmuş olup, karın içi basıncı yüksektir, ve sepsis de geliştiği için oksijenizasyonun da bozukluk vardır. Araştırmamızda, sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların artmış karın içi basıncı, oksijenizasyon, stres hormonları, ve sepsise neden olan maddeler üzerine etki edip edemeyeceğini araştıracağız. Bu çalışmada hastanızın yer alması öngörülen süre 24 saat olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40 olmuştur.

Bu araştırma ile ilgili olarak uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada YBÜ'ye yatan hastanıza hastalığına uygun bir tedavi uygulamak, gelişecek stresi azaltmak, solunum cihazına uyumunu sağlayabilmek amacıyla sedasyon uygulamak zorundayız. Ayrıca hastanızın idrar çıkışını takip etmek için idrar sondası takacağız. Sedasyon uyguladığımız hastanıza bu idrar kateteri yardımıyla karın içi basıncını, midesine burundan yerleştirdiğimiz tüp aracılığıyla da mide oksijenizasyonunun değerlendireceğiz. Bu kullandığımız sedasyon ilaçlarının hipotansiyon yapma etkisi vardır. Hastanız, tarafımızdan bu parametreleri dikkatli bir şekilde takip edilip gerekirse ilacın verilmesi kesilecektir. Ancak sizin için beklenen yararlar, hastanızın doğru ve rahat bir şekilde sedasyonunun sağlanmasıdır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 235 94 29 no.lu telefondan Dr.Muhittin Taşdoğan'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: