

DERLEME/REVIEW

Perioperative Care of Patients After Orthotopic Liver Transplantation
Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu Hastalarında Perioperatif Yönetim

Melis Dülgeroğlu, Nedim Çekmen; Ankara, Türkiye

176

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL RESEARCHES

Intensive Care Unit-acquired Paresis: Risk Factors in Conscious and Cooperative Patients in Intensive Care Units

Yoğun Bakım Ünitesinde Kazanılmış Parezi: Yoğun Bakım Ünitesinde Bilinci Açık ve Koopere Hastalarda Risk Faktörleri

Fatma Gül Yurdakul, Aşlı Çalışkan Uçkun, Hatice Bodur, Nevzat Mehmet Mutlu, Özlem Balkız Soyal, Işıl Özkoçak Turan; Ankara, Turkey

190

Yoğun Bakımda Takip Edilen H1N1 Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi
Retrospective Evaluation of Intensive Care Patients with H1N1 Virus

Mediha Türkten, Murat Gündüz, Dilek Özcengiz, Refika Kılıçkaya; Adana, İstanbul, Türkiye

197

Molecular Characterization of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from Patients Admitted to the Intensive Care Unit of Hatay State Hospital

Hatay Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesine Başvuran Hastalardan İzole Edilen Vankomisine Dirençli Enterococcus faecium İzolatlarının Moleküler Karakterizasyonu

Fatih Sakin, Özkan Aslantaş, Fatma Bağcı; Hatay, Turkey

204

Yoğun Bakım Hastalarında Deksedetomidin İnfüzyonunun Oksijen ve Enerji Tüketimi Üzerine Olan Etkisi
The Effect of Dexmedetomidine Infusion on Oxygen Consumption and Energy Expenditure in Critically Ill Patients

Çiler Zincircioğlu, Canan Bor, Kubilay Demirağ, Mehmet Uyar; İzmir, Türkiye

209

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

The Success of ECMO in Flail Chest and ARDS Following Thoracic Gunshot Wound

Ateşli Silahla Toraks Yaralanması Sonrası Yelken Göğüs ve ARDS Gelişen Hastada Veno-venöz ECMO Kullanımı

Osman Uzundere, Cem Kivılcım Kaçar, Abdulkadir Yektaş; Diyarbakır, Turkey

215

Çoklu İlaç İntoksikasyonu Yönetiminde Propranolol için İntravenöz Lipid Tedavisi

Intravenous Lipid Emulsion Treatment for Propranolol in the Management of Multiple Drug Intoxication

Lale Karabıyık, Burhan Sami Kalın, Eda Macit Aydın, Özge Nadastepe; Ankara, Türkiye

221

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Cesarean Section: A Case Report

Sezaryen Sonrası Gelişen Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu: Olgu Sunumu

Emel Yıldız, Özlem Öner, Alparslan Koç, Kudret Alan, Mustafa Çetiner, Murat Emre Tokur; Kütahya, Turkey

226

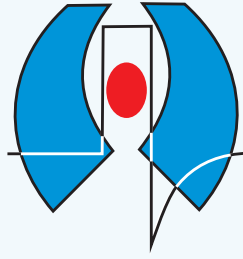
LETTER TO THE EDITOR/EDİTÖRE MEKTUP

Detailed Therapeutic Hypothermia Protocol After Cardiac Arrest

Kardiyak Arrest Sonrası Detaylı Terapötik Hipotermi Protokolü

Deniz Kızılaslan, Cem Erdoğan, Bahadır Çiftçi, Mürsel Ekinci; İstanbul, Turkey

231



Türk Yoğun Bakım Derneği

TÜRK YOĞUN BAKIM DERGİSİ

Editör / Editor

Perihan Ergin Özcan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: pergin@istanbul.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7986-4984

Yardımcı Editör / Associate Editor

Ozan Akça

University of Louisville

E-posta: ozan.akca@louisville.edu

Murat Gündüz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: hmuratgunduz@gmail.com

Murat Yılmaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: muryigit@yahoo.com

Yayın Kurulu / Editorial Board

Gökhan Aygün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Agop Çıtak

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul Türkiye

Antonio Esquinas

Meseguer Hastanesi Morales, Yoğun Bakım Ünitesi, Murcia, İspanya

Can İnce

Akademik Tıp Merkezi, Translasyonel Fizyoloji Anabilim Dalı, Amsterdam, Hollanda

Ferda Kahveci

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Zühal Karakurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Joseph Kesecioğlu

Utrecht Üniversitesi Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Utrecht, Hollanda

Zsolt Molnar

Szeged Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Szeged, Macaristan

Birgül Büyükkıdan Yelken

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Türk Yoğun Bakım Derneği

İnönü Cad., Işık Apt., No: 53 Kat: 4 Gümüşsuyu, 34437 Taksim, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

URL: <http://www.yogunbakimderg.com>

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Türk Yoğun Bakım Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of Intensive Care. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



**Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher**
Erkan Mor

**Genel Yayın Koordinatörü/Publication
Coordinator**
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Turgay Akpınar

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Eda Kolukisa
Esra Semerci
Günay Selimoğlu
Hatice Balta
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Melike Eren
Saliha Tuğçe Güdücü

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Mert Can Köse
Mevlûde Özlem Akgüney

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

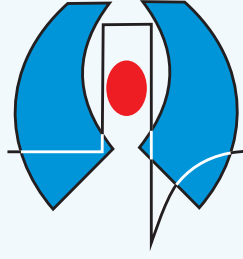
Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number: 14521

Online Yayınlanma Tarihi/Online Printing Date: Eylül 2019/September 2019

E-ISSN: 2602-2974

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



Türk Yoğun Bakım Derneği

TÜRK YOĞUN BAKIM DERGİSİ

AMAÇ VE KAPSAM

Türk Yoğun Bakım Dergisi (eski adı Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi ISSN: 2146-6416), Türk Yoğun Bakım Derneği'nin süreli yayın organı olup yoğun bakım içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan ulusal, periyodik bir dergidir. Türk Yoğun Bakım Dergisi Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkar. Ayrıca yılda bir kez özel sayı yayınlanır.

Türk Yoğun Bakım Dergisi'nin hedefi nitelikli, sürekli ve yoğun bakım konusunda özgün bir periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde derlemeler, olgu sunumları ve araştırmalar yayınlamaktır. Dergi, yoğun bakım alanı ile ilgili olan hekimler, anesteziistler, cerrahlar, pediatriistler ve bu alanla ilgili diğer uzmanlara yöneliktir.

Türk Yoğun Bakım Dergisi, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), ProQuest Health & Medical Complete, EBSCO Database, British Library, Index Copernicus, Tübitak/ Ulakbim, Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING** ve **Türk Medline'da** indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmektedir.

Abone İşlemleri

Türk Yoğun Bakım Dergisi, Türk Yoğun Bakım Derneği'ne üye olan ve tüm ilgili öğretim elemanlarına ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.yogunbakim.org.tr adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler Türk Yoğun Bakım Derneği'ne başvurmalıdır.

Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye

Tel. : +90 212 292 92 70

Faks : +90 212 292 92 71

Web sayfası: www.yogunbakim.org.tr

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan

Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

Web sayfası: www.yogunbakimderg.com

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular Türk Yoğun Bakım Derneği'ne yapılmalıdır.

Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

Web sayfası: www.yogunbakimderg.com

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

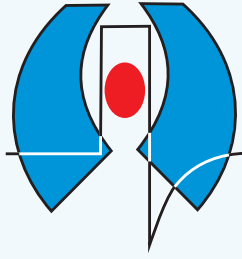
Web sayfası: www.galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve www.yogunbakimderg.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Yoğun Bakım Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



Türk Yoğun Bakım Derneği

AIMS AND SCOPE

Turkish Journal of Intensive Care (formerly called Journal of the Turkish Society of Intensive Care ISSN: 2146-6416) is the periodical of the "Turkish Society of Intensive Care" and it covers subjects on intensive care, being published in Turkish and English languages, and is an independent national periodical based on unprejudiced peer-review principles. Turkish Journal of Intensive Care is regularly published four times a year; in March, June, September and December. In addition, an annual special issue is published.

The aim of the Turkish Journal of Intensive Care is to publish original periodic research papers of highest scientific and clinical value on intensive care, reviews, case reports. It is directed towards for interested in intensive care, physicians, anesthesiologists, surgeons, pediatricians, and any other specialists concerned with these fields.

Turkish Journal of Intensive Care is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), ProQuest Health & Medical Complete, EBSCO Database, British Library, Index Copernicus, Tübitak/ULAKBİM Turkish Medical Database, Türkiye Citation Index, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING** and **Türk Medline**.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Subscription

The Turkish Journal of Intensive Care is sent free of charge to the subscribers and to relevant academic members. All published volumes in full text can be reached free of charge through the web site www.yogunbakimdergi.org.tr. Requests for subscription should be addressed to Turkish Society of Intensive Care.

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

Phone : +90 212 292 92 70

Fax : +90 212 292 92 71

Web page: www.yogunbakim.org.tr

E-mail: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

Print Permissions

Permission, required for use any published under CC BY-NC-ND license with commercial purposes (selling, etc.) to protect copyright owner and author rights, may be obtained from the Editorial Office.

Editor: Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 292 92 70

Fax: +90 212 292 92 71

Web page: www.yogunbakimdergi.com

E-mail: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

Advertisement

Applications for advertisement should be addressed to Turkish Society of Intensive Care.

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 292 92 70

Fax: +90 212 292 92 71

Web page: www.yogunbakimdergi.com

E-mail: dergi@yogunbakim.org.tr - info@yogunbakim.org.tr

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Web page: www.galenos.com.tr

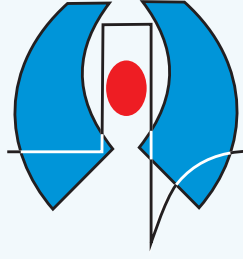
E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions to Authors

Instructions to authors are published in the journal and on the web page www.yogunbakimdergi.com.

Material Disclaimer

The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Turkish Journal of Intensive Care. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.



Türk Yoğun Bakım Derneği

TÜRK YOĞUN BAKIM DERGİSİ

YAZARLARA BİLGİ

Türk Yoğun Bakım Dergisi, Türk Yoğun Bakım Derneği'nin yayın organıdır. Dergi dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayınlanan bağımsız, uluslararası hakemli bir dergidir.

Türk Yoğun Bakım Dergisi'ne gönderilen yazılar çift-kör hakemliğe tabi tutulur. Dergi Türkçe ve İngilizce dillerinde makaleler yayınlar.

Türk Yoğun Bakım Dergisi'nin kısa adı "Türk J Intensive Care"dir. Kaynaklarda kullanılırken bu şekilde belirtilmelidir.

Yoğun bakım alanına ilişkin özgün deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, yayın kurulu kararı ile istenmiş derlemeleri, editöryal yorumları, editöre mektupları ve ulusal yoğun bakım kongrelerinde sunulan bildiriler özetlerini yayımlar. Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otörler arasından seçilir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Yazıların Gönderilmesi

Türk Yoğun Bakım Dergisi makale başvuru ücreti ve ya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Yazılar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için web sayfasına (<http://www.journalagent.com/tybdd/>) kayıt olup şifre alması gereklidir. Bu sistem online yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir.

Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi (etik onay numarası ile birlikte), talep edilmektedir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermektedir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayınları, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm

otörler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bilgilendirilmiş bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bilgilendirilmiş onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmasındır.

Yazarlar, takip edilen standartların, insan deneylerinden sorumlu komitenin (kurumsal ve ulusal) etik standartlarına ve 2013'de gözden geçirilmiş 1964 Helsinki Beyannamesine uygun olduğunu belirtmelidirler. Deney hayvanı ile olan çalışmalarda, yazarlar takip edilen standartların hayvan haklarına (laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı için rehber www.nap.edu/catalog/5140.html) uygun olduğunu ve hayvan etik komitesinin onayını aldıklarını belirtmelidirler. Etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Türk Yoğun Bakım Dergisi'ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirlen onay belgesini (Yayın Hakları Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar.

Makale Değerlendirmesi

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen tüm yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az iki danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdırlar.

Makalelerin formatı Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2016, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır.

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

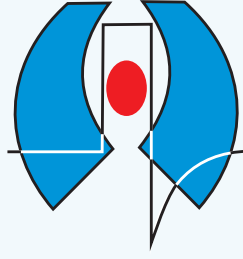
Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE [Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12].

YAZI ÇEŞİTLERİ

Özgün Araştırmalar

Yazının tümünün 5000 kelimeden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.



Türk Yoğun Bakım Derneği

TÜRK YOĞUN BAKIM DERGİSİ

YAZARLARA BİLGİ

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1)

Yazı başlığının, yazar(lar)ın bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır.

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi belirtilmelidir. Buna ek olarak telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2)

İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet bölümü; Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeli geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Metinde ana başlıklar şunlardır: Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma.

Giriş bölümü, çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Gereç ve Yöntem bölümü, çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Metinde fazla kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özet ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmalıdır.

4) Kaynaklar

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: [isim(ler), yayınlanmamış veri, 19...].

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan fazla yazarın yer aldığı kaynaklarda 6. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sistemine göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart Makale: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda Sunulan Makale: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www/cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar, Grafikler, Şekiller, Resimler

Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özel Bölümler

1) **Derlemeler:** Dergiye derlemeler editörler kurulu daveti ile kabul edilmektedir. Derginin ilgi alanına giren derlemeler editörlerce değerlendirilir.

2) **Olgu Sunumları:** Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) **Editöre Mektuplar:** Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirme yazılarıdır. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

Yazışma Adresi

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Türk Yoğun Bakım Derneği

Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye

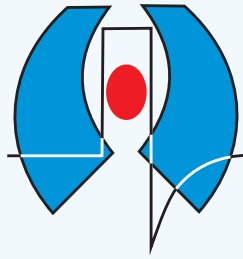
Tel.: +90 212 292 92 70

Faks: +90 212 292 92 71

Web sayfası: www.yogunbakimderg.com

E-posta: dergi@yogunbakim.org.tr

info@yogunbakim.org.tr



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Turkish Journal of Intensive Care is the periodical of the Turkish Society of Intensive Care. The journal is an independent, peer-reviewed international, published quarterly in April, August, December.

Submitted manuscripts to Turkish Journal of Intensive Care are subjected for double-blind peer-review. The journal publishes articles in Turkish and English languages.

The abbreviation of the Turkish Journal of Intensive Care is "Turk J Intensive Care". It should be denoted as it when referenced.

It publishes original experimental and clinical researches, case reports, invited reviews, editorial comments, letters to editor on topics related to intensive care, and poster abstracts presented in national intensive care congresses/meetings. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, selected from national and international authorities.

Turkish Language Institution dictionary and orthography guide should be taken as basic for literary language for Turkish manuscripts.

Submission of Manuscripts

Turkish Journal of Intensive Care does not charge any article submission or processing charges.

Manuscripts can only be submitted electronically through the web site <http://www.journalagent.com/tybdd/> after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can be done at <http://orcid.org>

The manuscripts are archived according to International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index rules. Rejected manuscripts, except artwork are not returned.

In clinical trials in which the approval ethics committee is prerequisite, the certificate of approval (including approval number) will be requested by the editor/assistant editors.

The authors should guarantee that their manuscript has not been published and/or is under consideration for publication in any other periodical. Only those data presented at scientific meetings in form of abstracts that does not exceed 200 words could be accepted for consideration if notification of the scientific conference is made. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of

interests are required.

Patients have a right to privacy. Identifying information, including the patients' names should not be published in written descriptions, and photographs, unless the information is scientifically essential and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication.

Identifying the patient details should be omitted if they are not essential. Complete anonymity is difficult to achieve, however, informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, covering eyes with a band in the photographs is not sufficient to ensure confidentiality.

Authors should indicate in manuscript that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, revised 2013. In experimental animal studies the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. www.nap.edu/catalog/5140.html) and obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Materials and Methods section.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Turkish Journal of Intensive Care. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form [copyright transfer]. Once this form, signed by all the authors, has been submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors.

The Review Process

All manuscripts submitted to the Turkish Journal of Intensive Care are screened for plagiarism using the 'iThenticate' software. Results indicating plagiarism may result in manuscripts being returned or rejected.

All manuscripts are reviewed by editor, related associate editor and at least two experts/referees. The authors of the accepted manuscript for publication should be in consent of that the editor and the associate editors can make corrections without changing the main text of the paper.

Manuscripts format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2016, archived at <http://www.icmje.org/>).

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285: 1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

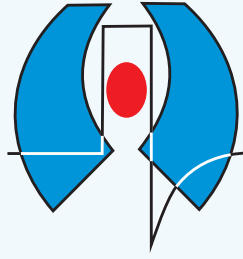
STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

MANUSCRIPT TYPES

Original Researches

Manuscript should not exceed 5000 words. All pages of manuscript should be numbered at right top corner except the title page. In order to be comprehensible, papers should include sufficient number of tables and figures.



Türk Yoğun Bakım Derneği

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The style for title page, references, figures and tables should be unique for all kind of articles published in this journal.

1) Title Page (Page 1)

This page should include the titles of the manuscript, knowledge about author(s), key words and running titles.

English title should take place for every article in the title page. Likely, Turkish title should be mentioned for articles in foreign language.

Turkish and English key words and running titles should also be included in the title page.

The names and full postal addresses (including institutions addresses) of authors and the author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. Especially as e-mail addresses will be used for communication, e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, the time and place of the conference should be denoted.

If there are any grants and other financial supports by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2)

In the second page, Turkish and English summaries of the manuscript (maximum 200 words for each), and the key words should take place.

The summary consists of the following sections separately: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries for the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and briefly present the scope and aims of the study, describe the salient findings and give the conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. If any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (According to the length of the summaries Page 3 or 4 and etc.)

The typical main headings of the text are as follows: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion.

The introduction, part should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the present study should not be discussed in introduction part. Materials and methods section should be presented in sufficient detail to permit the repetition of the

work. The statistical tests used should be stated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

Discussion section should provide a thorough interpretation of the results. It is recommended that citations should be restricted to those which relate to the findings of the authors.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and text are separately taken into consideration. Abbreviations of the full terms that are made in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References

Accuracy of reference data is the author's responsibility. References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated by parenthesis in the text.

Personal communications, unpublished observations, and submitted manuscripts must be cited in the text as "(name(s), unpublished data, 19...)"

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript and if there are more than 6 authors, the rest should be written as 'et al' or 've ark.' Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard Journal Article: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Book: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a Book: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology, 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor: editors.

d) Conference Papers: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th

World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet (e-Publishing): Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, Graphics, Figures, and Pictures

All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively and a brief descriptive caption should be given. Used abbreviations should be explained further in the figure's legend. Especially, the text of tables should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations that already published are acceptable if supplied by permission of authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no gray colors be used.

Special Parts

1) Reviews: The reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related with the scope of the journal from any authorized person in the field.

2) Case Reports: Case reports should present important and unique clinical experience. It consists of the following parts: Introduction, case, discussion.

3) Letters to the Editor: Views about articles published in this journal. The editor invites responses to letters as appropriate. Letters may be shortened or edited. There are no separate sections in the text.

Address for Correspondence

All correspondences can be done to the following postal address or to the following e-mail address, where the journal editorial resides:

Türk Yoğun Bakım Derneği

Address: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Turkey

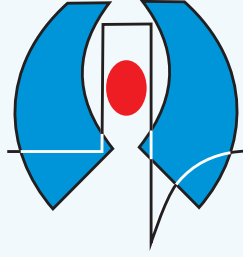
Phone: +90 212 292 92 70

Fax: +90 212 292 92 71

Web page: www.yogunbakimdergisi.com

E-mail: dergi@yogunbakim.org.tr

info@yogunbakim.org.tr



İÇİNDEKİLER/CONTENTS

DERLEME/REVIEW

Perioperative Care of Patients After Orthotopic Liver Transplantation

Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu Hastalarında Perioperatif Yönetim

Melis Dülgeroğlu, Nedim Çekmen; Ankara, Türkiye

176

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL RESEARCHES

Intensive Care Unit-acquired Paresis: Risk Factors in Conscious and Cooperative Patients in Intensive Care Units

Yoğun Bakım Ünitesinde Kazanılmış Parezi: Yoğun Bakım Ünitesinde Bilinci Açık ve Koopere Hastalarda Risk Faktörleri

Fatma Gül Yurdakul, Aslı Çalışkan Uçkun, Hatice Bodur, Nevzat Mehmet Mutlu, Özlem Balkız Soyal, Işıl Özkoçak Turan; Ankara, Turkey

190

Yoğun Bakımda Takip Edilen H1N1 Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Intensive Care Patients with H1N1 Virus

Mediha Türktan, Murat Gündüz, Dilek Özcengiz Refika Kılıçkaya; Adana, İstanbul, Türkiye

197

Molecular Characterization of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from Patients Admitted to the Intensive Care Unit of Hatay State Hospital

Hatay Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesine Başvuran Hastalardan İzole Edilen Vankomisine Dirençli Enterococcus faecium İzolatlarının Moleküler Karakterizasyonu

Fatih Sakin, Özkan Aslantaş, Fatma Bağcı; Hatay, Turkey

204

Yoğun Bakım Hastalarında Deksmetomidin İnfüzyonunun Oksijen ve Enerji Tüketimi Üzerine Olan Etkisi

The Effect of Dexmedetomidine Infusion on Oxygen Consumption and Energy Expenditure in Critically Ill Patients

Çiler Zincircioğlu, Canan Bor, Kubilay Demirağ, Mehmet Uyar; İzmir, Türkiye

209

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

The Success of ECMO in Flail Chest and ARDS Following Thoracic Gunshot Wound

Ateşli Silahla Toraks Yaralanması Sonrası Yelken Göğüs ve ARDS Gelişen Hastada Veno-venöz ECMO Kullanımı

Osman Uzundere, Cem Kıvılcım Kaçar, Abdulkadir Yektaş; Diyarbakır, Turkey

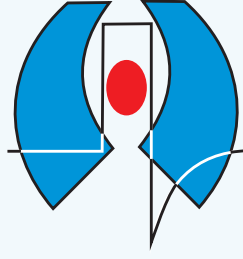
215

Çoklu İlaç İntoksikasyonu Yönetiminde Propranolol için İntravenöz Lipid Tedavisi

Intravenous Lipid Emulsion Treatment for Propranolol in the Management of Multiple Drug Intoxication

Lale Karabıyık, Burhan Sami Kalın, Eda Macit Aydın, Özge Nadastepe; Ankara, Türkiye

221



İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Cesarean Section: A Case Report

Sezaryen Sonrası Gelişen Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu: Olgu Sunumu

Emel Yıldız, Özlem Öner, Alparslan Koç, Kudret Alan, Mustafa Çetiner, Murat Emre Tokur; Kütahya, Turkey

226

LETTER TO THE EDITOR/EDİTÖRE MEKTUP

Detailed Therapeutic Hypothermia Protocol After Cardiac Arrest

Kardiyak Arrest Sonrası Detaylı Terapötik Hipotermi Protokolü

Deniz Kızılaslan, Cem Erdoğan, Bahadır Çiftçi, Mürsel Ekinci; İstanbul, Turkey

231

INDEX/DİZİN

2019 Hakem Dizini/2019 Referee Index

2019 Yazar Dizini/2019 Author Index

2019 Konu Dizini/2019 Subject Index



© Melis Dülgeroğlu,
© Nedim Çekmen

Perioperative Care of Patients After Orthotopic Liver Transplantation

Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu Hastalarında Perioperatif Yönetim

Geliş Tarihi/Received : 10.09.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 16.09.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Melis Dülgeroğlu, Nedim Çekmen
Güven Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Ankara, Türkiye

Dr. Melis Dülgeroğlu (✉),
Güven Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta : melisturker@yahoo.com
Tel. : +90 533 328 28 64
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-7513-6007

ÖZ Günümüzde ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) karaciğer yetmezliği hastalarında en kesin tedavi şeklidir. OKT sonrası postoperatif erken dönemde hemodinaminin stabilleşmesi, mekanik ventilasyon desteği ve doğru weaning ile oksijenizasyonun sağlanması, renal fonksiyonların korunması, hemostazın sağlanması temel hedeflerimiz olmalıdır. Tecrübeli bir yoğun bakım ekibi ile gelişebilecek komplikasyonların erken tanı ve tedavisi greft fonksiyonları ve sağkalım açısından önemlidir. Bu derlemede güncel literatür doğrultusunda OKT hastalarında perioperatif yoğun bakım yönetiminden bahsedildi.

Anahtar Kelimeler: Ortotopik karaciğer trnsplantasyonu, postoperatif yoğun bakım, postoperatif komplikasyonlar

ABSTRACT Nowadays, orthotopic liver transplantation (OLT) is the most definitive treatment in patients with end stage liver failure. In the early postoperative period after OCT, hemodynamic stabilization, maintenance of oxygenation with mechanical ventilation and weaning, preservation of renal functions and providing hemostasis should be our main targets. Early diagnosis and treatment of complications with an experienced intensive care team is important for graft function and survival. In this review, perioperative intensive care management of OLT patients was discussed according to current literature.

