

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA PROPOFOL,
DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAM
İNFÜZYONLARININ SEDASYON, OKSİDAN –
ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. M.KENAN EROL

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. ŞABAN YALÇIN

ŞANLIURFA
2011

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA PROPOFOL,
DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAM
İNFÜZYONLARININ SEDASYON, OKSİDAN –
ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. M.KENAN EROL

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. ŞABAN YALÇIN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK) tarafından 2008/723 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve her aşamasında yardımları ve desteğinden dolayı tez danışmanım Sn. Yard. Doç. Dr. Şaban YALÇIN'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Mustafa CENGİZ'e, Sn. Yard. Doç. Dr. Cengiz MORDENİZ'e, Sn. Yard. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL'a, Sn. Yard. Doç. Dr. Harun AYDOĞAN'a, teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında emeği ve katkısı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Nurten AKSOY'a teşekkür ederim. Tez numunelerimin hazırlanması ve depolanmasında emeği geçen yoğun bakım ekibine, Biyokimya laboratuvarı çalışanları Necla ÇELİK, Tevhide ARABACI'ya, Öğr. Gör. Hakim ÇELİK'e ve Biyolog kardeşim Abdullah TAŞKIN'a ve güler yüzlerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli biyokimya laboratuvarı çalışanlarına; araştırma görevliliğimin her aşamasında resmi yazışmalar ve daha bir çok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan, değerli personel şubesi çalışanlarından abimiz Murad ALKAN'a, Tevrat ZERAY'a ve Mehmet YÜKSEKYAYLA'ya şükranlarımı sunarım. Tüm yorgunluk, sıkıntı ve stresi beraber göğüslediğimiz, arkadaşlık ve dostluk çerçevesinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlığa başladığım ilk günden son güne kadar deneyimlerini bıkmadan sabırla aktaran tüm anestezi teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve hayatım boyunca fedakârlıkları, anlayışları ve sabırları için başta babam, annem olmak üzere, ailemin tüm fertleri, değerli eşim ve uzun nöbetlerimde şefkatimi ve ilgimi esirgemek zorunda kaldığım biricik kızıma ve oğluma da minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. M.Kenan EROL

OCAK 2011

ŞANLIURFA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YOĞUN BAKIM	3
2.2. MEKANİK VENTİLASYON	4
2.3. YOĞUN BAKIMDA SEDASYON	7
2.4. SERBEST RADİKALLER	23
2.5. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE	35
2.6. PROLİDAZ	35
2.7. TOTAL OKSİDAN SEVİYE	39
2.8. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ	39
3. MATERYAL METOD	40
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR

Ag	Gümüş
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
ARY	Akut respiratuar yetmezlik
ASV	Asiste ventilasyon
ATP	Adenozin tri fosfat
cGMP	Siklik guanozin mono fosfat
Co	Kobalt
CO	Kardiak out-put
Cu	Bakır
CVP	Santral venöz basınç
DEAE	Dietil aminetik selüloz
DNA	Deoksi ribonükleikasit
ETS	Elektron transport sistemi
ETZ	Elektron transport zinciri
Fe	Demir
GAG	Glikozaminoglikan
Gly-pro	Glisil-Prolin
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutation peroksidaz
GSH-Rd	Glutation redüktaz
HCl	Hidroklorik asit
Hg	Civa
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HNO₃	Nitrik asit
HO	Hidroksil radikali
HOCl	Hipoklorik asit
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	İnterlökin

kDa	Kilo Dalton
KMV	Kontrollü mekanik ventilasyon
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MIP	Maksimum inspiratuar basınç
MMP	Matriks metalloproteinaz
Mn	Mangan
MnCl2	Mangan klorür
Mrna	Haberci ribonükleik asit
MV	Mekanik Ventilasyon
NAD	Nikotinamid dinükleotid
NADH	Nikotinamid dehidrogenaz
Ni	Nikel
NO	Nitroz oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
N₂O₃	Dinitrojen trioksit
ONOOH	Oksidan peroksinitrit
OSI	Oksidatif stres indeksi
O₂	Dioksijen
O₂·	Süperoksit radikali
PaO₂	Parsiyel oksijen basıncı
PaCO₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
Pb	Kurşun
PCV	Basınç kontrollü ventilasyon
PEP	Pik ekspiratuar basınç
PEEP	Ekspiryum sonu pozitif basınç
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	Prosto glandin
PLGSH-Px	Fosfolipid hidroperoksid glutation peroksidaz
PML	Polimorfonükleer lökosit
PO₂	Oksijen basıncı
RNA	Ribonükleik asit
RO·	Alkoksil radikali
ROO·	Peroksil radikali
RNS	Reaktif nitrojen türevleri

ROS	Reaktif oksijen türevleri
RSO₂	Oksi-sülfür radikali
RS	Tiol radikali
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation
SOD	Süperoksit dismutaz
SVO- İ	Serebro vasküler olay-iskemi
SVO- K	Serebro vasküler olay- kanama
TAK	Total antioksidan kapasite
TAS	Total antioksidan seviye
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TMPI	Doku metallo proteinaz inhibitörü
TNF	Tümör nekrotizan faktör
Toc-OH	Tokoferol
TOS	Total oksidan seviye
VT	Tidal volüm
XDH	Ksantin dehidrogenaz
XOD	Ksantin oksidaz
Zn	Çinko

TABLO LİSTESİ

Tablo. 1. MV endikasyonu koyabilmek için kullanılan ölçümler.....	6
Tablo. 2. Ramsay Sedasyon Skalası.....	8
Tablo. 3. Farmakolojik Ajanlar.....	11
Tablo. 4. Gruplar arası demografik veriler.....	46
Tablo. 5. Gruplar arası Alanin amino transferaz değerleri.....	47
Tablo. 6. Gruplar arası Aspartat amino transferaz değerleri.....	47
Tablo.7. Midazolam grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri.....	50
Tablo.8. Propofol grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri.....	50
Tablo.9. Deksmetomidin grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1. Propofolün kimyasal yapısı.....	13
Şekil.2 Midazolamın Kimyasal Yapısı.....	16
Şekil.3. Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı.....	20
Şekil.4. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri.....	37

GRAFİK LİSTESİ

Grafik1. Kalp atım Hızı-Zaman Grafiği.....	48
Grafik 2. Ortalama Arteriyal Basınç- Zaman Grafiği.....	49
Grafik 3. Oksijen Satürasyon Değerleri-Zaman Grafiği.....	49
Grafik 4. Midazolam Grubu Hastaların Total Antioksidan Seviye Değerleri.....	52
Grafik 5. Propofol Grubu hastalarının Total Antioksidan Seviye Değerleri.....	52
Grafik 6. Deksmetomidin Grubu Hastaların Total Antioksidan değerleri.....	53
Grafik 7. Midazolam Grubu Hastaların Total Oksidan değerleri.....	53
Grafik 8. Propofol Grubu Hastaların Total Oksidan değerleri.....	54
Grafik 9. Deksmetomidin Grubu Hastaların Total Oksidan değerleri.....	54
Grafik 10. Midazolam Grubu Prolidaz değerleri.....	55
Grafik11. Propofol Grubu Prolidaz değerleri.....	55
Grafik 12. Deksmetomidin Grubu Prolidaz değerleri.....	56
Grafik 13. Midazolam Grubu Hastaların Oksidatif Stres İndeksi değerleri.....	56
Grafik 14. Propofol Grubu Hastaların Oksidatif Stres İndeksi değerleri.....	57
Grafik 15. Deksmetomidin Grubu Hastaların Oksidatif Stres İndeksi değerleri.....	57
Grafik 16. Gruplar arası Total Antioksidan Seviye bazal değerleri.....	58
Grafik 17. Gruplar arası Total Antioksidan Seviye 6.saat değerleri.....	58
Grafik 18. Gruplar arası Total Antioksidan Seviye 12.saat değerleri.....	59
Grafik 19. Gruplar arası Total Antioksidan Seviye 24.saat değerleri.....	59
Grafik 20. Gruplar arası Total Oksidan Seviye bazal değerleri.....	60
Grafik 21. Gruplar arası Total Oksidan Seviye 6.saat değerleri.....	60
Grafik 22. Gruplar arası Total Oksidan Seviye 12.saat değerleri.....	61

Grafik 23. Gruplar arası Total Oksidan Seviye 24.saat değerleri.....	61
Grafik 24. Gruplar arası Prolidaz bazal değerleri.....	62
Grafik 25. Gruplar arası Prolidaz 6.saat değerleri.....	62
Grafik 26. Gruplar arası Prolidaz 12.saat değerleri.....	63
Grafik 27. Gruplar arası Prolidaz 24.saat değerleri.....	63
Grafik 28. Gruplar arası Oksidatif Stres İndeksi bazal değerleri.....	64
Grafik 29. Gruplar arası Oksidatif Stres İndeksi 6.saat değerleri.....	64
Grafik 30. Gruplar arası Oksidatif Stres İndeksi 12.saat değerleri.....	65
Grafik 31. Gruplar arası Oksidatif Stres İndeksi 24.saat değerleri.....	65

ÖZET

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA PROPOFOL, DEKSMEDETOMİDİN, VE MIDAZOLAM İNFÜZYONLARININ SEDASYON, OKSİDAN – ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yoğun bakımda sedasyon ve analjezi, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik yönden belirgin faydalı etkilerine rağmen sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinin olması, klinisyenler açısından uygun ilaç ve doz tercihini zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada yoğun bakımda sık kullanılan sedasyon ajanlarından midazolam, propofol ve deksmedetomidinin sedasyon amacıyla 24 saatlik infüzyonlarının total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), ve prolidaz değerleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amaçlandı.

Çalışmaya yoğun bakımda yatmakta olan 75 erişkin hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular üç gruba randomize edildi. Grup I'e (n=25, midazolam): 0,02 mg/kg/saat midazolam, Grup II'ye (n = 25, propofol): 1mg/kg/saat propofol, Grup III'e (n=25, deksmedetomidin): 0,2 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonuna başlandı. İlaç dozları Ramsay sedasyon skoru 3 olacak şekilde ayarlandı. Hastaların bazal 6.,12.,18., ve 24. saatteki hemodinamik parametreleri kaydedilerek kan örnekleri alındı. Prolidaz enzim aktivitesi optimize modifiye Chinard Metodu, TOS ve TAS ise Erel yöntemi (Rel- Assay marka kitler) ile ölçüldü.

Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Grup içi incelemelerde midazolam grubunda 24. saatte total antioksidan seviye değerleri bazale göre istatistiki olarak azalırken, total oksidan seviye , prolidaz ve oksidatif stres indeksi değerleri istatistiki olarak artmıştır (p<0,05). Propofol grubunda 24. saat total antioksidan seviye değerleri bazale göre istatistiki olarak azalırken, total oksidan seviye , prolidaz ve oksidatif stres indeksinde artış tespit edilmiştir (p<0,05). Deksmetomidin grubunda total antioksidan seviye ve prolidaz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken (p<0,05), oksidatif stres indeksi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (p<0,05). Total oksidan seviye değerlerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Gruplar arası incelemede midazolam, propofol ve deksmedetomidinin bazal total antioksidan seviye, total oksidan seviye, prolidaz ve oksidatif stres indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). 24 saat sonunda gruplar arası total antioksidan seviye açısından fark bulunmazken, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi ve prolidaz değerleri deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre hemodinamik açıdan gruplar arasında belirgin fark bulunamamıştır. Grup içi ve gruplar arası incelemelerde deksmedetomidin ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçların daha geniş çalışmalarla hem moleküler hem de klinik açıdan desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım, sedasyon, oksidatif stres, midazolam, propofol, deksmedetomidin

ABSTRACT

Comparison of the effects of propofol, dexmedetomidine and midazolam on sedation and oxidative-antioxidant system in critically ill patients

Sedation and analgesia in intensive care unit (ICU) frequently used for mechanically ventilated patients. Although agents used for sedation and analgesia have clinically clear benefits, they have also important side effects. Therefore it is a challenge for clinicians to choose proper drug and dosage. This study aimed to compare the impact of midazolam, propofol, dexmedetomidine infusions for 24th hour on total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) and prolidase levels.

75 patient ICU patient who were mechanically ventilated enrolled to the study. Patients randomised to three groups. Group I (n=25, midazolam): 0.02 mg/ kg/h midazolam, Group II (n = 25, propofol): 1mg/kg/h propofol, Group III (n=25, dexmedetomidine): 0.2 µg/ kg/h dexmedetomidine infusions was started. Dosage were arrange to achieve Ramsay sedation score 3. Blood samples were collected in basal, 6.,12.,18., 24. hour, and hemodynamic parameters were also recorded in the same time intervals. Demographic parameters were not significantly different between the groups. TOS and TAS with a full automatic colorometric method (REL[®] Assay Diagnostics) and prolidase enzyme activity with a photometric Chinard method manually were studied.

In midazolam group 24. hour TAS levels were significantly decreased and TOS, prolidase and OSI levels were significantly increased compared to the basal level ($p<0.05$). 24. hour TAS levels were significantly decreased and TOS, prolidase and OSI levels were significantly increased compared to basal level in propofol group ($p<0,05$). In dexmedotimidine groups 24.hour TAS and prolidase levels were significantly decreased, OSI levels were increased compared to the basal levels ($p<0.05$). Increase in TOS levels were not statistically significant ($p>0.05$). Basal TAS, TOS, prolidase, OSI levels were not statistically significantly between the different groups ($p>0.05$). 24. hour TAS were not significantly different, but TOS, OSI, prolidase levels were significantly decreased in dexmedetomidine group ($p<0.05$). According to the study results, there were no statistically significant differences between the groups. Among hemodynamic parameters Dexmedetomidine was

found to be having statistically significant favorable results in comparison to others. However there results should be clinically and molecularly verified with large scale further studies.

Key Words: Intensive care unit, sedation, oxidative stress, midazolam, propofol, dexmedetomidine

GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun Bakımda mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda bilinç kapalı da olsa çoğunlukla sedasyon ihtiyacı görülmektedir. Sedasyon amacıyla rutin olarak kullanılan çeşitli ajanlardan hangi ilacın ne kadar dozla verilmesi gerektiği ve birbirlerine olan üstünlükleri konusunda halen tartışmalar devam etmektedir.

MV desteği gören yoğun bakım hastalarında sedasyonun sağlanması tedavinin önemli komponentlerinden biridir. Yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı olmak başlı başına bir anksiyete nedenidir. Bunun dışında ağrı ve ajitasyon miyokard oksijen tüketiminde artışa immunosüpresyona hiperkoagülopatiyeye yol açabilir.

Yoğun bakım hastalarında bozulan uyku modeli/anormal uyku ritmi de oryantasyon ve psikolojik bozuklukların önemli bir nedenidir. Kritik hastada uyku ritmindeki bozulmanın sebep olduğu bitkinliğin MV sonlandırılması ve yoğun bakımdan çıkış süresinin uzamasında önemli bir neden olduğu kabul edilmektedir.

İnsanda işitme duyusu en geç bozulan duyu olup yoğun bakım hastasının tesadüfen duyduğu medikal yorumlar ve monitör alarmı gibi alışılmamış sesler anksiyete için diğer ciddi nedenlerindedir.

Bir kişinin kendini bulabileceği en korkunç durumlardan biri de terapötik olarak paralize edilip bunun tamamen farkında olmasıdır. Bu nedenle paralize edilen tüm yoğun bakım hastalarında sedasyon uygulaması kesinlikle endikedir

Yoğun bakım hastalarında sıklıkla ortaya çıkabilen bir tablo da ajitasyondur. Bu durum muhtemelen anksiyete, dezoryantasyon ve ağrının oluşturduğu bir klinik durumdur. Ancak burada önemli olan ajitasyona sebep olan hipoksi, hiperkarbi, hipoglisemi, ilaç veya alkol çekilmesi, ensefalopati gibi organik nedenleri elimine edebilmektir. Bu nedenle ajitasyona müdahale edilmeden önce ayırıcı tanı son derece önemlidir (1).

Sedasyon sağlayarak bu olumsuz faktörler engellenebilir ayrıca hastanın hem mekanik ventilatörde kalış süresi, hem de yoğun bakımda kalış süresi kısaltılabilir. Bu amaçla günümüzde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Klinik yönden belirgin faydalı etkilerine rağmen sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinin olması, klinisyenler açısından uygun ilaç ve doz tercihini zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada yoğun bakımda sık kullanılan sedasyon ajanlarından midazolam, propofol ve deksmedetomidinin sedasyon amacıyla 24

saatlik infüzyonlarının hemodinami ve total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), ve prolidaz değerleri üzerine olan etkilerini ile karşılaştırmak amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakım

2.1. 1.Tanım

Yoğun Bakım Üniteleri kritik hastalara hizmet vermek üzere düzenlenen özel ünitelerdir. Yerleşim biçimi, çalışanları ve teknik donanım açısından son derece özellikli multidisipliner ünitelerdir. İleri teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış olup kritik hasta bakımı üzerine eğitilmiş hekim ve hemşire grupları tarafından idare edilirler. Yoğun bakımlarda tıbbi bakım yanında eğitim ve araştırma alanlarında çalışmalar yapılır.

2.1. 2. Yoğun Bakım Ünitelerinin Özellikleri

Günümüzde yoğun bakım hastası olarak tarif edilen kritik hasta grubu son derece geniş hastalık grubunu içermekle birlikte bu patolojilerin çoğunda vital fonksiyonların düzenlenmesi ile iyileşme sağlanabilmektedir. Vital fonksiyonların düzenlenmesinin uygun monitörizasyon, standart tedavi ve dikkatli veri organizasyonu ile mümkün olabileceği de kaçınılmaz bir gerçektir. Bu açıdan yoğun bakım üniteleri tıbbi aktivite ve hasta bakımı açısından hastane hizmetlerinde ayrıcalık taşıyan kliniklerdir ve yerleşim biçimleri, teknik donanımları, insan gücü ve profesyonel beceriler açısından özellik taşırlar. Günümüzde ideal bir yoğun bakım ünitesinde medikal ve paramedikal personel özellikleri ile teknik donanım ve ile hasta bakım kriterlerinin kesinlikle tanımlanması gerekmektedir.

Yoğun/kritik hasta tanımlamasında tek bir kriter yetersiz kalmakta olup hastaları mevcut patolojisi, monitörizasyon ve tedavi gereksinimlerine göre sınıflandırma yolu tercih edilmektedir.

2.2. Mekanik Ventilasyon (MV)

2.2.1. Tanım

MV yaşamsal bir fonksiyon olan solunum işlevinin yapay olarak ventilatör adı verilen cihaz yardımı ile sürdürülmesidir. Günümüzde özellikle yoğun bakım hekimliğindeki hızlı gelişmeler MV uygulamasını tedavinin ayrılmaz bir parçası yapmıştır.

2.2.2. MV Tedavisi Gereken Durumlar

Akut solunum yetmezliği (ASY) veya akut respiratuar yetmezlik (ARY), solunum fonksiyonunun veya akciğerde oksijen/karbondioksit gaz değişiminin yetersiz olması olarak tanımlanır (2). Diğer bir ifadeyle akut solunum yetmezliği, arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) ve parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) değerlerinin fizyolojik sınırlarda sürdürülememesidir.

Hipoksi: Arteriyel kanda çevre havası ve hastanın yaşına göre olması gerekenden daha düşük bir PaO_2 değerinin saptanması ($PaO_2 < 70$ mmHg, $FiO_2:0.21$ iken),

Hiperkarbi: Arter kanında $PaCO_2$ değerinin fizyolojik sınırlarının üzerinde olması ($PaCO_2 > 45$ mmHg) ve yükselmeye devam etmesi,

Respiratuar asidoz: Arteriyel kanda pH değerinin 7.25 veya daha düşük değere inmesi olarak ifade edilebilir.

2.2.3. 2. Akut solunum yetmezliğine neden olan patolojiler;

1. Ventilasyonda yetersizlik: Akciğer dışı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan solunum yetmezliklerindeki temel patoloji solunum mekaniğinin bozulmasıdır. Buna göre ventilasyonu etkileyen patolojiler;

a. Santral sinir sistemine ait patolojiler: Santral sinir sistemi üzerine depressan ilaçların kullanımı (barbitüratlar, trankilizanlar, narkotikler, inhalasyon anesteziikleri), beyin

ve beyin sapı lezyonları ("Stroke", kafa ve boyun travmaları, serebral hemoraji / infarkt, beyin tümörleri, spinal kord tümörleri ve travması, santral nedenlere bağlı Pickwick veya Uyku - Apne Sendromu, uygunsuz oksijen tedavisi) yer alır (3).

b. Nöromusküler fonksiyon bozuklukları: Genellikle motor sinir hasarı, nöromusküler kavşakta impuls iletim bozukluğu veya kas disfonksiyonu sonucu yetersiz ventilasyon ile solunum yetmezliğine sebep olurlar. Bunlar özellikle sinir kas kavşağına etkili ilaçlar, virüsler, bakteriler, toksinler veya otoimmün hastalıklar sonucu ortaya çıkan patolojiler olup, Myastenia Gravis, tetanus, Gullian-Barre Sendromu, Polio, botilismus, musküler distrofi, ilaçlar (kürar, süksinil kolin, organofosfatlar başta olmak üzere insektisitler ve sinir gazı) örnek verilebilir.

2. Respirasyonda yetersizlik: Plevral effüzyon, pulmoner kontüzyon, hemotoraks/pnömotoraks, yelken göğüs, kifoskolyoz, göğüs duvarı deformitesi, obezite, interstisyel pulmoner fibrotik hastalıklar, havayolu rezistansında artış (astım, amfizem, kronik bronşitis, krup, epiglottitis, akut bronşit), aspirasyon pnömonisi, havayolunda yabancı cisim, ARDS, kardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner emboli, postoperatif pulmoner komplikasyonlar yer alır.

ASY düşünülen hastada, MV endikasyonu için.