Keywords: Orthotopic liver transplantation, postoperative intensive care, postoperative complications

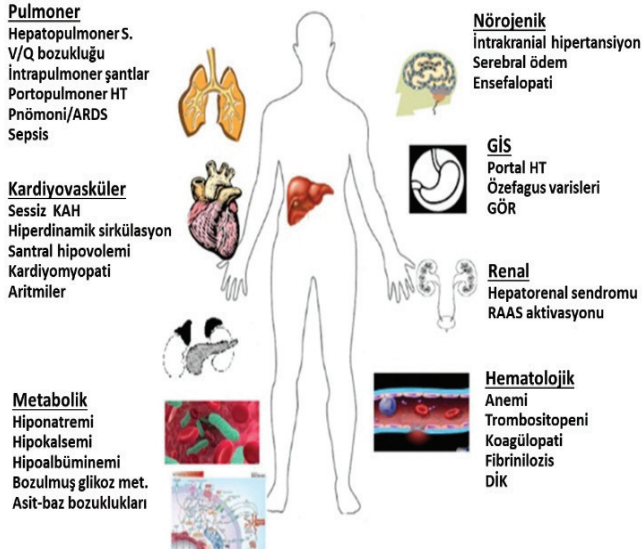
Giriş

Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) akut karaciğer yetmezliği, viral hepatitler, alkolik siroz, karaciğer maligniteleri ve pek çok metabolik hastalığın kesin tedavi yöntemidir (1,2). İlk kez 1963 yılında gerçekleştirilmiş olup günümüzde perioperatif ve postoperatif yoğun bakım yönetimindeki gelişmeler ile sağkalımda yüksek oranda artış sağlanmıştır (3,4). Deneyimli yoğun bakım ekipleri tarafından gerçekleştirilecek etkili yoğun bakım yönetimi ile greft fonksiyonlarında artış, morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilir. Hemodinamik stabilizasyon, mekanik ventilasyon, başarılı weaning, gelişebilecek komplikasyonların erken tanı ve tedavisi OKT sonrası erken dönem yoğun bakım yönetiminde önemli yer tutmaktadır.

Preoperatif Değerlendirme

Hastaların preoperatif değerlendirilmesinde karaciğer yetmezliği etiolojisinin ve derecesinin belirlenmesi, diğer

sistemler üzerine etkilerinin araştırılması ve eşlik eden komorbid durumların tanımlanması önemlidir (Şekil 1) (5,6). Kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların ChildPugh sınıflaması, Model for Endstage Liver Disease (MELD) skorlaması, King's College kriterleri kullanılarak hastaların aciliyet durumları ve cerrahi sonrası prognozları tanımlanabilir (Tablo 1, 2) (7,8). Acute Liver Failure Early Dynamic model ise erken dönemdeki değişkenleri kullanarak hastaların prognozu hakkında bilgi veren bir diğer skorlama yöntemidir (Tablo 3) (9). Alıcıya ait çoklu komorbid durumlar, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ve MELD skorlarının yüksek oluşu, acil nakil ihtiyacı, uzamış cerrahi ve klemp süreleri, transfüzyon ihtiyacı, preoperatif yoğun bakım ve entübasyon ihtiyacı olması gibi risk faktörlerinin varlığı erken dönem postoperatif komplikasyonlarda artışa neden olur (1,10-12). Transplantasyon kararı alınan hastaların kardiyovasküler, pulmoner, renal, gastrointestinal, hematolojik, metabolik ve nörolojik olarak değerlendirilmeleri, ileri tetkik ve tanıya yönelik



Şekil 1. Akut karaciğer yetmezliğinin klinik özellikleri (6)

GIS: Gastrointestinal sistem, RAAS: Reninanjyotensinaldosteron sistemi, KAH: Koroner arter hastalığı, ARDS: Akut solunumsal distres sendromu

Tablo 1. Child-Pugh sınıflaması			
	1	2	3
Asit	Yok	Orta derece	Masif
Bilirubin (mg/dL)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albümin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PTZ (sn)	<4,0	4,0-6,0	>6,0
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4 (dirençli)
	Puan	Bir yıllık sağkalım	İki yıllık sağkalım
Child A	5-6	%100	%85
Child B	7-9	%81	%57
Child C	10-15	%45	%35

PTZ: Protrombin zamanı, INR: International normalized ratio

Tablo 2. MELD skorlaması	
$MELD = 3,8 \cdot \log_e [\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11,2 \cdot \log_e (INR) + 9,6 \cdot \log_e [\text{serum kreatinin (mg/dL)}] + 6,4$	
MELD skoru	Mortalite (%)
<9	2
10-19	5
20-29	20
30-39	50
≥40	70

testlerin planlanması perioperatif komplikasyonların gelişiminin önlenmesi ve yönetiminde önemli yer tutar (Şekil 2) (13).

Kardiyovasküler Sistem

OKT hastalarında postoperatif mortalitenin (%7-21) en sık üçüncü nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır (14,15). Sirotik kardiyomyopati (KMP) ve hiperdinamik dolaşım (HD) en sık karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyonlardır.

Sirotik KMP strese karşı inotropik ve kronotropik cevapta yanıtsızlık, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler ile karakterizedir (Tablo 4) (15-17).

Sirotik KMP'nin patofizyolojisinden sorumlu mekanizmalar (16);

- Nitrik oksit (NO) ve endokanabinoidlere bağlı HD ve negatif kronotropi,
- Vazodilatör bir ajan olarak bilinen karbonmonoksit'e bağlı negatif inotropik etki,
- β_1/β_2 reseptörlerdeki down regülasyon,
- β_3 reseptörlerde katekolaminlere karşı negatif inotropik etki,
- Kalp kası hücrelerinin membranları arasındaki geçirgenliğin bozulması sonucu anormal biyokimyasal ve biyofiziksel fonksiyondur.

Tablo 3. ALFED modeli

3 günlük değişkenler	Skor
HE, geçici veya evre >2	2
INR, geçici veya ≥5	1
Arter amonyak düzeyi, geçici veya ≥123 µmol/L	2
Serum bilirubin geçici veya ≥15 mg/dL	1

HE: Hepatik ensefalopati, INR: International normalized ratio



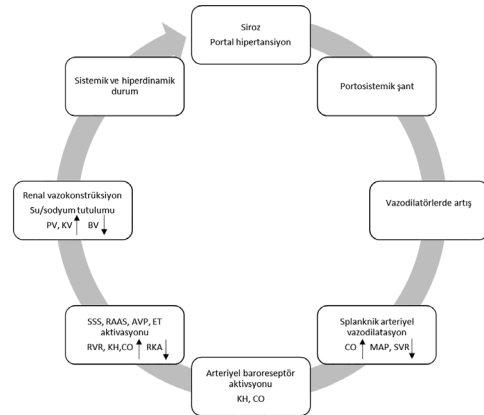
Şekil 2. Preoperatif değerlendirme (13)

KC: Karaciğer

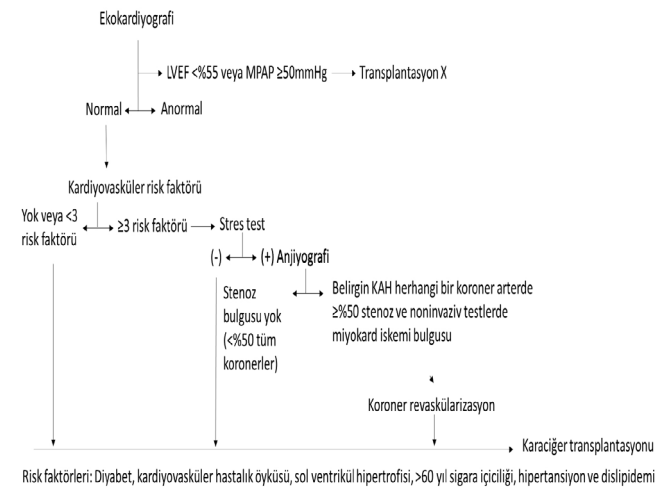
Siroz hastalarında bir diğer kardiyovasküler sorun HD'dir. Kalp hızı, kalp debisi ve sistemik vasküler dirençte (SVD) artış ve arteriyel kan basıncında azalma ile karakterizedir (18-20). Arteriyel splanknik vazodilatasyon pulmoner hipertansiyon (PH) ve HD oluşumundan sorumlu temel mekanizmalardan biridir. NO siroz hastalarında sistemik ve splanknik dolaşımdaki bilinen en potent vazodilatör ajandır. İntrahepatik dolaşımda NO azalır ve vazokonstrüksiyon (endotelin, anjiyotensin-2) etki oluşur. Endotel disfonksiyonuna bağlı siklooksijenaz1 ürünü olan prostanooidlerin oluşumu ile intrahepatik vasküler direnç artar; PH ve portosistemik şant oluşur. Dolaşımda NO başta olmak üzere araşidonik asit metabolitleri, kalsitonin gen ilişkili peptit ve diğer vazodilatör ajanlar artar (16,20). Sonuç etki olarak SVD azalır; bu azalma erken dönemde kalp debisi ve kalp hızındaki artış ile karşılanır (19). Sentetik vazopressin analogu olan terlipressin, splanknik alanda vazokonstrüksiyon yapar ve bu alandaki arteriyel kan volümünü etkin bir şekilde değiştirir. İleri evre siroz hastalarında HD kompanzasyonda yetersiz kalır. Santral arteriyel kan volümünde (beyin, böbrek, kalp, akciğerler) meydana gelen azalma ile sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-dosteron sistemi (RAAS) ve vazopressin salınımı aktive olur (Şekil 3) (19). HD arteriyel

hipotansiyon, geniş nabız basıncı, taşikardi, ekstremitelerde sıcaklık artışı, palmar eritem ile kliniğe yansır (19).

Transplantasyon öncesi hastaların detaylı kardiyak öykülerinin alınması, fizik muayenelerinin yapılması ve gerekirse ileri kardiyak analiz ile kardiyak durumlarının değerlendirilmesi, etkili perioperatif hasta yönetimi sağlayarak sağkalımı olumlu etkiler (Şekil 4). Hastaların tümü preoperatif transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilmelidir. Kardiyak risk faktörleri olan [iskemi, ileri kalp hastalığı, atriyel fibrilasyon (AF) vb.] hastalara transözefageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmalıdır. Kardiyak risk faktörleri [diyabet, hipertansiyon, >50 yaş, hiperkolesterolemi, periferik damar hastalığı non-alkolik steatohepatitis, vb.] olduğu bilinen hastaların stres test (egzersiz, dobutamin) ile değerlendirilmesi gerekir. Dobutamin stres testi uygunsuz



Şekil 3. Hiperdinamik sirkülasyon (19)



Şekil 4. Preoperatif ortotopik karaciğer transplantasyonu hastalarında kardiyak değerlendirme algoritması (15)

KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 4. Sirozik kardiyomiyopati tanımı ve tanımlama kriterleri (12,17)

Patofizyolojik nedenler
Strese karşı bozulmuş sistolik kasılma yanıtı
Dinlenim anında diyastolik disfonksiyon
Kardiyopulmoner hastalık bulgusu olmaması
Sistolik disfonksiyon
Dinlenimde EF < %55
Egzersiz, volüm yükleme, farmakolojik uyarıya yanıtsızlık
Diastolik disfonksiyon
Erken/geç diyastolik dolum velosite oranı < 1,0
Uzamış mitral gevşeme zamanı (>200 ms)
İzovolümetrik gevşeme zamanında uzama (>80 ms)
Destekleyici kriterler
Elektrofizyolojik bozukluklar
- Strese karşı bozulmuş kasılma yanıtı
- Elektromekanik senkronizasyon bozukluğu
- Uzamış QTc süresi
Kalp boşluklarında değişiklikler
pro-BNP ve BNP artışı
Troponin-1 artışı
BNP: Beyin natriüretik peptit, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

miyokard oksijen sunumunu ve koroner arter hastalığı (KAH) varlığını belirlemede başarılı bir görüntüleme yöntemidir. Anormal stres test bulguları olan hastalara ileri tetkik amacı ile koroner anjiyografi yapılmalıdır (8).

Pulmoner Sistem

Siroz hastalarında eşlik eden pulmoner sistem patolojileri sık görülür. Preoperatif pulmoner patoloji mortalite ve morbiditeyi artırır. HD'nin pulmoner dolaşım üzerine etkileri karşımıza hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyon (POPH) olarak ortaya çıkabilir.

HPS (21):

- İntrapulmoner vazodilatasyon,
- Sistemik arteriyel oksijenizasyonda azalma,
- Alveolararteriyel oksijen gradiyentinde ($AaDO_2$) bozulma (parsiyel arteriyel oksijen basıncının $PaO_2 < 80$ mmHg; $AaDO_2 > 15$ mmHg, >64 yaş hastalarda >20 mmHg) ile karakterizedir.

HPS görülme sıklığı %8-24'tür (8). Hastalarda ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna bağlı platipne, ortopne, ortodeoksi, spider nevi, dijital clubbing, siyanoz, ileri olgularda ise ($PaO_2 < 60$ mmHg) hipoksemi görülür. Ortodeoksi, hastanın yatar pozisyonundan dik oturur pozisyona geldiğinde veya ayağa kalktığında arteriyel oksijen basıncında >4 mmHg düşüş olması, arteriyel oksihemoglobin saturasyonunda >%5 düşüş olması ve bunların hasta yatar pozisyonda iken düzelmesidir. Ortodeoksi gelişmesi HPS gelişmiş olduğunu yüksek oranda destekleyen bir bulgudur (22). Akciğer grafisinde patolojik bulguya rastlanmazken intrapulmoner vazodilatasyonu saptamada en duyarlı tetkik kontrast ekokardiyografidir (19). HPS tedavisi transplantasyondur ve MELD skorundan bağımsız $PaO_2 < 60$ mmHg olan hastalar acil transplantasyon adaydırlar (19).

POPH;

- Ortalama pulmoner arteriyel basınç (PAP) (>20 mmHg, >30 mmHg egzersiz ile),
- Pulmoner vasküler direnç artışı ($240 \text{ dyne-sec.cm}^{-5}$),
- Pulmoner arter kapanma basıncının ≤ 15 mmHg olduğu durumdur.

Siroz hastalarında POPH görülme sıklığı %8-10'dur (19). Ortalama PAP <35 mmHg ise hafif POPH, 35-45 mmHg ise orta POPH, >45 mmHg ise ağır/ciddi POPH olarak sınıflandırılır (23). Semptomatik olan hastalar TTE ile değerlendirilmeli, sağ ventrikül sistolik basıncı yüksek saptanan hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır (Şekil 4). Hafif POPH'de transplantasyon uygulanabilir. Orta POPH'de medikal tedavi ile PAH <35 mmHg hedef sağlanan hastalar transplantasyona uygundur. Ağır POPH'de ise transplantasyon uygulanmamalıdır (23). PAP yüksek olan

hastalar TTE ile değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül sistolik basıncın >50 mmHg olması durumunda kalp kateterizasyonu yapılarak PH'ye neden olabilecek patolojiler dışlanmalıdır (8). POPH tedavisinde prostosiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılmaktadır. POPH'nin en kesin tedavisi ise OKT'dir. Preoperatif farmakolojik yöntemler ile PAP <35 mmHg sağlanmasının postoperatif sağkalımı artırdığı bildirilmiştir (24,25). Biz kliniğimizde bu hasta grubunda perioperatif dönemde milrinon ve magnezyum tedavilerini uyguluyoruz.

Renal Sistem

Hemodinamik ve metabolik değişikliklere bağlı siroz hastalarında %18-40 sıklıkta hepatorenal sendrom (HRS) görülür (5). Splanknik alanda oluşan vazodilatasyon, santral hipovolemi, aktive olan RAAS'nin etkisiyle oluşan renal vazokonstriksiyon ve nörohumoral mekanizmalar patofizyolojiden sorumludur (19). HRS'nin iki tipi tanımlanmıştır (Tablo 5).

HRS gelişen hastaların idrar çıkışları, sıvı dengeleri ve hemodinamik parametreleri yakın takip edilmelidir. Nonselektif beta blokör alan hastalarda renal kan akımının azalabileceği ve renal fonksiyonların kötüleşebileceği akılda tutulmalıdır. Birinci basamak tedavide terlipressin ve albümin uygulamasıdır. Bu tedavi yaklaşımında amaç SVD ve intravasküler volümü artırarak renal perfüzyonu sağlamaktır (26,27). Preoperatif dönemde renal fonksiyonlar yakın takip edilmeli, diyaliz endikasyonu olan hastalar belirlenerek preoperatif diyaliz planları yapılarak cerrahiye verilmelidir.

Gastrointestinal Sistem

Siroz hastalarında oluşan portal basınç yüksekliği özofagusta varislere yol açar. Endoskopi ile varislerin tanısı, takibi ve kanama olması durumunda gerekli tedavinin yapılarak kanamanın durdurulması önemlidir. Kanaması olan hastalarda band-ligasyon veya betablokörler ile medikal tedavi uygulanabilir. HD ve karaciğerin sentez fonksiyonundaki yetersizlik nedeni ile başta albümin olmak üzere proteinlerde azalma sonucu onkotik basınç azalır, asit birikimi meydana gelir. Asit sirotik hastalarda %60 sıklıkta görülür ve perioperatif mortaliteyi artırır (28). Tedavisinde diüretikler,

Tablo 5. Hepatorenal sendrom

Tip 1 HRS	Tip 2 HRS
Akut, ilerleyici,	Sessiz, yavaş ilerleyen
Serum kreatinin düzeyi >2,5 mg/dL	Serum kreatinine 1,5-2,5 mg/dL
HRS: Hepatorenal sendrom	

düşük sodyum ve sıvı içerikli diyet, albümin replasmanı, parasentez uygulanır. Asiti olan hastalarda spontan bakteriyel peritonit (SBP) ve HRS ile sık karşılaşılır. SBP abdominal ağrı, bulantı, kusma, ishal, hepatik ensefalopti, renal yetmezlik gibi klinik bulgu verir. Erken tanı ve antibiyotik tedavisi ile kontrol edilebilmesine rağmen bir kez SBP gelişimi tekrarlayan ataklar için risk faktörüdür ve sağkalımı olumsuz etkilemektedir (19).

Hematolojik Sistem

Koagülasyon ilişkili proteinlerin çoğu (prokagulan ve antikoagulan, fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler ile trombopoetin) karaciğerde sentezlenir. Siroz hastalarına hemostaz ilişkili faktör sentezlerindeki etkilene sonucunu kanama ve koagülasyon bozukluğu ortaya çıkar. Vitamin K bağımlı faktörler (F 2, 7, 9, 10), faktör 5, protein C, protein S, antitrombin, plaminojen, ADAMTS13 düzeyindeki azalma; doku faktörü, faktör-8, VonWillebrand faktör (VWF), doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör1 düzeyinde ise artış görülür. Ek olarak disfibrinojenemi, platelet disfonksiyonu ve retiküloendotelial sistem disfonksiyonu eşlik eder (Tablo 6) (29,30). Bu sistemler arasındaki denge kanama ve tromboz riskini belirlerken, tromboza eğilim ile daha sık karşılaşılır. Preoperatif değerlendirmede protrombin zamanı, aktif protrombin zamanı, platelet sayısı, kanama zamanı, protein C, protein S ve fibrinojen ölçümleri yapılmalıdır. Kanaması olan veya girişimsel işlem yapılması planlanan hastalarda bu kanama değerlerinin düzeltilmesi gerekir. Vitamin K ve ilişkili koagülasyon faktörlerinin eksikliği akılda tutulmalı ve preoperatif dönemde uygun şekilde replasmanı yapılmalıdır.

İntraoperatif Hasta Yönetimi

Karaciğer transplantasyon cerrahisinde tecrübeli bir cerrahi ekip ve anestezi takım çalışması oldukça önemlidir.

Anestezi yönetiminin, anestezinin tecrübesinin, hasta yönetiminde belirli standardizasyonlar oluşturmalarının mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (31,32).

Hemodinamik monitorizasyon, ventilasyon/perfüzyonun sağlanması, koagülasyonun monitorizasyonu, sıvı elektrolit ve kan ürünü replasmanları, intraoperatif gelişen komplikasyonların yönetimi perioperatif takipte önemli yer tutar. Cerrahi süresince preanhepatik faz, anhepatik faz, iskemi/reperfüzyon fazlarında meydana gelen metabolik ve hemodinamik değişikliklerin yakın takibi ve anlık yönetilmesi gerekir. Hemodinamik monitorizasyon güvenli ve başarılı bir transplantasyonun olmazsa olmaz parçasıdır. Perioperatif dönemde hastalara ait fizyolojik parametrelerin yakın takibini, oluşan komplikasyonların erken saptanmasını, uygulanan tedavilere verilen yanıtının gözlemlenmesini, organ ve doku perfüzyonu hakkında bilgi edinilmesini, oksijenizasyonun değerlendirilmesini ve organ disfonksiyonlarının saptanmasını sağlar.

Standart monitorizasyona [elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetre, non-invaziv kan basıncı monitorizasyonu, kapnografi (ΔCO_2), idrar çıkışı ve vücut sıcaklığı takibi] ek olarak invaziv monitorizasyon yöntemleri kullanılmalıdır. İnvaziv arter basıncı, santral venöz basınç (CVP), santral venöz oksijen satürasyonu, kardiyak output (CO) monitorizasyonu ve pulmoner arter kataterizasyonlarının uygulanması önemlidir. CO, mikst venöz oksijen satürasyonu, sol ventrikül diyastol sonu (LVEDV) basınç değerlendirilmesinde altın standart pulmoner arter monitorizasyonudur (PAK). Öte yandan uygulamadaki zorluklar ve maliyet göz önünde bulundurulduğunda risk grubu hastalar belirlenerek PAK uygulaması önerilir (8). İntraoperatif TÖE uygulaması kardiyak patolojilerin ve hemodinamik instabiliteye yol açan nedenlerin saptanmasında önemlidir (31).

Tablo 6. Karaciğer yetmezliğinde hemostaz parametreleri

Hemostaz	Tanısal testler	Prohemostaz
Primer hemostaz	Trombosit sayısı Kanama zamanı Trombosit fonksiyon analizatörü TEM/TEG	vWF artış ADAMTS13 azalma
Sekonder hemostaz	PT ve aPTT Trombin jenerasyonu TEM	Faktör 8 artış AT3, protein C, S, alfa2 makroglobulin, heparin azalma
Fibrinolizis	Fibrinolizis belirteçleri Euglobulin pıhtı lizis zamanı	PAİ artış
TEM: Tromboelastometri, TEG: Tromboelastogram, vWF: Von-Willebrand faktör, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktif protrombin zamanı, AT-3: Antitrombin, PAİ: Plazminojen aktivatör inhibitörü		

Intraoperatif hemodinamide meydana gelen değişiklikler kötü sağkalım ile ilişkilidir (33). Cerrahi sırasında vena kavaya klemp uygulaması, klemp süresi, ani kan ve sıvı kayıpları, iskemireperfüzyon hasarı, kalp yetmezliği, aritmiler, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları ve emboli gibi mekanik komplikasyonlar intraoperatif mortaliteyi artırır (5). Cerrahinin her üç fazında kanamaya bağlı ciddi sıvı kayıpları gözlenebilir. Kan kaybının önlenmesi için vena portanın klemplenmesi, venövenöz baypas uygulanması ve yıkamalı ototransfüzyon (cell saver) kullanılabilir. Intraoperatif ultrasonografi uygulanması ile reperfüzyon sonrası greft kanlanması ve safra yollarının değerlendirilmesi erken dönemde görülebilecek komplikasyonları önlemek açısından önemlidir.

Greft reperfüzyonunu takiben hastaların %12-17'sinde postreperfüzyon sendromu gelişebilir. Sistolik kan basıncı ve CO'da azalma ile karakterizedir. Perioperatif bir yıllık mortalite ve renal disfonksiyon gelişiminde prediktör bir faktördür (34,35). Postreperfüzyon sendromu akut gelişen ve hastaların %1'inde intraoperatif kardiyak arrest gelişimine yol açabilir. Intraoperatif reperfüzyon öncesi uygulanan magnezyum infüzyonu iske mi/reperfüzyon süresini kısaltarak postoperatif kardiyak arrest riskini azaltır. Kardiyak arrest olan hastalara kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanırken bir yandan antikoagülan tedavi uygulanması ve gerekirse kardiyopulmoner baypas ile desteklenmeleri gerekir (36).

Intraoperatif gelişebilen bir diğer komplikasyon vazoplejidir. Son dönem karaciğer hastalarında vasopressin

yetmezliğinin neden olduğu intraoperatif ve postoperatif oluşabilen, hızlı tanınması ve tedavi edilmesi gereken bir klinik tablodur. Vasküler düz kas hücrelerinde G-protein aracılı reseptörlerde duyarsızlaşma, ikincil mesajcı sistemlerdeki değişiklikler, kritik hastalık ilişkili adrenokortikal yetmezlik ve NO yapımında artış gibi pek çok mekanizma vazopleji patofizyolojisinde rol oynar (Şekil 3) (37). Tedavide septik şokta görülen vazoplejilerde noradrenalin birinci basamak tedavi iken kardiyak cerrahi sonrası ve OKT ilişkili vazoplejilerde ilk basamak tedavide vazopressin uygulanmasının klinik sonuçları olumlu etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38,39). OKT'de görülen reperfüzyon sonrası vazoplejilerde katekolaminlere ve vazopressine direnç gözlenebilir. Katekolaminlere ve vazopressine direnç görülen hastalarda metilen mavisi kurtarıcı tedavi olarak akılda tutulmalıdır (Şekil 2) (40).

Hipotermi intraoperatif dönemde sık karşılaşılan erken müdahale edilmesi gereken ciddi sonuçları olan bir komplikasyondur. Hemodinamik instabilite, artmış SVD, bradikardi, oksijen tüketiminde artış, miyokardiyal iske mi, hiperviskozite, ventriküler aritmi hipotermi riskini artırır. Hipotermi gelişimi kanamaya eğilim yaratır, hipoperfüzyona ve anaerobik metabolizmaya sonucu laktik asidoz birikmesine ve metabolik asidoz oluşumuna yol açar. Bu nedenle intraoperatif yakın ısı takibi yapılmalıdır. Eksternal ısıtma yöntemleri kullanılmalı, verilen sıvı ve kan ürünleri ısıtılarak verilmeli, ameliyat odasının sıcaklığı önemsenmelidir.

Intraoperatif dönemde cerrahinin tüm fazlarında meydana gelen sıvı elektrolit değişiklikleri farklıdır (Tablo 7). Oluşan

Tablo 7. İntraoperatif metabolik ve elektrolit bozuklukları

Cerrahi faz	Metabolik bozukluklar	Elektrolit bozuklukları
Diseksiyon fazı	Hemoraji Asit dekompresyonu Hemodinamik instabilite Hipotermi	Hiponatremi Hipokalsemi Hipokalemi Hipomagnezemi
Anhepatik faz	Hemoraji Hemodinamik instabilite Sitat/laktat, glikoz metabolizması bozuklukları Hipotermi	Hipokalsemi Hipomagnezemi Hipofosfatemi
Reperfüzyon fazı	Hipoperfüzyon Hipotansiyon Bradikardi SVD düşüklüğü Hipotermi	Hiperpotasemi Hipomagnezemi Laktat yüksekliği Metabolik asidoz Hipokalsemi
SVD: Sistemik vasküler direnç		

bozuklukların yakın takip edilerek uygun şekilde tedavi edilmesi gerekir.

Akut karaciğer yetmezliğindeki hastaların intrakraniyal basınç monitorizasyonu ile kafa içi basınçlarının ölçümü önerilir. Kafa içi basıncı yüksek, hepatik ensefalopatisi olan hastalarda mannitol diüzezi, hipertonic salin uygulanması, barbitürat infüzyonu ile derin sedasyon, hipotermi uygulanması ile intraoperatif serebral ödemin önlenmesi ve kafa içi basıncının dengede tutulmasını sağlar (8).

Siroz hastalarında perioperatif dönemde koagülasyonun değerlendirilmesi kanama ya da tromboza eğilimin saptanması hasta yönetimi açısından önemli olmakla birlikte bu konuda standart bir test yoktur. Tromboelastogram ve tromboelastometri koagülasyon ile ilgili değerli bilgi sağlamaktadır.

Hemodinaminin korunması, intravasküler efektif volümün, kardiyak debinin, doku perfüzyonunun, yeterli oksijen sunumunun ve ventilasyonun sağlanması, metabolik bozuklukların tanı ve tedavisi, bireysel yaklaşımla doğru anestezi yönetimi intraoperatif dönemde temel amaçlar olmalıdır.

Postoperatif Yoğun Bakım Yönetimi ve Komplikasyonlar

Günümüzde OKT sonrası hastaların yoğun bakımda takibi oldukça yaygındır (8,12). Deneyimli bir yoğun bakım ekibi tarafından gerçekleştirilecek multidisipliner hasta yönetimi ile greft fonksiyonlarında iyileşme, postoperatif komplikasyonlarda azalma sağlanır. Hemodinamik stabilizasyon, mekanik ventilasyon ve weaning uygulanması, asidoz, hipotermi, koagülopati, elektrolit bozukluklarının takip ve tedavisi, renal fonksiyon takibi, uygun sıvı yönetiminin sağlanması, enfeksiyon profilaksisi, greft rejeksiyonunun önlenmesi, immünosüpresif tedavi ve erken dönemde gelişebilecek mekanik komplikasyonların yönetimi yoğun bakım hasta takibindeki hedeflerdir (1).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar ve Hemodinami Yönetimi

Kardiyovasküler komplikasyonların OKT sonrası ile %70 sıklıkta geliştiği, önemli mortalite (%7) ve morbidite nedeni olduğu bildirilmiştir (41,42). Intraoperatif kardiyak olay yaşanması, kardiyak hastalık ve/veya hipertansiyon öyküsü olması ve yüksek MELD skoru transplantasyon sonrası ilk altı ayda karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyonlar için bağımsız risk faktörleridir (43). Sirotik KMP, kronik sigara kullanımı, renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş diğer risk faktörleridir (14).

Transplantasyon sonrası greft fonksiyonlarının korunmasında, hastaların komorbid durumları göz önünde bulundurularak uygun hemodinaminin sağlanması önemlidir. Preoperatif bilinen KAH, sirotik KMP gibi kardiyak risk faktörü olan hastaların yoğun bakım süreçlerinde EKG, invaziv arter monitorizasyonu, CVP'ye ek olarak transpulmoner termodilüsyon (PICCO, LIDCO) veya PAK ile ileri hemodinamik monitorizasyon uygulanması daha güvenilir ve doğru hemodinamik yönetim sağlar. Postoperatif dönemde hemodinamik yönetimde hedef, optimum greft ve uzak organ perfüzyonunu sağlayacak ortalama arter basıncı ve kardiyak dolum basınçlarının sağlanması olmalıdır (1).

Preoperatif dönemde görülen HD, KAH ve kalp yetmezliği bulgularının baskılanmasına neden olabilir. Metabolik bozukluklar, asidoz, hipotermi, elektrolit bozuklukları, intraoperatif reperfüzyon sendromu gelişmesi postoperatif kardiyak performansı etkileyen faktörlerdir (1). Öte yandan OKT sonrası artan periferik vasküler direnç ve kan basıncı, kardiyak ön ve ard yükü artırmakta; bu artış özellikle preoperatif sirotik KMP'si olan hastalarda kalp yetmezliği bulgularına neden olabilmektedir (15). Yetmezlik gelişmesi kliniğe hipotansiyon, akciğer ödemi, uzamış mekanik ventilatör ihtiyacı ile yansır.

Postoperatif hipotansiyonun en önemli nedeni kanamadır. Kanamaların bir kısmı yeniden cerrahiye alınarak durdurulsa da çoğu diğer nedenlere bağlı olarak yoğun bakım koşullarında kontrol edilir. Kanama parametrelerinin takibi ile greft kan akımı göz önünde bulundurularak gerekli replasmanların (trombosit, taze donmuş plazma, tam kan, eritrosit süspansiyonu) yapılması önemlidir.

OKT sonrası akciğer ödemi %12-56 sıklıkta gelişir (1,44). Kardiyovasküler komplikasyon gelişen hastalarda ileri monitorizasyon yöntemleri ile sağ ve sol ventrikül ön ve ard yükü, ekstravasküler akciğer suyu, CO, LVEDV, SVD, pulmoner vasküler direnç, intratorasik kan volümü, global diyastol sonu volüm parametreleri ile hemodinami değerlendirilerek uygun sıvı replasmanı ve inotrop ilaç tedavisi uygulanması hedeflenebilir.

Postoperatif dönemde hastalarda hipotansiyon ile sık karşılaşılır. Hipovolemi, intraoperatif düşük CVP ile greft konjesyonunun önlenmeye çalışılması, vazodilatasyon, uzamış reperfüzyon sendromu, hipokalsemi, miyokard iskemisi, sol ventrikül disfonksiyonu hipotansiyon gelişimine neden olan faktörlerdir (12). Hipotansiyonun önlenmesinde uygun sıvı replasmanı oldukça önemlidir. Ortalama arter basıncı ve CO düşük olan hastalarda SVD'nin düşük saptanması durumunda

inotrop ajanlar (noradrenalin, dopamin, dobutamin, adrenalin, terlipressin) tedaviye eklenmelidir.

Postoperatif AF OKT sonrası en sık karşılaşılan aritmidir (45). Elektrolit bozuklukları (hipomagnezemi, hipokalemi, hipokalsemi), hipoksemi, anemi, miyokard iskemisi, ajitasyon, preopreatif AF öyüsü, ileri yaş, vücut ağırlığı, MELD skoru AF gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmiştir (12,15). AF gelişen hastalarda CO'daki azalmaya bağlı hemodinamde bozulma meydana gelir. Bu nedenle öncelikle altta yatan nedenin düzeltilmesi, gerekirse medikal tedavi (beta blokörler, amiodoron, kalsiyum kanal blokörleri) veya kardiyoversiyon ile normal ritmin sağlanmaya çalışılmalıdır.

Hastalarda görülen hipertansiyonun tedavisi de greft fonksiyonu açısından önemlidir. Postoperatif dönemde ajitasyon, anksiyete, ağrı, entübasyon, hipotermi, vazopressör uygulamalarına bağlı oluşabilen hipertansiyon altta yatan nedenler düzeltilmesine rağmen kontrol edilemezse medikal tedavi ile kontrol edilmelidir (12).

Sıvı Elektrolit Yönetimi

Intraoperatif dönemde her cerrahi fazda farklı sıvı ve elektrolit kayıplar oluşur. Hastalar yakın monitorize takip edilmeli, oluşan metabolik sorunların hızlı tanı ve tedavi edilmelidir (Tablo 8). Hipomagnezemi, hipofosfatemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi ve hipoglisemi sık karşılaşılan elektrolit bozukluklarıdır. Hipomagnezemi önemli aritmi nedeni iken hipofosfatemide kas güçsüzlüğü, uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı, miyokard kasılmasında bozulmaya yol açar. HRS, akut böbrek hasarı (ABH), uzamış reperfüzyon sendromu, perfüzyon sıvısı ve kan transfüzyonları ile ilişkili hiperkalemi gelişebilir. Kardiyak yan etkileri nedeni ile hiperkalemi tanısının hızla konulması ve tedavi edilmesi önemlidir. Medikal tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda hiperkalemi tedavisi için diyaliz yöntemleri akılda bulundurulmalıdır. Transplantasyon sonrası normoglisemi greft fonksiyonunun normal olduğu ile ilgili önemli bir gösterge iken hipoglisemi kötü greft fonksiyonu ile direkt ilişkilidir (1). Hastalarda normoglisemi sağlanmalı <180 mg/dL kan şekeri düzeyi hedeflenmeli ayrıca sıkı kan şekeri regülasyonundan kaçınılmalıdır.

Intraoperatif ve postoperatif dönemde ideal sıvı ve kan replasmanı yapılması önemlidir. Masif kan transfüzyonu, yüksek miktarda sıvı volüm yükü postoperatif mortalite ile ilişkilidir. Masif sıvı replasmanı kardiyak yüklenme, sodyum retansiyonu, kapiller kaçış sendromuna bağlı intravasküler volümün sağlanamaması sonucu ödem oluşumuna ve konjesyona neden olarak greft perfüzyonu bozar (1).

Hastaların ileri monitorizasyon yöntemleri uygulanarak (CO monitorizasyonu, TTE, PAK, vb.) değerlendirilmesi volüm durumları hakkında daha güvenilir veriler sağlar. Reydellet ve ark.'nın (46) çalışmasında 4-6 mL/kg/s kristaloid, düşük doz kolloid uygulanan protokol grubunda mekanik ventilasyon süresinin kısaldığı, postoperatif ileus sıklığının azaldığı ve sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmiştir. Bir kolloid solüsyon olan albüminin onkotik basınç artırarak ve etkili intravasküler volüm sağlayarak sepsiste sağkalıma olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Albüminin %4-5 ve %20-25'lik solüsyonları sıvı replasmanında kullanılmaktadır. Yüzde yirmilik albümin solüsyonu daha düşük volümde uygulanarak

Tablo 8. Postoperatif karşılaşılan elektrolit bozuklukları

	Nedenleri	Komplikasyonlar
Hiponatremi <125 mEq/L	Hipervolemi Asit HRS Diüretikler	Postop mortalite ilişkili
Hipernatremi >145 mEq/L	Yetersiz sıvı Aşırı sıvı kaybı Masif transfüzyon İyatrojenik	Postop mortalite ilişkili
Hiperpotasemi >5,5 mEq/L	Bazal yükseklik Masif transfüzyon Uzamış sıcak iskemik Böbrek yetmezliği İntraop oligüri Perfüzyon solüsyonu Metabolik asidoz	Postop mortalite ilişkili Reperfüzyonda kardiyak arrest
Hipopotasemi <3,5 mEq/L	Diüretik Alkaloz Aşırı diürez	
Hipokalsemi <8,5 mEq/L	Bazal düşüklük Masif transfüzyon (sitrat toksisitesi) Böbrek yetmezliği Diüretik	Postop mortalite ilişkili Pıhtılaşma bozuklukları Negatif inotropik etki Vasküler tonusta azalma
Hipomagnezemi <1,7 mEq/L	Bazal düşüklük Masif transfüzyon Diüretikler Malnütrisyon	Postop mortalite ilişkili

HRS: Hepatorenal sendrom

%4 albüminle aynı intravasküler volüm oluşturabilir. Buna rağmen hiperonkotik durum oluşturarak glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve aşırı intravasküler yüke neden olabilir. Bu nedenle %4 albümin kullanımı klinikte daha güvenilir bulunmuştur (47).

Pulmoner Bakım, Erken Solunumsal Komplikasyonlar ve Weaning

Preoperatif dönemde hipoksemik olan hastalarda postoperatif pulmoner komplikasyon gelişme sıklığının %40-46 olduğu bildirilmiştir (10,48). Postoperatif gelişen pulmoner komplikasyonlar mortalite ve morbidite ile direkt ilişkilidir. Preoperatif pulmoner sisteme patolojisi bulunması (POPH, HPS), diyabet, sigara kullanımı, yüksek MELD skoru, ileri yaş, preoperatif mekanik ventilatör ihtiyacı; intraoperatif olarak uzamış cerrahi süre, masif kan ve sıvı transfüzyonu, reperfüzyon sendromu, sağ diyafragma paralizisi; postoperatif dönemde ise immünoşüpresif tedavi, ABH gelişimi, greft rejeksiyonu, mekanik komplikasyonlar postoperatif pulmoner komplikasyon gelişimi için risk faktörleridir. Plevral efüzyon, ateletazi, pulmoner ödem, akut solunumsal distres sendromu (ARDS) ve pnömoni sık karşılaşılan postoperatif pulmoner komplikasyonlardır (10,12).

Siroz hastalarında POPH ve HPS'ye bağlı gelişen ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemi genellikle transplantasyon sonrası düzelir. Postoperatif akut gelişen hipoksemi, hipokarbi, solunum yetmezliği ve PH gelişiminde akut pulmoner emboli akılda tutulmalıdır.

Preoperatif dönemde hepatik hidrotoraksa bağlı sağ plevrada sıklıkla transüda nitelikte plevral efüzyon mevcuttur. Postoperatif dönemde efüzyon miktarında azalma beklenir; ancak efüzyon miktarında artış, sol plevrada efüzyon ve oksijenizasyonun bozulması durumunda altta yatan nedenler sorgulanmalıdır. Uzun dönemde ateletazi gelişimine ve pnömoni oluşumuna zemin hazırlaması nedeni ile efüzyon oluşumunda öncelikle altta yatan nedenler düzeltilmeli gerekirse boşaltıcı torasentez uygulanmalıdır.

Postoperatif pulmoner ödem radyolojik olarak saptanır; gaz değişimini etkilemez ve klinik bulgu vermez. ABH ve yüksek miktarda sıvı replasmanı uygulanması, kalp yetmezliği bulunması durumunda masif pulmoner ödem gelişebilir (10). Preoperatif TTE ile postoperatif pulmoner ödem gelişimi açısından risk grubu hastalar belirlenebilir. Örneğin; preoperatif PH olan ve sağ ventrikül dolum basınçları yüksek olduğu bilinen bir hastada uygun sıvı replasmanı yapılması postoperatif pulmoner ödem gelişmesi açısından oldukça

önemlidir. OKT sonrası akciğer dokusunda artan kan akışının yol açtığı alveollerde epitel hasara bağlı oluşan stres yanıt ile ikincil yolaklar uyarılır. Bu uyarı sonucu açığa salınan NO, prostoglandinler ve endotel ilişkili faktörlere bağlı pulmoner ödem gelişebilir (49,50).

Erken postoperatif dönemde transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI) veya ARDS gelişebilir. Postoperatif ARDS %5-15 sıklıkta görülür ve %80 mortal seyrederek (51). Özellikle platelet transfüzyonu ile ilişkili akciğer hasarının yüksek postoperatif mortalite ilişkili olduğu bildirilmiştir (52). Plateletlerin endotelde agregasyonu, içerdikleri vazoaktif ve enflamatuvar mediatörler ve sitokinlerin salınımı alveollerde hasara yol açar. Uzamış ameliyat süresi, masif kanama, reperfüzyon sendromu, postoperatif erken dönemde görülen enfeksiyonlar ARDS gelişimindeki diğer risk faktörleridir. ARDS tedavisinde sıvı kısıtlaması, invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği ile normoksemi ve normokarbi sağlanması temel hedef olmalıdır.

Postoperatif pnömoni gelişme sıklığı %5-38 iken pnömoni ilişkili mortalite %40 olarak bildirilmiştir (10). Preoperatif dönemde akciğer hasarı olan hastalar risk grubunu oluşturur. Pnömoni görülme sıklığının postoperatif altıncı günde en yüksek olduğu bildirilmiştir (10). En sık gram negatif mikroorganizmalara bağlı oluşur. Postoperatif uzamış mekanik ventilasyon süresi başlıca risk faktörüdür. Pnömoninin erken tanısı, erken ampirik antibiyotik tedavisi ve sorumlu patojenin saptanarak uygun antibiyotik tedavisi ile devam edilmesi önemlidir.

Bazı transplantasyon merkezlerinde ameliyathane ortamında erken ekstübasyon uygulanmaktadır. Erken ekstübasyonun pulmoner komplikasyon gelişimini azalttığı, greft fonksiyonlarını iyileştirdiği bilinmektedir. Ancak komorbid durumlar, cerrahi sırasında gelişen asidoz, hipotermi ve reperfüzyon sendromu, uzun cerrahi süre, uzamış kas gevşetici infüzyonuna bağlı solunum kas güçsüzlüğü, ağrı gibi risk faktörleri varlığında yoğun bakımda ekstübasyon daha güvenlidir. Başarısız ekstübasyon doku hipoksisine yol açarak greft fonksiyonlarını kötü etkileyebilir. Özellikle preoperatif ensefalopati, acil cerrahi, obezite, greft disfonksiyonu şüphesi, hipoksemi, pulmoner ödem, hemodinamik instabilite, inotrop ajan ihtiyacı olan hastalarda yoğun bakımda stabil koşullar sağlanarak weaning planları yapılmalıdır. ARDS, TRALI, uzamış reperfüzyon sendromu, non-fonksiyonel greft, greft rejeksiyonu, mekanik komplikasyonlar gelişmesi durumunda zorlu weaning ile karşılaşılabilir. Bu gibi durumlarda sedatif

ajanlar ile hastaların ventilatör uyumu sağlanmalı, pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalı ve altta yatan nedenin kontrolü sağlanarak mümkün olan ek kısa sürede weaning planlanmalıdır. Ekstübasyon sonrası pozitif basınç ihtiyacı öngörülen hastaların belirlenerek NIMV uygulanması doku hipoksemisi önleyerek greft fonksiyonlarının korunmasını sağlar. Uygun greft fonksiyonu için güvenilir pozitif end ekspiratuvar basıncı (PEEP) belirlenmesi önemlidir. Bu konuda yapılan yapılan çalışmalarda, 15 mmHg PEEP seviyelerinde hepatik ven, portal ven ve hepatik arter akımlarını korunduğu bildirilmiştir (53).

Renal Komplikasyonlar

ABH OLT sonrası hastalarda %11-68 sıklıkta gelişmektedir ve önemli bir postoperatif mortalite nedenidir (1,12,54,55). ABH tanımlanmasında RIFLE, AKIN veya güncellenmiş haliyle KDIGO kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 9). MELD skorunun yüksek oluşu ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı postoperatif ABH gelişmesinde risk faktörüdür (55). İntraoperatif iskemireperfüzyon hasarı, reperfüzyon sendromu, hemodinamik instabilite ve kaval klemp kullanılması renal perfüzyonda bozulma sonucu ABH'ye neden olmaktadır. Soğuk/sıcak iskemi süreleri, greft disfonksiyonu ve OKT sonrası aspartat aminotransferaz yüksekliği postoperatif ABH ile ilişkili bulunmuştur (55). İntraoperatif ideal sıvı replasmanını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda normal salinin hiperkloremik metabolik asidoz gelişimi ile renal perfüzyonda bozulmaya ve ABH'ye yol açtığı, hidroksietil starch (HES) kullanımının da direkt ABH ilişkili olduğu ve yüksek volümde sıvı replasmanının renal fonksiyonları olumsuz etkilediği bildirilmiştir (55-57). ABH'yi önlemeye yönelik ideal sıvı replasmanı planlanırken hastaya ait risk faktörleri belirlenmeli, ileri hemodinamik monitorizasyon yöntemler kullanılmalıdır.

Kreatinin düzeyi, saatlik idrar çıkışı ABH takibinde klinikte yaygın kullanılan parametrelerdir. Yeni bir biyomarker nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin (NGAL) idrarda artışının renal hasar ilişkili olduğu bildirilmiştir (58). Reperfüzyonun ilk 24 saatinde ABH gelişimini göstermede tek ölçümde yüksek NGAL seviyesi saptanması, serum kreatinin düzeyindeki artıştan daha anlamlı bulunmuştur (58). Ek olarak renal hasar molekül-1, karaciğer yağ asit bağlayıcı protein ve interlökin-18 yapılan çalışmalarda renal tübüler hasarı ile ilişkili bulunmuşlardır (59).

Renal fonksiyonların korunmasına intraoperatif dönemde başlanır. Postoperatif gelişen ABH sıklıkla intraoperatif

Tablo 9. Akut böbrek hasarı tanımlaması (AKIN RIFLE KDIGO)									
RIFLE			AKIN			KDIGO			
7 gün içerisinde			48 saat içerisinde			7 gün veya 48 saat içerisinde			
Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı	Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı	Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı	
R	1,5-1,9 kat artış	<0,5 mL/kg/saat, 6-12 saat	1	1,5-2,0 kat artış veya >0,3 mg/dL	<0,5 mL/kg/saat, 6-12 saat	1	1,5-1,9 kat veya ≥0,3 mg/dL artış	<0,5 mL/kg/saat 6-12 saat	
I	2,0-2,9 kat artış	<0,5 mL/kg/saat, ≥12 saat	2	>2-3 kat artış	<0,5 mL/kg/saat ≥12 saat	2	2,0-2,9 kat artış	<0,5 mL/kg/saat ≥12 saat	
F	≥3 kat artış	<0,3 mL/kg/saat, ≥24 saat veya anüri ≥12 saat	3	>3 kat artış veya satte 0,5 mg/dL'lik artış ile ≥4,0 mg/dL'ye artış veya RRT	<0,3 mL/kg/s ≥24 saat veya anüri ≥12 saat	3	≥3,0 kat veya >4,0 mg/dL veya RRT başlanması	<0,3 mL/kg/s ≥24 saat veya anüri ≥12 saat	
L	>4 hafta RRT Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı								
E	>3 ay RRT Son dönem böbrek hastalığı								

R: Risk; I: Injury; F: Failure; L: Lost; E: End stage, RRT: Renal replasman tedavisi

iskemireperfüzyon hasarı ve hemodinamik instabiliteye bağlı gelişir (55). Hemodinaminin korunması, reperfüzyon fazında meydana gelen metabolik değişikliklerin düzeltilmesi, hipotansiyondan kaçınılması, gerektiğinde inotropik ajan başlanarak normotansif kalınması, uygun cerrahi teknik kullanılması önemlidir.

ABH gelişmesi durumunda intraoperatif ve postoperatif renal replasman tedavisi (RRT) uygulanabilir. Üremi, diüretiklere yanıtızsız volüm yükü, hiperpotasemi, asidoz gelişiminde RRT endikasyonları iyi belirlenmeli ve uygulama kararı gecikmeden verilmelidir. Sürekli RRT (SRRT) hemodinamisi instabil, inotropik ajan infüzyonu alan, septik şoktaki hastalarda uygulanmaktadır. Yapılan bir meta-analizde aralıklı RRT ile SRRT karşılaştırılmış ve SRRT'nin böbrek fonksiyonlarını iyileştirmede daha etkili olduğu saptanmış (58). Yüksek maliyet devamlı antikoagülan infüzyon ihtiyacı ise SRRT uygulamasının dezavantajlarıdır.