- Solunum mekaniğine ait parametreler
- Ventilasyona ait parametreler
- Oksijenasyona ait parametreler kullanılır. (Tablo 1) (4)

Tablo 1. MV endikasyonu koyabilmek için kullanılan ölçümler (4)

Solunum Mekanikğine Ait Akut Solunum Yetmezliği		
	Normal Sınırlar	Kritik değerler
MIP (cmH₂O)	- 50, - 100	< - 20
PEP (cmH₂O)	+100	< + 40
VC (ml/kg)	65 – 75	< 15
VT (ml/kg)	5 – 8	< 5
Solunum Frekansı (/dk)	12 – 20	> 35
FEV₁ (ml/kg)	50 – 60	< 10
Ventilasyona Ait Akut Solunum Yetmezliği		
PH	7,35 - 7,45	< 7,25
PaCO₂ (mmHg)	35- 45	> 55
VD/VT	0,3-0,4	> 0,6
Oksijenasyona Ait Akut Solunum Yetmezliği		
PaO₂ (mmHg, FiO₂:0.21 iken)	80 – 100	< 70
P(A-a) O₂ (mmHg)	25 – 65	>450 (FiO ₂ :1,0)
PO₂ (Arteriel/Alveolar)	0,75	< 0,15

MIP: Maksimum inspiratuar basınç	VT: Tidal volüm
PEP: Pik ekspiratuar basınç	FEV1: 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
VC: Vital kapasite	PaO2: Parsiyel oksijen basıncı
PaCO ₂ : Parsiyel karbondioksit basıncı	PO ₂ : Oksijen basıncı
VD/VT: Ölü boşluğun tidal volüme oranı	P(A-a) O ₂ :Alveole-arteriyel oksijen basınç farkı

2.2.4. Ventilatör Seçimi ve Kullanımı

1. Negatif Basıncı Ventilatörler

2. Pozitif Basıncı Ventilatörler

A: Volüm ayarlı ventilatörler

B: Basıncı ayarlı ventilatörler

2.2.5 Mod Seçimi ve Ventilasyon Modları

1 Kontrollü MV (KMV)

2 Asiste Ventilasyon (ASV) veya Asiste Kontrollü Ventilasyon

3 Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (SIMV):

4 Basıncı Kontrollü Ventilasyon (PCV)

2.3.Yoğun Bakımda Sedasyon

Mental ve fiziksel gerginliği rahatlatmak amacıyla, kullanılan farmakolojik ajanın dozuna bağlı olarak ilgili merkezlerin depresyonu, uyanıklıktan tamamen şüursuzluk hali ve genel anesteziye kadar varabilen bir tablodur.

Şuur ve uyanıklık retiküler aktive edici sistem (RAS) olarak adlandırılan beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan impuls akımına bağlıdır. Korteks, RAS ve subkortikal merkezler sedasyon ve anesteziden etkilenen kısımlar olarak gösterilmiştir. Santral sinir sisteminin değişik derecelerde etkilenişine bağlı olarak, hafif sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezi durumları ortaya çıkar. Hafif sedasyonda hastanın hava yolu desteğine gereksinim duymaksızın sözlü emirlere ve fiziksel uyanlara yanıt verebilecek şekilde şuurunun minimal düzeyde depresyonu söz konusudur. Derin sedasyonda ise sözlü emirlere yanıt bozulmuş, koruyucu refleksler kısmen kaybolmuştur. Genel anestezide ise fiziksel ve sözlü uyanlara yanıt alınamayan, hava yolu desteği gerektiren koruyucu reflekslerin kısmen veya tamamen kaybolduğu bir şüursuzluk hali söz konusudur (5).

İdeal bir sedatif teknikte; etkinin başlangıcı hızlı ve yumuşak olmalı, sedasyonun süre ve seviyesi kolayca kontrol edilebilmelidir. Minimal kardiyorespiratuar depresyon ile geniş bir terapötik alanı olmalıdır. Kullanılan ajanın metabolitleri inaktif olmalı ve metabolizması hepatik ve renal

fonksiyonları azaltıcı yönde etkilememelidir. Strese endokrin yanıtı baskılamalı, dozu kolay ayarlanabilmelidir.

2.3.1.Sedasyon temel olarak ikiye ayrılır

1.Yüzeysel sedasyon: Ajitasyon, ağrı ve rahatsızlık, yetersiz ventilasyon, hipertansiyon ve taşikardi gibi olumsuz etkilere neden olur.

2.Derin sedasyon: Sedasyon süresinin uzaması, solunum depresyonu, hemodinamik değişiklikler oluşması gibi arzu edilmeyen durumlar ortaya çıkar

Sedasyon uygulamasına ait riskler sedasyonun düzeyi ile ilişkilidir ve önlenmesi için sedasyon seviyesinin takip edilmesi gerekir. Bunun için geliştirilmiş bir çok puanlama. sistemi vardır. Bunların içinde en çok kullanılanlardan biri ramsay sedasyon skorlamasıdır (Tablo 2) (6).

Tablo2. RAMSAY sedasyon skoru

-
1. Hasta anksiyete içinde, ajite ve/veya yerinde duramaz.
 2. Hasta koopere, oryante ve sakin.
 3. Hasta yalnız emirlere cevap verir.
 4. Uyanarak, canlı cevap
 5. Ağır, yavaş cevap
 6. Cevap yok .
-

2.3.1.Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon Gereksinimi Nedenleri

Yoğun bakımda tedavi edilen bir hasta korku, anksiyete ve ağrı duygularını yoğun biçimde yaşamaktadır. (7)

Korku ve anksiyete başlıca fiziksel kontrolün kaybı, hastalığın ciddiyetini algılama, özellikle yapay havayolu nedeniyle iletişim kuramama, yetersiz analjezi ve yer/zaman oryantasyonu kaybı nedeniyle oluşmaktadır

Monitörizasyon, yabancı yüz ve konuşmalar, monitör ses/ alarmları, invaziv kateterler ve MV uygulamasının sebep olduğu stres de yoğun bakım hastasını ciddi anksiyete ve paranoya içerisine sokmaktadır (8).

Anksiyete ve ajitasyonun önemli bir nedeni de ağrıdır. Genelde ağrı cerrahi uygulama veya travmaya bağlı olarak gelişmektedir. Ancak endotrakeal tüp, toraks tüpleri veya drenaj kateterleri de önemli ağrı nedenleridir. Endotrakeal aspirasyon, mesane kateterizasyonunu ve fizik tedavi uygulaması gibi rutin hemşirelik bakımı da ağrı oluşturmaktadır. MV, hipotermi blanketleri, ve invaziv kateterler ve medikal tedaviler de yoğun bakım hastası için ağrı/ huzursuzluk kaynağıdır (9).

Yoğun bakım hastalarında bozulan uyku modeli/anormal uyku ritmi de oryantasyon ve psikolojik bozuklukların önemli bir nedenidir. Nitekim kritik hastada uyku ritmindeki bozulmanın sebep olduğu bitkinliğin MV sonlandırılması ve yoğun bakımdan çıkış süresinin uzamasında önemli bir neden kabul edilmektedir

İnsanda işitme duyusu en geç bozulan duyu olup yoğun bakım hastasının tesadüfen duyduğu medikal yorumlar ve monitör alarmı gibi alışılmamış sesler anksiyete için diğer ciddi nedenlerdir

Bir kişinin kendini bulabileceği en korkunç durumlardan biri de terapötik olarak paralize edilip bunun tamamen farkında olmasıdır. Bu nedenle paralize edilen tüm yoğun bakım hastalarında sedasyon uygulaması kesinlikle endikedir

Yoğun bakım hastalarında sıklıkla ortaya çıkabilen bir tablo da ajitasyondur. Bu durum muhtemelen anksiyete, dezoryantasyon ve ağrının oluşturduğu bir klinik durumdur. Ancak burada önemli olan ajitasyona sebep olan hipoksi, hiperkarbi, hipoglisemi, ilaç veya alkol çekilmesi, ensefalopati gibi organik nedenleri elimine edebilmektir. Bu nedenle ajitasyona müdahale edilmeden önce ayırıcı tanı son derece önemlidir (10).

2.3.2. Yoğun Bakımda Sedasyon Teknikleri

Yoğun bakım sedasyonunun başlıca amacı korku, anksiyete ve ajitasyonu ortadan kaldırarak sakin ama çevresi ile iletişim kurabileceği bir bilinç düzeyi sağlamaktır. Temelde yoğun bakım hastasının sedasyonunda iki yöntem geçerlidir

2.3.2.1. Farmakolojik olmayan yöntemler: Burada hastanın bulunduğu mekanın düzeni, renk seçimi, ışıklandırılması, sakinliği gibi çevresel faktörler son derece önemlidir. Saat, takvim ve personelin yaklaşım biçimi yoğun bakım hastasında dezoryantasyonun üstesinden gelinmesine yardımcı olur.

Yoğun bakım personelinin özellikle hemşirelerinin hastaya karşı olan tutumları, sözlü iletişimi sürdürmeleri, davranışlarındaki hassasiyette hastanın ortama uyumu ve anksiyetesinin yatıştırılmasında son derece önemlidir. Yoğun bakım hastasının tamamen sedatize hatta paralitik olduğu durumlarda bile algılamasının bulunabileceği unutulmamalıdır.

2.3.2.2. Farmakolojik Uygulamalar: Burada söz konusu olan sedasyonun farklı farmakolojik ajanlar ile sağlanmasıdır. Kritik hastada sedasyon için kullanılacak ilaç seçeneği çok fazladır. Burada ajan seçimi genellikle yoğun bakım hekiminin tecrübesi ve altta yatan hastalık sürecine bağlıdır. Yoğun bakım hastalarında ilaçların metabolizma ve eliminasyon hızları da sıklıkla değişmiştir. Bu açıdan kritik hastanın sedasyonunda spesifik ajanların seçiminde ve doze edilmesinde son derece dikkatli olunmalıdır. Yoğun bakım hastasını istenen sedatif etki açısından monitörize etmekte güçtür. Ayrıca uyarıların derecesi, ağrı ve diğer ilaçların uygulamaları da sedatif gereksinimini ve yanıtını değiştirmektedir. İlaç etkileşimleri de hastanın tedaviye duyarlılığını değiştirmektedir.

Sedatif/analjezik uygulamasında ideal olan düşük dozda başlanarak doz arttırımına gitmektir. “Aşırıdoz” riskini azaltmak için devamlı veya düzenli-aralıklarla sedatif / analjezik uygulamasında yarar vardır. Ayrıca en az 24 saat aralıklarla mental statünün değerlendirilmesi önerilmektedir. Son olarak yoğun bakım hastasında sedatif ilaç uygulaması endikasyonu bulunan durumlar şöyle özetlenebilir (11).

1.Cerrahi İşlemler sırasında

- a** Yara debirmanı
- b** Yara eksplorasyonu
- c** Trakeostomi açılması
- d** Toraks tüpü yerleştirilmesi

2. Analjezi uygulamasına yardımcı olmak amacıyla

- a** Analjeziklerle sinerjistik etki
- b** Radyolojik İşlemler sırasında
- c** Absenin perkütanöz drenajı

d Diagnostik incelemeler

3.Akut müdahale sırasında:

a Kardiyopulmoner Resüsitasyon uygulaması

b Kardiyoversiyon uygulaması

4.Terapötik paralizi uygulaması sırasında

5.MV uygulaması sırasında

6.Yoğun bakım psikoza durumunda

7.Uykunun düzenlenmesi amacıyla

8.Terminal dönem hastanın bakımında

2.3.3.Yoğun Bakım Sedasyonunda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar:

Yoğun bakım hastasında sedasyon amacıyla kullanılan belli başlı farmakolojik ajanlar Tablo 3’de yer almaktadır:

Tablo3.Farmakolojik ajanlar

İlaç Grubu	Spesifik Ajanlar
Antihistaminikler	Difenhidramin
Benzodiazepinler	Midazolam,Diazepam, Lorazepam,Klonazepam
Barbitüratlar	Fenobarbital, Pentobarbital
Anestetikler	Tiopental, Propofol,Ketamin,Etomidat İzofluran, Enfluran, Halotan, Azot Protoksid
Nöroleptikler	Haloperidol, Droperidol
Antipsikotikler	Klorpromazin, Torazin
Diğer	Paraldehit, Skopolamin, Hipnoz

2.3.3.1. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler anksiyolitik olarak 30 yıldan fazla bir süredir kullanılan ilaçlardır. Güvenlik sınırları geniştir ve oral alımda akut doz fazlalığı nadiren klinik sonuçlar doğurur.

Benzodiazepinler minimal respiratuar depresyona neden olurlar. Opioidler ile uygulandıklarında solunum depresyonu riskleri artar.

Benzodiazepinler konvülzyon eşliğini arttırmırlar ve konvülzyonun kontrolünde kullanılabilirler. Ayrıca kas gevşekliğı sağlayıp paralizi için gerekli nöromüsküler bloker miktarını azaltabilirler. Benzodiazepinlerin mental durum üzerine etkileri anksiyeteyi azaltmaktan sedasyon ve komaya kadar uzanır. Benzodiazepin antagonisti flumazenil bu etkilerin çoğunu geriye döndürebilir (12,13).

Benzodiazepinlerin en önemli özelliklerinden biri amnezi oluşturmalarıdır. Düşünme performansını etkilemeden uzun-dönem hafızanın inhibisyonuna sebep olurlar. Bu inhibisyon özellikle yoğun bakım hastalarında hoş olmayan olayların hatırlanmaması açısından son derece önemli bir avantajdır.

Midazolam yoğun bakım sedasyonunda sıklıkla kullanılan suda çözünürlüğü en fazla kısa-etkili benzodiazepindir. Bolus midazolamın santral kompartmandan dışındaki redistribüsyona bağlı olarak yarı ömrü çok kısadır (20-30 dakika). Bu özellik midazolamın yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon kullanımına olanak sağlar (14).

Yoğun bakım sedasyonunda midazolam dışında diğer benzodiazepinler de kullanılabilir. Diazepam ve lorazepam bunlara örnektir.

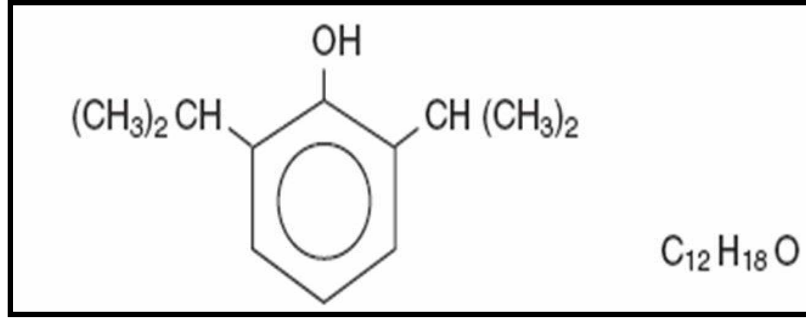
2.3.3.2. Barbitüratlar

Sıklıkla konvülzyon profilaksisinde ve genel anestezi indüksiyonunda tercih edilen bu sınıf ilaçların yoğun bakım kullanımları sınırlıdır. Endikasyondaki azalma primer olarak kardiovasküler yan etkilerine ve sınırlı sedatif özelliklerine bağlıdır.

2.3.3.3. Propofol

Hızlı metabolize olan, kısa etkili intravenöz genel anestetik ajandır. 1970 yılında, fenol derivelerinin hipnotik etkileri ile yapılan çalışmalarda 2-6 izopropofol geliştirilmiş ve suda çözünmemesi nedeni ile, başlangıçta Cremophor EL solüsyonu içinde hazırlanmıştır. İlk kez 1977 yılında klinikte kullanılmıştır. Cremophor EL solüsyonu, alerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için, 1983 yılında %10 soya yağı içindeki %1'lik solüsyonu

hazırlanmıştır. Bu solüsyonu nötral pH'dadır ve enjeksiyonu kolaydır. Propofol oda ısısında yağ şeklinde bulunur ve herhangi bir koruyucu içermez. Propofol enjeksiyonu ile ağrı oluşabilir. El sırtındaki venlerin tercih edilmeyerek daha geniş venlerin kullanılması, enjeksiyon öncesi lidokain kullanılması veya propofol solüsyonuna lidokain eklenmesi ile bu ağrı önlenebilir (15).



Şekil.1. Propofolün kimyasal yapısı

1. Etki mekanizması

Propofol, primer olarak hipnotik etkilidir. Propofolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, gama-aminobütirik asid üzerinden inhibitör nörotransmisyonu hızlandırma yolu ile etkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek lipid eriyebilirliği nedeni ile, intravenöz enjeksiyonun başlangıcından sonra, bir kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 saniye içinde hipnotik etkisi başlamaktadır. Bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonuna bağlı olarak kan propofol düzeyi hızla düşmektedir. Distribüsyon yarı ömrü 2-8 dakika arasındadır ve bu süre çok kısa olduğundan, bolus enjeksiyonu sonrasında derlenme hızlı olmaktadır. 8 saate kadar olan propofol infüzyonlarında ilacın yarı ömrü 40 dakikanın altındadır. Propofolün derlenme süresi, methohexital, etomidat ve tiyopentale göre kısa, isofluran ve enfluran ile eşit, desflurandan ise daha uzundur (16).

2. Metabolizması:

Propofol, karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjugasyon sonrasında, suda çözünebilen ve idrarla atılan inaktif bileşiklere çevrilir. Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, propofolün farmokokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmaması nedeni ile her iki grup hastada da güvenle kullanılabilir (17).

50 yaş ve üzeri hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir. İnfüzyon dozu daha yüksektir. Ancak 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanımının önerilmediği akılda tutulmalıdır (16).

3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin başında sistemik vasküler rezistansta, kardiyak outputta ve preloadda azalmaya bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşme gelir. Bunlara ilave olarak propofol, sempatik aktivitede azalmaya neden olarak ve düz kas hücresinde kalsiyum metabolizmasına direkt etki ederek vazodilatasyona neden olmaktadır (16,18).

Propofolün indüksiyon dozu sonrasında ve infüzyonu esnasında, kalp atım hızında anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Propofol, hipotansiyona verilen, normal arteriyel baroreflaks yanıtı inhibe etmektedir. Bu nedenle hipotansiyon varlığında kalp atım hızı değişmemektedir (19).

4.Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

Barbitüratlara benzer olarak propofol de ciddi solunum depresyonuna neden olmaktadır. Propofolün indüksiyon dozu sonrasında sıklıkla tidal volüm azalmakta, takipne ve %20-30 oranında apne gelişmektedir. Propofol laringeal refleksleri iyi derecede deprese etmekte ve buna bağlı olarak laringospazm, öksürük ve hıçkırık görülmemektedir (19).

5.Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Propofol, 2,5 mg/kg dozunda verildiğinde 90-100 saniye sonra hipnotik etkisi pik düzeye ulaşır. Hipnotik etkisi 2-2,5 mg/kg sonrasında 5-10 dakika devam eder. Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi yapar. Cerrahi prosedürlerde tek ajan olarak kullanılması halinde farkında olma görülebilir (18).

Propofol, serebral kan akımını, serebral metabolizmayı ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı yüksek olan hastalarda, serebral perfüzyon basıncında ciddi azalmalara neden olabilir. Tiyopentale benzer olarak akut iskemide serebral koruyucu etkiye sahiptir. Bu durumun antioksidan özelliğinden ileri gelmekte olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikoz metabolizmasını yavaşlatır ve özellikle diyabetik hastalarda laktat birikimini azaltarak nöron hasarını önleyebilir (19).

Intraoküler basıncı %30-40 oranında azaltır. Subhipnotik dozlarda antiemetik etkilidir. Postoperatif bulantının önlenmesinde 10 mg'lık bolus uygulaması başarılı sonuç vermiştir. Propofol, non-depolarizan veya depolarizan nöromusküler ilaçların, nöromusküler blok yapıcı etkilerini güçlendirmez (19,20).

6. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Enjeksiyon yerinde ağrı ve nadiren tromboflebit, myoklonik kasılmalar, solunum depresyonu ve apne, arteriyel kan basıncında azalma görülebilir. Propofol enjeksiyon ağrısı,

orta zincirli yağ içeren yeni preparatlarla daha az olmakla birlikte, enjeksiyon için geniş bir ven kullanılması, propofolden önce %1'lik intravenöz lidokain, opioid, kallikrein inhibitörü verilmesi ile önlenabilir. Hipotansiyon önemli yan etkilerden biridir. Aşırı doz kullanımında propofol kesilir ve semptomatik tedavi uygulanır. Antidotu yoktur. Propofol subjektif olarak kendini iyi hissetme ve öforiye neden olabildiğinden, ilacın kötüye kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (20).

7. Antioksidan özellikleri

Propofol ile yapılan çok sayıda in vivo ve in vitro çalışmada oksidatif stresi azaltıcı antioksidan özellikleri ortaya konmuştur. Özellikle iskemi-reperfüzyon hasarında yapılan çalışmalarda propofolün bu antioksidan özellikleri vurgulanmıştır. Anestezinin iskemi-reperfüzyon hasarına etkisinin, in vivo olarak eritrositlerde araştırıldığı bir hayvan çalışmasında, yüksek doz propofolün, doku antioksidan kapasitesini ve eritrosit antioksidan kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. İskemi reperfüzyonda propofolün organ koruyucu etkisinin ek çalışmalarla araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Propofolün antioksidan özelliklerinin yapısal olarak α tokoferol, butilat hidroksitoluen ve butilat hidroksianizole benzemesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Bu fenolik antioksidanlar ROM'ni daha az reaktif fenoksil radikallerine dönüştürmektedirler. Fenoksil radikalleride askorbik asit tarafından suda çözünen antioksidan olan fenolik forma tekrar dönüştürülmelidir ki antioksidan özellikleri devam etsin bu yüzden propofolün antioksidan özellikleri açısından askorbik asitle etkileşmesi oldukça önemlidir.

İnsan eritrositlerinde propofolün oksidatif zedelenme üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, propofolün oksidatif hemolizi inhibe ettiği, bu etkisinin askorbik asit ile arttığı ve sevofloran anestezisine kıyasla eritrosit sayısının daha iyi korunduğu gösterilmiştir (21).

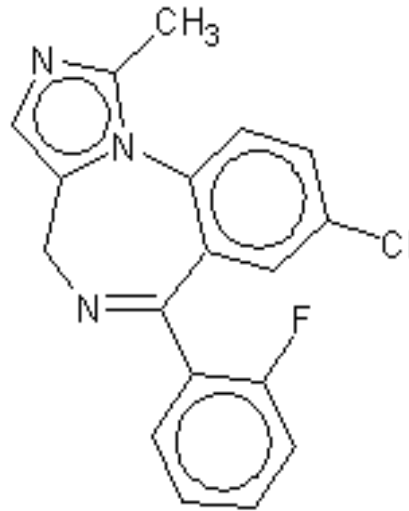
Dolaşımdaki ve akciğerdeki oksidatif durumun propofol, sevofloran ve desfluran ile genel anestezi sırasında incelendiği bir hayvan çalışmasında, desfluran grubunun bronkoalveolar lavaj örneklerinde ve plazmalarında istatistiki olarak anlamlı daha yüksek MDA seviyeleri ve daha az glutatyon peroksidaz seviyeleri saptanmıştır. Propofol grubunda ise anlamlı olarak daha düşük plazma ve pulmoner lavaj MDA, daha yüksek glutatyon peroksidaz seviyeleri gösterilmiştir. Desfluranın oksidatif stresi artırıcı bu etkisi alveolar makrofajlarda proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmasına bağlanmıştır (22). İki sedatif olarak propofol ve midazolamın oksidatif stres üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada propofolün oksidatif stresi daha iyi azalttığı gösterilmiştir Propofolün tiopentonla karşılaştırıldığı bir çalışmada propofolün daha iyi serbest radikal temizleyicisi olduğu bunu da

eritrositlerde ki oksidasyonu azaltmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (23). Propofolün in vitro olarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmekle kalmayıp en önemli hücrel antioksidan sistemlerinden olan glutasyon sisteminin de etkisini artırdığı gösterilmiştir Propofolün pulmoner endotelden ACE salınımının azaltarak iskemi reperfüzyonda oksidatif stresi azalttığı da gösterilmiştir Bütün bu çalışmalar propofolün farklı mekanizmalar ile oksidatif stresi azalttığını hatta antioksidan kapasiteyi artırdığını göstermektedir.