Gastrointestinal Sistem ve Beslenme

Transplantasyona aday hastalar preoperatif dönemde sıklıkla malnütriye sahiptirler. Malnütrisyon solunumsal ve enfeksiyöz komplikasyonlarda ve yoğun bakım kalış süresinde artışa neden olmaktadır (60). Bu nedenle hastaların postoperatif erken dönemde beslenmeleri önemlidir. Güncel beslenme rehberlerinde oral alamayan hastalarda bir haftaya kadar parenteral beslenme için beklenebileceği ancak bu karar verilirken hastaların malnütrisyon durumlarının iyi belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. OKT hastaları da preoperatif kalori ve protein açığı olan ve postoperatif dönemde enerji ihtiyaçları olan hasta grubudur. Cerrahiye bağlı veya diğer nedenlerle enteral/oral beslenemeyen hastaların günlük kalori ve protein ihtiyaçlarının karşılanması amacı ile parenteral beslenme başlanabilir. Günlük elektrolit, vitamin, eser element desteklerinin de sağlanması da önemlidir.

Bulantı, kusma, gastrik pasajda yavaşlama, karın ağrısı, kabızlık, kanama, pankreatit ve anastomoz kaçağı postoperatif dönemde karşılaşılan gastrointestinal sistem soruları arasındadır. Komplikasyonların erken tanınması ve müdahalesi önemlidir.

Nörolojik Komplikasyonlar

Postoperatif nörolojik komplikasyonlar organ transplantasyonu sonrası sık karşılaşılan sorunlar arasındadır. Pek çok çalışmada nörolojik komplikasyonların yönetiminin postoperatif sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir. Canlı vericiden yapılan nakillerde nörolojik komplikasyonların

kadavra vericiye oranla daha az olduğu bildirilmiştir. Nöbet, serebrovasküler komplikasyonlar, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları ve santral pontin miyelinizasyon postoperatif karşılaşılan nörolojik komplikasyonlardır. Preoperatif HES veya diğer nörolojik sistem bulgusu olan hastalar postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimi açısından risklidir. İmmünoşüpresif tedaviler SSS'ye direkt nörotoksik etki gösterebilir. Sıklıkla kalsinörin inhibitörleri, kortikosteroidler, poliklonal ve monoklonal antikor tedavilerine bağlı ensefalopati gelişmektedir. Erken postoperatif dönemde kalsinörin inhibitörlerinin yüksek doz kullanımı, bozulmuş kan-beyin bariyeri ve intravenöz kullanıma bağlı nörotoksisite riski artar (61). Nörotoksisite tremor, baş ağrısı, ensefalopati ile kliniğe yansır.

İmmünoşüpresif tedaviye bağlı fırsatçı SSS enfeksiyonları menenjit, meningoensefalit veya fokal apse şeklinde oluşabilir. Profilaktik ilaç kullanımı ve teröpatik yaklaşımlardaki ilerlemeye rağmen fırsatçı SSS enfeksiyonları önemli oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır.

Nörolojik fonksiyonlarda bozulma olması greft disfonksiyonunun ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Gecikmiş posterior lökoensefalopati ve santral pontin miyelinozis gibi daha ciddi komplikasyonlar nadir görülen SSS komplikasyonlarıdır.

Greft Fonksiyon Takip ve Yönetimi

Greft fonksiyonları reperfüzyonu takiben intraoperatif dönemde değerlendirilmeye başlanır postoperatif takip ile devam eder. Hemodinamik veriler, biyokimyasal değerler, kanama parametreleri, grefte ait görsel değerlendirme intraoperatif dönemde önemlidir. Hepatik arter/ven ve portal ven trombozu, hiperakut rejeksiyon, kanama, iskeim/reperfüzyon hasarı postoperatif dönemde gelişen greft ilişkili komplikasyonlardır. Yoğun bakımda karaciğer kan akımlarının ve safra akışının Doppler ultrasonografi ile takibi, yakın hemodinamik monitorizasyon, biyokimyasal değerlendirme erken greft fonksiyon bozukluğunu saptamada önemlidir. Postoperatif karaciğer disfonksiyonunun erken tespitinde non invaziv bir değerlendirme testi olan LiMON sistemi önemli yer tutar. İndosiyenin yeşili kullanılarak plazmadan kaybolma hızına bakılarak (plasma disappearance rate of indocyanine green PDR-ICG) karaciğerin eliminasyon ve dolaşım özellikleri hakkında bilgi sağlar.

Sonuç

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalığı tedavisinde en etkili tedavi yöntemidir. Bu dinamik

prosedürde hastaların perioperatif multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilerek yönetilmeleri oldukça önemlidir. Deneyimli yoğun bakım ekibi tarafından uygulanacak güvenilir ve etkili perioperatif yönetim ile greft fonksiyonlarında iyileşme, komplikasyonların önlenmesi, saptanması ve etkili şekilde tedavi edilmesi ile sağkalım oranlarında artış sağlanacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.D., N.Ç., Konsept: M.D., N.Ç., Dizayn: M.D., N.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.D., Analiz veya Yorumlama: M.D., Literatür Arama: M.D., Yazan: M.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H, Michieletto E, Carollo C, Ori C. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatol* 2011;3:61-71.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
3. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Liver Grafts From Donors 50 Years or Older: A Multicenter Analysis. *Transplantation* 2018;102:1108-14.
4. Pan HC, Jenq CC, Lee WC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH, et al. Scoring systems for predicting mortality after liver transplantation. *PLoS One* 2014;9:e107138.
5. Ozier Y, Klinck JR. Anesthetic management of hepatic transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:391-400.
6. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
7. Taşkıran E, Akar H, Yıldırım M, Erbaş O. Liver transplantation: indications, contraindications, rejection and long-term follow-up. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2016;1:59-66.
8. Nandhakumar A, McCluskey SA, Srinivas C, Chandy TT. Liver transplantation: Advances and perioperative care. *Indian J Anaesth* 2012;56:326-35.
9. Kumar R, Shalimar, Sharma H, Goyal R, Kumar A, Khanal S, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut* 2012;61:1068-75.
10. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, Pettenuzzo T, Ori C. Early respiratory complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:9271-81.
11. Cholongitas E, Betrosian A, Senzolo M, Shaw S, Patch D, Manousou P, et al. Prognostic models in cirrhotics admitted to intensive care units better predict outcome when assessed at 48 h after admission. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1223-7.
12. Akan M. Critical Care Management after Adult Liver Transplantation. *J Turk Soc Intens Care* 2017;15:1-20.
13. Karvellas CJ, Subramanian RM. Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Crit Care Clin* 2016;32:439-51.
14. Liu H, Lee SS. Predicting cardiovascular complications after liver transplantation: 007 to the rescue? *Liver Transpl* 2011;17:7-9.
15. Liu H, Jayakumar S, Traboulsi M, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:826-35.
16. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2015;28:31-40.
17. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179-90.
18. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57:268-78.
19. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxi A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014;25:795-802.
20. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:570-80.
21. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
22. Bağlar E, Türkay C. Hepatopulmoner Sendrom. *Güncel Gastroenteroloji* 2012;16:147-55.
23. Alataş Alkım C. Portopulmonary Hypertension. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital* 2014;48:257-63.
24. Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006;6:2177-82.
25. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258-64.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
27. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
28. Madonia S, D'Amico G, Traina M, Gatto G, Virdone R, Salamone N, et al. Prognostic indicators of successful endoscopic sclerotherapy for prevention of rebleeding from oesophageal varices in cirrhosis: a long-term cohort study. *Dig Liver Dis* 2000;32:782-91.
29. Saner FH, Gieseler RK, Akiz H, Canbay A, Görlinger K. Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation. *Digestion* 2013;88:135-44.
30. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol* 2015;21:10062-71.
31. Eilers H. Advances in anesthesia and critical care. *Liver Transpl* 2016;22:20-24.
32. Hevesi ZG, Lopukhin SY, Mezrich JD, Andrei AC, Lee M. Designated liver transplant anesthesia team reduces blood transfusion, need for mechanical ventilation, and duration of intensive care. *Liver Transpl* 2009;15:460-5.
33. Reich DL, Wood RK Jr, Emre S, Bodian CA, Hossain S, Krol M, et al. Association of intraoperative hypotension and pulmonary hypertension with adverse outcomes after orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:699-702.
34. Xu ZD, Xu HT, Yuan HB, Zhang H, Ji RH, Zou Z, et al. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11:34-9.
35. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant* 2011;16:26-30.
36. Aufhauser DD Jr, Rose T, Levine M, Barnett R, Ochroch EA, Aukburg S, et al. Cardiac arrest associated with reperfusion of the liver during transplantation: incidence and proposal for a management algorithm. *Clin Transplant* 2013;27:185-92.
37. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care* 2018;22:52.
38. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
39. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2017;126:85-93.

40. Valentine E, Gregorits M, Gutsche JT, Al-Ghofaily L, Augoustides JG. Clinical update in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:809-15.
41. Dec GW, Kondo N, Farrell ML, Dienstag J, Cosimi AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant* 1995;9:463-71.
42. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1441-53.
43. Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW, Bain VG, Lee SS. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation* 2009;87:763-70.
44. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992;77:169-84.
45. Xia VW, Worapot A, Huang S, Dhillon A, Gudzenko V, Backon A, et al. Postoperative atrial fibrillation in liver transplantation. *Am J Transplant* 2015;15:687-94.
46. Reydellet L, Blasco V, Mercier MF, Antonini F, Nafati C, Harti-Souab K, et al. Impact of a goal-directed therapy protocol on postoperative fluid balance in patients undergoing liver transplantation: a retrospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:e47-54.
47. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L; CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008;34:2157-68.
48. Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* 2000;31:792-9.
49. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:466-70.
50. Aduen JF, Stapelfeldt WH, Johnson MM, Jolles HI, Grinton SF, Divertie GD, et al. Clinical relevance of time of onset, duration, and type of pulmonary edema after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:764-71.
51. O'Brien JD, Ettinger NA. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996;17:99-114.
52. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008;106:32-44.
53. Saner FH, Olde Damink SW, Pavlakovic G, Sotiropoulos GC, Radtke A, Treckmann J, et al. How far can we go with positive end-expiratory pressure (PEEP) in liver transplant patients? *J Clin Anesth* 2010;22:104-9.
54. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004;18:94-9.
55. de Haan JE, Hoorn EJ, de Geus HRH. Acute kidney injury after liver transplantation: Recent insights and future perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:161-9.
56. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
57. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, Joseph M, Bohlega B, Sallam H, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *Crit Care* 2014;18:625.
58. Portal AJ, McPhail MJ, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R, et al. Neutrophil gelatinase--associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1257-66.
59. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809-24.
60. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:1347-52.
61. Zivkovic SA. Neurologic complications after liver transplantation. *World J Hepatol* 2013;5:409-16.



© Fatma Gül Yurdakul,
© Aslı Çalışkan Uçkun,
© Hatice Bodur,
© Nevzat Mehmet Mutlu,
© Özlem Balkız Soyol,
© Işıl Özkoçak Turan

Intensive Care Unit-acquired Paresis: Risk Factors in Conscious and Cooperative Patients in Intensive Care Units

Yoğun Bakım Ünitesinde Kazanılmış Parezi: Yoğun Bakım Ünitesinde Bilinci Açık ve Kooperere Hastalarda Risk Faktörleri

Received/Geliş Tarihi : 12.09.2018
Accepted/Kabul Tarihi : 08.01.2019

©Copyright 2019 by Turkish Society of Intensive Care
Turkish Journal of Intensive Care published by Galenos Publishing House.

Fatma Gül Yurdakul, Aslı Çalışkan Uçkun,
Hatice Bodur
Ankara Numune Training and Research Hospital,
Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara,
Turkey

Nevzat Mehmet Mutlu, Özlem Balkız Soyol,
Işıl Özkoçak Turan
Ankara Numune Training and Research Hospital,
Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Ankara,
Turkey

Fatma Gül Yurdakul MD (✉),
Ankara Numune Training and Research Hospital,
Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara,
Turkey

E-mail : fatmagulonder@gmail.com
Phone : +90 505 925 42 14
ORCID ID : orcid.org/0000-0001-8630-9233

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to identify the frequency of intensive care unit-acquired paresis (ICU-AP) and predisposing factors for muscle weakness in our ICU patients.

Materials and Methods: A prospective observational study was conducted in a 25-bed ICU of a tertiary hospital. Patients who were cooperated with muscle strength examination, stayed in ICU more than three days and had no preexisting neuromuscular disorder were included in the study. The diagnosis of hospitalization, need for mechanical ventilation, comorbidities, length of ICU stay, mobilization level, discharge status, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) were recorded. Manual muscle strength test was assessed according to Medical Research Council scale. Handgrip and finger pinch strength values were recorded.

Results: Forty-two patients completed muscle strength examination. ICU-AP was determined in 16 (38.09%) patients. Length of ICU stay, mechanical ventilation rate, SOFA score and frequency of decubitus ulcers were higher in patients with ICU-AP ($p<0.05$). There was a significant relationship only between mechanical ventilation and ICU-AP.

Conclusion: ICU-AP is a common problem in critically ill patients and influences outcomes of patients. Patients without mechanical ventilation may develop ICU-AP and mechanical ventilation can be determined as one of the risk factors for muscle weakness.

Keywords: Intensive care, mechanical ventilation, polyneuropathies

ÖZ Amaç: Çalışmamızın amacı yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarımızda, kazanılmış parezi (KP) sıklığını ve kas güçsüzlüğü için predispozan faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir hastanenin 25 yataklı YBÜ'de prospektif gözlemsel bir çalışma yürütülmüştür. Kas gücü muayenesine koopere olan, YBÜ'de kalışı üç günden fazla olan ve daha öncesinde nöromusküler bozukluğu olmayan hastalar dahil edildi. Yatış tanısı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, komorbiditeleri, yatış süresi, mobilizasyon düzeyi, taburculuk durumu, Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) kaydedildi. Manuel kas gücü testi Medical Research Council ölçeğine göre değerlendirildi. Kaba kavrama ve üçlü kavrama ölçüleri yapıldı.

Bulgular: Kırk iki hasta kas gücü muayenesini tamamladı. YBÜ-KP 16 hastada (%38,09) saptandı. YBÜ'de yatış süresi, mekanik ventilasyon oranı, SOFA skoru ve dekübit ülser sıklığı YBÜ-KP olan hastalarda daha fazla idi ($p<0,05$). Mekanik ventilasyon ve YBÜ-KP arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: YBÜ-KP yoğun bakım hastalarında sık görülen bir problemdir ve hastaların son durumlarını etkilemektedir. Mekanik ventilasyona bağlı olmayan hastalarda da YBÜ-KP görülebilmektedir ve mekanik ventilasyon kas güçsüzlüğü için risk faktörlerinden biri olarak tanımlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, mekanik ventilasyon, polinöropatiler

Introduction

Neuromuscular damage is an unexceptional complication in intensive care units (ICU). Patients in ICU may develop extensive muscle weakness, diffuse muscle atrophy, and decrease in deep tendon reflexes. Severe muscle weakness in these patients is named as ICU-acquired paresis (ICU-AP), ICU-acquired weakness or critical illness polyneuromyopathy (1-3). It is known that this syndrome is related with an increase in the length of hospitalization and mortality (1).

The methods used for ICU-AP diagnosis are related to the level of consciousness of the patient. Medical Research Council (MRC) sum-score was identified for to test the muscle strength in co-operative patients (4). It is not possible to examine the muscle strength in unconscious patients. In early phase of critical illness, electrophysiological tests may be helpful by excluding other factors (demyelination disorders) for weakness and muscle biopsy can support the muscle involvement (5).

In recent years ICU-AP associated risk factors have been determined as multiple organ failure, sepsis, severity of illness, hyperglycemia, and duration of ICU stay, parenteral nutrition, red blood cell transfusion, receiving vasopressor and catecholamines (1,5). Hermans et al. (5) indicated that reports about the effect of corticosteroids and neuromuscular blocking agents were inconsistent. Although former studies showed a relation with ICU paresis and corticosteroid use, current prospective studies did not find a primary relationship between ICU paresis and the use of corticosteroid and neuromuscular blocking agents.

The incidence of ICU paresis has been reported from 30% to 50%, depending on the time of diagnosis, the severity and the etiology of the illness (6).

Although there are studies investigating weakness in intensive care patients, predisposing and preventive factors in the literature, to our knowledge there is no study about ICU paresis in our country. Our aim is to identify the ICU-AP rates and predisposing factors for muscle weakness in our ICU patients.

Materials and Methods

Our study protocol was approved by the Ankara Numune Training and Research Hospital Clinical Researches Local Ethics Committee with the decision no 1314-2017, approval date 29.03.2017 and written informed consent was obtained from all the patients or patients' first degree relatives.

A prospective observational study was conducted in a 25-bed tertiary hospital ICU between April 2017 and May 2018. All of the conscious patients admitted to ICU in this period were evaluated. Exclusion criteria were: younger than 18 years old, preexisting any central or peripheral nervous system disorder or muscular disease, traumas that prevent muscle strength examination and cause diffuse tissue loss (extensive burns, etc), pregnancy, no cooperative with the muscle strength examination and stay in ICU less than three days.

Ramsey Sedation scale that is the most commonly used scale for consciousness level of patients were calculated for each patient (7). The patients with Ramsey score 2 or 3 (indicates the patients who are cooperative, oriented, tranquil and responsive to commands only) were included in the study.

Age, gender, ICU admission diagnosis, mechanical ventilation requirement, co-morbidities, length of ICU hospitalization, mobilization level, total parenteral nutrition, decubitus ulcers and discharge status were evaluated. Body temperature, complete blood count, routine biochemical tests, C-reactive protein levels, and phosphor levels, cardiac and pulmonary parameters, were recorded. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) was used to evaluate the disease severity and morbidity. The six organ systems (respiratory, cardiovascular, central nervous system, renal, coagulation and liver) are assessed as having a total score of 6-24 with SOFA score (8). Laboratory assessments and SOFA score were evaluated at ICU admission.

Adequate assistance was supplied to patients for mobilization. Mobilization activities were recorded at 3 levels: 1) Sitting with hanging legs at the edge of the bed for 3 minutes; 2) Transferring from bed to chair and sitting in the chair for 3 minutes; 3) Walking 10 meters.

Patients had detailed neurological examination by a single physician and manual muscle force testing was assessed according to MRC scale. This scale involves both upper and lower limbs including 12 muscle groups. Total score ranges 0 to 60 (each muscle group score changes between 0 and 5). A patient with a MRC sum score less than 48 was accepted she/he had clinically weakness (9,10).

Grip strength (kilograms) of hands was measured by Jamar dynamometer. During the evaluation the shoulder was in adduction and neutral rotation, the elbow was in 90° flexion, the wrist in the neutral position. In the examination three measurements were made with a minute interval

between each measurement for hand grip strength and averages were recorded (11).

Finger dynamometer (Baseline® hydraulic pinch gauge) was used for testing finger pinch strength. During the measurement shoulder was placed in the adduction, the elbow in the 90° flexion, the forearm in the neutral position and the wrist in the 20-30° extension. The finger pinch was repeated 3 times and the mean value was recorded.

Manual muscle strength test, grip and finger pinch strength examination were performed by same physician. A total MRC score less than 48 or handgrip less than 11 kg for males/7 kg for females were accepted as ICU-AP (12). Demographic and clinical variables were assessed in patients with and without paresis.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 package program. Shapiro-Wilk test was used to test for normality; the results of this test indicated that age SOFA score and muscle strength score were normally distributed. Non-parametric tests were used because of the unbalanced patient groups. Mean, median minimum, maximum and standard deviation values were used for the general descriptive statistics for continuous variables. When analyzing the differences of the continuous variables between the two groups Mann-Whitney U test was used. The differences between categorical variables were determined using chi-square or Fisher's exact tests. While studying the relations between the MRC score, handgrip and finger pinch strength Spearman correlation tests were used. Binary logistic regression analysis was used to examine the association with paresis and risk factors. The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A total of 805 patients had been admitted to our ICU in the study period. Of these patients 143 were conscious and 42 patients completed the muscle strength examination (Figure 1). The median of stay in ICU was 17 days and after the onset of mechanical ventilation was 17 days (range, 6-54 days and 4-54 days respectively). Most frequently diagnosis at admission to ICU among the evaluated patients was airway and breathing problems (21 patients had infectious or noninfectious dyspnea) and the other diagnosis were terminal cancer, trauma, myocardial infarction, renal failure, pericarditis, serious infections and gastrointestinal bleeding.

ICU-AP was determined in 16 (38.09%) patients according to MRC score. Besides we found 15 patients handgrip less than 11 kg and 7 kg (for males and females respectively). Handgrip strength of one patient was higher than 11 kg although he had a MRC scale score less than 48. He had more severe muscle weakness in lower extremities. Our analyses were performed with the ICU-AP groups that were formed by considering the MRC scale. Length of ICU stay, mechanical ventilation rate, SOFA score, total parenteral nutrition and decubitis ulcers were higher in patients with ICU-AP ($p < 0.05$). Patients' demographic and clinic characteristics according to ICU-AP were described in Table 1.

The mean value for muscle strength test score was 48.85 ± 11.13 (24-60); handgrip strength was 15.41 ± 11.40 (1-42.50) and finger pinch strength was 3.99 ± 2.65 (0.50-9.50). There was a high degree correlation with muscle strength, handgrip and finger pinch strength ($p < 0.001$ and $r > 0.6$). 29 of our patients were mobilized during the ICU stay. Eleven patients (68.75%) with ICU-AP were not mobilized. Patients' discharge status was recorded. While the rate of discharge to home was 6.25% in patients with ICU-AP, this rate was 30.6% for the patients with no muscle weakness (Table 2).

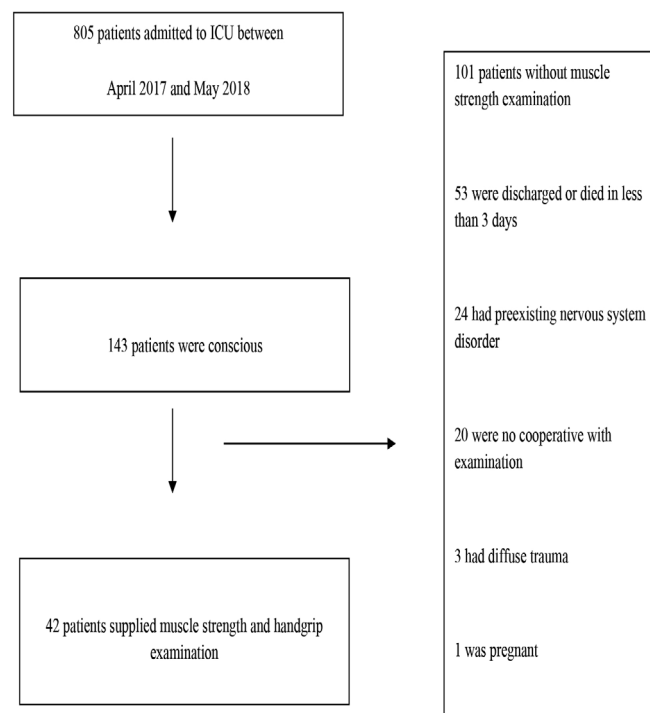


Figure 1. Diagram of intensive care units patients' assessment
ICU: Intensive care units

Table 1. Clinical characteristics of patients with and without paresis

	Total patients n=42	Patients with ICU-AP n=16	Patients without ICU-AP n=26	p
Age (Years, mean $\pm$ SD)	64.59 $\pm$ 18.31	67.93 $\pm$ 18.16	62.53 $\pm$ 18.44	0.400
Female (n, %)	18 (42.85%)	9 (56.25%)	9 (34.61%)	0.169
Coexisting chronic diseases (n, %)				
Diabetes	10 (23.38%)	6 (37.50%)	4 (15.38%)	0.269
Hypertension	13 (30.95%)	7 (43.75%)	6 (23.07%)	
None	12 (28.57%)	3 (18.75%)	9 (34.61%)	
Length of stay in ICU (day)	12.85 $\pm$ 10.75	17.93 $\pm$ 15.34	9.73 $\pm$ 4.65	0.037*
(Mean, $\pm$) (Median, min-max)	9 (6-54)	12 (6-54)	8 (6-24)	
Mechanical ventilation + (n, %)	14 (33.33%)	9 (56.25%)	5 (19.23%)	0.013*
Mechanical ventilation duration (day)	19.50 $\pm$ 15.37	23.55 $\pm$ 17.35	12.20 $\pm$ 7.88	0.204
(Mean, $\pm$ SD) (Median, min-max)	17 (4-54)	18 (4-54)	10 (5-24)	
Total SOFA Score (Mean $\pm$ SD)	5.59 $\pm$ 3.02	6.75 $\pm$ 3.13	4.88 $\pm$ 2.77	0.039*
Sepsis + (n, %)	5 (11.90%)	4 (25.00%)	1 (3.84%)	0.061
Decubitus ulcer + (n, %)	6 (14.28%)	5 (31.25%)	1 (3.84%)	0.023*
Total parenteral nutrition + (n, %)	28 (66.66)	14 (87.50%)	14 (53.84%)	0.025*
Use of drugs (n, %)				
Insulin	4 (9.52%)	1 (6.25%)	3 (11.53%)	0.229
Sedative/anxiolytic	7 (26.92%)	5 (31.25%)	2 (7.69%)	
Corticosteroids	15 (35.71%)	5 (31.25%)	10 (38.46%)	
Dialysis (n, %)	6 (14.28%)	3 (18.75%)	3 (11.53%)	0.380
Glucose (mg/dL, mean $\pm$ SD)	132.30 $\pm$ 22.78	131.06 $\pm$ 19.51	133.07 $\pm$ 24.99	0.897
Hemoglobin (g/dL, mean $\pm$ SD)	10.12 $\pm$ 1.92	9.81 $\pm$ 2.02	10.31 $\pm$ 1.86	0.282
AST (U/L, mean $\pm$ SD)	32.85 $\pm$ 25.99	28.68 $\pm$ 18.79	35.42 $\pm$ 29.63	0.484
Albumin (g/L, mean $\pm$ SD)	2.78 $\pm$ 0.62	2.86 $\pm$ 0.72	2.73 $\pm$ 0.56	0.716
Protein (g/L, mean $\pm$ SD)	5.73 $\pm$ 1.04	5.73 $\pm$ 1.02	5.73 $\pm$ 1.07	0.897
Phosphor (mg/L, mean $\pm$ SD)	3.22 $\pm$ 0.98	3.01 $\pm$ 0.94	3.35 $\pm$ 1.01	0.638
Hypophosphatemia (n, %)	6 (14.28%)	4 (25%)	2 (7.69%)	0.136

ICU: Intensive care unit, ICU-AP: Intensive care unit-acquired paresis, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, SD: Standard deviation, AST: Aspartat aminotransferaz, min-max: minimum-maximum

Total SOFA score, length of stay in ICU, mechanical ventilation rate, total parenteral nutrition and decubitus ulcer rate were higher in ICU-AP group. Factors influencing muscle weakness such as length of stay in ICU, mechanical ventilation, disease severity (SOFA score), decubitus ulcers was evaluated by univariate analyses and significant variables (SOFA score, total parenteral nutrition and mechanical ventilator) assessed by binary logistic regression analyses. Our results indicated that there was a significant association between only mechanical ventilation and ICU-AP (Table 3).

Discussion

Neuromyopathy in ICU patients is associated with worse discharge outcomes and deterioration in daily living activities. ICU-AP awareness is increasing day by day worldwide. In this study our purpose was to investigate the ICU-AP rates and risk factors for paresis in our conscious ICU patients. Our results support that ICU-AP frequency was more than one third of conscious patients and the most important factor for ICU paresis was mechanical ventilator.

Table 2. Functional assessment and discharge status in intensive care unit patients				
	Total patients n=42	Patients with ICU-AP n=16	Patients without ICU-AP n=26	p
Handgrip strength (kg, mean, $\pm$ SD) (Median, min-max)	15.41 $\pm$ 11.40 15 (1-42.5)	7.40 $\pm$ 10.49 2.50 (1-15)	20.34 $\pm$ 8.99 18 (5-42.5)	<0.001*
Finger pinch strength (kg, mean, $\pm$ SD) (Median, min-max)	3.99 $\pm$ 2.65 4 (0.50-9.50)	1.81 $\pm$ 2.32 0.50 (1-3)	5.33 $\pm$ 1.89 5.50 (2.50-9.50)	<0.001*
Mobilization level (n, %)				
Non-mobilized	13 (30.95%)	11 (68.75%)	2 (7.69%)	<0.001*
Sitting at the edge of the bed	14 (33.33%)	2 (12.50%)	12 (41.15%)	
Transferring from bed to chair	6 (14.28%)	3 (18.75%)	3 (11.61%)	
Walking	9 (21.42%)	0	9 (34.61%)	
Discharge status (n, %)				
Exitus	2 (4.76%)	1 (6.25%)	1 (3.84%)	0.250
Another clinic	24 (57.14%)	10 (62.5%)	14 (53.84%)	
Palliative care	7 (16.66%)	4 (25.00%)	3 (11.53%)	
Home	9 (21.42%)	1 (6.25%)	8 (30.76%)	

ICU-AP: Intensive care unit-acquired paresis, SD: Standard deviation, min-max: minimum-maximum

Table 3. Binary logistic regression analysis showing the association between paresis and risk factors							
ICU-AP		B	SE	p	Exp (B)	95% CI	
MRC scale score <48	Constant	-1.099	0.436	0.012			
	SOFA score	0.111	0.135	0.408	0.895	0.687	1.165
	Total parenteral nutrition	1.333	0.903	0.140	0.264	0.045	1.547
	Mechanical ventilation	1.686	0.708	0.017*	0.185	0.046	0.742

*p<0.05.

B: Regression coefficient, SE: Standard error, Exp (B): Odds ratio, CI: Confidence interval, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ICU-AP: Intensive care unit-acquired paresis

ICU-AP frequency has reported between 25% and 55% in literature (1,2,10-14). Cramer mentioned that change in electrophysiological findings (sudden decrease in compound muscle action potential amplitude) indicating the development of CINM was monitored in higher than 65% of patients in one study (15). Although there is not a clear comparison, studies analyzing similar patient population found clinical ICU-AP in 25.3% while electrophysiological abnormalities was detected in 58% of the patients (16,17). Electroneuromyography also guides to evaluate weakness in altered-state of consciousness patients while muscle strength examination for MRC scale needs cooperative patients. On the other hand attainability of electrophysiological equipment and experienced clinicians

can be considered as the limitations for this method, and therefore clinic muscle strength examination is still important for assessments. In this study we found 38.09% of the awake and conscious patients had ICU-AP according to MRC scale score. Our rate is similar to literature; furthermore studies with electrophysiological assessments may indicate higher paresis rates.

Neuromuscular dysfunctions in ICU patients are combined with worse functional outcomes (10).

Handgrip strength is identified as an advantageous test for muscle weakness, was found correlated with sarcopenia and it has been used for ICU-AP in different studies (1,16,18,19). Although expected handgrip strength cutoff value for hospitalized patients can be less than age and sex

matched healthy controls different factors affect this test in critically ill patients and Ali et al. (16) indicated that a force value for <11 kg for males and <7 kg for females is adequate for ICU-AP description. Handgrip strength test with Jamar dynamometer appears to be a shorter test as compared to general muscle strength examination, it does not need a different positioning for each muscle group, and additionally it shows results in a more objective numeric scale. In our study we were able to perform handgrip strength test in all of the patients who had completed general muscle strength test. Differently from other studies we performed finger pinch test for all of the participants and our results demonstrated that there was a meaningful association between MRC scale, handgrip strength and finger pinch strength. Our results support that that weakness should be taken into account not only in the proximal but also in the distal muscle groups in ICU-AP patients in addition to this finger pinch and handgrip strength tests are useful to assess critically ill patients.

Prolonged mechanical ventilation, increased mortality rates, functional disabilities after discharge, and higher costs are identified as worse outcomes for patients with ICU-AP (20). Due to these reasons, early diagnosis of ICU-AP may provide early rehabilitation opportunity to improve the functionality and to decrease the unfavorable outcomes. Nguyen The and Nguyen Huu (10) found longer duration of stay in ICU and in hospital and higher mortality rates in patients with ICU-AP. As a matter of fact, there is a complicated relationship between ICU-AP, underlying disease, severity of critical illness, development of organ failure over time, functional outcomes, and mortality rates. Peñuelas et al. (20) who studied to clarify this contradiction reported that ICU-AP influences ICU mortality rates. Our patients with ICU-AP demonstrated worse functional outcomes and lower discharge (to home) rate in accordance with literature. Patients with ICU-AP showed very low mobilization rates, 68.75% of the ICU-AP group could not be mobilized at all.

ICU-AP associated risk factors were determined as multiple organ failure, persistent systemic inflammation, sepsis, severity of illness, hyperglycemia, duration of ICU stay, parenteral nutrition, and red blood cell transfusion. Several medications such as vasopressors, catecholamines, neuromuscular blockers and corticosteroids have been offered as risk factors for ICU-AP, however conflicting results have been published concerning this issue (1-5,20). In our analysis we found longer duration of stay in ICU, higher mechanical ventilation rates and higher disease severity (SOFA score)

in patients with ICU-AP. Binary logistic regression analyses indicated that mechanical ventilation was a risk factor for paresis. Unlike many studies in the literature, only the patients in the mechanical ventilator were not evaluated in our study and consequently our results indicated that patients who are not dependent on mechanical ventilation may also develop ICU-AP and mechanical ventilator is a risk factor for paresis (10,16,20).

Study Limitations

Limitation of this study was small patient population. This is due to the fact that this is a local, single-centered study and a few numbers of patients was cooperative with strength examination in ICU. Our preliminary results may be beneficial for the studies concerning about weakness and rehabilitation in the ICU in larger patient groups.

Conclusion

In conclusion ICU-AP is a common problem in critically ill patients and influences outcomes of patients. Patients without mechanical ventilation may develop ICU-AP and mechanical ventilation is an independent risk factor for paresis. Handgrip and finger pinch strength assessments are in accordance with general muscle strength examination and they are beneficial tests for ICU-AP diagnosis.

Ethics

Ethics Committee Approval: Our study protocol was approved by the Ankara Numune Training and Research Hospital Clinical Researches Local Ethics Committee with the decision no: 1314-2017, approval date: 29.03.2017.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all the patients or patients' first degree relatives.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: F.G.Y., A.Ç.U., N.M.M., Ö.B.S., İ.Ö.T., H.B., Design: F.G.Y., A.Ç.U., N.M.M., Ö.B.S., İ.Ö.T., H.B., Data Collection or Processing: F.G.Y., A.Ç.U., N.M.M., Ö.B.S., Analysis or Interpretation: İ.Ö.T., H.B., Literature Search: F.G.Y., A.Ç.U., N.M.M., Ö.B.S., İ.Ö.T., H.B., Writing: A.Ç.U., F.G.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Parsons EC, Kross EK, Ali NA, Vandevusse LK, Caldwell ES, Watkins TR, et al. Red blood cell transfusion is associated with decreased in-hospital muscle strength among critically ill patients requiring mechanical ventilation. *J Crit Care* 2013;28:1079-85.
2. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010;14:R74.
3. Witteveen E, Wieske L, de Beer FM, Juffermans NP, Verhamme C, Schultz MJ, et al. No association between systemic complement activation and intensive care unit-acquired weakness. *Ann Transl Med* 2018;6:115.
4. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288:2859-67.
5. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006832.
6. Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, Papadopoulos G. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. *J Anesth* 2015;29:112-21.
7. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:732-3.
8. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793-800.
9. Barreiro E. Models of disuse muscle atrophy: therapeutic implications in critically ill patients. *Ann Transl Med* 2018;6:29.
10. Nguyen The L, Nguyen Huu C. Critical illness polyneuropathy and myopathy in a rural area in Vietnam. *J Neurol Sci* 2015;357:276-81.
11. Shechtman O, Gestewitz L, Kimble C. Reliability and validity of the DynEx dynamometer. *J Hand Ther* 2005;18:339-47.
12. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
13. Thabet Mahmoud A, Tawfik MAM, Abd El Naby SA, Abo El Fotoh WMM, Saleh NY, Abd El Hady NMS. Neurophysiological study of critical illness polyneuropathy and myopathy in mechanically ventilated children; additional aspects in paediatric critical illness comorbidities. *Eur J Neurol* 2018;25:991-e76.
14. Sánchez Solana L, Goñi Bilbao I, Ruiz García P, Díaz Agea JL, Leal Costa C. Acquired neuromuscular dysfunction in the intensive care unit. *Enferm Intensiva* 2018;29:128-37.
15. Kramer CL. Intensive Care Unit-Acquired Weakness. *Neurol Clin* 2017;35:723-36.
16. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
17. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, Lefaucheur JP, Carlet J, Outin H. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. Intensive Care Med* 1998;24:1242-50.
18. Wigodski S, Carrasco F, Bunout D, Barrera G, Hirsch S, de la Maza MP. Sarcopenia: The need to establish different cutoff points of fat-free mass for the Chilean population. *Nutrition* 2019;57:217-24.
19. Dietrich C, Cardoso JR, Vargas F, Sanchez EC, Dutra FH, Moreira C, et al. Functional ability in younger and older elderlies after discharge from the intensive care unit. A prospective cohort. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29:293-302.
20. Peñuelas O, Muriel A, Frutos-Vivar F, Fan E, Raymonds K, Rios F, et al. Prediction and Outcome of Intensive Care Unit-Acquired Paresis. *J Intensive Care Med* 2018;33:16-28.



© Mediha Türktan,
© Refika Kılıçkaya,
© Murat Gündüz,
© Dilek Özcengiz

Yoğun Bakımda Takip Edilen H1N1 Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Intensive Care Patients with H1N1 Virus

Geliş Tarihi/Received : 26.09.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 04.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Mediha Türktan, Murat Gündüz, Dilek Özcengiz
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Refika Kılıçkaya
Büyükçekmece Mimar Sinan Devlet Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul,
Türkiye

Dr. Mediha Türktan (✉),
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta : mediturktan@gmail.com

Tel. : +90 505 631 94 46

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-7378-6265

ÖZ Amaç: İnfluenza virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada influenza A (H1N1) virüsünün neden olduğu enfeksiyonun genel özellikleri gözden geçirilmiş, yoğun bakımda tedavi edilen ağır olgulara ait veriler özetlenmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2009-2013 yılları arasında H1N1 tanısı ile takip edilen 12 olgunun demografik özellikleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların %66'sı (n=8) kadın ve yaş ortalaması 33,9 idi. Olguların %75'inde (n=9) solunumsal, metabolik hastalık veya gebelik gibi altta yatan bir neden tespit edildi. Olguların %92'sinde (n=11) akut solunum sıkıntısı sendromu, %83'ünde (n=10) çoklu organ yetmezliği ve septik şok tablosu mevcuttu. Takip sırasında iki olguda ensefalit, iki olguda periferik dolaşım bozukluğu tespit edildi. Olguların radyolojik incelemesinde en yaygın bulgunun akciğer alt ve santral zonların tutulması olduğu gözlemlendi. Yoğun bakım kalış süresi 1-18 gün arasında ve mortalite oranı %83 (n=10) idi.

Sonuç: H1N1 olgularında prognozu belirleyen en önemli etkenin akciğer semptomlarının şiddeti olduğu ve altta yatan bir risk faktörü olması durumunda mortalitenin arttığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza A, yoğun bakım, akut solunum sıkıntısı sendromu, mortalite, gebelik

ABSTRACT Objective: It is known that infections caused by influenza viruses are important public health problems all over the world. In this study, the general features of influenza A (H1N1) virus infections were reviewed and the data of severe cases treated in intensive care unit were summarized.

Materials and Methods: Demographic characteristics, clinical, laboratory and radiological findings of 12 patients with H1N1 who were followed up in the intensive care unit between 2009 and 2013 were evaluated retrospectively.

Results: The mean age was 33.9 years and 66% of the cases (n=8) were female. In 75% of the cases (n=9), an underlying cause such as respiratory, metabolic disease or pregnancy was detected. Eleven patients (92%) had acute respiratory distress syndrome, and ten patients (83%) had multi-organ failure and septic shock. Encephalitis was detected in two patients and peripheral circulatory defect was observed in two patients. The most common finding in the radiological examinations was infiltration of the lower and central zones of the lung. The length of intensive care stay was 1 to 18 days, and the mortality rate was 83% (n=10).

Conclusion: The severity of pulmonary symptoms was the most important determinant of prognosis in patients with H1N1 and mortality increased in the presence of an underlying risk factor.

Keywords: Influenza A, intensive care, acute respiratory distress syndrome, mortality, pregnancy

Giriş

Influenza virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir (1). H1N1 Nisan 2009'da Amerika Birleşik Devletleri ve

Meksika'da başlayan daha sonra tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olan influenza A virüsüdür (2).

H1N1 virüsü, genetik yapısını oluşturan dört zincirin ikisini domuz, birini insan, birini de kuş influenza virüsünden almaktadır. Genetik yapısının çoğunu domuz influenza

virüsünden aldığı için virüse “swine influenza virüs A/ California/04/2009 A (H1N1)” ve yaptığı enfeksiyona da “domuz gribi” denilmektedir. Virüs, insanda ilk olarak 1974 yılında izole edilmiş ve 1976 yılında ölümlere neden olmuştur. 1958-2005 yılları arasında gözlenen 44 olgunun çoğunun domuzla temas hikayesi bulunmaktadır ve bunların %17’si fatal seyretmiştir (3). Kesin tanı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ‘reverse transcription-polymerase chain reaction’ (RT-PZR) ve virüs kültürü ile konmaktadır (4). Yüksek morbidite ve mortalite oranları ile karakterize olan bu hastalık, salgınlar sırasında hastanelere başvurularda ve yatışlarda artışa neden olmakta, kıtalar arası salgınlara yol açarak daha dramatik sonuçlara, kitlesel ölümlere neden olabilmektedir (5).

Pandemik influenza A (H1N1) virüs enfeksiyonunda iki farklı klinik tablo tanımlanmıştır (6). Komplike olmayan hastalık formunda ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı ve kas ağrısı şikayetlerinin bazıları veya tamamı bulunmaktadır. Bu formdaki olgularda dispne gözlenmez. Özellikle çocuklarda dehidratasyon bulguları olmaksızın kusma ya da ishal görülebilir. Tedavide genellikle destek tedavisi ve istirahat yeterlidir. Komplike ya da ciddi formda ise solunum sıkıntısı, solunum sayısında artış, siyanoz, solunum güçlüğü belirti ve bulguları mevcuttur. Bunun yanı sıra sersemlik hali ve uykuya meyil gibi mental durum değişiklikleri, ensefalopati, ensefalit gibi santral sinir sistemi bulguları ve ikincil komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, septik şok) görülebilir. Ağır/komplike hastalık grubundaki olgularda ya da altta yatan risk faktörü olanlarda destek tedavisine ek olarak antiviral tedavi ve yoğun bakım gereksinimi doğar (7). Yoğun bakım gereksinimi oluşturan durumlar başlıca üç grupta incelenebilir:

1. Ciddi gaz değişim bozukluğuna neden olan viral pnömoni,
2. İnvaziv bakteriyel koenfeksiyonun (en sık *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve grup A streptokoklar) neden olduğu pnömoni ve sepsis,
3. Altta yatan komorbid hastalıkları olan olgularda organ fonksiyonlarında kötüleşme.

Hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir risk faktörü olmazken, diğer yarısında en az bir risk faktörü saptanmıştır. Obezite (vücut kitle indeksi $>35 \text{ kg/cm}^2$) mevsimsel grip için bir risk faktörü değilken H1N1 influenza A enfeksiyonu bu grup hastalarda ağır klinik tabloda seyredebilir (6). Komplike H1N1 gelişimi için risk faktörleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bu çalışmada influenza A ön tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen ve H1N1 pozitif olguların başvuru şikayetleri,

altta yatan hastalıkları, hastalığın seyri, uygulanan tedaviler, komplikasyonlar ve mortalite oranı değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Ünitesi’nde tedavi edilen influenza ön tanılı ve yapılan mikrobiyolojik inceleme sonucu H1N1 pozitif 12 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların başvuru şikayetleri, demografik verileri, ek hastalıkları, uygulanan tedaviler, komplikasyonlar ve mortalite oranları incelendi.

Bulgular

Çalışmanın hedeflendiği süre boyunca yoğun bakımda toplam 1.668 olgu takip edildiği ve olguların sadece 12’sinin (%0,72) H1N1 pozitif olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların dış merkezde gribal enfeksiyon ya da pnömoni tedavisi aldıktan sonra semptomlarının düzelmemesi, genel durumlarının bozulması ve solunum şikayetlerinin başlaması üzerine acil servisten ya da diğer servislerden H1N1 enfeksiyonu düşünülerek kliniğimize alındığı belirlendi. En sık başvuru şikayeti bir hafta - on gün önce başlayan halsizlik, öksürük, boğaz ağrısı, ateş, balgam ve ardından gelişen nefes darlığı idi. İki olguda bu şikayetlere ek olarak bulantı ve kusma da mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların tümünde (n=12), nazofarengeal sürüntü örneklerinden ve entübe olan olguların trakeal aspirat örneklerinden RT-PZR yöntemi ile

Tablo 1. Şiddetli H1N1 risk faktörleri

1. Yaş (<2 yaş, ≥65 yaş)
2. Gebeler ve postpartum ilk iki hafta
3. Kronik medikal hastalık
- Kronik akciğer hastalığı (özellikle son bir yıldır sistemik glukokortikoid kullananlar)
- Kardiyovasküler hastalık (konjestif kalp yetmezliği)
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Diabetes mellitus
- Hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi vs.)
- İmmüносüpresyon
- Solunum fonksiyonlarını baskılayan, solunum sekresyonlarının atılmasına engel olan veya aspirasyon riskini artıran hastalıklar (kognitif disfonksiyon, spinal kord hasarı, konvülfif hastalıklar, nöromüsküler hastalıklar)

H1N1 virüsü tespit edildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tüm olguların radyal arter kanülasyonu yoluyla elde edilen arteriyel kan basınçları hipertansif olan iki olgu (sistolik arter basıncı >140 mmHg, diyastolik arter basıncı >90 mmHg) ve hipotansif olan iki olgu (sistolik arter basıncı <90 mmHg, ortalama arter basıncı <60 mmHg) dışında normal sınırlarda gözlemlendi. Tüm olgularda taşikardi (kalp atım hızı >90 atım/dk) mevcuttu. Hipertansiyon ve taşikardi için esmolol infüzyonu, hipotansiyon için dopamin infüzyonu ve noradrenalin infüzyonu uygulandı. Ortalama 6 günün sonunda on olgunun (%83) hipotansiyon nedeniyle tedavi aldığı saptandı. Vücut ısısının dokuz olguda $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (%75), bir olguda $\leq 36^{\circ}\text{C}$ (%8)

olduğu saptandı. Olguların kliniğimize kabulü sırasındaki vital bulguları ve kan gazı değerleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Olguların tümü kliniğimize kabul edildiklerinde hipoksik ve takipneikti. On olgu entübe olarak, bir olgu non-invaziv mekanik ventilasyon ile bir olgu ise maske ile 6 L/dk O_2 tedavisi ile takip edildi. Mekanik ventilasyon uygulanan olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi (tidal volüm 5-6 mL/kg, PEEP 5-15 mmHg, aralıklı kazandırma manevraları) tercih edildi. Oksijenasyonu düzeltmek amacıyla entübe olan hastalarda veküronyum infüzyonu eşliğinde ters orantılı ventilasyon ve aralıklı olarak prone pozisyonu uygulandı.

Olguların kliniğine kabulü sırasında hesaplanan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranları ortalama 59,8, maske ile oksijen tedavisi alan olgu

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma kabul sırasındaki vital bulguları ve kan gazı değerleri

	Hasta sayısı ya da ortanca (minimum-maksimum)	%
Cinsiyet (E/K)	4/8	33,3/66,7
Yaş (yıl)	33,9 (24-62)	-
Ek hastalık		
- KOAH	1	8,3
- HT	1	8,3
- DM	1	8,3
Risk faktörleri		
- Gebelik	4	33,3
- Postpartum	2	16,6
- ARDS	11	92
- MODS	10	83,3
- Septik şok	10	83,3
- Ensefalit	2	16,6
- Periferik dolaşım bozukluğu	3	25
- CVVHDF	6	50
Yoğun bakımda kalma süresi (gün)	10 (2-18)	-
Ateş ($^{\circ}\text{C}$)	37,6 (35-38,7)	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138 (70-198)	-
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74 (60-101)	-
Nabız (atım/dakika)	128 (96-157)	-
Kan gazı değerleri		
- PaO_2	51,8 (28-71)	-
- PaCO_2	39,2 (24-70)	-
- pH	7,38 (7,07-7,48)	-
- BE	-4,7 (-3) - (-11,4)	-
- HCO_3	21,9 (15-22,1)	-
PO_2/FiO_2	59,8 (28-210)	-
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, CVVHDF: Devamlı venö-venöz hemodiyafiltrasyon, E: Erkek, K: Kadın		

haricinde ise 45,6 idi. Olguların 11'inde (%92) akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tespit edildi. Akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyon, yaygın yoğun konsolidasyon alanları, atılmış pamuk görünümü mevcuttu (Şekil 1). İnfiltrasyonlar ağırlıklı olarak her iki alt ve santral zonları etkilemekteydi. Altı olguda diffüz bilateral infiltrasyon mevcuttu. Akciğer grafilerinde 5 olguda minimal plevral efüzyon gözlemlendi. Bilgisayarlı tomografi çekilebilen üç olguda saptanan radyolojik bulgu; bilateral yaygın asiner konsolidasyon alanları ve buzlu cam görünümüydü.