2.3.3.4.Midazolam

Midazolam; kısa etki süreli, suda eriyebilen bir benzodiyazepindir. Kullanım endikasyonları içinde premedikasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesi, kısa diagnostik ve endoskopik girişimler sırasında sürekli sedasyon, rejyonel ve lokal anesteziye eşlik edilen bilinçli sedasyon vardır. Yoğun bakımda midazolamın sürekli iv infüzyonu anksiyete ve ajitasyondan korumayı sağlar. Midazolam, uzamış sedatif etki gösteren uzun etkili benzodiyazepinlere (diyazepam, klordiyazepoksid, lorezepam) tercih edilmektedir (24,25).

Midazolam hidroklorid, midazolamın hidroklorik tuzu şeklindedir. Parenteral kullanım için ilaç olarak kullanılan maddedir ve suda çözünür. Kimyasal formülü 8-kloro-6-(2-florofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiyazepin hidroklorid'dir.



Şekil 2. Midazolamın Kimyasal Yapısı

1. Fizikokimyasal Özellikleri

Midazolam, imidobenzodiyazepinler ailesine ait olup, klasik benzodiyazepinlerden imidazol halkası ile ayrılır. İmidazol halkası midazolama düşük pH'lı sıvılarda çözünürlük, solüsyonlarda stabilize ve hızlı metabolize olma gibi avantajlar sağlar. Suda eriyebilen özelliğinden dolayı yavaş iv enjeksiyon veya im uygulama için elverişlidir.

Yaşlılık, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar, pulmoner rezervin azalmış olması, midazolamda dozaj ve hız uygulamasının azaltılmasını gerektirir. 0.1-0.15 mg/kg dan daha yüksek dozlarda midazolam ile solunum depresyonu oluşabilir (26).

2. Metabolizması:

Midazolam hidroklorür sıvı solusyonlarda stabil olduğu için, organik çözücülerle birlikte uygulamayı gerektirmez, im ve iv uygulamaları minimal lokal iritasyon yapar. Dolayısıyla diyazepamla görülen ağrı ve tromboflebit gibi komplikasyonlar az görülür (26,27).

Midazolam primer olarak karaciğer mikrozomal oksidasyonla sitokrom P-450 III A₄ enzimleri ile metabolize olur. Temel metaboliti alfa-hidroksi midazolamdır. Midazolamın total dozunun % 50-70'i 24 saat içinde alfa-hidroksi metabolitine konjuge olarak idrarla atılır. Yüksek lipofilite, yüksek metabolik klirens ve kısa yarılanma ömrü, etki süresinin kısa olmasına neden olur. Tekrarlayan dozlardan sonra, ilaç etkisinin sonlanmasında eliminasyon yarı ömrü önemli rol oynar. Midazolam plasentadan geçebilir (26,27).

3. Farmakokinetik Özellikleri

Midazolam plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır, özellikle albümine bağlanma çok fazladır. Sadece % 3-6 oranında serbest ilaç bulunmaktadır. Kan beyin bariyerini sadece bu serbest olanlar geçebilir. Verilen dozla ve proteine bağlanmadaki farklılıklarla birlikte anestezi ve sedasyon indüksiyonu için geçen zaman bireysel farklılıklarda gösterir

Yaşlı, yeni doğan ve karaciğer hastalığı olanlarda eliminasyon zamanı uzamaktadır. Midazolamın efektif minimum plazma konsantrasyonu 20-80 ng/mL arasındadır. 80 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda sedasyon, kas gevşemesi, ataksi, amnezi gözlenir. 100 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda uyku oluşur. Klinik etkiler midazolamın plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir (26,27).

4.Etki Mekanizması

Benzodiyazepinler santral sinir sisteminde inhibitör bir mediyatör olan gamma aminobütirik asitin (GABA) etkilerini potansiyalize eder. GABAA reseptör kompleksinin 3 protein subüniti (alfa, beta ve gamma) mevcut olup benzodiyazepinlerin bağlandığı yer gamma subünitidir. GABAA reseptör aktivasyonu reseptördeki protein yapılarında değişiklikle bir iyon kanalı oluşturur. Klor iyonlarının postsinaptik hücre içine girişi sonucu normal nöronal fonksiyonu inhibe eden membran polarizasyon değişikliğine neden olur . Benzodiyazepinlerin, hipnotik etkiyi kalsiyum iyon akışına bağlı bir değişiklik sonucu oluşturduğu kabul edilmektedir (27,28).

5.Santral Sinir Sistemine Etkileri

Midazolam, düşük dozlarda anksiyolitik, amnezik ve sedatif etki oluştururken, indüksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybına neden olur . Midazolam doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketim hızını ve serebral kan akımını azaltır. Kafa içi ve göz içi basıncını düşürür . Midazolam doza bağımlı serebral hipoksiye karşı koruyucu etkiye sahip olup bu etki tiyopental göre daha az fakat diyazepam göre daha güçlüdür (27,28).

6.Solunum Sistemine Etkileri

Midazolam doza bağımlı olarak solunum depresyonu oluşturur. Bu etki iki yolla meydana gelir. Santral sinir sisteminin depresyonuyla ve ayrıca CO2 birikimine karşı solunumsal yanıtı baskılayarak solunum depresyonu gelişebilir. Midazolam hipnotik dozlarda karbondioksit solunumsal yanıtı ve spontan dakika ventilasyonunu azaltıcı etkiye sahiptir. Çok küçük midazolamın düşük iv dozlarında dahi apne geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli bir titrasyonla kullanılmalıdır. Solunum depresyonu etkisi kronik akciğer hastalığı olanlarda daha ciddi seyredir. Opiyoidlerle eşzamanlı uygulandığında solunum üzerine sinerjistik baskılayıcı etkiler oluşturur(27,28).

7. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Midazolam tek başına oldukça iyi hemodinamik etki sağlar. Belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistanstaki azalmadan kaynaklanan arteriyal kan basıncındaki azalmadır. Midazolam diğer benzodiyazepinlere göre arteriyal kan basıncında önemsiz derecede azalma yaratır, hipotansif etki minimaldir. Hipotansiyona rağmen midazolam ciddi aortik stenozlu hastalarda bile etkili ve güvenli bir indüksiyon ajanıdır. Midazolamın

hemodinamik etkileri doza bağımlıdır. Yüksek plazma seviyeleri, sistemik kan basıncında daha fazla azalma yaratır (27,28).

8.Endokrin etkisi

Endotrakeal entübasyon ve cerrahi stres ile ilişkili katekolamin artışına etkisi minimaldir. ACTH ve beta endorfinlerin artışını anlamlı olarak önler, plazma kortizol seviyesini düşürür(

9.İskelet Kasına Etkisi

Polisinaptik reflekslerde ve nöronlar arası iletimde inhibitör etki gösterir. Yüksek dozlarda iskelet kas-sinir kavşağında iletimi baskılayabilir, ancak klinik kullanımda sinir-kas kavşağına etkisi saptanamamıştır. Santral yolla spastik kasları gevşetirler, bu GABA etkilerinin kolaylaştırılması yanında kısmen spinal kord düzeyinde olduğu bilinmektedir (27,28).

10. Uygulama ve Dozaj

Midazolam yaygın olarak yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılmaktadır, bu amaçla dozu 2-5 mg/saat (0.03-0.2 mg/kg/saat)'dır. Bazı durumlarda midazolam yoğun bakımdaki hastalarda 10-40 mg/saat gibi yüksek dozlarda kullanılabilir. Bilinçli sedasyon uygulamalarında 0.01-0.7 mg/kg dozlarında intravenöz olarak kullanılabilir.

Midazolamın önemli bir sakıncası, anestezik etkisine duyarlılığın kişiden kişiye oldukça fazla değişmesidir. Bu nedenle iv dozunun dikkatli titre edilmesi gerekir (26).

K)Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Sedatif dozlarda uzun süreli verildiğinde midazolamın oluşturduğu en büyük problem solunum depresyonudur. Ayrıca ağrılı enjeksiyon (% 5), lokal iritasyon (% 2.6), tromboflebit (% 0.4), baş ağrısı (% 1.5), bulantı (% 2.6) ve hıçkırık (% 3.6) yapabilir (26).

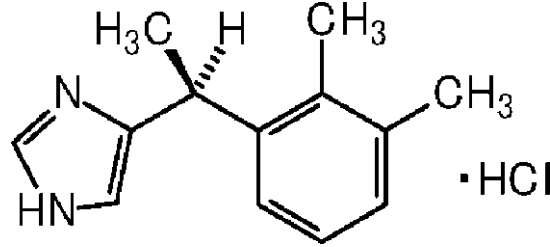
2.3.3.5.Deksmedetomidin

Deksmedetomidin, α_2 -reseptörlere klonidenden daha yüksek afinitesi olan lipofilik yeni bir α -metilol derivesidir. Perioperatif dönemde görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır.

Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçer. Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezi gereksinimini azaltılması, postoperatif yoğun bakım ünitesi ve diğer yoğun bakım ünitelerinde yapay ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olarak kullanılmaktadır (29).

1.Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmedetomidin, dilusyonu takiben iv infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid şeklinde düzenlenmiştir. Molekül ağırlığı 236.7'dir; ampirik formülü $C_{17}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir. Yapısal formülü şekil 2'de gösterilmiştir. (30).



Şekil 3. Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı

Deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir. Medetomidin alfa2-adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. Alfa2-adrenoseptörler uyarıldığında noradrenalin salınımını engeller, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır ve sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar.

2.Farmakokinetik özellikleri ve Metabolizması

İlacın fazla miktarda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça azdır. Subkutan veya im verilmiş sonrasında deksmedetomidin hızla absorbe edilir. Artan dozlarla orantılı olarak pik plazma konsantrasyonu artmakla birlikte farmokinetiği nonlineer bir şekil göstermektedir. Tek doz im verildikten sonra biyoyararlanım iv dozun yaklaşık % 60'dır. Dağılım yarı-ömrü kısadır (6 dk) ve 118 litrelik

bir kararlı-durum dağılım hacmi (Vd) mevcuttur. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 0.68-1.31 saattir ve yüksek im dozlarda artma eğilimi göstermektedir (31,32).

Deksmedetomidin serum albumin ve α 1-glikoproteine % 95 oranında sıkı bağlanır. Proteine bağlanma kadın ve erkeklerde benzerdir. Plazma proteinlerine bağlanan deksmedetomidin hidroklorür fraksiyonu hepatik yetmezliği olan hastalarda sağlıklı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değişiklik gözlenmemiştir.

3. Farmakodinami

Presinaptik α 2-adrenoseptörler uyarılması sempatik sinir sonlarında norepinefrin salınımını inhibe eder. Postsinaptik reseptörlerin α 2 agonistler tarafından aktivasyonu santral sinir sistemindeki sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Bu etki mekanizması ile sedasyon ve anksiyoliz oluşturma özellikleri açıklanır. Deksmedetomidin spinal kordaki α 2-adrenoseptörlere bağlanarak analjezi oluşturur (29).

Periferdeki α 2B reseptörleri orta boy kan damarlarının vasküler düz kaslarında bulunmaktadır. Deksmedetomidin gibi nonselektif α 2A/ α 2B agonistlerin iv hızlı enjeksiyonu sistemik vasküler rezistansın artmasına ve bununla birlikte bradikardi ile kan basıncında artışa neden olur. Bu etki kan-beyin bariyerini agonist ajanın geçmesi ile son bulur.

İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvıların sekresyonu kısmen α 2-adrenoseptörler tarafından düzenlenmektedirler. Bu reseptörlerin uyarılması sodyum ve sıvı salınımını artırır. Bu etki diürezis, hemostazis ve sıvı dengesini de içeren α 2-adrenerjik agonistlerin etkilerinden biridir. Bu etkiler; renin ve antidiüretik hormon salınımının inhibisyonu, atriyal natriüretik faktör salınımının uyarılması, adrenal steroid sentezinin engellenmesi ile birlikte (29).

4.Klinik etkileri

Deksmedetomidin prelinik olarak potent, nonselektif α 2-adrenoseptör agonisti ilaç olarak tanımlanmıştır. Klonidinle karşılaştırıldığında, 1300 kat α 2 reseptörlere, α 1. reseptörlerine oranla daha seçicidir. Klonidinin parsiyel agonistik etkilerine rağmen deksmedetomidin tam agonistik aktiviteye sahiptir (32).

5. Kardiyovasküler sistem etkileri

Deksmedetomidin plazma norepinefrin konsantrasyonunu doza bağlı olarak azaltır bunun sonucu kalp hızı ve kan basıncı azalır. Bununla birlikte deksmedetomidin hızlı iv

verilirse kan basıncında geçici bir artma oluşur. Bu etki muhtemelen vasküler düz kasta bulunan periferik α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun tetiklediği vazokonstrüksiyona bağlı olabilir. Kan basıncındaki bu artış kalp hızında % 25 oranında azalması ile birlikte dir.

6.Sedatif ve anestezi gereksinimi azaltıcı etkileri

Deksmedetomidin stabil, uyandırılabilir bir sakinlik sağlar.

Deksmedetomidinin hipnotik ve sedatif etkileri predominant noradrenerjik nükleus ve uyanıklığın önemli düzenleyicisi olan locus coeruleus'a olan etkisine bağlanmaktadır (33,34).

7.Solunum sistemine etkileri

Deksmedetomidinin ilginç bir özelliği de benzodiyazepin veya opioidler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında minimal solunum depresyonu oluşturmasıdır. Deksmedetomidin spontan soluyan sedatize hayvanlarda solunum üzerine etkisizdir veya çok az etki etmektedir. Uyanık köpeklerde iv 1.25-5 ug/kg deksmedetomidin arteriyel kan gazlarında bir değişiklik oluşturmaksızın solunum hızında orta derecede bir azalma yapar. Yalnızca % 1.5 end-tidal izofluran konsantrasyonlarıyla beraber 20 ug/kg üzerindeki dozlarda hiperkapnik yanıtlarda anlamlı baskılanmaya neden olur (35,36).

8.Diğer sistemlere etkileri

Deksmedetomidin sıklıkla salivasyonu azaltır. Doza bağlı olarak growth hormon sekresyonunu, plazma renin aktivasyonunu ve prolaktin seviyesini etkilemeksizin artırmıştır. Teorik olarak α_2 -agonistler trombosit agregasyonunu artırır. Klinikte buna ilişkin delillere rastlanmamıştır (37).

9. Uygulama ve Dozaj

Deksmedetomidin kontrollü infüzyon cihazı kullanılarak uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve arzulanan klinik etkiye göre titre edilmelidir. Yetişkin hastalar için 5 veya 10 dk boyunca 1ug/kg 'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0.2-0.7 ug/kg/saat'lik bir idame dozu verilmelidir. Deksmedetomidine uygulama öncesi % 0.9'luk sodyum klorür solusyonu ile sulandırılmalıdır. Sulandırmadan sonra hemen kullanılmalı ve 24 saat geçmişse atılmalıdır (37).

10. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Deksmetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir. Deksmetomidin karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmetomidin 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği açıklanmamıştır (37).

2.4.Serbest Radikaller

Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan moleküllere serbest radikaller denmektedir. Paylaşılmamış elektron, genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O[·]) veya çizgi (O[·]) ile gösterilir (38).

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında oluşabilirler. Ayrıca ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara gibi dış etkenler veya antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeleri ve aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedirler. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapılarını bozmaktadır (39).

2.4.1.Serbest oksijen radikalleri

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O₂), iki tane eşleşmemiş elektronu bulunduğu için kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizma oksijen sitokrom oksidazın etkisiyle 4 elektron alarak indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir. Oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya indirgenmektedir (38).

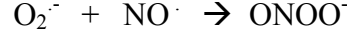
2.4.1.1. Süperoksit radikali (O₂^{·-})

Süperoksit radikali; canlıda olduğu gösterilen ilk radikaldir. Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (40).

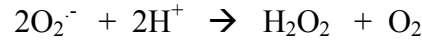
Endotel hücreleri tarafından salınan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO)'in, süperoksitle reaksiyonu fizyolojik bakımdan önemlidir. Nitrik oksitin süperoksitle birleşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO⁻) meydana gelir.



Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır. Ayrıca azot dioksit (NO₂), hidroksil radikali (·OH) ve nitronyum iyonu (NO₂⁺) gibi toksik ürünlere dönüşürler (41).

2.4.1.2.Hidrojen peroksit

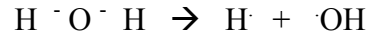
Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır (42).



Hücrelerde H₂O₂ 'in ortamdaki uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz sağlar (43).

2.4.1.3.Hidroksil radikali

Hidroksil radikali (OH⁻) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle oluşur ve çok kısa ömürlüdür (43).



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar.

2.4.1.4. Singlet oksijen

Singlet oksijen (¹O₂), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu oluştuğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarını da başlatabilir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO⁻) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (44).

2.4.2.Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

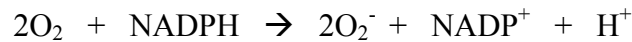
A. Endojen Kaynaklar

1. Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemleri; fizyolojik olarak serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilmektedir. Kalan % 2 oksijen mitokondri tarafından kullanılmakta ve bu sırada elektron transport zincirinden sızan elektronlar tarafından indirgenmektedir. Mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal kaynaklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır (40).

2. Fagositik hücreler; Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar fagositoz sırasında bakterileri ortadan kaldırmak ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanırlar.

Fagositik lökositler uyarıldıktan sonra lizozomal bileşikleri dışarı vermeye başlar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışındaki oksijen tüketiminde büyük bir patlama (respiratory burst) gösterirler. Fagosit edilmiş bir bakteri, oluşan serbest oksijen radikalleri etkisiyle öldürülür. Bu radikaller kısa etkili süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali (O_2^- , H_2O_2 , $HO\cdot$) ve uzun etkili bir hipokloröz asittir ($HClO$) Hipokloröz asit süperoksitle indirgenerek hidroksil radikali oluşabilir. Bu mekanizma infeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda, sıkıntılı solunum sendromunda (ARDS), normal yara iyileşmesinde ve sekonder olarak iskemi - reperfüzyon durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlarda, süperoksit radikali oluşumuna yol açabilirler (45).

Solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden (NADPH) iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül süperoksit oluşur.



Oluşan süperoksit radikali süperoksit dismutaz reaksiyonu ile bakterisit özellik taşıyan hidrojen perokside dönüşür.



Hidrojen peroksitte bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini verir.

3. Otoksidasyon; Hücre bileşenleri moleküler oksijen varlığında kimyasal olarak stabil olmayıp metabolik şartlar altında az yada çok kendiliğinden okside olabilirler. Kendiliğinden okside olabilen bileşenler;

- Hemoglobin gibi metalloproteinler
- Hormonlar
- Tiyoller
- Doymamış membran lipidleri

4. Oksidan enzimlerin reaksiyonları; Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar (46,47).

5. İskemi-reperfüzyon; İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, yüksek enerjili fosfor bileşiklerinden (ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksidasyonda hipoksantin ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksidasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (48).

- Bazı damar tıkanması tabloları (Myokard infarktüsü, felç)
- Mikrosirkülasyon bozukluğu (Diyabet)
- Bütün hipoksi halleri
- Şok
- Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klemplenmesi
- Organ transplantasyonu
- Akciğer hastalıkları (Sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)
- İnflamasyon
- Kanser, yaşlanma

6. Prostaglandinler; Prostaglandinler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. İnsan membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi öncülü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonları ile prostaglandinler oluşurken lipooksijenaz ile katalizlenen oksidasyonu ile lökotrienler oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır.

B. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları:

1. Hava kirliliği
2. Sigara dumanı
3. Kimyasal maddeler
4. Antineoplastik ilaçlar
5. Glutation tüketen ilaçlar
6. Radyasyon
7. Stres
8. Alkol
9. Çoklu doymamış yağ asitleri
10. Yüksek kalorili diyet
11. Aşırı demir ve bakır alınması

2.4.3. Serbest Radikallerin Etkileri

2.4.3.1. Proteinlere etkileri

Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (42).

2.4.3.2. Nükleik asitlere etkileri

İyonize edici radyasyona maruz kalınmasıyla oluşan serbest oksijen radikalleri DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Aktif olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve aynı zamanda

hücre ölümüne neden olabilir. Bu yüzden DNA, serbest oksijen radikallerinin kolay zarar verdiği önemli bir hedeftir (43,49).

2.4.3.3. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diabetin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine diabet ve komplikasyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet gibi çeşitli deri, kas ve göz hastalıklarında serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir.

2.4.3.4. Membran lipidleri üzerine etkileri

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest oksijen radikalının etkisiyle membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirinin metilen (CH₂) grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali reaktif bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikali molekülleri oksijenle etkileşerek lipid peroksil radikallerini oluşturur. Lipid peroksid radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini de etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüşürler (50,51).

2.4.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler.

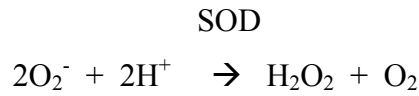
Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

2.4.4.1. Endojen antioksidanlar

A.Enzimatik Antioksidanlar

1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1); oksijen tüketen tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan metalloproteinlerden olup ilk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (40).



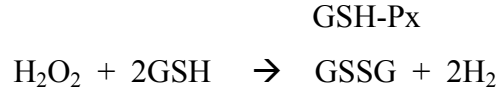
Bu reaksiyon spontan olarak da meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiği zaman reaksiyon hızı 4000 kat artar. SOD bir grup metalloenzim olup iki tipi vardır; SOD-1, Cu-Zn SOD stoplazmada bulunur. SOD-2, Mn SOD mitokondride bulunur.

Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi oksijen kullanımı yüksek olan dokularda artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyonu üretimi artmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. Süperoksit dismutaz enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşüktür.

Süperoksit dismutaz fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde görev alır. Granülosit fonksiyonu için önemli bir enzimdir. Süperoksit dismutaz enzimleri hücreyi özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir (52).

2.Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px, EC.1.11.1.9.); hidrojen peroksit (H₂O₂) ve organik peroksidlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı 1957'de Mills tarafından gösterilmiştir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px, H₂O₂ ve organik hidroperoksidlerin glutatyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (51,53).

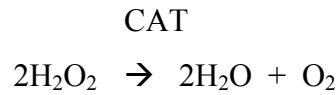


Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen GSH, başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GSH-Px enzimi yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır.

Glutasyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesi engeller. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (54).

3.Katalaz

Katalaz (CAT, H₂O₂ Oxidoreductase, EC 1.11.1.6), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksizomları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. Katalaz, aktif merkezinde 4 hem grubu içeren tetramerik yapıya sahip bir hemoproteindir. CAT'ın görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanısıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerinide oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanılabilir (55).



Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksidler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksidleri ise etkilemez (42).

B. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

1. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini, Suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur.

E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin bakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C vitamini, organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgen (redükta) olarak görev yapmaktadır. Prokollajenin yapısında yer alan lizin ve prolinin hidroksilasyonundan sorumlu enzim olan protokollajen hidroksilazın yapısında C vitamini kofaktör olarak görev yapar. Bu hidroksilasyon reaksiyonu olmaz ise kollajen fibrilleri arasında çapraz bağlantılar oluşmayacak ve kollajen dokunun bütünlüğü bozulacaktır.

Askorbik asit suda çözünen süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), single oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) ve hidroksil radikalleri (OH^{\cdot}) ile direkt olarak reaksiyona giren zincir kıran bir antioksidandır.

Hidroksil radikalleri (OH^{\cdot}) üretimine katkıda bulunur. Bu özelliğinden dolayı askorbik asit serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir pro-oksidan olarak değerlendirilir. Fakat bu etkisi sadece düşük konsantrasyonlarda görülmekte olup daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki göstermektedir (56).

2. A Vitamini (Beta Karoten)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (57,58).

3. E Vitamini (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (56).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (59,60).

4. Polifenoller/Flavanoidler :

5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin ferro-oksidad aktivitesine sahiptir. Ferro demiri (Fe^{+2}) ferri demire (Fe^{+3}) okside ederek fenton reaksiyonunu, hidroksil radikali oluşumunu ve bu şekilde demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40 - 60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlar. Pek çok serbest radikali plazmadan temizler. C vitaminin oksidasyonunu engeller.

9. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Süperoksit ve hidroksil radikallerini toplama görevine sahiptir.

10. Melatonin

Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır. Serbest OH radikalini ortadan kaldıran bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Antioksidan etkisi ile kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir.

11. Glutation (GSH)

Karaciğerde glutamikasit, sistein ve glisinden sentezlenen, suda çözünen antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur.

12. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL):

HDL kolesterol, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir.

13. Ferritin:

Demiri depolayan antioksidan etkili bir plazma proteindir.

14. Mannitol:

Ortamdaki OH radikalini toplayarak temizleyen antioksidan etkili bir maddedir. Beyin ödeminin tedavisinde sık kullanılır.

15. Ubikinon (Koenzim Q):

Mitokondriyal ETZ'nde elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir.

16. Allopurinol/Oksipurinol:

Ksantin oksidaz enzimini inhibe edip, doğrudan hidroksil radikali ve hipoklorit radikalini azaltıcı olarak etki eder.

17. Sistein/Asetilsistein

Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.

18. Haptoglobin

Plazmadaki serbest hemoglobini bağlayan bir akut faz reaktanıdır.

19. Adenozin

Adenozin trifosfat (ATP)'ın bileşiminde yer alan bir pürin nükleozitidir.

20. Hemopeksin

Hemoglobin hem ve globine parçalandıktan sonra sadece hem grubunu bağlayan bir proteindir.

21. Lipoik asit

Vitamin benzeri antioksidan etkili bir bileşiktir. Diyabetik nöropatide ve Alzheimer hastalığında beyin fonksiyonlarının korunmasında faydalı olduğu belirtilmektedir.

22. Histidin

Bazik etkili yarı esansiyel bir amino asittir.

23. Selenyum

Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir.

24. Sitokinler

Hücreler arası iletişimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salınan, enflamasyon ve immünitinin hemen her fazında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinler, başta katalaz olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. Ancak proteolitik enzimleri de aktive ettikleri için zararlı da olabilirler.

2.4.4.2. Eksojen antioksidanlar

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenozin gibi

2.4.4.3. Antioksidan etki mekanizmaları

A. Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

B. Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

C. Onarıcı (repair) etki:

D. Zincir kırıcı (Chain breaking) etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (42,61).

2.5.Total Antioksidan Kapasite (TAOK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (62).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kaptan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolu yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (63,64).

2.6.Prolidaz

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarak bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir. Prolidaz, mikroorganizmalarda ve birçok memeli dokusunda yaygın dağılım gösterir. Doğal enzim sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir. Mn^{+2} ye ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde

arginin ve anyonik amino asit artıklarının bulunması gerekir. Mn^{+2} ile prolidaz aktivitesi 5- 10 kat artmaktadır. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler (65).

2.6.1.Prolidaz Geni

Prolidaz geni, insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize olup (19p 13.2 bölgesi), sembolü PEPD 'dir (66).

Prolidaz 2 izoenzimden oluşur; prolidaz I ve II. bunlar substrat spesifitesi ve bazı biyokimyasal özellikler yönünden birbirinden farklılık göstermektedir. Prolidaz I tüm insan dokularında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, prolidaz I 'in tüm iminopeptidlerle reaksiyona girmesine rağmen glisin-prolin (gly-pro) dipeptidini tercih ettiği bulunmuştur.

Prolidaz I'in molekül ağırlığının 112 kilodalton (kDa) olduğu ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56 kDa) bulunmuştur. Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa olduğu ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluştuğu gözlenmiştir (67).

Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır (68).

2.6.2. Prolidaz İnhibitörleri Ve Aktivatörleri

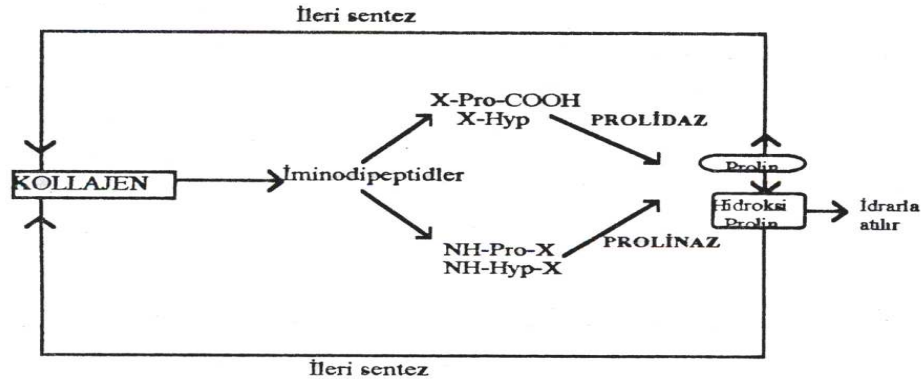
Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan Mn^{+2} iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır. Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Ag^{+1} , Hg^{+2} , Pb^{+2} ve Pt^{+4} iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 0,001–0,0004M aralığındaki konsantrasyonlarda glutatyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur (69,70).

2.6.3. Prolidazın Kollajen Yapım Ve Yıkımında Önemi

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amniyon ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmak

yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest amniyon asitlere yıkılmaktadır.. Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde amniyon asidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (70).

Kollajen dokudaki amniyon asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır. Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil -6).



Şekil.4. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri (Myara ve Myara 1984) (71)

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar.. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi amniyon asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İminopeptiduri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir.

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. İdrara salınan peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtımsaldır. Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz enzimi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen önemi son yıllarda eksikliği çalışmalarıyla iyice anlaşılmıştır. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (72).

2.6.4. Prolidaz Aktivite Düzeyinin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler

Alparslan ve arkadaşları 1993 yılında viral hepatit, kronik aktif hepatit ve sirozlu hastaların serum prolidaz aktivitesini Chinard metoduyla ölçmüşlerdir. Bu hastaların serum prolidaz aktiviteleri bu metotla ölçülmüş ve değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Mustafa Gültepe ve arkadaşları prolidaz aktivitesi ölçüm yönteminin mutlak aktiviteyi yansıtıp yansıtmadığını araştırmışlar. Yöntemdeki mangan iyonları ile yapılan aktivasyon işleminin proteinlerin çöktürülmesi ve okuma basamaklarını incelemişler. Mangan içeren aktive edici reaktifin inkübasyon süresince stabil kalmadığını ve derişiminin enzim aktivasyonu için uygun olmadığını düşünmüşler. Bu nedenlerle, fotometrik yöntemin mangan derişimleri, ön inkübasyon solüsyonunun pH'sını en uygun hale getirmişler.

2.6.5. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar. Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulduran bileşiklerin hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır.

Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İmino peptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta

bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır (72).

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormallik sendromuyla sonuçlanır. Etkilenen bölümler idrara aşırı miktarda iminopeptid salgırlar ve bu peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaprlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif özellik olarak kalıtımsaldır (73).

Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz açlığı kronik deri ülseri tekrarlanan enfeksiyonlar zihinsel engelli splenomegali karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar yassı burun düz alın kalın dudaklar hipertelarizm) gibi çeşitli klinik bulgularla bağlantılıdır.. İlk defa 1968 yılında Goadma tarafından tanımlandı. Powell ve arkadaşları prolidaz eksikliği olduğunu gösterdi.

2.7.TOS

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidative-antioksidative dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; TOS olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri toksiktir ve hücrenin lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir

2.8.Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSI'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (74,75).

$$OSI = \frac{TOS}{TAS} \quad AU \times faktör$$

MATERYAL VE METOD

3.1.Hasta Seçimi

Bu çalışmaya; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 31.12. 2008 tarih, 09 nolu oturum, 6 nolu kararındaki onayı ve bilinci kapalı olan hastaların veli veya vasisinin yapılacak işlemler hakkında bilgilendirilip yazılı onayı alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Genel Yoğun Bakım Ünitesinde, 2009 Ocak ve 2010 Ocak tarihleri arasında MV tedavisi uygulanan (18-70 yaş) 75 erişkin hasta dahil edildi. Tedavi görmeye başladıkları gün fizik muayeneleri yapıp hemogramları ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi.

3.2.Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:

İlaça karşı alerjisi olanlar, hastanın veya ailesinin kabul etmemesi, kullandığı diğer ilaçlarla bizim kullanacağımız ilaçlar arasında ilaç etkileşiminin olması.

Hastalar rastgele randomize edilerek 25 hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı.

Grup I (n=25, midazolam): Olgulara 0,02 mg/kg/saat dozunda midazolam infüzyon şeklinde verildi.

Grup II (n=25, propofol): Olgulara 1mg/kg/saat dozunda propofol infüzyon şeklinde verildi.

Grup III (n=25, deksmedetomidin,): Olgulara 0,2 mikrogram/kg/saat dozunda deksmedetomidin infüzyon şeklinde verildi.

3.3.Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların mekanik ventilatör tedavisi görmeye başladıkları gün, adı, soyadı, yaşı, kilosu, boyu, cinsiyeti, sigara kullanımı, tanısı, mevcut tanısı dışında ek patolojisi olup olmadığı, beslenme durumları kaydedildi. Bazal 6.,12.,18. ve 24.saatlerde kalp atım hızı, ortalama arteriyel basınç değerleri, arteriyel oksijen saturasyon, TAS, TOS, Prolidaz değerleri kaydedildi.

3.4. Yoğun Bakımda Hasta ve Mekanik Ventilatör Hazırlığı

Çalışmaya dahil edilen hastalara EKG monitörizasyonu için elektrodlar D II derivasyonu olacak şekilde yerleştirildi. Periferik puls oksimetri monitörizasyonundan (Viridia CMS M1166A, Hewlett Packard, Almanya) sonra hastaların beslenebilmesi ve oral ilaçlarını alabilmesi amacıyla nazogastrik sonda, idrar takibi için foley sonda takıldı. Hastalara invaziv hemodinamik monitörizasyon ve arteriyel kan gazı takipleri için, el arteriyel dolaşımını değerlendiren Allen Testi yapıldıktan sonra serum takılmayan koldaki radyal artere lokal anestezi sonrası, 18G arteriyel kanül yerleştirildi. Arteriyel kan gazı analizi için kan alındı. Arteriyel monitörizasyon yapıldı. Santral venöz basınç (CVP) takibi ve parenteral beslenme amacıyla, Seldinger Tekniği kullanılarak lokal anestezi sonrası sağ subklavyen ven den santral ven kanülasyonu yapıldı. Kanülasyondan altı saat sonra pnömotoraks kontrolü için PA Akciğer Grafi çekildi. Monitörizasyon sonrası, hastaların ventilatör ayarları yapıldı. Ventilatör, SIMV modunda, FiO₂ hasta mekanik ventilatöre bağlandığında %100 ile başlanıp kangazı sonuçlarına göre tedricen düşülerek, mümkün olduğunca kısa sürede (en geç ilk üç saat içinde) % 40'a sabitlenip, VT 0,6 ml/kg, PEEP 5, f: 10-12, İ:E 1:2 olacak şekilde standardize edildi. Ventilatör ayarları kangazı sonuçlarına göre, pH: 7.35 – 7.45, PCO₂: 35-45 mmHg, PO₂: 80-100 mmHg, cHCO₃: 22-26 mmol/L olacak şekilde sabah ve akşam olmak üzere tekrar düzenlendi.

Tüm hastalara 1. gün, günlük kalori ihtiyacı, ideal vücut ağırlığına göre hesaplandı. Enteral nutrisyon desteği 30 ml/kg/saat hesaplanarak tedricen artırılarak 36. saatte yeterli kaloriye ulaşıldı.

Günlük sıvı dengesi hesaplamaları yapılarak sıvı tedavisi tekrar düzenlendi. Rutin biyokimya sonuçlarına göre glikoz 70 – 105 mg/dl olacak şekilde ayarlandı. Albumin düzeyi 2,5 g/dl' nin altına düşen hastalara 3x100 ml Human Albumin verildi. Na: 135-150 mEq/L, K: 3,5-5,1 mEq/L, Ca: 8,4-10,6 mEq/L olacak şekilde gerekli elektrolit eklemeleri yapılarak elektrolit dengesi sağlandı. Hemoglobin düzeyi 8 g/dl'nin altına düşen hastalara eritrosit süspansiyonu verilip hemoglobin düzeyi 8-12 g/dl arasında tutulmaya çalışıldı. Hastaların hemodinamik ve ventilatör parametreleri, arteriyel kan gazı değerleri kaydedildi. Kan örnekleri 5 cc lik biyokimya tüpünde biyokimya laboratuvarına gönderildi. Elde edilen örnekler 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip -80°C derin dondurucuda çalışma zamanına kadar muhafaza edildi. Çalışma günü prolidaz enzim aktivitesi, TAS ve TOS durumlarını değerlendirmek üzere çözdürüldü. Prolidaz enzim aktivitesi için kolorimetrik ölçüm yöntemi

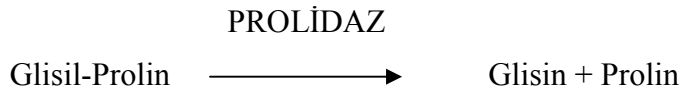
olan yeni geliştirilen optimize modifiye Chinard Metodu (76,77), TAS ve TOS durumlarını ölçmek üzere Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem (Rel- Assay marka ticari kitler) kullanıldı (63,75).

3.5. Prolidaz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Bu konuda yapılan birçok çalışmada prolidaz enzim aktivitesi ölçümü yöntemi için en sık olarak Chinard tarafından tanımlanan ninhidrin tepkimesi kullanılmıştır (76,77). Bu tepkime daha sonradan Myara ve arkadaşları tarafından bazı değişiklikler yapılarak optimize edilmiştir (78). Bu yöntemde $MnCl_2$ (Mangan klorür) ile 24 saat ön inkübasyon yapıp aktive edilen enzim, Gly-pro (Glisil-prolin) substratı ile ($K_m=2,9$ mM) 30 dakika inkübe edilip, açığa çıkan prolin miktarı ölçülerek enzim aktivitesi hesaplanmıştır (79). Biz kendi çalışmamızda Optimize Modifiye Chinard Metodu'nu kullandık.

3.5.1. Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi (Optimize Chinard Metodu)

Substrat olarak glisil-prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe renk) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçülür. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.



Deney 3 basamaktan oluşur:

1. Enzim aktivasyonu için; Numunenin Tris-HCl ve $MnCl_2$ ile preinkübasyonu
2. Örnek ile glisil - prolinin inkübasyonu
3. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi

3.5.1.1. Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar

1. Ön inkübasyon çözeltisi: pH:7'de 50 mmol/L Tris HCl tamponu içerisinde, 1 mmol/L GSH, 50 mmol/L $MnCl_2$ çözdürüldü.

2. Substrat çözeltisi: Öninkübasyon çözeltisi içerisinde 144 mmol/L glisil-prolin dipeptidi çözdürüldü. Ancak substrat çözeltisi için pH: 7,8'lik Tris HCl tampon kullanıldı.

3. Tepkimeyi durdurma çözeltisi: 1 mL glasiyal asetik asit kullanıldı.

4. Ninhidrin çözeltisi (modifiye (optimize) chinard çözeltisi) : 0,5 mol/L'lik ortofosforik asit içerisinde 3 g/dL olacak şekilde ninhidrin manyetik karıştırıcı ve ısı yadımıyla 70 °C'de eritildi.

İşlem

a) Yöntemde, 100 µL serum ile 100 µL serum fizyolojik karıştırılıp bu karışımdan 25 µL alınıp, 1 mmol/L GSH ve 50 mmol/L MnCl₂ pH 7'de 50 mmol/L Tris HCl tampondan oluşan ön inkübasyon solüsyonundan 75 µL alınarak 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

b) Karışımın üzerine 144 mmol/L Gly-pro içeren substrat çözeltisinden (pH 7,8) 100 µL eklenerek 37 °C'de 5 dakika inkübe edildi.

c) Daha sonra inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüpleri hazırlandı. İnkübasyonlu tüplere inkübasyonun sonunda 1mL glasiyal asetik asit ilave edilerek reaksiyon durduruldu. İnkübe edilmemiş örnek bulunan sıfır zaman tüplerine de aynı hacimde glasiyal asetik asit ilave edilip reaksiyon durduruldu.

d) İnkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüplerin üzerine 300uL Tris-HCl tamponu (pH:7,8) ve 1 mL Ninhidrin çözeltisi eklendi.

e) Yukardaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı kapatılarak 90 °C' de su banyosunda 20 dakika bekletildi. Daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup beklenmeden 515 nm'deki absorbanlar substratın katılmadığı örnek körüne karşı okutuldu. Prolidaz enzim aktivitesi birimi olarak, enzimin Gly-Prolin substratını parçalayarak prolin oluşturduğu basamaktaki 1 dakikada oluşan umol/L cinsinden prolin olarak tanımlandı. Ninhidrin tepkimesindeki prolinin molar absorban katsayısı 27,2'dir (80,81).

3.6. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$

S

A: İnkübasyon tüpü absorban değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorban değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (mmol/L)

S: Standart absorbans değeri

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$:1litrede 1 dakikada oluşan
mmol prolin miktarı

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör} \times 60}{S}$:1litrede 1 saatte oluşan
mmol prolin miktarı

Serumda aktivite tanımı: 1µmol substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/L olarak tanımlanmıştır.

3.7. TAS

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

TAS Ölçümünde Kullanılan Ayraçlar:

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 10 mM o-dianisidine dihydrochloride ve 45 uM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 7,5 mM Hidrojen peroksit (H₂O₂) çözdürülerek hazırlanır.

240 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip:

Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (mmol Troloks Eqv./L) (63).

3.8. TOS

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

TOS Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar:

Reaktif 1: 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında glycerol çözülüp daha sonra 250 uM xilenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-dianisidine dihydrochloride çözdürülüp sonra 5 mM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

560 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip:

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$) (82).

3.9.OSI

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \text{ AU X faktör}$$

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) programı kullanıldı. Grup içi tekrarlayan hemodinamik verilerin değerlendirmesinde Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi testi, gruplar arası ve grup içi niceliksel karşılaştırmalarda One Way ANOVA testi, kategorik verilerde Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard sapma olarak belirtildi ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Bu çalışmaya; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Genel Yoğun Bakım Ünitesinde, Ocak 2009 ve Ocak 2010 tarihleri arasında, mekanik ventilatör tedavisi gören araştırma dışı kriterleri bulunmayan, 75 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların 51'i erkek (%68), 24'ü kadın (% 32) olup, ort ± SD olarak ortalama yaş midazolam grubunda 65,52 ± 17,26, propofol grubunda 58±19,10 deksmedetomidin grubunda 60,6±23,59, ortalama kilo midazolam grubunda 73,76 ± 10,689, propofol grubunda 69,64±11,302, deksmedetomidin grubunda 68,52±12,46, ortalama boy midazolam grubunda 165,8 ± 8,42, propofol grubunda 166,32±9,68 deksmedetomidin grubunda 165,48±7,01 olarak bulundu. (Tablo 4)

Midazolam grubu TAS, TOS, OSI, Prolidaz bazal, 6.,12.ve 24.saat değerleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Propofol grubu TAS, TOS, OSI, Prolidaz bazal, 6.,12.ve 24.saat değerleri tablo 8'de gösterilmiştir.