Kliniğimizde ilk yapılan tetkiklerde dokuz olguda (%75) aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz değerlerinin yüksek olduğu ve devam eden takiplerinde de bu değerlerin tedrici olarak yükseldiği gözlemlendi. Serum sodyum değerleri bir olguda geldiği günden itibaren, üç olguda ortalama 4. günden sonra yüksek seyrederek maksimum 165 değerine ulaştı. Diğer kan elektrolit değerlerinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Kreatinin ve kan üre azotu (BUN) değerlerinin başlangıçta normal sınırlarda olmasına rağmen ilerleyen günlerde yükseldiği tespit edildi. Santral venöz basınç (CVP), BUN, kreatinin seviyeleri yükselen olgulara devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon uygulandı ve ortalama beş gün boyunca devam edildi. Hemoglobin, hemotokrit ve trombosit değerleri normal sınırlarda iken beyaz küre sayısının üç olguda (%25) normalden yüksek, diğer dokuz olguda (%75) normalden düşük olduğu tespit edildi.

Kabul sırasında üç olgunun şuuru kapalı, 5'inin şuuru konfüze, diğer 4'ünün ise şuuru açık ve koopere idi. Ortalama 5. günden itibaren yedi olgunun daha şuurunun kapandığı



Şekil 1. Otuz bir yaşındaki hastanın yoğun bakım ünitesine geldiğindeki postero-anterior akciğer grafisi

saptandı. Serebral manyetik rezonans (MR) çekilebilen iki olguda diffüz beyin ödeme bağlı ventriküler ve subaraknoid bası bulguları, oksipital loblarda belirgin olmak üzere beyin sapsı ve serebral beyaz cevherde ensefalit odakları belirlendi.

Olgulardan başvuru anında alınan bronkoalveoler lavaj (BAL) kültürlerinde sıklıkla *Acinetobacter baumannii* (n=8, %66,6) olmak üzere *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* ürettiği gözlenerek kültür sonuçlarına göre etkene yönelik antibiyoterapi uygulandı. Olgulara H1N1 tedavisi için oseltamivir 2x150 mg verildi. Ciddi ARDS ile seyreden hastalara metilprednizolon 1 mg/kg/gün iki hafta süre ile kullanıldı ve azaltılarak kesildi.

Postpartum olan olgular (n=2) C/S operasyonu 35. ve 37. haftalarda dış merkezde yapılmış olarak kliniğimize alındı. Otuz altı ve 32 haftalık gebe olan olgulara yatışlarının 1. ve 2. günlerinde C/S ile doğum yaptırıldı, 36 haftalık bebek sağlıklı olarak ailesine teslim edilirken 32 haftalık bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesine gönderildi. Yirmi bir haftalık gebe olan olguda yatışının 12. gününde spontan düşük meydana geldi. Yirmi iki haftalık diğer gebe için bebeğe yönelik herhangi bir operasyon yapılmadı.

Otuz iki haftalık gebe olguda yatışının 8. gününde yaygın deri altı amfizemi, 32 yaşındaki erkek olguda yatışının 8. gününde scrotum ve perinede yaygın ödem ve haşlanmış deri görünümünde lezyon oluştu. Olguların ikisinde yatışlarının 8. ve 12. gününde dolaşım bozukluğu gözlemlendi. Bu olgulardan 8. gününde dolaşım bozukluğu olan hastada sağ el 5. parmakta nekroz gelişmesi üzerine yapılan üst ekstremité renkli doppler ultrasonografide dijital emboli düşünüldü. Aynı olguda yatışının 13. ve 14. günlerinde sağ elde dolaşım tamamen bozuldu. Diğer olguda 12. günde tüm parmaklarda siyanoz meydana geldi. Her iki olguya da aralıklı olarak stellat ganglion blokajı uygulandı.

Olguların kliniğimizde yatış süresi ortalama 10,1 gün olmakla birlikte mortalite oranı %83,3 idi. Maske ile oksijen tedavisi alan olgu yatışının 2. gününde, non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan olgu yatışının 15. gününde enfeksiyon hastalıkları servisine devredildi. Diğer olgular uygulanan tüm tedavilere rağmen kaybedildi.

Tartışma

Influenza virüs enfeksiyonları, epidemi ve pandemi oluşturma özelliği nedeniyle önemi giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu olgularda basit grip belirtilerinden (halsizlik, yüksek ateş, kuru öksürük) şiddetli solunum sıkıntısı

gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişebilen belirtiler ortaya çıkabilir. Meksika'da yapılan araştırmada 24 Mart - 29 Nisan 2009 tarihleri arasında influenza A (H1N1) pandemisine bağlı gelişen 2.155 pnömoni olgusunun 821'inin hastaneye yatacak kadar ağır pnömoni olduğu, 100'ünün eksitus olduğu bildirilmiştir (8).

Grijalva-Otero ve ark. (9), influenza A (H1N1) pandemisine bağlı pnömoni ve/veya ARDS nedeniyle ölen 38 olgunun retrospektif incelemesinde olguların çoğunun genç yaşta olduğunu (ortalama 33 yaş), %18,4'ünün önceden sağlıklı olduğunu, %23,7'sinde ise alta bir kronik hastalık hikayesi bulunduğunu belirtmişlerdir. Kojicic ve ark. (10), RT-PZR yöntemiyle H1N1 tanısı almış ve yoğun bakım ünitesinde tedavi olan 50 olgunun retrospektif incelemesinde, %62'sinin kadın ve yaş ortalamasının 43 olduğunu, %30'unda bir veya daha fazla kronik medikal hastalık bulunduğunu, %96'sında ARDS, %56'sında septik şok ve %27'sinde çoklu organ yetmezliği geliştiğini tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada olguların %90'ının entübe edilerek izlendiği, ortalama mekanik ventilasyon süresinin 7 gün olduğu ve %14 olguya renal replasman tedavisi uygulandığı, mortalite oranlarının da %52 olduğu belirtilmiştir.

Kumar ve ark. (11) yoğun bakımda tedavi gören H1N1 tanısı almış 32 olguyu incelemişler ve olguların %78'inin 15-45 yaş arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar en yaygın görülen semptomun ateş ve nefes darlığı, en yaygın bulgunun ise taşikardi ve takipne olduğunu belirtmişlerdir. Bu olguların %75'inde ARDS geliştiği, mortalite oranının %84 olduğu ve mortalitenin asıl sebebinin ARDS olduğunu vurgulamışlardır. Paredes ve Cevallos (12) H1N1 pandemisi sırasında ARDS tanısı olan 24 olgunun yaş ortalamasının 41,1, PaO₂/FiO₂ oranı ortalamasını %74,9 bulmuşlardır.

Literatürdeki çalışmalar ışığında H1N1 tanılı olguların genellikle genç popülasyonu etkilediği görülmektedir. Kliniğimizde takip ettiğimiz olgularda da yaş ortalamasının 33,9 olduğu, %67 olgunun kadın olduğu, üç olguda (%24,9) alta yatan kronik bir hastalık, 6 olgunun ise gebe ya da postpartum dönemde (%50) olduğu gözlenmiştir. Başvuru anında dokuz olguda (%90) ARDS, 8 olguda (%80) çoklu organ yetmezliği ve septik şok tablosu gözlenmiştir. Olgularımızın PaO₂/FiO₂ oranlarının ortalama 59,8, kliniği iyi olan olgu haricinde 11 olgunun PaO₂/FiO₂ oranının 45,6 olduğu tespit edilmiştir. Mortalite oranımız literatürle uyumlu olarak %83 olmakla beraber bu yüksekliğin olguların ARDS tablosunun ileri düzeyde olması, %75'inin (n=9) riskli grup içinde olması (üç olguda alta yatan kronik hastalık ve altı olguda gebelik

ilgili durum) ve kliniğimize kabul öncesinde dış merkezlerde diğer medikal tedavileri kullanmış olmasından dolayı antiviral tedavinin başlanmasında gecikmenin etkili olduğu kanaatindeyiz. Ek olarak, çalışmaya dahil olan olgularının hiçbirinin o dönem influenza aşısı yaptırmadığı ve riskli gruptaki olguların tümünün mortal seyrettiği, bu nedenle gebeler başta olmak üzere riskli gruptaki kişilere yapılacak influenza aşısının mortaliteyi azaltmaya katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Rohani ve ark. (13), yoğun bakımda takip edilen H1N1 olguların çoğunluğunda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde bilateral, sıklıkla orta ve alt zonları tutan konsolidasyon artışı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim yoğun bakımda takip ettiğimiz 12 olgunun 11'inde de orta ve alt zonları tutan infiltrasyon görünümü mevcuttu.

Kaliforniya'da 94 gebe ve 8 postpartum H1N1 tanılı kadının incelendiği çalışmada; gebelerin %95'inin ikinci-üçüncü trimesterde olduğu, %35'inin de gebelik dışında ilave bir risk faktörü taşıdığı saptanmıştır. İncelenen hastaların %8'inde hastalık mortal seyrettiği ve dördü acil olmak üzere altı hastaya yoğun bakımda yattıkları süre içerisinde sezaryen yapılması gerektiği belirtilmiştir (14). Bizim takip ettiğimiz olgularda gebelerin tamamı 2. ve 3. trimesterde olmakla beraber gebelik dışında ilave bir risk faktörü taşıyorlardı, bununla beraber gebelik hikayesi olan olgularımızın hepsinin eksitus olması; gebeliğin tek başına büyük bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Patel ve ark. (15) H1N1 tanılı bir olguda ensefalit, polinöropati ve şiddetli rabdomiyoliz varlığını gösteren bir olgu sunumu yayınlamışlardır. Khandaker ve ark. (16) hospitalize edilen 506 çocuktan 49'unda nörolojik komplikasyon, 7'sinde ensefalopati ve ensefalit tespit etmişler ve çocuklarda nörolojik komplikasyonların daha sık görüldüğü sonucuna varmışlardır. Bizim incelediğimiz olgular erişkin olmakla beraber ikisinde (16,6) serebral MR incelemesi sonucunda ensefalit tanısı konmuştur.

Oseltamivir hem erişkin hem de çocuklardaki mevsimsel ve pandemik influenza tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan nöraminidaz inhibitörüdür (17). Sahip olduğu anti-enflamatuvar etki ile semptomların süresini azaltır ve klinik düzelme sağlar. Oseltamivir mümkün olan en kısa sürede (tercihen semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde) başlanmalı ve başlamak için test sonuçları ile tanının doğrulanması beklenmemelidir (18). Tedavi için 5 gün süresince 2x75 mg kullanımı önerilmekle birlikte yoğun bakımda standart dozlar yerine daha yüksek dozların

kullanımının klinik iyileşme üzerine etkileri tartışılmalıdır (19). Çalışmaya dahil edilen hastalarımıza ciddi solunum sıkıntısı ve ağır H1N1 tablosu nedeniyle kabulden itibaren beş gün boyunca oseltamivir 2x150 mg uygulanmıştır.

Ağır ARDS'nin sadece erken fazında 1 mg/kg/gün metilprednizolona başlanması ve bu doza ≥ 14 gün devam edilmesi, takiben de oksijenizasyon göstergeleri takip edilerek metilprednizolonun kademeli olarak kesilmesini öneren yayınlar bulunmaktadır (20,21). Çalışmaya dahil olan olgular da ağır ARDS olarak kabul edilip antiviral tedavinin yanında metil prednizolon tedavisi eklenmiştir. Olgulardan kabul anında alınan BAL kültürlerinde üreyen mikroorganizmalara yönelik antibiyotik tedavisi de tedavi protokolüne dahil edildi. Ancak dış merkezde gribal enfeksiyon nedeniyle takip edilip daha sonra bize başvurulduğundan, üremelerin primer enfeksiyona mı sekonder enfeksiyona mı bağlı olduğu konusunda bir yorum yapılamadı.

Hangi nedenle gelişmiş olursa olsun ARDS'de mekanik ventilasyon sırasında koruyucu akciğer ventilasyonu yapılması tedavinin köşe taşlarından biridir (22,23). Bu amaçla olgularımıza düşük tidal volüm (6 mL/kg), oksijenasyonu düzeltmek amacıyla PEEP, prone pozisyon, gerektiğinde ve olgular tolere ettiginde ters orantılı ventilasyon ve aralıklı olarak akciğer kazandırma manevraları uygulanmıştır.

Renal replasman tedavisinin endikasyonları açısından hala bir fikir birliği olmamasına rağmen şiddetli akut böbrek hasarında özellikle erken dönemde başlatılmasının kısa süreli sağkalımı iyileştirdiği düşünülmektedir (23,24). Sepsisin klinik etkilerini hafifletmek için ise hemodiyafiltrasyon kullanımı yoğun şekilde tartışılmasına rağmen mortalite üzerine faydalı etkileri henüz kesinlik kazanmamıştır (25,26). Payen ve ark. (27) hemodiyafiltrasyonun renal fonksiyon bozukluğunu negatif yönde etkileyebileceğini hatta septik stres altındaki böbreğin durumunu daha da kötüleştirebileceğini belirtmişlerdir. Ancak

plazmaferezin sepsiste adjuvan tedavide faydalı olabileceğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (28). Biz ise, takiplerinde CVP, BUN ve kreatinin seviyeleri yükselen olgulara ortalama 5 gün boyunca hemodiyafiltrasyon uyguladık ancak bu olguların da mortal seyretiltiğini gözlemledik.

Sonuç

Özellikle genç popülasyonda görülen H1N1 enfeksiyonunun kısa süre içinde şiddetli solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği oluşturduğu, prognozu belirleyen en önemli etkenlerin akciğer semptomlarının şiddeti, çoklu organ yetmezliği, altta yatan kronik hastalık ve gebelik ilişkili durumlar olduğu gözlenmiştir. Erken tanı ve hızlı tedavi yanı sıra özellikle gebelik ve diğer riskli gruptaki olguların influenza aşılama programına dahil edilmesinin mortaliteyi önlemede etkili olacağı kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 81, 5 Ekim 2018).

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan yayın için hasta onayı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., R.K., M.G., D.Ö., Konsept: M.T., R.K., M.G., D.Ö., Dizayn: M.T., R.K., M.G., D.Ö., Veri Toplama ve İşleme: M.T., R.K., Analiz veya Yorumlama: M.T., R.K., Literatür Arama: M.T., R.K., Yazan: M.T., R.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S3-10.
2. Hsieh YH, Kelen GD, Dugas AF, Chen KF, Rothman RE. Emergency Physicians' Adherence to Center for Disease Control and Prevention Guidance During the 2009 Influenza A H1N1 Pandemic. *West J Emerg Med* 2013;14:191-9.
3. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007;44:1084-8.
4. Hegde NR, Kumar D, Rao PP, Kumari PK, Kaushik Y, Ravikrishnan R, et al. Development and preclinical testing of HNVAC, a cell culture-based H1N1 pandemic influenza vaccine from India. *Vaccine* 2014;32:3636-43.
5. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9-14.
6. World Health Organisation. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Last Accessed Date: 10.01.2010. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
7. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362:45-55.
8. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.
9. Grijalva-Otero I, Talavera JO, Solorzano-Santos F, Vazquez-Rosales G, Vladislavovna-Dobova S, Pérez-Cuevas R, et al. Critical analysis of deaths due to atypical pneumonia during the onset of the influenza A (H1N1) virus epidemic. *Arch Med Res* 2009;40:662-8.
10. Kojicic M, Kovacevic P, Bajramovic N, Batranovic U, Vidovic J, Aganovic K, et al. Characteristics and outcome of mechanically ventilated patients with 2009 H1N1 influenza in Bosnia and Herzegovina and Serbia: impact of newly established multidisciplinary intensive care units. *Croat Med J* 2012;53:620-6.
11. Kumar TC, Shivakumar NS, Deepak TS, Krishnappa R, Goutam MS, Ganigar V. H1N1-infected Patients in ICU and Their Clinical Outcome. *N Am J Med Sci* 2012;4:394-8.
12. Paredes G, Cevallos C. Acute respiratory distress syndrome during the 2009 H1N1 influenza A pandemic in Ecuador. *Med Intensiva* 2010;34:310-7.
13. Rohani P, Jude CM, Chan K, Barot N, Kamangar N. Chest Radiological Findings of Patients With Severe H1N1 Pneumonia Requiring Intensive Care. *J Intensive Care Med* 2016;31:51-60.
14. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27-35.
15. Patel KK, Patel AK, Shah S, Ranjan R, Shah SV. Adult Patient with Novel H1N1 Infection Presented with Encephalitis, Rhabdomyolysis, Pneumonia and Polyneuropathy. *J Glob Infect Dis* 2012;4:178-81.
16. Khandaker G, Zurynski Y, Buttery J, Marshall H, Richmond PC, Dale RC, et al. Neurologic complications of influenza A(H1N1)pdm09: surveillance in 6 pediatric hospitals. *Neurology* 2012;79:1474-81.
17. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
18. Ceyhan M, Karadağ Öncel E, Badur S, Akçay Ciblak M, Alhan E, Sızmaz Çelik Ü, et al. Influenza Viruses Types in 2010-2011 Winter Season and Effectiveness of Oseltamivir Treatment. *J Pediatr Inf* 2012;6:1-5.
19. Noel ZR, Bastin MLT, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 2017;32:574-7.
20. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
21. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.
22. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
23. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
24. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:876-80.
25. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD008075.
26. Mårtensson J, Bell M, Martling CR. Continuous renal replacement therapy in septic patients: is it really harmful? *Crit Care Med* 2009;37:2677-8.
27. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaute E, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803-10.
28. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1434-9.



© Fatih Sakin,
© Özkan Aslantaş,
© Fatma Bağcı

Molecular Characterization of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from Patients Admitted to the Intensive Care Unit of Hatay State Hospital

Hatay Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesine Başvuran Hastalardan İzole Edilen Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecium* İzolatlarının Moleküler Karakterizasyonu

Received/Geliş Tarihi : 08.10.2018
Accepted/Kabul Tarihi : 06.02.2019

©Copyright 2019 by Turkish Society of Intensive Care
Turkish Journal of Intensive Care published by Galenos Publishing House.

Fatih Sakin
Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Hatay, Turkey

Özkan Aslantaş
Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology, Hatay, Turkey

Fatma Bağcı
Hatay State Hospital, Microbiology Laboratory, Hatay, Turkey

Özkan Aslantaş MD (✉)
Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology, Hatay, Turkey

E-mail : ozkanaslantas@yahoo.com
Phone : +90 533 641 22 36
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0407-8633

ABSTRACT *Objective:* In this study, it was aimed to determine vancomycin resistance mechanisms, virulence genes and clonal relationships of 23 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE_{fae}) strains isolated from patients admitted to intensive care unit of Hatay State Hospital.

Materials and Methods: Minimal inhibitor concentration (MIC) values of vancomycin were determined by E-test and antimicrobial susceptibility of the strains was determined by disc diffusion method. The clonal relationship among VRE_{fae} isolates was determined by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). Additionally, vancomycin resistance (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* and *vanG*) and virulence genes (*asa1*, *esp*, *gelE*, *hyl* and *cylA*) were investigated by polymerase chain reaction (PCR) method.

Results: All isolates harbored *vanA* gene and 17 isolates (73.9%) were positive for at least one virulence gene. The most common virulence gene was *esp*, which was detected in nine isolates alone and in two isolates together with *hyl* gene. The *hyl* gene was detected in five isolates alone and the other virulence genes (*asa1*, *gelE* and *cylA*) were not observed in any isolates tested. All isolates showed multidrug resistance phenotype. Vancomycin MIC values of the isolates were found to be ≥ 256 µg/mL by E-test. PFGE analysis revealed 14 different pulsotypes in five clusters (A, B, C, D and E). The presence of identical PFGE patterns indicated that there was a cross-transmission at hospital settings.

Conclusion: Continuous surveillance of resistance patterns and molecular characteristics of VRE are needed to reduce the prevalence of infections caused by VRE and to take effective control measures in hospitals.

Keywords: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, pulsed-field gel electrophoresis, virulence genes

ÖZ Amaç: Bu çalışmada, Hatay Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitesine başvuran hastalardan izole edilen 23 vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE_{fae}) suşunun vankomisine olan direnç mekanizmalarının, virülans genlerinin ve klonal ilişkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İzolatların vankomisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri E-testi ile antimikrobiallere olan duyarlılıkları ise disk difüzyon yöntemi ile saptandı. VRE_{fae} izolatları arasında klonal ilişki pulsed-field jel elektroforezi (PFGE) ile belirlendi. Vankomisin direnç (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* ve *vanG*) ve virülans genleri (*asa1*, *esp*, *gelE*, *hyl* ve *cylA*) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: Bütün izolatlar *vanA* geni taşıdığı tespit edildi ve izolatların 17'si (%73,9) en az bir virülans geni yönünden pozitif bulundu. En yaygın virülans geni olan *esp*, dokuz izolatta tek başına ve iki izolatta ise *hyl* geni ile birlikte saptandı. *hyl* geni tek başına beş izolatta tespit edilirken ve incelenen diğer virülans genleri (*asa1*, *gelE* ve *cylA*) ise hiçbir izolatta tespit edilmedi. İzolatların tamamı çoğul direnç fenotipi gösterdi. İzolatların vankomisin MİK değerleri E-test ile ≥ 256 µg/mL olarak bulundu.

PFGE analizi izolatların beş farklı klustera (A, B, C, D ve E) ve 14 farklı pulsotipe ayrıldığını gösterdi. İzolatlar arasında aynı PFGE band profillerinin görülmesi hastane ortamları ile hastalar arasında karşılıklı bulaşmanın olduğunu gösterdi.

Sonuç: VRE kaynaklı enfeksiyonların prevalansını azaltmak ve hastane ortamlarında etkili kontrol önlemleri almak için VRE'nin direnç patternlerini ve moleküler özelliklerinin sürekli olarak izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*, pulsed-field jel elektroforezi, virülens genleri

Introduction

Following the first report of vancomycin resistant enterococci (VRE) in England 1988 (1) and shortly afterwards in France (2), presence and distribution of these agents were increasingly reported in both USA and European countries (3). In Turkey, for the first time, vancomycin resistant *Enterococcus faecium* (VRE*fae*) was isolated from pleural fluid taken from 11-month-old boy with bronchopulmonary infection, empirically treated with vancomycin and amikacin in 1998 by Vural et al. (4). In following years, incidence of these microorganisms, especially VRE*fae*, were increasingly reported from different settings and clinical cases in Turkey (5-7). Although enterococci are known to have intrinsic resistance to certain antimicrobials such as β -lactams, aminoglycosides; recently, vancomycin resistance together with high level of ampicillin and aminoglycoside resistance have frequently been reported, and today is a major cause of concern due to the limited antimicrobial treatment options (8,9).

In previous studies carried out in Turkey, rectal colonization rate of VRE was reported between 4.9 and 15% (10,11). Effective and continuous surveillance of cultures in patients hospitalized intensive care units has great advantages such as: (i) detection of asymptomatic carriers with multiple resistant microorganisms, (ii) implementation of effective isolation measures for patients and settings, (iii) obtaining successful results for the eradication of these microorganisms (12). Therefore, it is recommended to investigate the patients hospitalized in intensive care units for these microorganisms (13).

Enterococci have the ability to produce several virulence factors contributing their pathogenesis such as *esp* (enterococcal surface protein), *asa1* (aggregation substance), *gelE* (gelatinase), *cytA* (cytolysin) and *hyl* (hyaluronidase) (14). These virulence factors have been reported in VRE*fae* isolates with varying rates (7,15).

It is of great importance to determine the clonal relationships among VRE isolates in order to take effective control measures and limiting spread of these

microorganisms. For this purpose, numerous molecular typing methods such as randomly amplified polymorphic DNA, pulsed field gel electrophoresis (PFGE), multi locus sequence typing, have been developed (16-18). However, each of these methods has differences in the reproducibility and discriminatory abilities. Of these methods, PFGE is accepted as gold standard for typing various bacterial species and is widely used (19,20).

The aims of the study were (i) to investigate vancomycin resistance mechanism and virulence genes and (ii) to determine clonal relationship and antimicrobial susceptibility of 23 VRE*fae* strains isolated from patients hospitalized in intensive care unit.

Materials and Methods

Study Group

Rectal swab samples were taken from patients hospitalized in intensive care unit of Hatay State Hospital, Turkey between January and June 2017. Rectal swab samples were collected from all in patients at the time of admission and repeated monthly. In case of VRE positivity, if the patients had no clinical signs, it was defined as rectal VRE colonization and the case was followed up weekly according to institutional VRE surveillance program.

As VRE strains, which were isolated before, are used in the study (due to being a retrospective study), ethics committee decision is not taken.