Deksmedetomidin grubu TAS, TOS, OSI, Prolidaz bazal, 6.,12.ve 24.saat değerleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Gruplar arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo.4. Gruplar arası demografik veriler

	Midazolam	Propofol	Deksmedetomidin
Yaş(yıl)	65,52±17,26	58,96±19,1	60,6±23,59
Ağırlık (kg)	73,76±10,68	69,64±11,30	68,52±12,46
Boy(cm)	165,8±8,42	166,32±9,68	165,48±7,01
Cinsiyet(E/K)	18/7	16/9	17/8

cm: santimetre kg: kilogram E/K: Erkek/Kadın

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar arasında glutamat pirüvat transaminaz bazal,12.ve 24.saat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo 5)

Tablo.5. Gruplar arası ALT Değerleri

	Bazal	12.saat	24.saat
Midazolam	57,76±57,25	41,4±30,8	35,6±32,06
Propofol	86,52±100,95	57,56±69,18	52,6±66,73
Deksmedetomidin	40,56±29,38	40,88±26,44	36,36±30,66

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

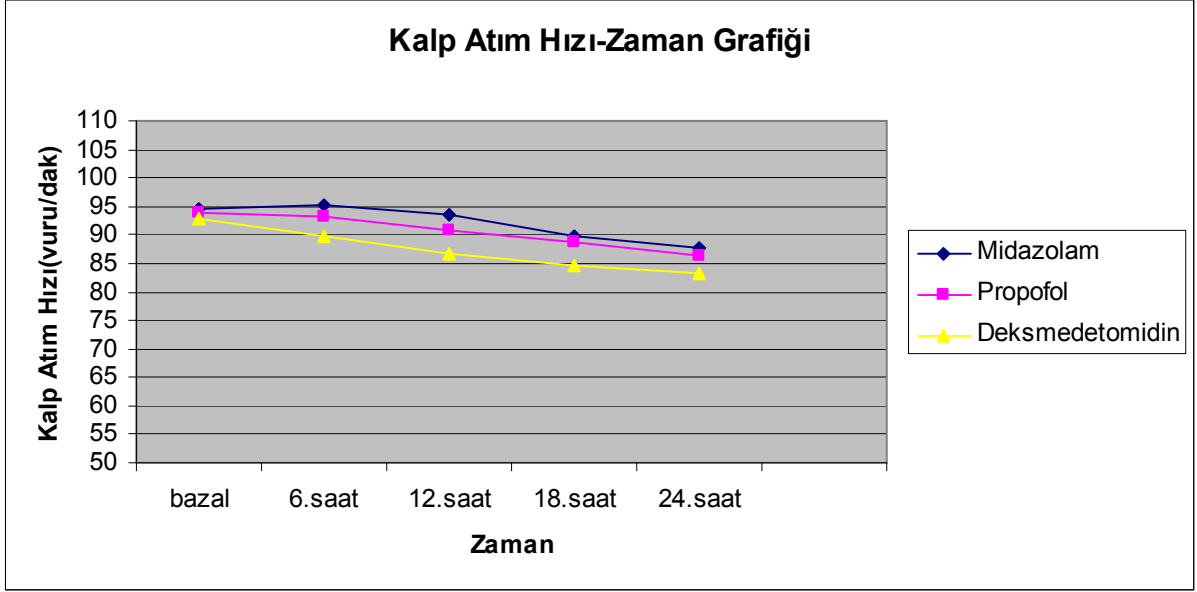
Gruplar arasında glutamat oksalaoasetat transaminaz bazal,12.ve 24.saat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo 6)

Tablo.6. Gruplar arası AST değerleri

	Bazal	12.saat	24.saat
Midazolam	75,04±82,93	44,4±33,08	38,56±25,55
Propofol	73,24±69,46	63,92±62,42	54,4±44,26
Deksmedetomidin	60±40,75	64,84±51,88	56,88±40,39

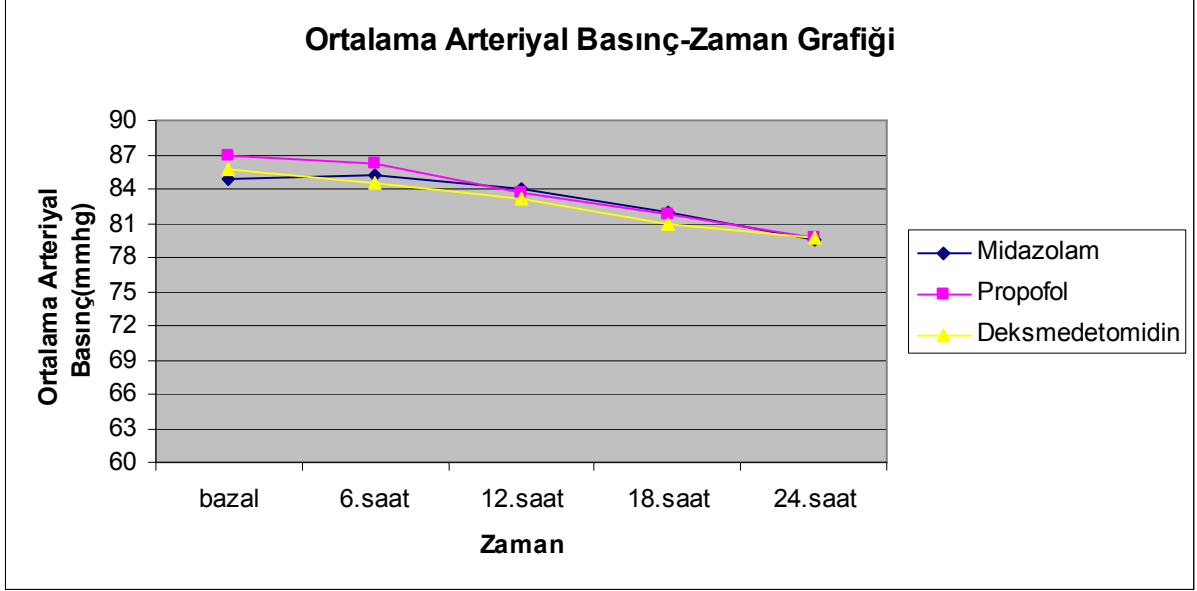
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar arası bazal,6.saat.,12.saat.,18.saat ve 24.saat kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



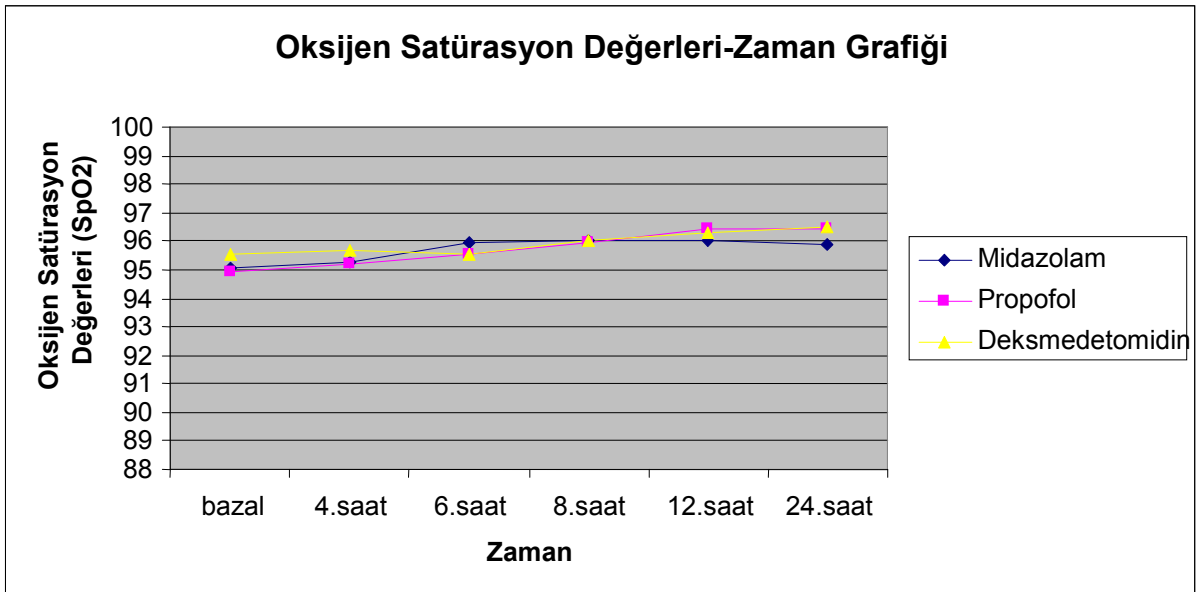
Grafik.1 Kalp atım Hızı-Zaman Grafiği

Gruplar arası bazal,6.saat.,12.saat.,18.saat ve 24.saat ortalama arteriyel basınç değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



Grafik.2 Ortalama Arteriyel Basınç-Zaman Grafiği

Gruplar arası bazal,4.saat.,6.saat.,8.saat.,12.saat ve 24.saat Oksijen satürasyon (SpO_2) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



Grafik.3 Oksijen Satürasyon Değerleri-Zaman Grafiği

Tablo.7.Midazolam grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

	Bazal	6.saat	12.saat	24.saat
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,3252±0,28475	1,2773±0,2853*	1,0245±0,23321*	0,9067±0,12984*
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	14,990±3,891	17,248±3,756*	23,408±4,924*	26,9464±5,1552*
OSI (AU)	1,2396±0,4081	1,4248±0,4575*	2,441±0,957*	3,0445±0,756*
Prolidaz (U/L)	686,649±12,559	690,0358±12,544*	693,174±18,226*	702,872±10,674*

*Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye
OSI: Oksidatif Stres İndeksi

Tablo.8.Propofol grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerler

	Bazal	6.saat	12.saat	24.saat
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,3196±0,28475	1,2283±0,2119	1,055±0,240*	0,9258±0,1694*
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	15,404±3,704	26,681±6,188*	28,010±6,466*	31,196±3,431*
OSI (AU)	1,2784±0,420	2,2118±0,611*	2,819±1,021*	3,49±0,79*
Prolidaz (U/L)	694,08±26,48	696,91±26,56*	698,42±14,51*	707,64±11,40*

* Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye
OSI: Oksidatif Stres İndeksi

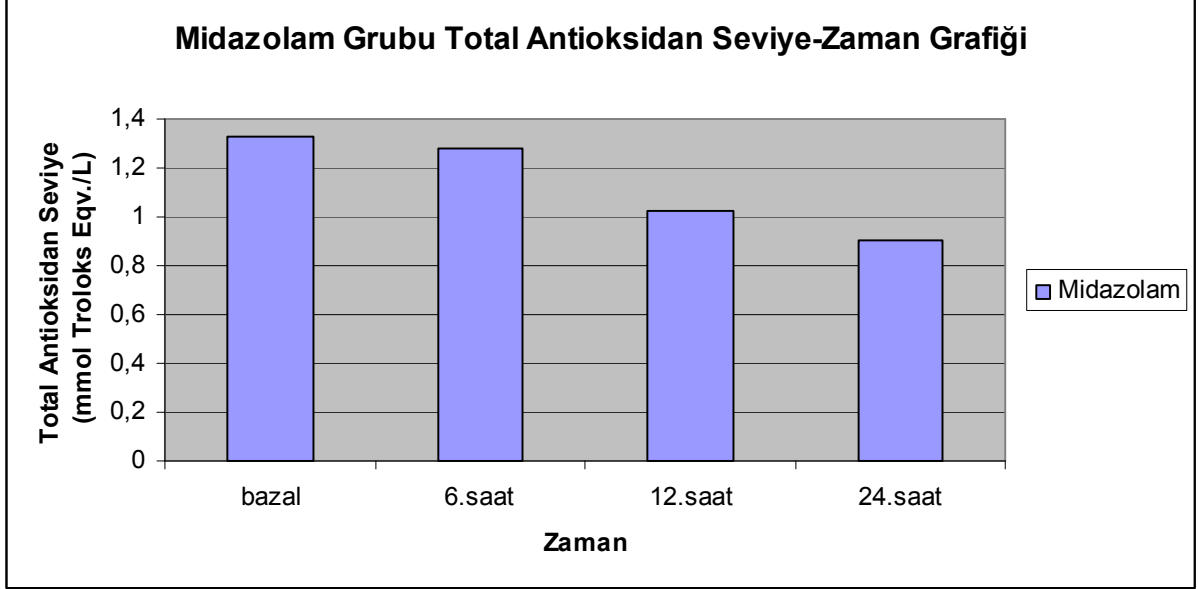
Tablo.9.Deksmedetomidin grubu TAS, TOS, OSI ve Prolidaz değerleri

	Bazal	6.saat	12.saat	24.saat
TAS (mmol TroloksEqv./L)	1,276±0,2824	0,89±0,20*	1,1857±0,344	1,067±0,34
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	16,81±5,81	23,15±6,13*	27,75±6,66*	20,34±5,96
OSI (AU)	1,40±0,64	2,76±1,04*	2,49±0,85*	2,14±0,95*
Prolidaz (U/L)	690,51±14,8	693,30±14,85	675,34±32,91	671,11±20,87*

* Bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

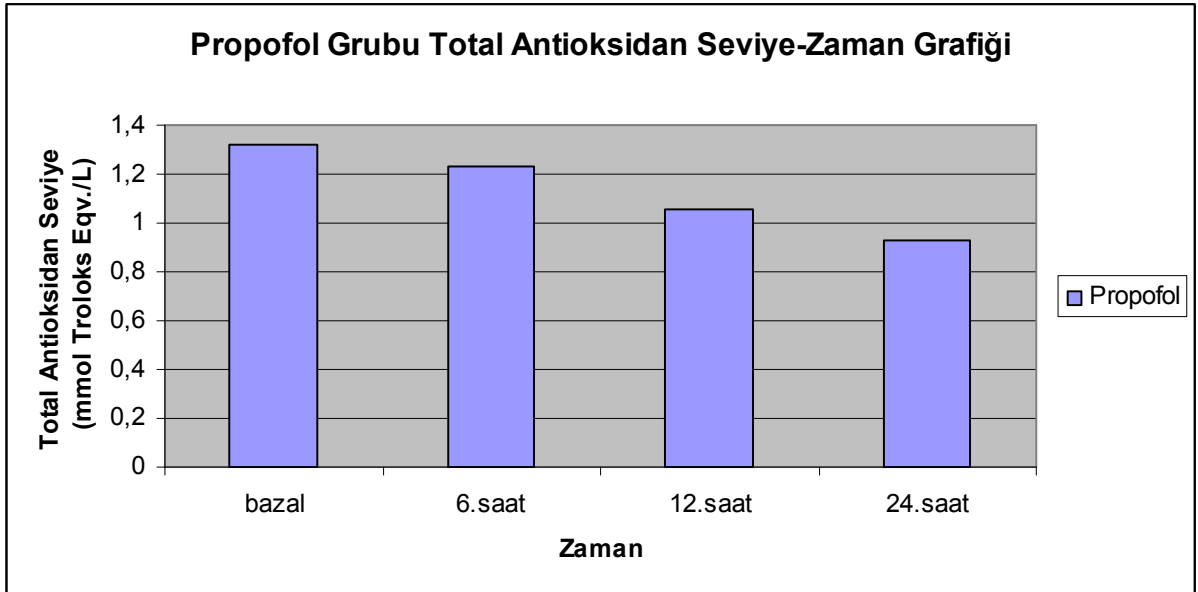
TAS: Total Antioksidan Seviye **TOS:** Total Oksidan Seviye
OSI: Oksidatif Stres İndeksi

Midazolam Grubu Hastaların TAS değerleri karşılaştırıldığında 6., 12.ve 24.saat değerlerinde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi ($p<0.05$).



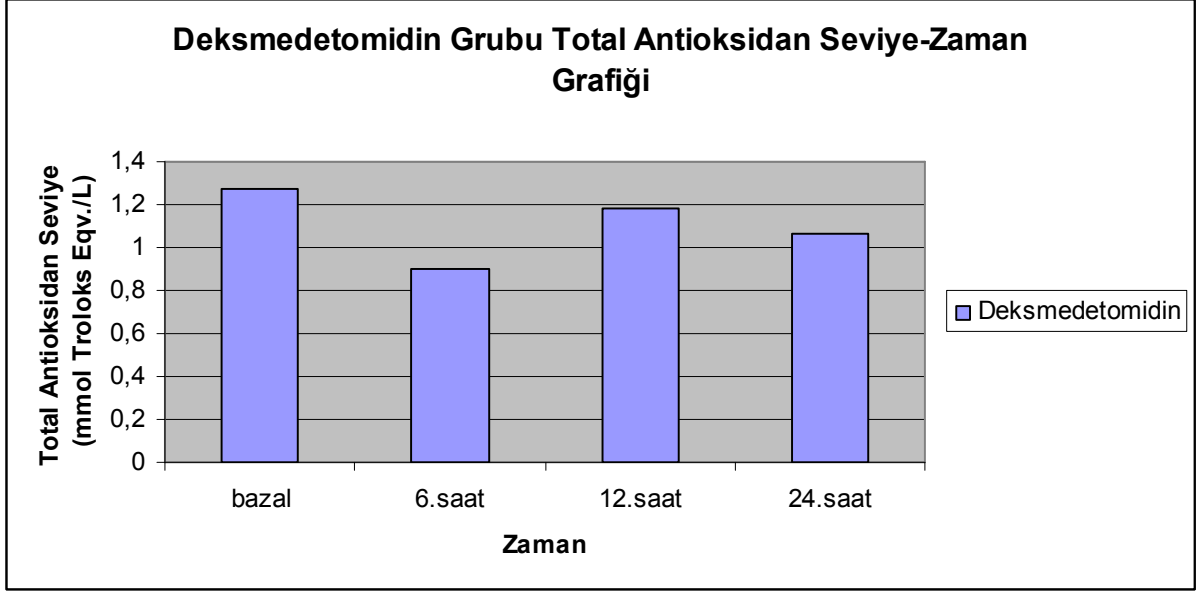
Grafik.4 Midazolam Grubu Hastaların TAS Değerleri

Propofol Grubu hastalarının TAS değerleri karşılaştırıldığında, 6.saat değerinde bazal değere göre tespit edilen düşüş istatistikî olarak anlamlı değilken ($p>0.05$),12.ve 24.saat değerleri bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır ($p<0.05$).



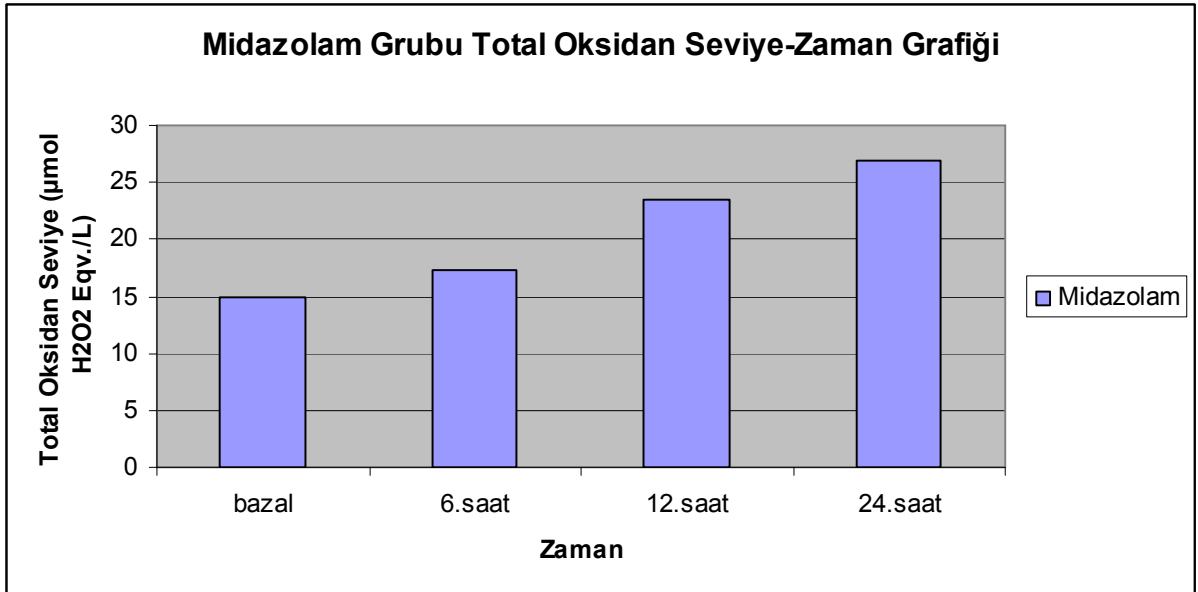
Grafik.5 Propofol Grubu hastalarının TAS Değerleri

Deksmedetomidin Grubu Hastaların TAS değerleri karşılaştırıldığında 6.saat değerinde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.05$). 12.ve 24.saat değerinde bazal değere göre düşük seviyeler bulunsa da istatistiksel olarak anlam yoktu. 12.saat değerinde 6 saate göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü $p(<0.05)$.



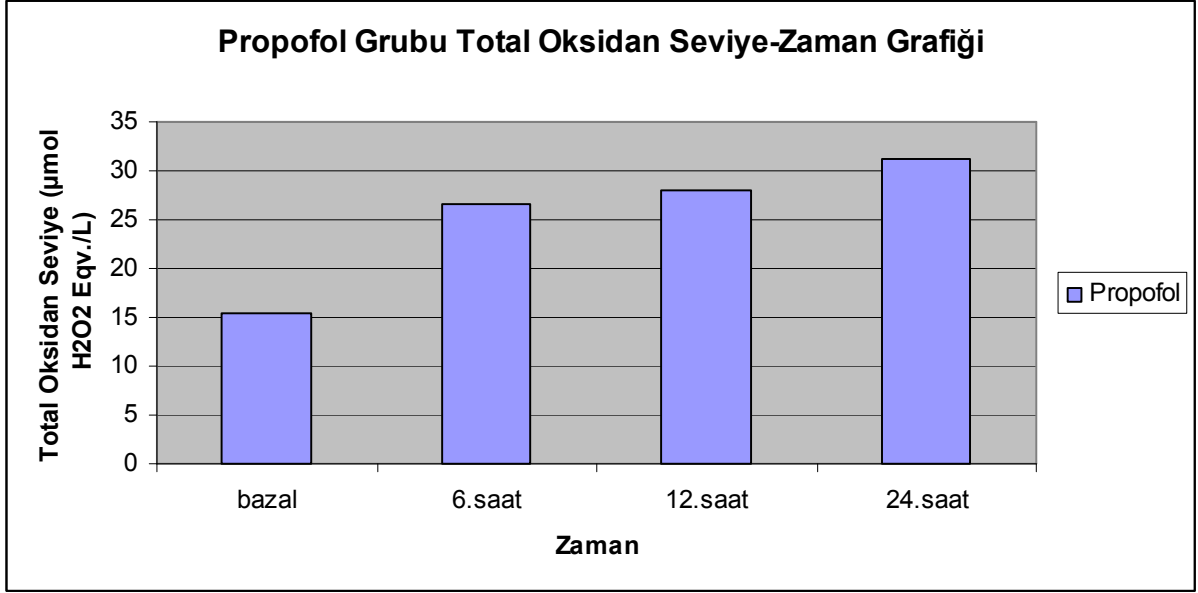
Grafik.6 Deksmedetomidin Grubu Hastaların Total TAS değerleri

Midazolam Grubu Hastaların TOS değerleri karşılaştırıldığında bazal değere göre 6.,12. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$).



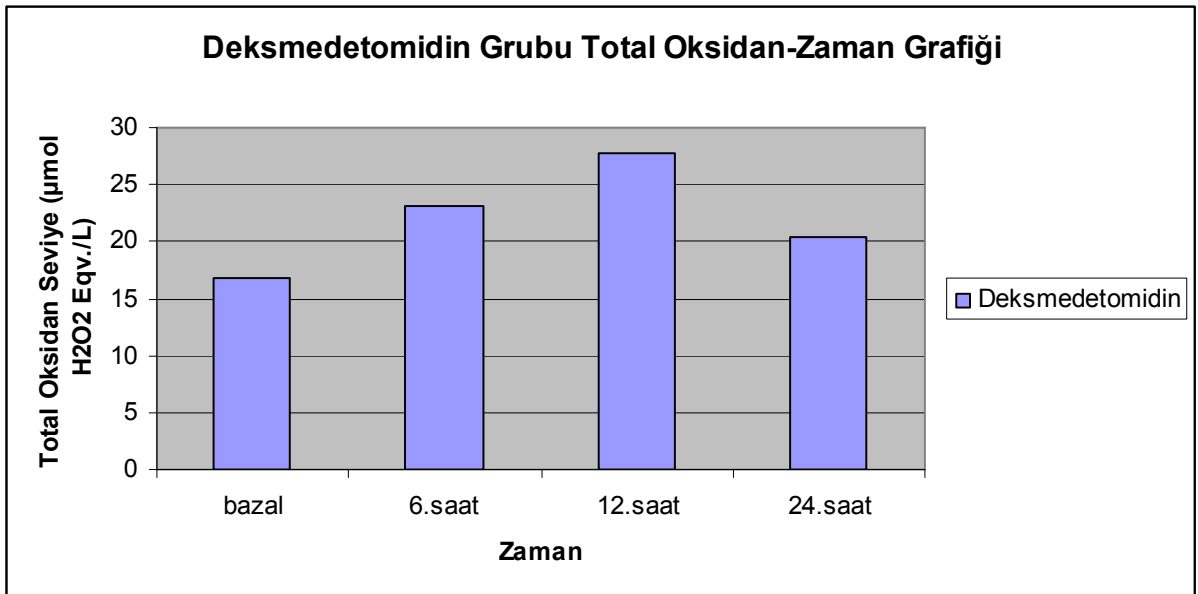
Grafik.7 Midazolam Grubu Hastaların TOS değerleri

Propofol Grubu Hastaların TOS değerleri karşılaştırıldığında bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$).



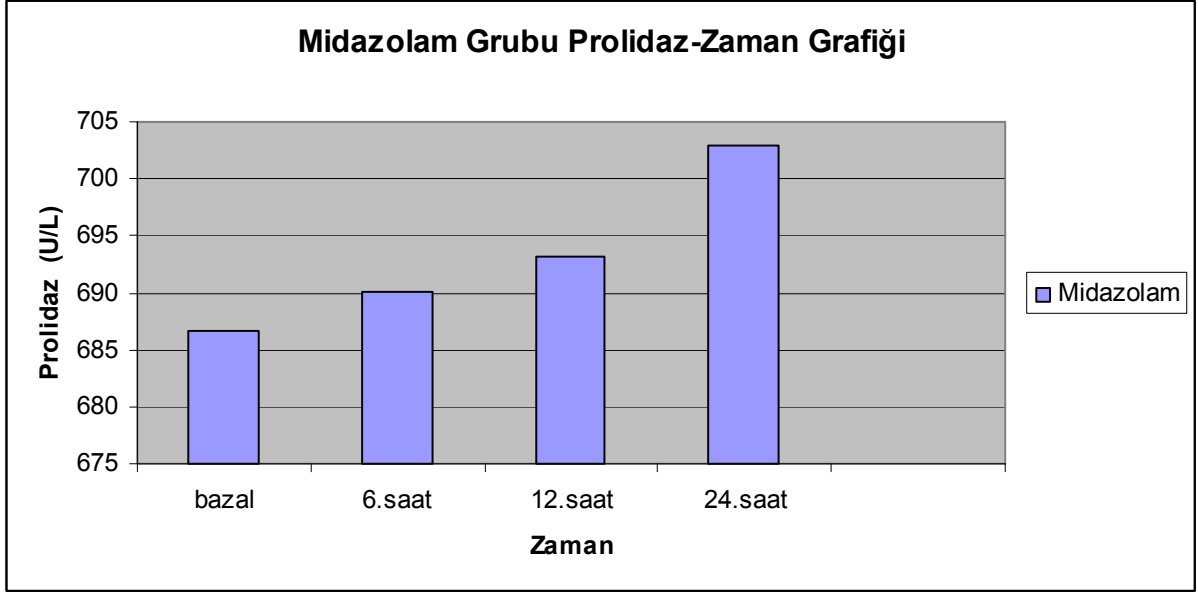
Grafik.8 Propofol Grubu Hastaların TOS değerleri

Deksmedetomidin Grubu Hastaların TOS değerleri karşılaştırıldığında bazal değere göre 6.ve 12.saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülürken ($p<0.05$), bazal değeriyle 24.saat arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).



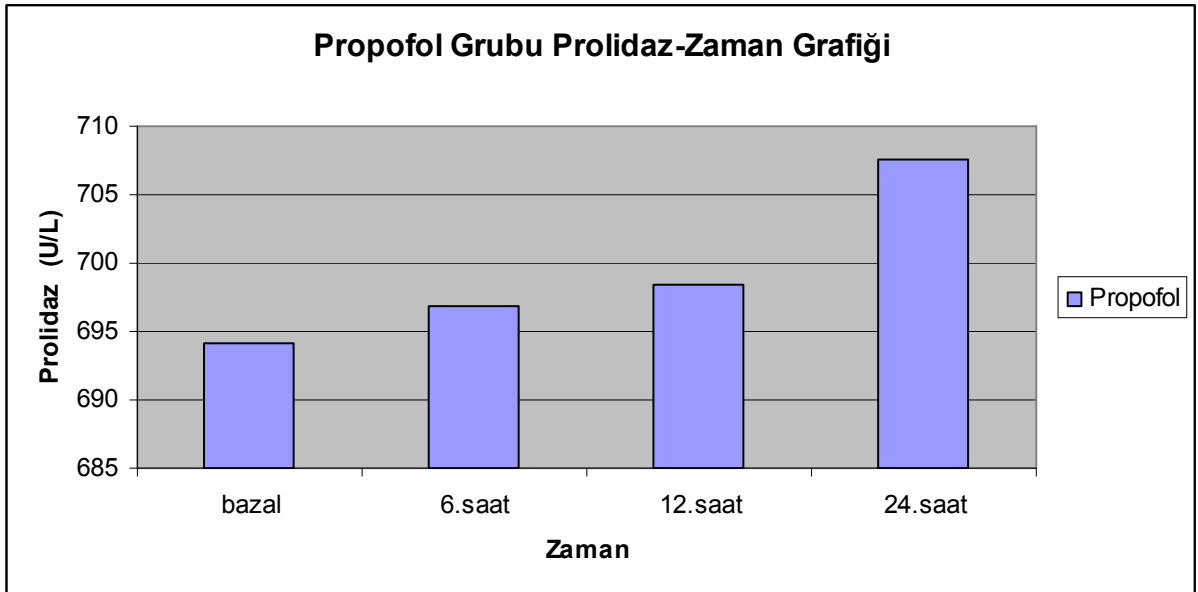
Grafik.9 Deksmedetomidin Grubu Hastaların TOS değerleri

Midazolam Grubu Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında 6.,12.ve 24.saatlerde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$).



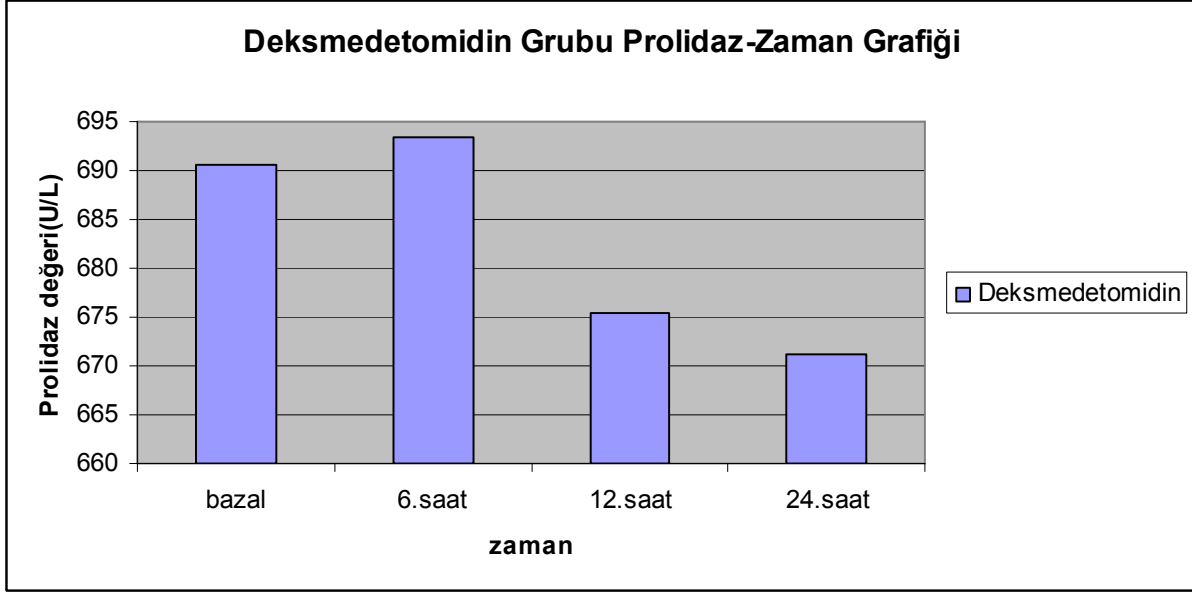
Grafik.10 Midazolam Grubu Prolidaz değerleri

Propofol Grubu Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında 6.,12.ve 24.saatlerde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$).



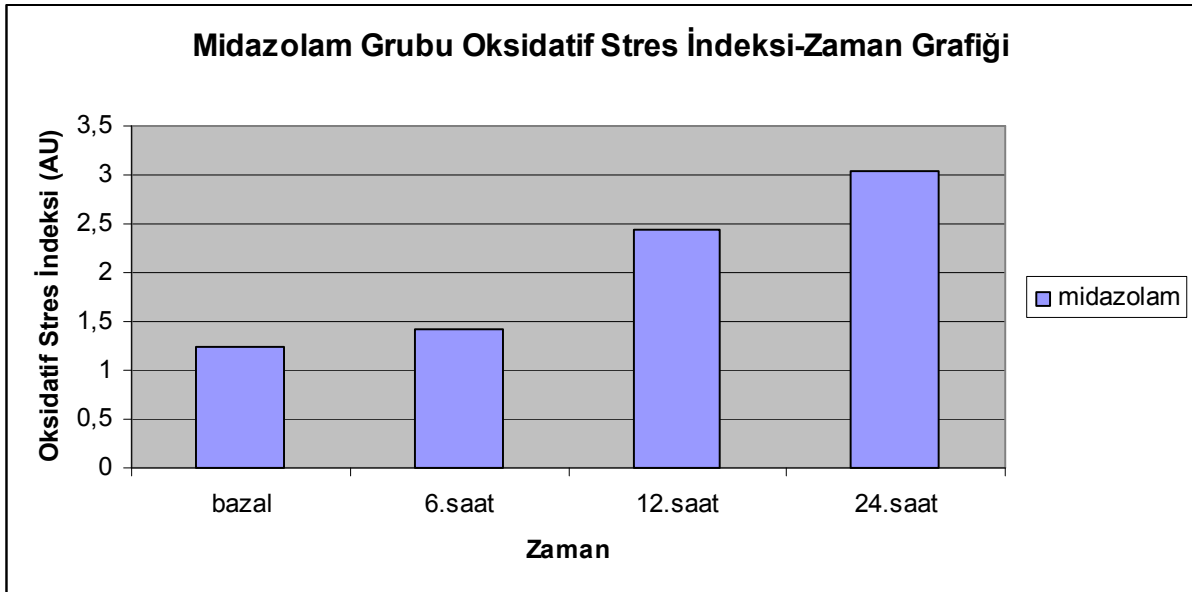
Grafik.11 Propofol Grubu Prolidaz değerleri

Deksmedetomidin Grubu Prolidaz değerleri karşılaştırıldığında bazal değer ile 24. saat arasına istaistiki olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0.05$).



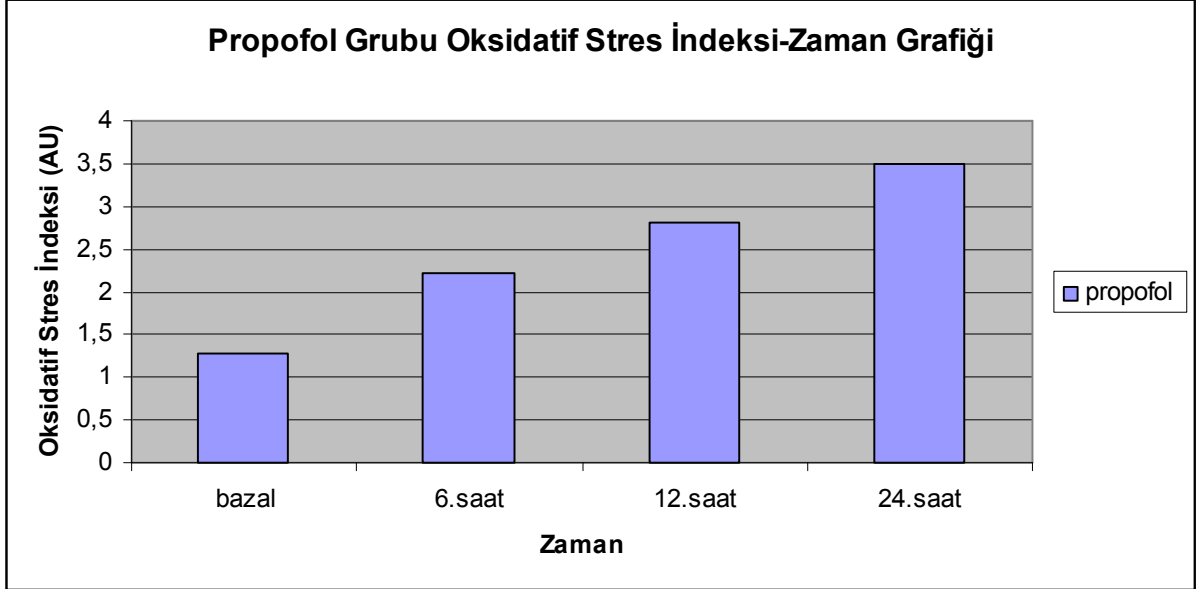
Grafik.12 Deksmedetomidin Grubu Prolidaz değerleri

Midazolam Grubu Hastaların OSI değerleri karşılaştırıldığında bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$).



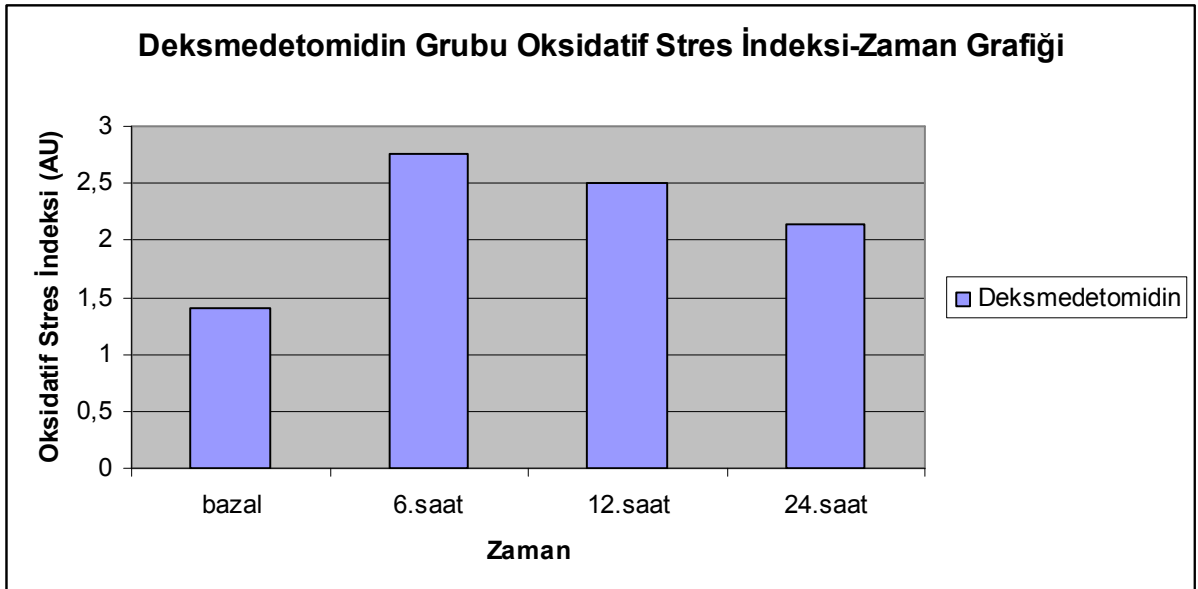
Grafik.13 Midazolam Grubu Hastaların OSI değerleri

Propofol Grubu Hastaların OSI değerleri karşılaştırıldığında bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$).



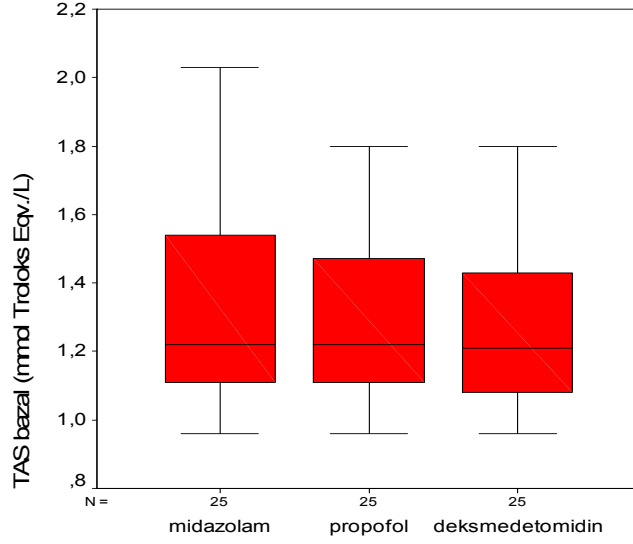
Grafik.14 Propofol Grubu Hastaların OSI değerleri

Deksmedetomidin Grubu Hastaların OSI değerleri karşılaştırıldığında 6.,12.ve 24.saat değerlerinde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$).



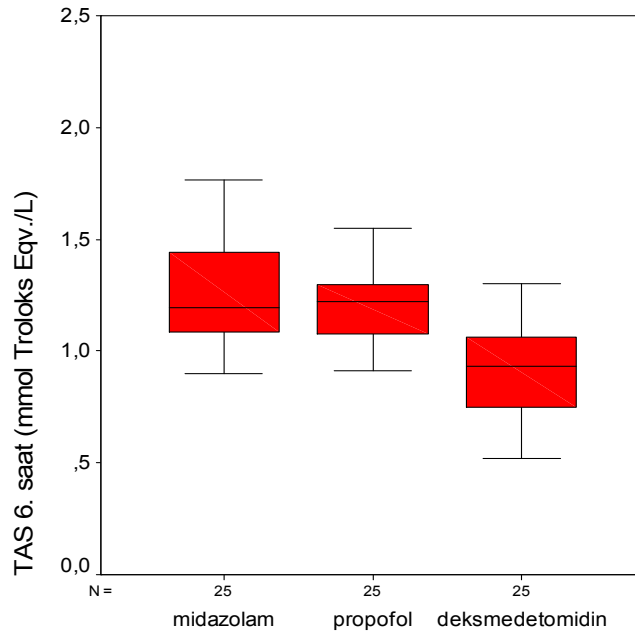
Grafik.15 Deksmedetomidin Grubu Hastaların OSI değerleri

Gruplar arası TAS bazal değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



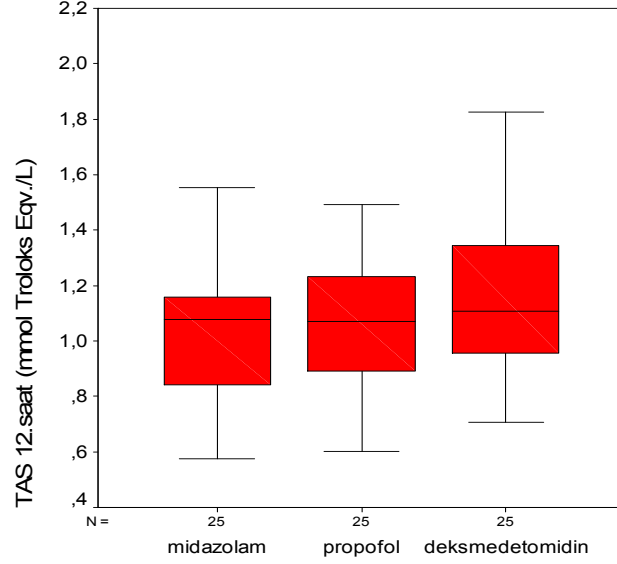
Grafik.16 Gruplar arası TAS bazal değerleri

Gruplar arası TAS 6.saat değerleri karşılaştırıldığında, midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında ve propofol grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).