Isolation of VRE Isolates

For VRE screening, rectal swab samples were directly inoculated onto chromID VRE agar plates (*bioMérieux*, France) and incubated at 35 °C for 48 h. Then, the colonies (blue-green or violet color) of being suspected of VRE were passaged on blood agar plates supplemented with 5% defibrinated sheep blood in order to obtain pure cultures. The colonies were identified as *Enterococcus* spp. based on biochemical tests (colony morphology, Gram staining, catalase test, growth in 6.5% sodium chloride, L-pyrrolidonyl- β -naphthylamidase activity and, aesculin hydrolysis in the

presence of 40% bile salts) (21). The isolates were identified by VITEK and confirmed by polymerase chain reaction (PCR) (22). In addition, all isolates were characterized by PFGE, which was performed in Public Health Institution of Turkey (Ankara) as described previously by Morrison et al. (23).

Antimicrobial Susceptibility Testing

Antimicrobial susceptibility of the isolates was determined using the Kirby-Bauer disc diffusion method on Mueller Hinton Agar (Merck, Germany) according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines (24). Following disks were used: high level gentamicin (120 µg), tetracycline (30 µg), chloramphenicol (30 µg), rifampicin, ampicillin (10 µg), vancomycin (30 µg), erythromycin (15 µg) and ciprofloxacin (5 µg). The minimal inhibitory concentration (MIC) values of vancomycin were determined by E-test (Liofilchem, Italy). *Enterococcus faecalis* ATCC29212 was used as control strain. The isolates resistant to at least three different antimicrobial classes were deemed as multidrug resistant (MDR).

PCR Detection of Vancomycin Resistance Genes

Vancomycin resistance genes (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* and *vanG*) were detected as previously reported by Depardieu et al. (25).

PCR Detection of Virulence Genes

Multiplex PCR was performed to screen specific virulence genes (*esp*, *hyl*, *asa1*, *cylA* and *gelE*) as previously reported by Vankerckhoven et al. (14).

Results

Antimicrobial Susceptibility Testing

All 23 VRE*fae* isolates were resistant to vancomycin, ampicillin, ciprofloxacin and erythromycin. Resistance rates for rifampicin, tetracycline, gentamicin and chloramphenicol were 95.7% (22), 56.5% (13), 56.5% (13) and 4.3% (1), respectively (Figure 1). All isolates showed MDR phenotype. Vancomycin MIC values of the isolates were found to be ≥ 256 µg/mL by E-test.

mPCR Investigation for Vancomycin Resistance and Virulence Genes

All VRE*fae* isolates carried the *vanA* gene. Out of 23 VRE*fae* isolates, 17 (73.9%) were positive for virulence genes examined. Of the virulence genes examined, only *esp* and *hyl* genes were observed among the isolates. The most common virulence gene was *esp*, which was detected

in nine isolates alone and in two isolates together with *hyl* gene. The *hyl* gene was detected in five isolates alone (Figure 1).

PFGE Analysis

As shown in Figure 1, PFGE typing of 23 VRE*fae* isolates showed 14 distinct PFGE types, clustering in five (A, B, C, D and E) PFGE groups based on a similarity coefficient of $\geq 85\%$.

Discussion

Multiple resistant microorganisms including VRE have increasingly become important pathogens in relation to both colonization and hospital infections and have caused considerable concern throughout world (3). As in all over the world, an increasing rate of prevalence of VRE agents isolated from nosocomial infections were observed in Turkey. Namely, prevalence rates of VRE based on data from the National Nosocomial Infections Surveillance System was

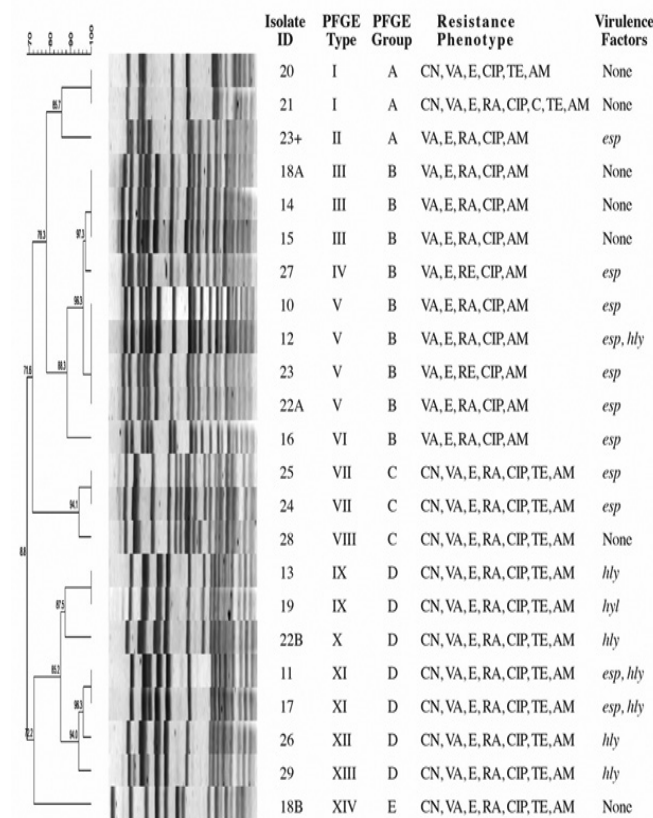


Figure 1. Dendrogram showing the results of *smal* PFGE 23 VRE*fae* isolates. PFGE types are indicated as Roman numerals. PFGE groups A, B, C, D and E consisted of the isolates having a similarity coefficient $\geq 85\%$. The scale bar given on the top indicates similarity percentages detected for pulsotypes

reported as 5.4%, 6.1%, 11.2%, 17.7% and 21.2% for 2008, 2009, 2010, 2012 and 2013, respectively (26,27).

The vancomycin resistance in enterococci is mediated through the *van* gene operons, and so far eight operons (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL* and *vanM*), each with a different resistance phenotype have been described. Of these, the isolates only carrying *vanA*, *vanB* and *vanM* gene have a high level of vancomycin resistance (≥ 128 µg/mL) (28). In previous studies conducted in Turkey (5,7,29), *vanA* is frequently determined in VRE isolates. Similarly, in the current study, all isolates were also found to carry *vanA* gene.

VRE isolates are often resistant to other classes of antimicrobial agents and show MDR phenotype, making treatment options very limited (9). In this study, all isolates showed MDR phenotype. Similarly, Gozalan et al. (7) found that all isolates were MDR phenotype except quinopristin/dalfopristin and linezolid.

Determination of clonal relationships between VRE strains isolated from hospital settings and clinical cases are of great value in detecting outbreak strains and infection sources. For this purpose, PFGE technique is one of the most preferred molecular techniques used for typing bacterial isolates due to high reproducibility and discrimination power (23). According to PFGE results, 23 VRE*fae* isolates were distributed in five groups (A, B, C, D and E). As seen Figure 1, most of the isolates were found to be belonged to B and D group, accounting for 69.6% of the isolates, indicating occurrence of clonal spread in intensive care unit. Santajit and Indrawattana (30) have reported that nosocomial infections may originate from exogenous or endogenous sources and may be transferred by either direct or indirect contact between patients, health care workers, contaminated objects and, even medical devices. Although the mode of transmission is not the scope of this study, it might be suggested that VRE*fae* isolates might originated from exogenous or endogenous sources. Another study carried out by Gozalan et al. (7) reported identical PFGE profiles between non-invasive and invasive VRE*fae* isolates vice versa, indicating exogenous or endogenous sources.

Presence of virulence genes in enterococci plays an important role for colonization and pathogenesis of infection (14). In this study, 73.9% of the isolates were positive for the presence of virulence genes and *esp* and *hly* genes were only detected alone or together among virulence genes tested. Similar observation was reported by Saba Çopur et

al. (31), who detected only *esp* (80.6%, n=75), *hly* (15.1%, n=14) and *gelE* (3.2%, n=3) genes among 93 VRE*fae* isolates and stressed that vancomycin sensitive enterococci isolates had more virulence genes than VRE isolates. Another study carried out by Gozalan et al. (7), virulence genes were detected in 75% (n=41) of 55 VRE*fae* isolates regardless of their invasive or non-invasive status and found *esp* gene as the most common virulence gene, in one isolate together with *ebpA* and in one isolate together with *ebpA*, *asa1*, *gelE* and *cpc*.

Conclusion

PFGE results indicated cross-transmission in intensive care unit due to identical PFGE profiles shared by isolates. Thus, infection control measures should strictly be applied in hospital settings. All VRE*fae* isolates had MDR phenotype including ampicillin and high level gentamicin resistance. For the treatment of infections caused by VRE*fae* strains, antibiotic susceptibilities of these agents should be taken into consideration. The *esp* gene was detected as the most common virulence gene considering the studies conducted in Turkey, it might be suggested that *esp* gene is highly prevalent in both invasive and non-invasive VRE isolates. Comprehensive molecular epidemiological studies should be conducted to determine the possible roles of non-invasive isolates in nosocomial infections and to take the effective measures to reduce the spread of these bacteria and the infections that may arise from these bacteria.

Ethics

Ethics Committee Approval: As VRE strains, which were isolated before, are used in the study (due to being a retrospective study), ethics committee decision is not taken.

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: F.S., Ö.A., Design: F.S., Ö.A., Data Collection or Processing: Ö.A., F.B., Analysis or Interpretation: Ö.A., Literature Search: Ö.A., Writing: Ö.A., F.S.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57-8.
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61.
- Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: Beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:266-78.
- Vural T, Şekercioglu AO, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, et al. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 1999;13:1-4.
- Arsalan U, Demir E, Oryaşın E, Türk Dağı H, Tuncer I, Fındık D, et al. MLST Types of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from blood cultures. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:432-41.
- Güldemir D, Karagöz A, Dal T, Tekin A, Özekinci T, Durmaz T. Molecular typing of nosocomial enterococci by pulsed-field gel electrophoresis. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2015;72:1-10.
- Gozalan A, Coskun-Ari FF, Özdem B, Unaldi O, Celikbilek N, Kirca F, et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from carriage and clinical samples in a tertiary hospital, Turkey. *J Med Microbiol* 2015;64:759-66.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
- Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother* 2013;68:731-42.
- Sayiner HS. Hastanemizdeki sürveyansla saptanan VRE'lerin dağılımı, antibiyotik duyarlılıkları ve kolonize hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Thesis). İstanbul;İstanbul Univ;2008.
- Kutkan E. Vancomycine resistant enterococci (VRE) In Intensive Care Units (ICU) and Efficacy of Prevention for Strategies (Thesis). İstanbul;Marmara Univ;2016.
- Alp Ş, Çetinkaya Şardan Y. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;39:89-95.
- Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeksiyon Derg Turkish Journal of Infection* 2009;23:201-9.
- Vankerckhoven V, Van Autgaerden T, Vael C, Lammens C, Chapelle S, Rossi R, et al. Development of a multiplex PCR for the detection of *asa1*, *gelE*, *cylA*, *esp* and *hyl* genes in enterococci and survey for virulence determinants among European hospital isolates of *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2004;42:4473-9.
- Nasaj M, Mousavi SM, Hosseini SM, Arabestani MR. Prevalence of virulence factors and vancomycin-resistant genes among *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* isolated from clinical specimens. *Iran J Public Health* 2016;45:806-13.
- Kühn I, Burman LG, Haeggman S, Tullus K, Murray BE. Biochemical fingerprinting compared with ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis of DNA for epidemiological typing of enterococci. *J Clin Microbiol* 1995;33:2812-7.
- Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2002;40:1963-71.
- Armin S, Fallah F, Karimi A, Rashidan M, Shirdust M, Azimi L. Genotyping, antimicrobial resistance and virulence factor gene profiles of vancomycin resistance *Enterococcus faecalis* isolated from blood culture. *Microb Pathog* 2017;109:300-4.
- Singh A, Goering RV, Simjee S, Foley SL, Zervos MJ. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:512-30.
- Ranjbar R, Karami A, Farshad S, Giammanco GM, Mammina C. Typing methods used in the molecular epidemiology of microbial pathogens: a how-to guide. *New Microbiol* 2014;37:1-15.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn JrWC. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 1997. p. 577-603.
- Layton BA, Walters SP, Lam LH, Boehm AB. *Enterococcus* species distribution among human and animal hosts using multiplex PCR. *J Appl Microbiol* 2010;109:539-47.
- Morrison D, Woodford N, Barrett SP, Sisson P, Cookson BD. DNA banding pattern polymorphism in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and criteria for defining strains. *J Clin Microbiol* 1999;37:1084-91.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth Informational Supplements. CLSI Document M100-S19. Wayne, PA, USA, 2012.
- Depardieu F, Perichon B, Courvalin P. Detection of the van alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:5857-60.
- Turkish Ministry of Health. Antimicrobial Resistance Rates. National Nosocomial Infections Surveillance Study: 2011-2012 Statistics. Ankara, Turkey: Ministry of Health; 2013. Available from: <http://www.uhes.saglik.gov.tr>. Accessed May October 04, 2018.
- Turkish Ministry of Health. Antimicrobial Resistance Rates. National Nosocomial Infections Surveillance Study: 2008-2009-2010 Statistics. Ankara, Turkey: Ministry of Health; 2013. Available from: <http://www.uhes.saglik.gov.tr>. Accessed December 23, 2018.
- Teo JW, Krishnan P, Jureen R, Lin RT. Detection of an unusual van genotype in a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* hospital isolate. *J Clin Microbiol* 2011;49:4297-8.
- Cakirlar FK, Samasti M, Baris I, Kavakli H, Karakullukcu A, Sirekbasan S, et al. The epidemiological and molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci isolated from rectal swab samples of hospitalized patient in Turkey. *Clin Lab* 2014;60:1807-12.
- Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int* 2016;2016:2475067.
- Saba Çopur Ş, Şahin F, Göçmen JS. Determination of virulence and multidrug resistance genes with polymerase chain reaction method in vancomycin-sensitive and -resistant enterococci isolated from clinical samples. *Turk J Med Sci* 2016;46:877-91.



İD Çiler Zincircioğlu,
İD Canan Bor,
İD Kubilay Demirağ,
İD Mehmet Uyar

Yoğun Bakım Hastalarında Deksmetomidinin İnfüzyonunun Oksijen ve Enerji Tüketimi Üzerine Olan Etkisi

The Effect of Dexmedetomidine Infusion on Oxygen Consumption and Energy Expenditure in Critically Ill Patients

Geliş Tarihi/Received : 05.11.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 07.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Çiler Zincircioğlu
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Canan Bor, Kubilay Demirağ, Mehmet Uyar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dr. Çiler Zincircioğlu (✉),
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta : ciler73@hotmail.com
Tel. : +90 543 712 46 95
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1998-0064

ÖZ Amaç: Anksiyete, mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında oksijen tüketimi (VO_2) ve enerji tüketimini (ET) artırarak olumsuz etkiler gösterebilir. Selektif alfa-2 agonist etkili sedatif olan deksmedetomidinin bu duruma etkileri daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında deksmedetomidinin oksijen ve ET üzerindeki etkileri indirekt kalorimetri ile araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Her hasta kendisinin kontrol grubu olarak planlandı. Deksmetomidin infüzyonu öncesi tüm parametrelerin başlangıç değerleri kaydedildi. Daha sonra 1 $\mu\text{g/kg}$ bolus ve 0,2-0,7 $\mu\text{g/kg/saat}$ şeklinde deksmedetomidin infüzyonu başlandı. Sedasyon iki saat boyunca bispektral indeks (BIS) ile orta düzeyde sedasyon olacak şekilde ayarlandı. Çalışma boyunca BIS skorlarının 60-70 arasında tutulması hedeflendi. Deksmetomidin infüzyonu uygulanan 2 saat boyunca VO_2 , karbondioksit üretimi (VCO_2), ET değerleri indirekt kalorimetri yöntemiyle ölçüldü. Deksmetomidin infüzyonu durdurulduktan sonraki 1., 2. ve 3. saatteki ölçümler tekrarlanarak çalışma sonlandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 15 hasta katıldı. Ortalama yaş 48 ± 16 yıl, ortalama APACHE 2 skoru $14,8 \pm 6,2$ idi. Deksmetomidin infüzyonu sırasında VO_2 , VCO_2 ve ET başlangıç değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaldı ($p < 0,05$). İlaç infüzyonu durdurulduktan sonra tüm değerler başlangıç değerlerine yaklaştı.

Sonuç: Yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin infüzyonunun metabolik stres cevabını etkileyebileceği ve sedasyonun kesilmesi ile birlikte oksijen ve ET’de artışların olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, sedasyon, deksmedetomidin, oksijen tüketimi, enerji tüketimi

ABSTRACT Objective: Anxiety may have deleterious effects by increasing oxygen consumption (VO_2) and energy expenditure (EE) in mechanically ventilated patients. The effects of dexmedetomidine, a selective alpha-2 agonist sedative, have not been studied in critically ill patients in this respect. In this study, the effects of dexmedetomidine on VO_2 and EE in mechanically ventilated critically ill patients were investigated by indirect calorimetry.

Materials and Methods: All patients served as their own control. Before commencing dexmedetomidine infusion, baseline values of all parameters were recorded. Then, following a bolus dexmedetomidine dose of 1 $\mu\text{g/kg}$, infusion started at a dose of 0.2-0.7 $\mu\text{g/kg/h}$. Sedation was maintained for two hours with dexmedetomidine, which was titrated to provide moderate sedation according to bispectral index (BIS) score. BIS score was aimed to be kept between 60-70 throughout the study. We measured VO_2 , carbon dioxide production (VCO_2) and EE by indirect calorimetry method for two hours during dexmedetomidine infusion. The study was completed after dexmedetomidine infusion was stopped and the measurements were repeated at the first, second, and third hours.

Results: Fifteen patients participated in the study. The mean age was 48 ± 16 years and the mean APACHE 2 score was $14,8 \pm 6,2$. During dexmedetomidine infusion, VO_2 , EE and VCO_2 decreased significantly compared to baseline ($p < 0,05$). After the discontinuation of dexmedetomidine, all variables approached to their baseline values.

Conclusion: We concluded that dexmedetomidine attenuated metabolic stress response in critically ill patients and cessation of sedation was followed by increases in VO_2 and EE.

Keywords: Intensive care, sedation, dexmedetomidine, oxygen consumption, energy expenditure

Giriş

Travma, cerrahi girişim ve enfeksiyon yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabul edilen kritik hastalarda yaygın bir stres kaynağıdır. Yoğun bakım hastalarında stres cevabının sonuçları çok iyi anlaşılmamış olsa da, birçok nöral ve hormonal yanıtın sağkalımı ve iyileşmeyi desteklemek amacı ile homeostatik mekanizmaları aktive ettiği bilinmektedir. Bu hastalarda oluşan stres yanıt çok ciddi nörohumoral değişikliklere yol açar. Plazma katekolamin, kortizol, glukoz, antidiüretik hormon düzeyleri ve akut faz proteinlerinde önemli artışlar olur. Sonuçta hastalarda taşikardi, hipertansiyon, vazokonstriksiyon, oksijen tüketiminde (VO_2) artış, su ve Na^+ retansiyonu, immün yanıtta azalma gibi prognozu olumsuz şekilde etkileyen faktörler ortaya çıkar (1-3).

YBÜ'de yaygın olarak kullanılan sedatif ajanlar (analjezik ve hipnotik) kritik hastalarda nörohumoral reaksiyonları, sempatik sistem ve enflamatuvar mekanizmaları etkileyen stres yanıtı azaltmaktadır. Özellikle mortalite ve morbidite riskinin yüksek olduğu yoğun bakım hastalarında, iyileşme sürecindeki olumlu etkileri nedeniyle sedasyon ve analjezi önemli bir yere sahiptir (4). Sedasyon stres yanıtı azaltır, anksiyoliz sağlar, mekanik ventilasyona toleransı artırır ve hasta bakımını kolaylaştırır (4).

Yoğun bakımda yatan hastaların günlük enerji gereksinimleri belirlenirken hastaların günlük enerji tüketimini (ET) gösteren tahmini formüller veya indirekt kalorimetre yönteminden yararlanılmaktadır. İndirekt kalorimetre enerji ihtiyacının saptanmasında en hassas yöntemdir (5).

Yoğun bakımda kullanılan sedatif ve nöromusküler bloker (NMB) ilaçların ET üzerine etkileri çalışmalarla araştırılmış olmasına rağmen (6-8), deksmedetomidin infüzyonu alan hastalarda enerji değişimini ve VO_2 'yi inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Deksmetomidin güçlü ve ileri derecede selektif alfa-2 adrenoreseptör agonistidir. Solunum depresyonuna yol açmadan hastaların uyandırılabilir düzeyde oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar (9-11). Yapılan çalışmalarda diğer sedatif ilaç infüzyonları ile karşılaştırıldığında mekanik ventilatör ve yoğun bakım kalış süreleri daha kısa bulunmuştur (12,13).

Biz de çalışmamızda YBÜ'de tedavi edilen ve mekanik ventilatör desteğindeki erişkin hastalara uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun hemodinami, solunum sayısı (SS), oksijen ve ET üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı yoğun bakımında, hastane etik kurul onayı (karar no: 03-12/30 ve tarih: 27.04.2004) ve hasta yakınlarının onamı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18-65 yaşları arasında, mekanik ventilatör desteğinde olan hastalardır.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri: Morbid obezitesi, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kontrolsüz diabetes mellitusu, ciddi kalp hastalığı, metabolik ve hemodinamik instabilizasyonu olan, FiO_2 değeri %60'ın üzerinde olan, NMB kullanılan ve septik şoktaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Mekanik ventilasyon desteğinde ve hemodinamik olarak stabil olan 15 hastaya Deltatrac 2 metabolik monitor (Deltatrac 2, Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland) bağlandı ve 30 dakika süren ısınma süresini takiben cihaz kalibre edildi. Deksmetomidin infüzyonu öncesinde ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), santral ven basıncı (SVB), SS ve bispektral indeks (BİS) değeri, VO_2 , karbondioksit üretimi (VCO_2), ET değerleri alındı ve başlangıç değerleri olarak kaydedildi. Deksmetomidin 1 $\mu g/kg$ yükleme dozu 10 dakika içinde infüzyon şeklinde verildikten sonra, BİS değeri 60-70 arasında olacak şekilde 0,2-0,7 $\mu g/kg/saat$ aralığında titre edildi. Sedasyon derinliğinin değerlendirilmesinde, BİS monitörü (BIS VISTA, Aspect Medical Systems) kullanıldı (14).

Deksmetomidin infüzyon başlangıcı sonrası 5 saat boyunca metabolik monitör ölçümleri (VO_2 , VCO_2 , ET), hemodinamik değerler (OAB, KAH), SS ve BİS değerleri kaydedildi. Deksmetomidin infüzyonu, ilk 2 saat boyunca uygulandıktan sonra 2. saatin sonunda durduruldu. İnfüzyon sırasındaki 2 saat ve durdurulduktan sonraki 3 saat boyunca alınan metabolik ölçümlerin ortalamaları her saat için ayrı olarak hesaplandı.

Ölçümler sırasında; bradikardi (<50 atım/dk) gelişen ve arteriyel kan basıncı değerlerinde %40'tan fazla değişiklik olan ve kullanılan ilaçlara karşı allerjik reaksiyon gelişen 3 hasta çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sonunda, deksmedetomidin infüzyonu uygulanan 15 hastanın başlangıç, infüzyon sırasındaki ve sonrasındaki metabolik ölçüm sonuçları karşılaştırılarak, bu ilacın hemodinamik değerlere, SS'ye, oksijen ve ET üzerine olan etkileri değerlendirildi. Veriler SPSS 1.0 istatistik

programı (IBM SPSS statistics) kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), post-hoc analizde Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik verileri (yaş, vücut ağırlıkları, boy) ve APACHE 2 skorlarına ait ortalamalar $\pm$ standart sapmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Deksmetomidin infüzyonu öncesinde başlangıç SS, SVB değeri alındıktan sonra deksmedetomidin infüzyonunu

Tablo 1. Hastaların demografik verileri (ortalama $\pm$ standart sapma)	
Olgu sayısı	15
Yaş (yıl)	48,2 $\pm$ 16,7
Kilo (kg)	75,5 $\pm$ 12,3
Boy (cm)	174 $\pm$ 9,0
APACHE 2 skoru	15,07 $\pm$ 3,97
APACHE 2: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2	

takiben 1. ve 2. saatteki, infüzyon kesildikten sonraki 3., 4. ve 5. saatteki alınan dakikalardaki SS ve SVB değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. İnfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında alınan SS ve SVB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

KAH değerleri incelendiğinde; başlangıç değeri ile 1., 2., 3., 4. ve 5. saatlerde alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Üçüncü saatte kaydedilen değerler ile 4. ve 5. saatlerde alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Dördüncü saatte alınan değerler ile, 5. saatte alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 3).

OAB değerleri incelendiğinde; başlangıç değeri ile 1., 2. ve 3. saatlerde alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p<0,05$), 2. saatte alınan değerler ile 4. ve 5. saatlerde alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4).