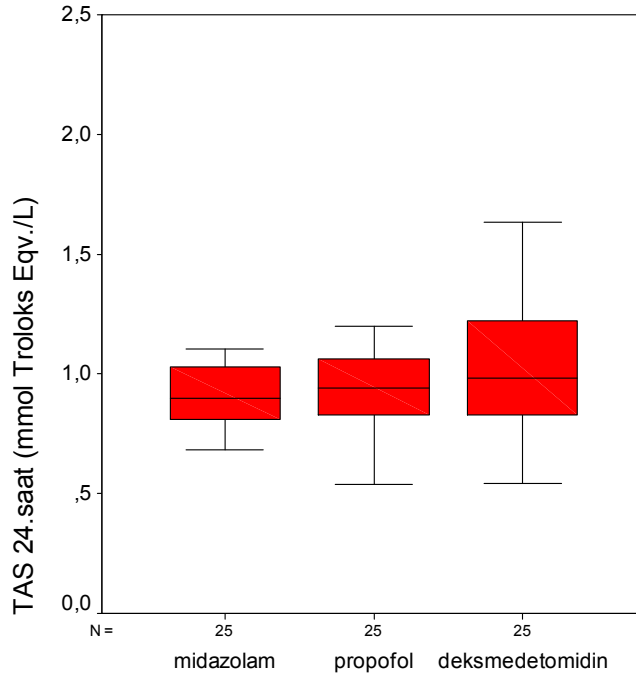
Grafik.17 Gruplar arası TAS 6.saat değerleri

Gruplar arası TAS 12.saat değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



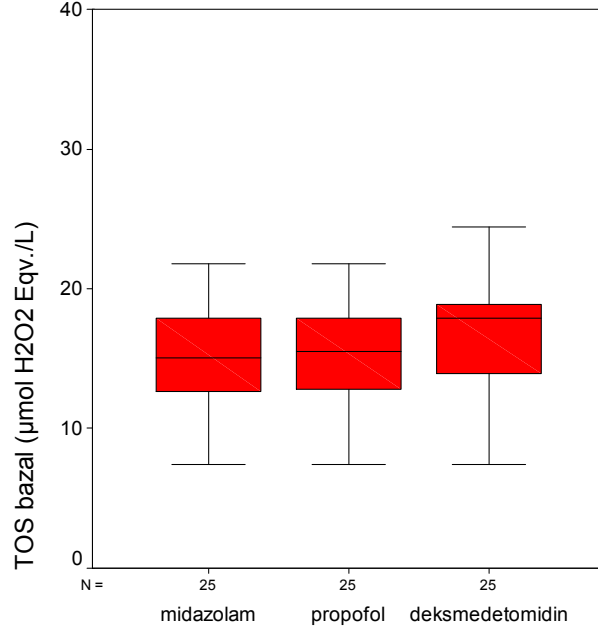
Grafik.18 Gruplar arası TAS 12.saat değerleri

Gruplar arası TAS 24.saat değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



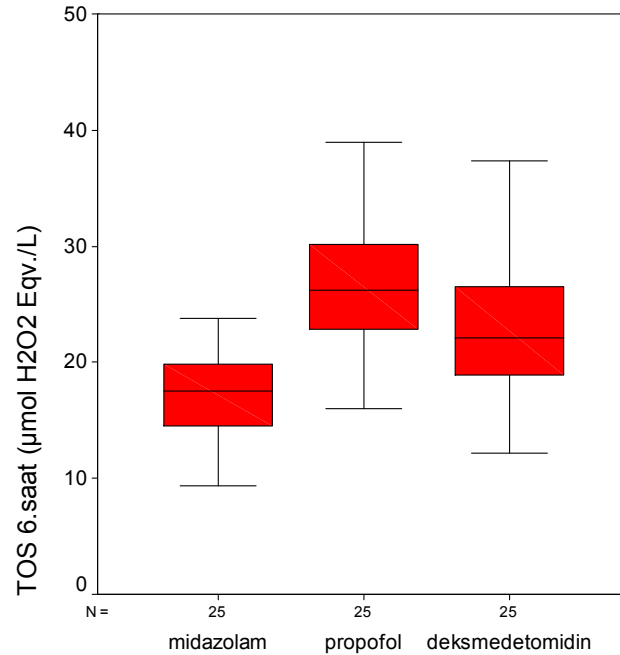
Grafik.19 Gruplar arası TAS 24.saat değerleri

Gruplar arası TOS bazal değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



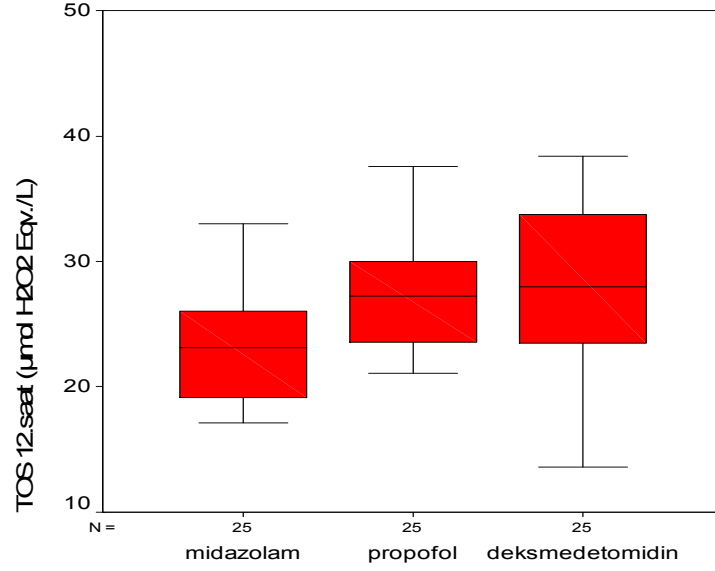
Grafik.20 Gruplar arası TOS bazal değerleri

Gruplar arası TOS 6.saat değerleri karşılaştırıldığında midazolam grubu ile propofol grubu arasında ve midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).



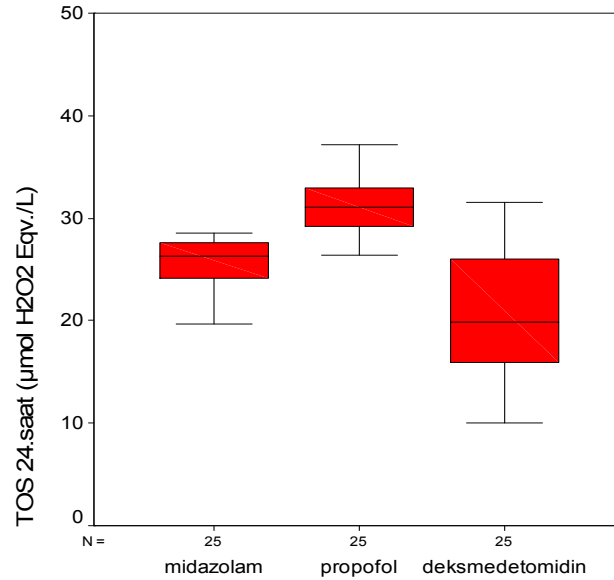
Grafik.21 Gruplar arası TOS 6.saat değerleri

Gruplar arası TOS 12.saat değerleri karşılaştırıldığında, midazolam grubu ile propofol grubu arasında ve midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).



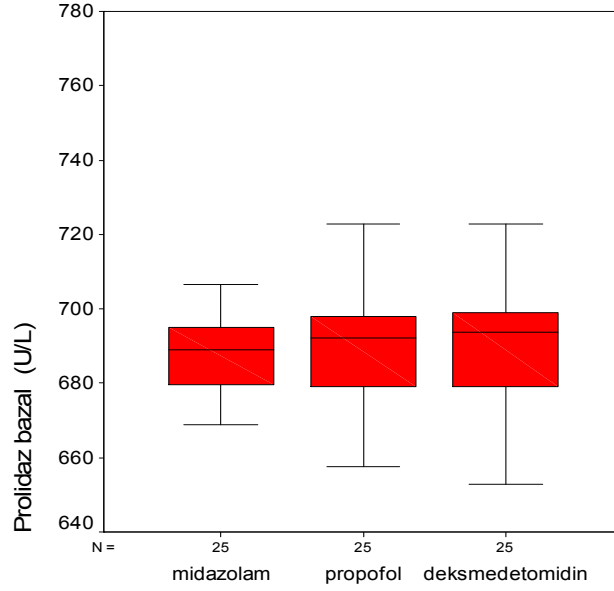
Grafik.22 Gruplar arası TOS 12.saat değerleri

Gruplar arası TOS 24.saat değerleri karşılaştırıldığında, midazolam grubu ile propofol grubu arasında, midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında ve propofol grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. ($p<0,05$)



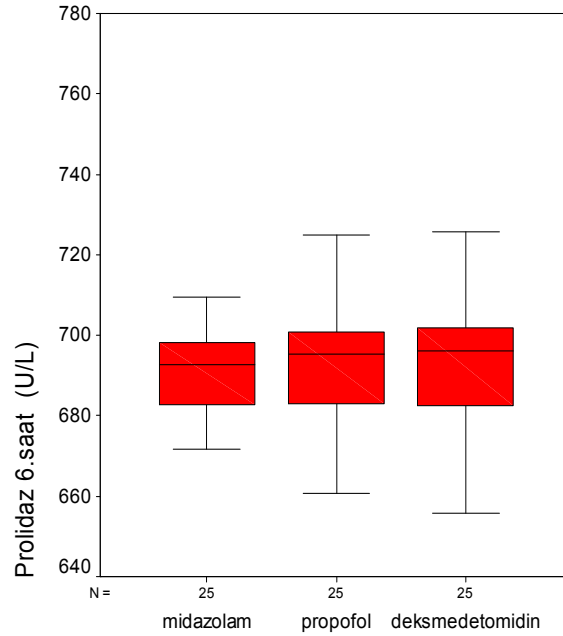
Grafik.23 Gruplar arası Total Oksidan Seviye 24.saat değerleri

Gruplar arası Prolidaz bazal değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



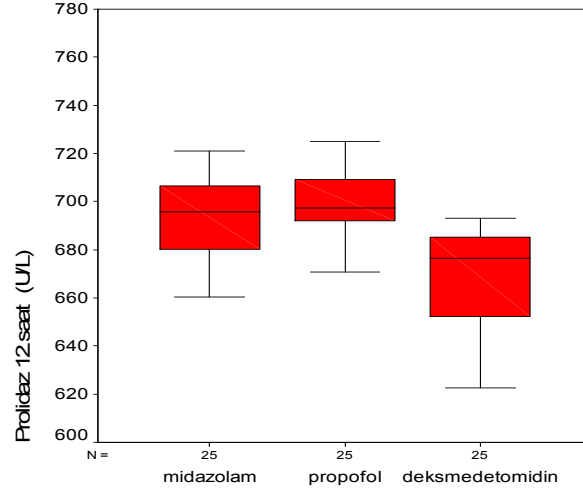
Grafik.24 Gruplar arası Prolidaz bazal değerleri

Gruplar arası Prolidaz 6.saat değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



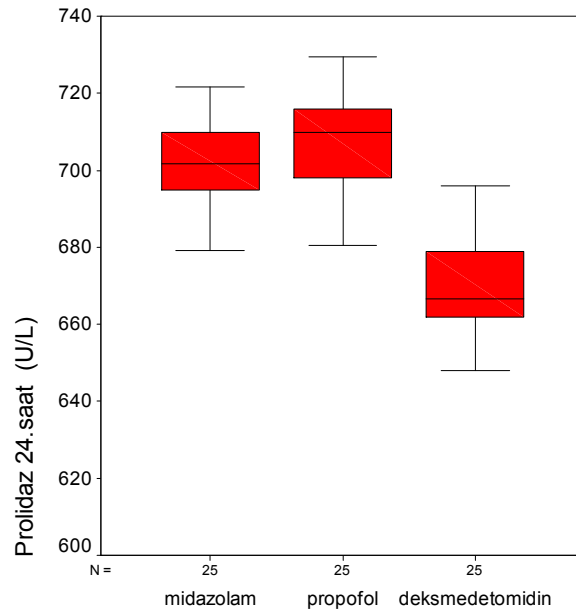
Grafik.25 Gruplar arası Prolidaz 6.saat değerleri

Gruplar arası Prolidaz 12.saat değerleri karşılaştırıldığında, midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında ve propofol grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).



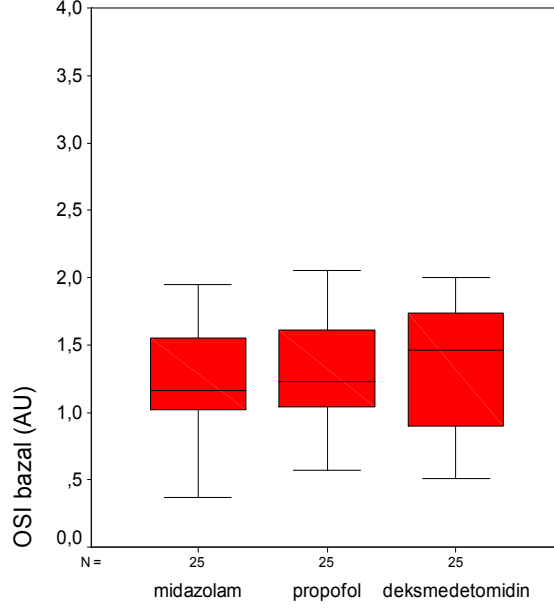
Grafik.26 Gruplar arası Prolidaz 12.saat değerleri

Gruplar arası Prolidaz 24.saat değerleri karşılaştırıldığında, midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında ve propofol grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).



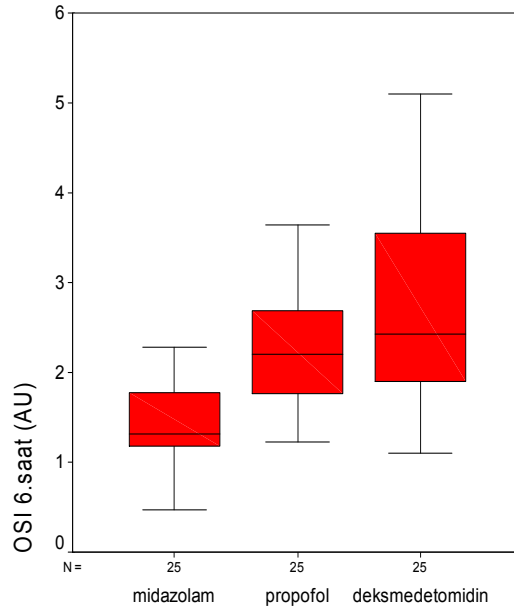
Grafik.27 Gruplar arası Prolidaz 24.saat değerleri

Gruplar arası OSI bazal değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



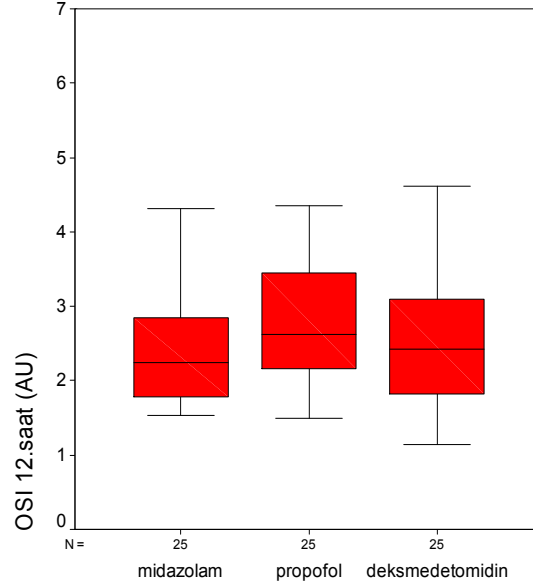
Grafik.28 Gruplar arası OSI bazal değerleri

Gruplar arası OSI 6.saat değerleri karşılaştırıldığında, midazolam grubu ile propofol grubu arasında, midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında ve propofol grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).



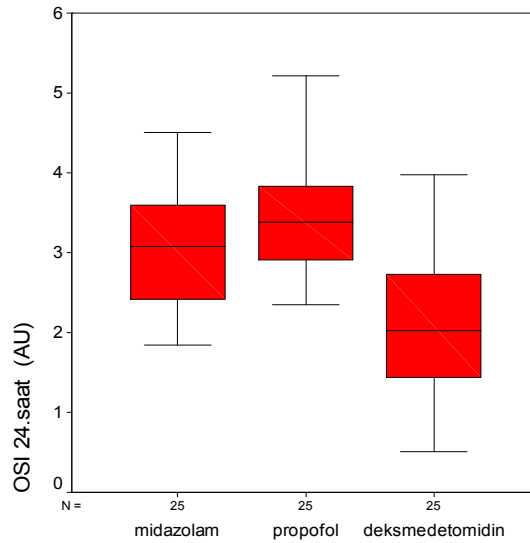
Grafik.29 Gruplar arası OSI 6.saat değerleri

Gruplar arası OSI 12.saat değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p>0,05$).



Grafik.30 Gruplar arası OSI 12.saat değerleri

Gruplar arası OSI 24.saat değerleri karşılaştırıldığında, midazolam grubu ile deksmedetomidin grubu arasında ve propofol grubu ile deksmedetomidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).



Grafik.31 Gruplar arası OSI 24.saat değerleri

TARTIŞMA

Yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık 1/3'ünde mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmakta ve sıklıkla analjezi ve sedasyon gereksinimi olmaktadır. Klinik yönden belirgin faydalı etkilerine rağmen sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinin olması, klinisyenler açısından ilaç ve doz tercihini zorlaştırmaktadır (83).

Yoğun bakımlarda sedasyon ve analjezi için pek çok endikasyon bulunsa da en önemli sırayı ağrının azaltılması almaktadır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıklıkla altta yatan hastalık ve yoğun bakıma ait rutin işlemlere ait ağrı ortaya çıkmakta, ağrının artmış endojen katekolamin aktivitesi, anksiyete, deliryum gibi önemli yan etkileri de olmaktadır (84). Klinisyenler sedasyon yanında ağrının azaltılmasında gereken önemi vermelidirler. Yoğun bakımlar hastalar için korkutucu alanlardır. Hayatı tehdit eden hastalık, yetersiz ağrı kontrolü, uyku bozuklukları, invazif kateterler ve tüpler gibi pek çok neden bu hastalarda anksiyeteye yol açmaktadır. Farmakolojik olmayan yöntemlerle bu durum azaltılmaya çalışılsa da genellikle ilaç ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (83). Bu hastaların yoğun bakım süresince yaşadıkları kötü tecrübelerin post travmatik stres bozukluğuna yol açabildiği bilinmektedir. Özellikle kas gevşetici kullanılan hastalarda sedasyon ihtiyacı artmaktadır (85). Akut akciğer hasarı veya şoktaki hastalarda oksijen tüketiminin sedasyon ile azaltılmasında klinik açıdan önemlidir. Ayrıca mekanik ventilatördeki hastanın uyumunun artırılması için, yüksek frekanslı osilasyon ventilasyon yada pron pozisyon gibi klinik uygulamalarda da sedasyon ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.

Bu ihtiyaçlarla birlikte bir kısım sorunlarda ön plana çıkmaktadır. Yoğun bakımda sedasyon uygulamalarında kullanılan ilaçların farmakokinetikleri kısa süreli kullanımları için bilinmekle birlikte aynı ilaçların, kritik hastalarda uzun dönem infüzyonları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Aktif metabolitler, çoklu kompartmanlarda doku saturasyonu, ilaç-ilaç etkileşimleri, böbrek veya karaciğer yetmezlikleri beklenmeyen etkilere yol açabilir (86). Özellikle yaşlı hastalarda veya karaciğer yetmezlikli hastalarda devamlı infüzyonlarla aşırı sedasyon riskinin arttığı gösterilmiştir (87). Devamlı sedasyonun mekanik ventilasyon süresini, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini, organ yetmezliği ve reentübasyon oranını artırdığı bilinmektedir (88). O'Conner ve ark. (89) yaptıkları çalışmada 1995 ile 2006 tarihleri arasındaki 8 çalışma ile tekrar gözden geçirmişler ve aralıklı sedasyon ile ventilasyon süreleri, yoğun bakım

ünitesinde kalış süresi, komplikasyonlarda ve post travmatik stres sendromunda azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Strom ve ark (90) mekanik ventilasyonda kalma, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi açısından sedasyon kullanılmayan grubun daha avantajlı olduğunu göstermişlerdir. Devamlı sedasyonun ventilatörle ilişkili pnömoni ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalarda bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (91). Nseir ve ark. (92) çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda sedasyon ile yoğun bakım infeksiyonu arasında bağlantı kurulduğu, insan ve hayvan çalışmalarında sedatif ve analjeziklerin immuno modülatör özelliklerinin vurgulandığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte çeşitli sedatif ajanları içeren klinik çalışmalarda yoğun bakım infeksiyonlarının hızını düşürmek için kullanılmak üzere tavsiye edilen belirli ajanlar için tam bir kanıt sağlanamadığı ancak mekanik ventilasyon süresini azaltmaya yönelik sedasyon stratejilerinin teşvik edilmesi gerektiğini açıklamışlardır.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ortaya çıkabilen bir diğer tabloda deliryumdur. Bu tablo üzerine farklı sedatif ajanların farklı etkileri olmaktadır. %60-80'lere varan oranlarda deliryum ortaya çıkabilmekte ve hastanede kalış süresi ve 6 aylık mortaliteyi artırmaktadır. Lorezapamin deliryum açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilirken, deksmedetomidin ile bu insidansı azalttığı bildirilmiştir (83).

Wunsch ve ark.'nın (93) Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan 109,671 hastanın %51,5 'i bir veya daha fazla sedatif infüzyonu aldığı, sedatif kullanımının 2001 yılında %39,7'den, 2007'de %66,7'ye çıktığını, sedatif alanların %81'inin propofol, %31'inin benzodiazepin, %34'ünün deksmedetomidin aldığı, 96 saat üzerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda propofolün daha fazla kullanıldığını bildirmişlerdir Salluh ve ark. (94) yaptıkları çalışmada Brezilya'lı yoğun bakım doktorlarının sedasyon ve deliryum uygulamaları incelenmiş ve katılımcıların % 88,3'ünün sedasyon skorlama sistemlerini uyguladığını fakat katılımcıların % 62,8' inin sedasyon hedeflerinden bahsetmediğini, %68,3'ünün günlük sedasyon kesintilerinden söz etmediğini bildirmişlerdir. Katılımcıların yarısından fazlasının sedasyon protokolü uyguladığı, sedatif olarak midazolam (97.8%), fentanil (91.5%), ve propofolün (55%) yaygın olarak kullanıldığını belirtmişlerdir Reschreiter ve ark. (95) yaptıkları çalışmada İngiltere'deki yoğun bakım ünitelerinin %88'inde sedasyon skorlama sistemlerinin kullanıldığını, %78'inde gün içinde sedasyon uygulamasında ara verildiği, % 80'inde sedasyon kılavuzlarının uygulandığını, kısa dönem için sedasyon amacıyla yaygın olarak propofol ve alfentanil, uzun dönem için ise propofol, midazolam ve morfinin tercih edildiğini bildirmişlerdir Ülkeler arasında benzerliklerle birlikte uygulamalarda farklılıkların olduğu görülmektedir. Ülkemizde

de önce mevcut uygulamayı tespit eden ardından kalite ve standardizasyonu artırmaya yönelik çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde giderek yoğun bakım sedasyonları protokoller çerçevesinde yapılmaktadır. Bununla birlikte Ethier ve ark. (96) yaptıkları çalışmada yoğun bakımdan taburcu olan hastaların sedasyon protokollerine rağmen % 50 den fazlasının yaşadıkları ağrı, korku ve anksiyeteyi, şiddetli veya ılımlı olayları anımsadığını tespit etmişlerdir.

Egerod ve ark. (97) Danimarka'da yaptıkları çalışmada nörolojik yoğun bakımda yatan hastalarda analjezi bazlı sedasyona bir kayma olduğunu ve ağrı yönetiminde düzelme olduğunu göstermişlerdir

Darrouj ve ark. (98) yaptıkları derlemede yoğun bakımda sık kullanılan sedatif ajanların kalp üzerindeki etkilerini incelemişler, benzodiazepinlerin hem geniş amnezi hem de kardiyovasküler güvenirlilik sağladığı ama hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda önemli hipotansiyona neden olabildiğini, propofolün çok kolay titre edilebilmesinin önemli bir avantaj sağladığı ama uzun süreli kullanımlarda propofol infüzyon sendromu gelişebildiği bildirmişlerdir

Bu çalışmada kullanılan midazolam, propofol ve deksmedetomidin yoğun bakım sedasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Midazolam hızlı etki başlangıcına (1-5 dk.) sahip, etki süresi tek doz sonrası yaklaşık 2 saat olan bir ilaçtır. Sitokrom P450 sistemi ile okside olarak idrar ile atılır. Kritik hastalarda uzun süre kullanımda, periferik dokularda birikmesi nedeniyle klinik derlenme zaman alır. Yaşlı ve obez hastalarda bu risk daha fazladır (83). Propofol ise GABA reseptörleri üzerinden etkisini gösteren yüksek derecede lipofilik, hızla kan beyin bariyerini geçerek hızlı etki eden (1-5 dak.), etki süresi doz bağımlı olarak 2-8 dak. arasında değişen bir ajandır. Sedasyon derinliği doz bağımlıdır ve periferik dokulara hızla yeniden dağıldığı için ilaç kesildiğinde hızlı uyanma sağlanır. Midazolamdan farklı olarak renal ya da karaciğer bozuklukları atılımını etkilemez. Anksiyolitik, amnestik, antikonvülzan etkileri güçlü olmasına rağmen analjezik etkisi yoktur (99). Hipovolemik hastalarda kan basıncında önemli düşüşe neden olabilir. Uzun süreli infüzyonlarında hipertrigliseridemi ortaya çıkabilir, bazal trigliserid seviyeleri yüksek olanlarla parenteral beslenenler risk altındadır. Propofol infüzyon sendromu ise nadir görülen, metabolik asidoz, rabdomiyoliz, dirençli bradikardi, hiperkalemi, hipertrigliseridemi ile seyreden, potansiyel olarak fatal olabilen bir durumdur (100).

Propofolün benzodiazepinlerle kıyaslandığı çalışmalarda hem mekanik ventilasyondaki gün sayısı açısından hem de ekonomik açıdan daha avantajlı olduğu

gösterilmiştir (101). Deksmetomidin ise 24 saatden az süreli infüzyon için onay almış santral etkili alfa 2 agonist ajandır. Belirgin solunum depresyonu yapmadan, sedasyon, analjezik ve anksiyolitik etki gösterir. Bradikardi ve santral sempatolizise bağlı hipotansiyon sık görülen kardiyovasküler etkilerindedir. Kritik hastalıklı erişkinlerde yoğun bakımda sedasyon ve analjezi amaçlı deksmedetomidinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, yoğun bakım gün sayısının azaldığı ama mekanik ventilasyon süresinin değişmediği, bradikardi insidansının ise diğer ajanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte hipotansiyon, miyokardiyal enfeksiyon, deliryum, hiperglisemi, atriyal fibrilasyon ve mortalite açısından diğer ajanlara göre fark gösterilmemiştir (102).

Bu üç ajanın moleküler düzeyde etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Yoğun bakım hastalarında altta yatan hastalıkların ciddiyeti ve patogenezi düşünülduğünde, hücresel bu etkilerin klinik sonuçlarının araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada propofol, midazolam, deksmedetomidinin yoğun bakımda sedasyon için kullanıldıklarında 24 saat sonunda TAS, TOS, OSİ ve prolidaz üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Propofolün kimyasal yapısı nedeniyle ortaya çıkan özelliklerini oksidatif stres ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Balyasnikova ve ark. (103) propofolün akciğerde oluşan oksidatif hasarı önlediğini göstermişlerdir. Tsuchiya ve ark. (21) propofol'un insan eritrositleri üzerindeki oksidatif hasar üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında propofolün eritrositlerdeki membran akışını artırarak, hemodinamik ve fiziksel strese karşı direnci artırdığını, tekrarlayan oksidatif ve fiziksel streslere karşı koruduğu ve etkili ve güvenli bir antioksidan potansiyeli olduğunu göstermişlerdir. Tsuchiya ve ark. (104) propofol ve midazolamın antioksidan aktivitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında midazolama kıyasla propofolün oksidatif stressi daha büyük bir oranda azaltma potansiyeli olduğunu göstermişlerdir.

Deksmetomidin inflamasyon üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmaların birinde subhipnotik dozlardaki deksmedetomidinin makrofajlardan IL-12 salınımını azalttığını ve Th1/Th2 oranını düşürdüğü gösterilmiştir (105).

Taşdoğan ve ark. (106) abdominal cerrahi sonrası ciddi sepsis vakalarında yoğun bakımda yatan ve mekanik ventilatöre bağlı 40 erişkin hastada yaptıkları çalışmada propofol ve deksmedetomidin infüzyonlarının inflamatuvar cevap üzerine etkilerini, intraabdominal basınç değerlerini ve IL-1, IL-6, TNF- α seviyelerini karşılaştırmışlar ve deksmedetomidin IL-1, IL-6 TNF- α ve intraabdominal basıncı daha fazla düşürdüğünü göstermişlerdir. Qioa H. ve ark.

(107) ağır septik ratlarda deksmedetomidin ve midazolamın erken mortaliteyi azaltabileceği, mortalitedeki azalmanın her iki gruptaki TNF- α seviyesindeki düşüklüğe işaret ettiği göstermişlerdir. Venn ve ark. (108) major bir cerrahi sonrası deksmedetomidin ve propofolun yoğun bakımda yatan hastaların endokrin, metabolik, inflamatuvar ve kardiyovasküler sistemler üzerine etkilerini karşılaştırdıkları araştırmalarında, postoperatif sedasyon ihtiyacı olan 20 hastayı randomize iki gruba ayırarak bir gruba deksmedetomidin 0,2-2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ diğer gruba 1-3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{saat}$ propofol vermişlerdir. Kan basınçları, kalp hızı ve sırasıyla kortizol, ACTH, büyüme hormonu, prolaktin, insülin, glukoz ve IL-6 seviyeleri ölçülmüş deksmedetomidin alan grupta kalp hızı daha düşük seyrederken arteryel basınçlarda, kortizol, ACTH, prolaktin, ve glukoz konsantrasyonlarında iki grup arasında bir farklılık görülmemiştir. Deksmetomidin grubunda IL-6 seviyesinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aslan ve ark. (109), travmatik spinal kord yaralanması sonrası deksmedetomidinin etkisini araştırdıkları çalışmada, travmatik spinal kord hasarı lipid peroksidaz yükselmesi ve enzimatik, non-enzimatik endojen antioksidatif defans sistemi azalmasıyla ilişkili bulunmuş, deksmedetomidin lipid peroksidasyonuna engel olup BOS ve spinal kord doku örneğinde endojen antioksidan savunma sisteminde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Yağmurdur ve ark. (110) 40 hasta üzerinde üst ekstremitte cerrahisi sırasında uygulanan turnike nedeniyle iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine dexmedetomidinin iskemide hipoksantin üretimini ve reperfüzyon döneminde ise malondialdehit üretimini önemli derecede azalttığı göstermişlerdir.

Bu çalışmada grup içi incelemelerde TAS'nin 24 saat içinde propofol ve midazolam grubunda azalırken deksmedetomidin grubunda değişmediği, TOS'nin 24 saat içinde propofol ve midazolam grubunda artarken deksmedetomidin grubunda değişmediği gösterilmiştir. OSİ her üç ilaçta da 24 saat sonunda arttığı, prolidazın ise diğer gruplarda 24 saat sonunda artarken deksmedetomidin grubunda azaldığı tespit edilmiştir. Gruplar arası incelemelerde 24 saat sonunda TAS açısından fark olmadığı, TOS ve OSİ ve prolidaz değerleri açısından deksmedetomidin grubunda anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir.

OSI değerlerinin 24 saat sonunda her üç ilaç grubunda da yüksek bulunması yoğun bakım hastalarının maruz kaldığı şiddetli oksidatif stresi göstermektedir. Özellikle TAS değerlerinin azalması, TOS değerlerinin ise yükselmesi bunu teyid etmektedir. Gruplar arası karşılaştırmada TAS ve TOS değerlerinin deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak değişmemiş olması, diğer gruplarda ise OSI'ni arttıracak yönde değişiklik göstermesi, yoğun

bakım hastalarında sedasyon için deksmedetomidinin daha tercih edilebilir olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca prolidaz enzim aktivitelerinin her üç grupta da 24 saat boyunca inceleyerek kollajen metabolizmasının değişikliğe uğrayıp uğramadığını inceledik. Vücudumuzda en yaygın bulunan proteinlerden birisi olan kollajen şiddetli oksidatif stres durumunda metabolik olarak değişikliğe uğrayabilmektedir (70).

MV'a bağlı yoğun bakım hastalarında oksidatif hasar yanında mekanik olarak da hasara uğrama ihtimali olan bu proteinin genel olarak metabolizmasının hızlandığını artmış prolidaz enzim aktivitesiyle belirlendi. Bu açıdan da yine deksmedetomidin grubundaki hastalara kollajen proteinlerin metabolizmasını hızlandırmadığı, dolayısıyla katabolizmanın artmadığını 24 saat sonunda tesbit edilen azalmış prolidaz enzim aktivitesiyle ortaya koymuş olduk.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre hemodinamik açıdan gruplar arasında belirgin fark olmamasına rağmen gerek grup içi gerekse gruplar arası incelemelerde deksmedetomidin ile istatistikî olarak anlamlı olacak şekilde olumlu sonuç elde edilmiştir. Yoğun bakım sedasyonu için ilaçlar arasında tercih yapma açısından bu çalışma ile elde edilen 24 saat sonundaki biyokimyasal sonuçların göz önünde bulundurulabilir. Bununla birlikte sonuçların daha geniş çalışmalarla hem moleküler hemde klinik açıdan desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Özellikle daha geniş hasta popülasyonunda ve daha uzun süreli takip altındaki hastalarda hem oksidan-antioksidan hemde prolidaz enzim aktivite düzeyleri değerlendirilerek sonuçlarımızın teyid edilmesi tıp literatürüne büyük katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler topluca gözden geçirildiğinde aşağıda sıralanmış olan sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Gruplar arasında demografik özellikler ve hemodinamik açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup içi incelemelerde TAS'nin 24 saat içinde propofol ve midazolam grubunda azalırken deksmedetomidin grubunda değişmediği, TOS'nin 24 saat içinde propofol ve midazolam grubunda artarken deksmedetomidin grubunda değişmediği gösterilmiştir. 24 saat sonunda OSI'nin her üç grupta da arttığı, prolidazın ise deksmedetomidin grubunda azalırken diğer gruplarda arttığı tespit edilmiştir. Gruplar arası incelemelerde 24 saat sonunda TAS açısından fark olmadığı, TOS, OSI ve prolidaz değerleri açısından deksmedetomidin grubunda anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir. Deksmetomidin grubundaki hastalarda kollajen proteinlerin metabolizmasını hızlandırmadığı, dolayısıyla katabolizmanı arttırmadığı 24 saat sonunda tesbit edilen azalmış prolidaz enzim aktivitesiyle ortaya konulmuştur. Bu da deksmedetomidinin daha tercih edilebilir olduğunu göstermektedir. Grup içi ve gruplar arası incelemelerde deksmedetomidin ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Yoğun bakım sedasyonu için ilaçlar arasında tercih yapma açısından bu çalışma ile elde edilen 24 saat sonundaki biyokimyasal sonuçların göz önünde bulundurulabilir. Bununla birlikte sonuçların daha geniş çalışmalarla hem moleküler hem de klinik açıdan desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Crippen DW: The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. *Crit Care Clin* 1990; 6: 369-92.
2. Demling DH: Adult Respiratory distress Syndrome: Current Concepts. *New Horizons* 1993;1:388.
3. Demling DH: Respiratory failure after cerebral injury. *New Horizons* 1993;1:440
4. Pillbeam SP: Mechanical ventilation: Physiological and Clinical Application. 2nd Ed. St Louis, Mosby-Year book, Inc;1992,p 75.
5. Erol E. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde İntravenöz Şuurlu Sedasyon Amacıyla Kullanılan Midazolamın Diazepam ve Plasebo ile Karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1996, 1-5.*
6. Şahinoğlu H. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. *Türkiye Klinikleri Yayın Serisi. 1.Baskı. Ankara: 1992*
7. Bergbom-Engberg I, Haljamäe H. Assessment of patients' experience of discomforts during respirator therapy. *Crit Care Med* 1989; 7: 1068-72.
8. Durbin CG, Jr, MD. Sedation in the critically ill patient. *New Horizons* 1994; 2:64-74.
9. Sanders KM, Cassem EH. Psychiatric complications in the critically ill cardiac patients. *Tex Heart Inst J* 1993; 20: 180-7.
10. Crippen DW: The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. *Crit Care Clin* 1990; 6: 369-392.
11. Park G, Sladen RN: Sedation and analgesia in critically ill. 1 st ED. Blackwell Science Oxford. *New Horizons* 1995: 3-60.
12. Kumar A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20: 483-48
13. Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA: effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm* 1993; 12: 483-487
14. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Holcomb H, et al. Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects, *Psychopharmacology* 1987; 91: 30-33.
15. Smith I, White PF, Nathanson M. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
16. Hasdoğan M. Hedef Kontrollü İnfüzyon Yöntemi İle Total İntravenöz Anestezi Uygulanan Hastalarda Rocuronium Bromidin Kronofarmakolojisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. 2006
17. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 63:381,1988.
18. Smith I, White PF, Nathanson M. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
19. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Propofol. In: *Clinical Anesthesiology. 3th edition, New York: Mc Graw-Hill, 2002: 173-174.*
20. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy DM. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia. 6th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 317-378.*
21. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Antioxidant Protection of Propofol and Its Recycling in Erythrocyte Membranes *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165; 54-60.

22. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative Stress Status During Exposure to Propofol, Sevoflurane and Desflurane *Anesth Analg* 2001;93:981–985
23. Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. *Br J Anaesth.* 1996; 76:536-543
24. Kayhan, Z., *Klinik Anestezi. Yogun bakımda sedasyon ve analjezi.* Vol. 3. 2004: Logos Yayıncılık. 851-855. İstanbul
25. Jonh P. Kress, A.S.P., Jesse B. Hall, Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002; 166,1024-8
26. Nordt, S.P. and R.F. Clark, Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*, 1997; 15:3, 357-65
27. Fragen, R.J., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther*, 1997; 19:367-8.
28. JG R. and G. PSA, *Clinical Anaesthesia. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics*, ed. M. RD. 1994, USA. 247-89
29. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings*, 2001; 14, 13-27
30. Riku Aantaa R.V., Dexmedetomidine, a novel alpha 2adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drug of the Future*, 1993; 18:1,49056.
31. Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E., et al., Dexmedetomidine--a novel alpha 2-adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1989; 13:5, 635-51
32. Mantz, J, Dexmedetomidine. *Drugs Today (Bare)*, USA, 1999; 35:3, 151-7.
33. Belleville, J.P., D.S. Ward, B.C. Bloor, et al., Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*, 1992; 77:6, 1125-33.
34. Bol CJ, Vogelaar JP, Mandema JW. Anesthetic profile of dexmedetomidine identified by stimulus-response and continuous measurements in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 291:1, 153-60.
35. Angela A. Joseph, C.C., Charles R. Gargia-Rodriguez. Effects of Dexmedetomidine on Respiration. in *Critical Care, Trauma.* 2000.
36. Venn, R.M., J. Hell, and R.M. Grounds, Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*, 2000; 4:5, 302-8
37. Bhana N, Goa KL, McClellan K.J. Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000; 59:2,263-8.
38. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, et al. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery, *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79: 6, 990-7.
39. Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury, *Semin Liver Dis*, 1990; 10: 4, 279-284.
40. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review, *Am Pharm*, 1994; NS34: 9, 26-35
41. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002; 33: 2, 110-118.
42. Akkuş İ: *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri.* 1. Ed Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
43. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry, *Br Med Bull*, 1993; 49: 3, 481-49

44. Sies H. Oxidative stress. From basic research to clinical application., *Am J Med*, 1991; 91: 3, 31-38.
45. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet, *J Pharm Pharmacol*, 1994; 46: 6, 519-52
46. Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes, *Free Radic Biol Med*, 1988; 4: 4, 225-261
47. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance, *Clin Biochem*, 1993; 26: 5, 351-357.
48. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury, *Free Radic Res*, 1994; 20: 1, 21-28.
49. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?, *Lancet*, 1994; 344: 8924, 721-724.
50. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *Am J Clin Nutr*, 1993; 57: 5 Suppl, 715S-724S.
51. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, *Jpn J Physiol*, 1996; 46: 1, 15-32.
52. Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase, *Cancer Treat Rev*, 1986; 13: 1, 17-44.
53. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system, *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262: 145-158
54. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals, *Biochem J*, 1990; 265: 3, 659-665
55. Aebi H. Catalase in vitro, *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-126.
56. Anderson ME, Meister A: Glutathione moesters. *J. Anal. Biochem.* 183:16-20,1989.
57. Smith EL, Hill RL, Lehmal R: Principle of biochemistry 7th cd-mcBraw Hill, inc. USA. 382-383,1993.
58. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW: Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo.1991.
59. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoid. *J. Nutr.* 119:109-111,1989.
60. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E: Sensitive enzymatic cycling in diabetes. *J. Diabetes* 46: 405-12,1991.
61. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis, *Clin Lab Med*, 1993; 13: 2, 463-480.
62. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia, *Schizophr Res*, 1998; 32: 1, 1-8.
63. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-119.
64. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 11, 1106-1114.
65. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023- 8.
66. Endo F. Tanoue A. structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency. *J. Biol chem*, 1989; 265(19): 11306-11.

67. Ohhashi, T. T. Ohno, J. Arata, et al., Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta*, 1990; 187:1, 1- 9
68. Iwahashi M., Ooshima A. And Nakano R. Increase in the relative level of type V collagen in the placentae of patients with pre-eclampsia. *Molecular Human Reproduction* vol.3 no.8 pp. 725- 728, 1997.
69. Kodama H. Mikasa H. Biocheemical Investigations on Prolidase and Prolinase in Erythrocytes from Patients with Prolidase Deficiency. *Clin Chim Acta*, 1988; 173: 317- 24.
70. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen *Clin. Physiol Biochem* 1989; 7:128-36
71. Elçi K. Hipertansiyonun Kollajen Doku Üzerindeki Etkilerini Prolidaz Enzim Aktivitesini Ölçerek Belirlemeye Çalışmak. Uzmanlık Tezi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şanlıurfa.2007.
72. Göçebe M. Prolidaz Enziminin Serum Aktivite Değerlerini Kardiyak Hipertrofi Hastalarda Tespit Ederek Hastalığın Erken Tanısı Açısından Prolidaz Enzim Aktivitesinin Bir Rolü Olup Olamayacağını İncelemek Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Dalı Şanlıurfa. 2007
73. Zuyderhoudt MC, Brugman AM, Smith JH, Jong L. Plasma prolidase in the rat; noindex of liver fibrosis. *Clinical Chemistry* 31: 4, 1985
74. Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2005; 192(2): 656-7.
75. Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclapsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005; 118(1): 47-51.
76. Chinard P: Photometric determination of proline and ornithine. *J Biol Chem*. 1952;199: 61-65..
77. Kodama H, Mikasa H: Biocheemical investigations on prolidase and prolinase in erythrocytes from patients with prolidase deficiency. *Clin Chim Acta*, 1988;173:317-324,
78. Myara I, Charpentier C, Lemonnier A. : Optimal contions for prolidase assay by proline colorimetric determination: Application to iminodipeptiduria. *Clin Chim Acta*. 125:193-205, 1982.
79. Ohhshi T, Ohno T, Arata J, Sugahara K, Kodama H. : Characterisation of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta*. 1990;187(1):1-9,
80. Mock WL, Green PC. : Mechanism and inhibition of prolidase. *J Biol Chem*. 265 (32): 19606-19610, 1990.
81. Hamilton PB, Ortiz PJ: Proline and hydroxyproline: purification, reaction with ninhydrine and some properties of their N-nitrosoderivatives. *J Biol Chem*. 184 (2): 607-615. 1950.
82. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005; 47:119-29,
83. Brush DR, Kress JP. Sedation and analgesia for the mechanically ventilated patient. *Clin Chest Med*. 2009 Mar;30(1):131-41
84. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin*. 1999 Jan;15(1):17-33
85. Weinert CR, Sprenkle M. Post-ICU consequences of patient wakefulness and sedative exposure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(1):82-90.
86. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007 Mar;27(3):389-98

87. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002 Jan;30(1):119-41
88. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998 Aug;114(2):541-8.
89. O'Connor M, Bucknall T, Manias E. A critical review of daily sedation interruption in the intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2009 May;18(9):1239-49
90. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):475-80.
91. Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1742-6.
92. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care*. 2010;14(2):R30
93. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med*. 2009 Dec;37(12):3031-9.)
94. Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care*. 2009 Dec;24(4):556-62
95. Reschreiter H, Maiden M, Kapila A. Sedation practice in the intensive care unit: a UK national survey. *Crit Care*. 2008;12(6):R152. Epub 2008 Dec 1.
96. Ethier C, Burry L, Martinez-Motta C, Targari S, Jiang D, McDonald E, Granton J, Cook D, Mehta S; for the Canadian Critical Care Trials Group. Recall of intensive care unit stay in patients managed with a sedation protocol or a sedation protocol with daily sedative interruption: A pilot study. *J Crit Care*. 2010 Oct 1. [Epub ahead of print]
97. Egerod I, Jensen MB, Herling SF, Welling KL. Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: a two-phase interventional non-randomized pilot study. *Crit Care*. 2010;14(2):R71. Epub 2010 Apr 19
98. Darrouj J, Karma L, Arora R. Cardiovascular manifestations of sedatives and analgesics in the critical care unit. *Am J Ther*. 2009 Jul-Aug;16(4):339-53
99. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, Hall JB. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Mar;153(3):1012-8.
100. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*. 2007 Jul;62(7):690-701..
101. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med*. 1997 Jan;25(1):33-40
102. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010 Jun;36(6):926-39
103. Balyasnikova IV, Visintine DJ, Gunnerson HB, Paisansathan C, Baughman VL, Minshall RD, Danilov SM. Propofol attenuates lung endothelial injury induced by ischemia-reperfusion and oxidative stress. *Anesth Analg*. 2005 Apr;100(4):929-36
104. Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, Ueda Y, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):26-31.

105. 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
106. Tasdogan M, Memis D, Sut N, Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009 Sep;21(6):394-400.
107. Qiao H, Sanders RD, Ma D, Wu X, Maze M. Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats. *Crit Care.*2009;13:1-8.
108. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; 86: 650–6
109. Aslan A, Cemek M, Eser O, Altunbaş K, Buyukokuroglu ME, Cosar M, Baş O, Ela Y, Fidan H. Does dexmedetomidine reduce secondary damage after spinal cord injury? An experimental study. *Eur Spine J.* 2009 Mar;18(3):336-44
110. Yagmurdur H, Ozcan N, Dokumaci F, Kilinc K, Yilmaz F, Basar H. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet. *J Hand Surg Am.* 2008 Jul-Aug;33(6):941-7.)