BİS değerleri incelendiğinde; başlangıç değeri ile 1., 2., 3., 4. ve 5. saatlerde alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). İkinci saatte alınan değerler ile 3., 4. ve 5. saatlerde alınan değerler arasında ve

Tablo 2. Hastaların başlangıç, deksmedetomidin infüzyonu öncesi, infüzyon sırasında ve infüzyon kesildikten sonra solunum sayısı, santral ven basıncı değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma) ($p>0,05$)						
	Başlangıç	İnfüzyon sırasında		İnfüzyon kesildikten sonra		
		1. Saat	2. Saat	3. Saat	4. Saat	5. Saat
SS/dk	15,9 $\pm$ 2,1	15,3 $\pm$ 1,5	14,8 $\pm$ 1,1	15,4 $\pm$ 1,1	15,2 $\pm$ 1,3	15,8 $\pm$ 2,3
SVB (cmH ₂ O)	11,9 $\pm$ 1,9	11,20 $\pm$ 1,5	10,87 $\pm$ 14,5	11,0 $\pm$ 1,5	11,80 $\pm$ 1,7	12,47 $\pm$ 1,8
SVB: Santral ven basıncı, SS: Solunum sayısı						

Tablo 3. Hastaların deksmedetomidin infüzyonu öncesi başlangıç, infüzyon sırasında ve infüzyon kesildikten sonra kalp atım hızı değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma)						
	Başlangıç	İnfüzyon sırasında		İnfüzyon kesildikten sonra		
		1. Saat	2. Saat	3. Saat	4. Saat	5. Saat
KAH (atım/dk)	95,9 $\pm$ 19,0	80,6 $\pm$ 12,6*	78,7 $\pm$ 12,8*	77,6 $\pm$ 11,1*	82,5 $\pm$ 11,9**	86,8 $\pm$ 14,0**†
KAH: Kalp atım hızı. * $p<0,05$, başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında, † $p<0,05$, 3. saatteki değer ile karşılaştırıldığında, * $p<0,05$, 4. saatte alınan değer ile karşılaştırıldığında						

Tablo 4. Hastaların deksmedetomidin infüzyonu öncesi başlangıç, infüzyon sırasında ve infüzyon kesildikten sonra ortalama arter basıncı değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma)						
	Başlangıç	İnfüzyon sırasında		İnfüzyon kesildikten sonra		
		1. Saat	2. Saat	3. Saat	4. Saat	5. Saat
OAB (mmHg)	84,6 $\pm$ 13,4	72,4 $\pm$ 11,8*	68,6 $\pm$ 9,6*	73,7 $\pm$ 10,6*	78,7 $\pm$ 10,7†	79,6 $\pm$ 10,4†
OAB: Ortalama arter basıncı. * $p<0,05$, başlangıç ölçüm değerleri ile karşılaştırıldığında, † $p<0,05$, 2. saatte alınan değerler ile karşılaştırıldığında						

3. saatte alınan değerler ile 4. ve 5. saatlerde alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 5).

Metabolik monitör ölçüm (VO_2 , VCO_2 , ET) değerleri incelendiğinde; başlangıç VO_2 , VCO_2 , ET değerleri ile 1., 2., 3. ve 4. saatlerde ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). İkinci saatte alınan VO_2 , VCO_2 , ET değerleri ile 4. ve 5. saatlerde alınan değerler arasında ve 4. saatte alınan VO_2 , VCO_2 , ET değerleri ile 5. saatte alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Grafik 1, 2).

Tartışma

Geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif alfa-2 adrenoreseptör agonist olan deksmedetomidin solunum depresyonuna yol açmaksızın sedasyon ve analjezi sağlaması ile yoğun bakımlarda kabul gören bir ajandır (10,15). Çalışmamızda deksmedetomidin kullanımı öncesi, infüzyonu sırasında ve kesildikten sonraki hemodinamik değişiklikler ve ET incelenmiş ve deksmedetomidin infüzyonunun olumlu hemodinamik etkiler yanında ET'yi azalttığı saptanmıştır.

Yoğun bakımda metabolik stres altındaki hastalarda protein-enerji malnütrisyonunun önlenmesi için enerji ve protein gereksinimlerinin karşılanması gerekmektedir. Enerji gereksiniminin yeterince karşılanamaması mortalite ve morbidite artışı ile birliktedir (16-18). Diğer taraftan gereğinden fazla beslenme desteği uygulanmasının olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (19). Hem yetersiz hem de aşırı beslenmeden kaçınılması için günlük enerji gereksinimlerinin hassas olarak belirlenmesi gerekmektedir (19).

Literatürde diğer geleneksel sedatif ajanların ve NMB ilaçların hemodinamik parametrelere etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (6-8). Triltsch ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada, yoğun bakımda takip edilen 30 hastada BIS skoru 60-70 arasında olacak şekilde deksmedetomidin ile sedasyon uygulanmış ve hemodinamik veriler plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ekstübasyon sonrası KAH, sistolik ve diastolik arterial kan basıncı değerleri plasebo grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.

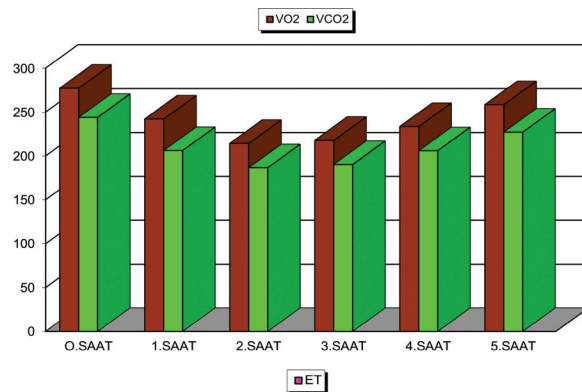
On altı randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde deksmedetomidin ile diğer sedatif ajanların (lorazepam, midazolam ve propofol) etkileri karşılaştırılmıştır. Deksmetomidin grubunda yoğun bakımda kalış ve mekanik ventilasyon süresi daha kısa bulunurken buna karşın bradikardi

Tablo 5. Hastaların deksmedetomidin infüzyonu öncesi başlangıç, infüzyon sırasında ve infüzyon kesildikten sonra bispektral indeks değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma)

	Başlangıç	İnfüzyon sırasında		İnfüzyon kesildikten sonra		
		1. Saat	2. Saat	3. Saat	4. Saat	5. Saat
BIS	80,6 $\pm$ 8,7	60,4 $\pm$ 10,7*	55,0 $\pm$ 12,6**	61,1 $\pm$ 11,7**	68,2 $\pm$ 11,4**†	75,8 $\pm$ 9,8**†

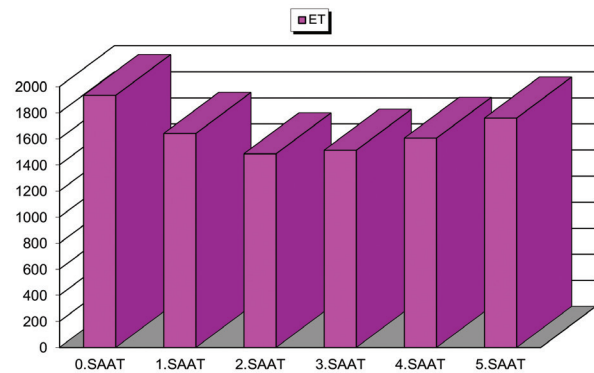
BIS: Bispektral indeks.

* $p<0,05$ başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında, ** $p<0,05$ 2. saatte alınan değerler ile karşılaştırıldığında, † $p<0,05$ 3. saatte alınan değerler ile karşılaştırıldığında



Grafik 1. Oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi değerlerinin deksmedetomidin infüzyon öncesi, infüzyon sırasında ve sonrasında saatlere göre değişimi

VO₂: Oksijen tüketimi, VCO₂: Karbondioksit üretimi



Grafik 2. Enerji tüketim değerlerinin deksmedetomidin infüzyon öncesi, infüzyon sırasında ve sonrasında saatlere göre değişimi

ET: Enerji tüketim

ve hipotansiyon daha yüksek oranda görülmüştür (21). Bizim çalışmamızda da KAH'de ve OAB'da deksmedetomidin infüzyonundan önce alınan bazal değerlerle, gerek infüzyon sırasında gerekse infüzyon kesildikten sonra alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca infüzyon kesildikten sonra ölçülen değerler, infüzyon sırasındaki değerlere göre anlamlı artış göstermekle birlikte bazal değerlere göre anlamlı oranda daha düşük olarak kaydedildi. Bu sonuçlar deksmedetomidin infüzyonu kesildikten sonraki ilk saatler içinde hemodinamik stabilizasyonun devam ettiğini göstermektedir.

Literatürde yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin dışında diğer sedasyon uygulamaları ile ET arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Terao ve ark. (8) yaptığı prospektif klinik çalışmada, postoperatif hastalarda sedasyon ve istirahat ET (IET) arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak değerlendirmişlerdir. İntravenöz sedasyon için midazolam uygulanan bu çalışmada sedasyon derinliğindeki artışın progresif olarak VO_2 indeksini IET'yi azalttığı bulunmuştur. Yine sedasyon derinliği ile ET arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada, Boyd ve ark. (22) sedasyon derinliği ile VO_2 arasındaki ilişkiyi Fick metodu ile ölçmüşler; aşırı sedasyonun VO_2 değerlerini azalttığı, hafif ve orta derece sedasyonda ise VO_2 değerlerinde herhangi bir fark bulunmadığı sonucuna varmışlardır.

Literatürde sedatif ajanların ET üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda yeterli sedasyona rağmen ET'de anlamlı azalma görülmemesi, ET'yi etkileyen diğer faktörlere bağlanmıştır. Bruder ve ark. (23) kafa travmalı hastalarda yaptıkları bir çalışmada sedasyon ve NMB uygulanan hasta gruplarında uygulanmayan gruba göre ET'yi daha düşük bulmuşlardır. Sedasyon ve NMB uygulanan grupta vücut sıcaklığı düzeyi

ET'nin ana belirleyicisi olarak bulunmuş, bununla birlikte subgrup analizlerinde sepsis gelişen hastalarda ateş yüksekliğinden bağımsız olarak ET'nin arttığı kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda da ET'ye olası etkisi nedeniyle sepsis tanısı dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızdaki sonuçlara göre deksmedetomidin ile sedasyonun enerji ve VO_2 'yi azaltmakta, infüzyon kesildikten sonra 2 saat kadar bu etkisi devam etmekte, 3. saatte ise enerji ve VO_2 değerleri bazal seviyeye dönmektedir.

Sonuç

Deksmetomidin infüzyonu hemodinamik stabilizasyonu sağlayarak enerji ve VO_2 azaltmaktadır, sedasyon uygulanan mekanik ventilasyon desteğindeki hastalarda günlük enerji gereksinimleri belirlenirken bu azalmanın dikkate alınması önerilir.

Etik

Etik Kurul Onayı ve Hasta Onayı: Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı yoğun bakımında, hastane etik kurul onayı (karar no: 03-12/30 ve tarih: 27.04.2004) ve hasta yakınlarının onamı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ç.Z., Konsept: M.U., Dizayn: K.D., Veri Toplama veya İşleme: C.B., Analiz veya Yorumlama: K.D., Literatür Arama: C.B., Yazan: Ç.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Weledji EP, Assob JC. The systemic response to surgical trauma-a review. *East and Central African Journal of Surgery* 2012;17:3-12.
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
3. Van den Berghe G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:405-19.
4. De Gaudio AR, Bonifazi M, Romagnoli S. The Stress Response of Critical Illness: Which Is the Role of Sedation?. In: De Gaudio AR, Romagnoli S, editors. *Critical Care Sedation*; Springe, Cham: 2018.p.9-19.
5. Cooney RN, Frankenfield DC. Determining energy needs in critically ill patients: equations or indirect calorimeters. *Current Opin Crit Care* 2012;18:174-7.
6. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, et al. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1012-8.
7. Vernon DD, Witte MK. Effect of neuromuscular blockade on oxygen consumption and energy expenditure in sedated, mechanically ventilated children. *Crit Care Med* 2000;28:1569-71.
8. Terao Y, Miura K, Saito M, Sekino M, Fukusaki M, Sumikawa K. Quantitative analysis of the relationship between sedation and resting energy expenditure in postoperative patients. *Crit Care Med* 2003;31:830-3.
9. Venn M, Newman J, Grounds M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003;29:201-7.
10. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs* 2015;75:1119-30.
11. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, ve ark. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *Jama* 2012;307:1151-60.
12. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, ve ark. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama* 2009;301:489-99.
13. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, ve ark. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *Jama* 2007;298:2644-53.
14. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, ve ark. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
15. Zhang Z, Chen K, Ni H, Zhang X, Fan H. Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44979.
16. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, ve ark. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997;111:769-78.
17. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, ve ark. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37.
18. Thibault R, Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:177-83.
19. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:701.
20. Triltsch AE, Welte M, Von Homeyer P, Groe J, Genähr A, Moshirzadeh M, ve ark. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30:1007-14.
21. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, De Jonghe B, Perbet S, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;35:7-15.
22. Boyd O, Grounds M, Bennett D. The dependency of oxygen consumption on oxygen delivery in critically ill postoperative patients is mimicked by variations in sedation. *Chest* 1992;101:1619-24.
23. Bruder N, Raynal M, Pellissier D, Courtinat C, Francois G. Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit Care Med* 1998;26:568-72.



Osman Uzundere,
Cem Kıvılcım Kaçar,
Abdulkadir Yektaş

The Success of ECMO in Flail Chest and ARDS Following Thoracic Gunshot Wound

Ateşli Silahla Toraks Yaralanması Sonrası Yelken Göğüs ve ARDS Gelişen Hastada Veno-venöz ECMO Kullanımı

Received/Geliş Tarihi : 05.12.2017
Accepted/Kabul Tarihi : 02.03.2019

©Copyright 2019 by Turkish Society of Intensive Care
Turkish Journal of Intensive Care published by Galenos
Publishing House.

Osman Uzundere, Cem Kıvılcım Kaçar
Diyarbakır University of Health Sciences, Gazi
Yaşargil Training and Research Hospital, Clinic of
Anesthesiology and Reanimation, Diyarbakır, Turkey

Abdulkadir Yektaş
Diyarbakır University of Health Sciences, Gazi Yaşargil
Training and Research Hospital, Intensive Care Unit,
Diyarbakır, Turkey

Abdulkadir Yektaş MD (✉),
Diyarbakır University of Health Sciences, Gazi Yaşargil
Training and Research Hospital, Intensive Care Unit,
Diyarbakır, Turkey

E-mail : akyektas722000@yahoo.co.uk
Phone : +90 505 388 18 84
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4400-548X

ABSTRACT Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be the last option in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) in whom conventional methods have failed. The best results are obtained in patients with severe ARDS after trauma. Injured lungs can recover completely with ECMO therapy. A 44-year-old male patient was brought to the emergency department after sustaining severe thoracic gunshot injury. The patient was rushed into emergency surgery; however, pneumonectomy could not be performed due to morphological variation and widespread contusion in the lungs. The patient had flail chest with extensive damage of the ribs. Titanium plates could not be placed, as there was a major loss in the bone tissue. After cutting the fractured rib ends, the open chest wall was repaired with dual mesh and covered with serratus and latissimus dorsi muscles. However, the flail chest could not be corrected. During the follow-up in the intensive care unit, the patient developed ARDS and conventional therapies were unsuccessful. Thus, ECMO was used to allow lung healing. ECMO treatment was continued for seven days and was completed without any complications. The patient was transferred to the regular ward after 29 days. ECMO can be used as a life-saving treatment that allows lung healing in case conventional treatment methods have failed.

Keywords: Flail chest, ARDS, ECMO, gunshot, trauma injury

ÖZ Konvansiyonel yönetimin başarısız olduğu şiddetli akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) olan hastalarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) son seçenek olarak kullanılabilir. En iyi sonuçlar travma sonrası şiddetli ARDS olan hastalarda elde edilmektedir. Yaralanan akciğerler ECMO tedavisi ile tamamen iyileşebilir. Acil operasyona alınan hastaya akciğerindeki morfolojik varyasyon ve yaygın kontüzyon nedeniyle pnömonektomi yapılamadı. Kotlarda büyük bir hasarı olan hastada yelken göğüs mevcuttu. Kemik dokuda büyük kayıp mevcut olduğundan kotlara çelik plak koyulamadı. Hastanın fraktüre kosta uçları kesildikten sonra dual mesh ile açık olan göğüs duvarı onarıldı ve üzeri serratus ve latissimus dorsi kaslarıyla kapatıldı. Yelken göğüs düzeltilemedi. Yoğun bakım takibinde akut respiratuvar distres sendromu gelişen hastada konvansiyonel yönetimle başarı sağlanamadı ve akciğerlerin iyileşmesine imkan sağlamak amacıyla ECMO kullanıldı. Hastaya uygulanan ECMO tedavisi 7 gün sürdü ve herhangi bir komplikasyon olmaksızın tamamlandı. Hasta 29 gün sonra servise transfer edildi. Bu olgu sunumunda ateşli silah ile ciddi toraks yaralanması sonucu acil servise getirilen 44 yaşında erkek hastada konvansiyonel yönetimle başarı sağlanamadığından akciğerlerin iyileşmesine imkan sağlayan hayat kurtarıcı bir tedavi olarak ECMO'nun kullanımını bildiriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Yelken göğüs, ARDS, ECMO, ateşli silah, travma yaralanma

Introduction

Severe thoracic injuries are responsible for 25% of deaths caused by trauma (1). Thoracic injuries can be caused by penetrating or blunt traumas. Penetrating traumas may include sharp object injuries and gunshot injuries (2).

It was reported in the literature that flail chest can develop secondary to the disruption of the chest wall anatomy when two or more ribs are fractured as a result of severe thoracic trauma (3). Flail chest is characterized by a free chest wall segment moving independent from the rest of the chest wall. Severe pain occurs as a result of

paradoxical chest segment movement and muscle spasm, and this prevents the formation of adequate tidal volume and causes the formation of atelectatic regions in the lung. The presence of accompanying hemothorax, pneumothorax, and lung contusion further aggravate the condition (3). Flail chest occurs in approximately 10% of patients with chest trauma. The presence of flail chest alone is related to a mortality rate between 10% and 15% (4). The degree of ventilation-perfusion mismatch and progressing hypoxemia determines morbidity and mortality (3).

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is one of the complications that may develop during the follow-up of trauma patients in the intensive care units (5). Bilateral pneumonia and pulmonary causes including aspiration along with secondary causes such as sepsis, trauma, and massive transfusion are among the causes of ARDS (6). ARDS is characterized by new onset hypoxemia and bilateral pulmonary infiltrations consistent with pulmonary edema that is not caused by the heart failure (7). Despite the improvements in intensive care in recent years, mortality and morbidity rates are still high in patients with ARDS (8).

There is a particularly interest to the treatment of thoracic trauma due to its high mortality and morbidity rates. There are ongoing improvements in this field. Currently, lung-protective noninvasive ventilation protocols are used along with early extubation in order to prevent ventilation-related lung damage (9). In cases where other rescue strategies have failed, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is recommended as a further treatment method for severe ARDS (10). The use of ECMO can improve the outcomes in severely injured patients even in conditions such as hemorrhagic shock or coagulation disorder (11).

In this case report, our aim was to present successful use of ECMO in a patient who developed flail chest and extensive lung contusion as a result of severe thoracic gunshot injury and who subsequently developed ARDS.

Case Report

A 44 year-old male patient was brought to the emergency department after sustaining thoracic gunshot injury. The entrance hole of the bullet was at the level of left lateral 6th rib and the exit hole was around the left scapula. In the initial evaluation at the emergency department, it was determined that the patient's general condition was poor, he was conscious, agitated, his blood pressure was 90/60

mmHg, pulse rate was 115 bpm, and respiratory rate was 22 breaths per minute. Transthoracic echocardiogram showed normal findings. Thoracic computed tomography (CT) scans obtained in the emergency department (Figure 1) revealed laceration and contusion in the upper lobe of the left lung, displaced fractures in the lateral sections of the 2nd-6th ribs in the left hemithorax, pleural effusion, and pneumothorax.

After informing the patient's relatives and obtaining written informed consent, the patient was rushed into the operation room for emergency surgery. The patient experienced cardiopulmonary arrest during monitoring. Cardiac rhythm was restored after endotracheal intubation with double lumen tube and concurrent cardiopulmonary resuscitation for 30 seconds. Catheters were inserted into the right internal jugular vein and right radial artery. The patient has hypotension; 20 µcg/kg/min dopamine and 0.8 µcg/kg/min noradrenaline infusion was initiated in addition to fluid replacement therapy.

The operation was started urgently with left posterolateral thoracotomy. There was massive injury and bleeding in the left lung of the patient. 1,500 mL hematoma was evacuated from the thoracic cavity. It was observed that the patient had lung malformation and the left lung had three and the right lung had two lobes. There were multiple fractures in the left 3rd-7th ribs, laceration in the upper lobe of the left lung, and severe contusion in the other two lobes of the left lung and both lobes of the right lung.

The patient developed deep hypoxemia and hypotension when the left main bronchus was clamped for the purpose of pneumonectomy. It was thought that this condition was caused by the contusion in both lobes of the right lung. Clamp was dislodged and pneumonectomy was abandoned. Lacerated areas in the parenchyma were repaired. The defect in the left chest wall of the patient was large and there was flail chest. Plate could not be placed, as there was extensive damage in the bone tissue. After the fractured rib ends were cut, the open chest wall was repaired with dual mesh and covered with serratus and latissimus dorsi muscles. Flail chest could not be repaired. The operation was completed by inserting 2 chest tubes to the left hemithorax. A total of 6 U of erythrocyte suspensions and 4 U of fresh frozen plasma were transfused during the operation.

The patient remained intubated after surgery and he was transferred to the intensive care unit. The patient was connected to the mechanical ventilator in Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (P-SIMV) mode [FiO_2 :

60%, positive end-expiratory pressure (PEEP): 10 cm H₂O, PS: 14 cm H₂O, f: 12 dk⁻¹] and monitorization was started. Piperacillin-tazobactam (4x4.5 g IV) was initiated as antibiotherapy. Midazolam (7 mg h⁻¹ IV) and remifentanyl (0.5 µg kg⁻¹ dk⁻¹ IV) infusions were initiated for the purpose of sedoanalgesia, as the patient had flail chest. Not necessary noradrenalin and dopamine infusions.

The patient developed persistent hypoxemia, respiratory acidosis, and hypotension in postoperative day 4 when he was still intubated and connected to the mechanical ventilator in the SIMV mode. In arterial blood gases analysis, pH was 7.24, PCO₂ was 73.6 mmHg and PaO₂ was 64.2 mmHg, when positive end-expiratory pressure (PEEP) was 12 cm H₂O and respired oxygen (FiO₂) was 100%. The patient was evaluated according to the Berlin Criteria (12). PaO₂/FiO₂ was ≤100 mmHg + PEEP was ≥5 and the patient was considered to have severe ARDS. It was decided to perform veno-venous (VV) ECMO along with the use of treatment methods and optimal mechanical ventilation in order to promote lung healing. Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction Score was determined as 1, and the chance of survival with ECMO was determined as 57%. The patient was connected to ECMO at postoperative day 5 (13).

Cannulation was performed with Maquet cannula (24 and 22 F) for drainage in the right femoral vein and for infusion in the right internal jugular vein. Medos oxygenator was then set to O₂ of 100%, flow of 3.5 L/min, and speed of 7500/min. Heparine 1000 IU IV bolus was administered for anticoagulation in the ECMO circuit and then IV infusion was initiated at a rate of 500 IU/hr. The aPTT was kept between 60-80 sec. and the ACT value was kept between 180-220 sec. Deep sedoanalgesia was provided with ketamine (0.5 mg kg⁻¹ h⁻¹), midazolam (7 mg h⁻¹) and remifentanyl (0.5 µg kg⁻¹ dk⁻¹ IV) infusion.

The mechanical ventilation mode during ECMO was set to pressure-controlled mode. The patient was ventilated with 200 mL tidal volume by setting the frequency to 5/min, FiO₂ to 0.4, PEEP to 10 mmHg, and auto-PEEP pressure to 8 mmHg. The average airway pressure was between 17-20 mmHg.

An improvement was observed in the arterial blood gases 24 hours after connecting the patient to ECMO device. It was determined that pH was 7.354, pCO₂ was 44.0 mmHg, and pO₂ was 90.3 mmHg.

The secretions and blood clots in the airway of the patient were cleaned by bronchoscopy performed 3 times with one-

day interval between days 2 and 6. The patient had fever and infiltrative appearance in the lungs after initiation of ECMO, and vancomycin (Loading dose: 35 mg kg⁻¹ 4 h⁻¹, 30 mg kg⁻¹ 24 h⁻¹) and meropenem (Loading dose: 4 g, 6x1 in 3 h⁻¹ infusion) were started according to the culture-antibiogram results. Moreover, HA-330 sepsis adsorbion column with separate catheter from ECMO was used for two hours a day for 5 days.

Thoracic CT scans obtained in the 2nd day of ECMO (Figure 2) revealed widespread contusion areas and pneumatocele measuring 4 cm in diameter with an impacted metallic foreign body in millimetric size in the upper lobe of the left lung, pleural effusion reaching 15 mm thickness in the left hemithorax. The patient has 2 chest tubes to the left hemithorax and 1 chest tubes to the right hemithorax. Widespread contusion in the upper lobe of the right lung, and subpleural focal thickening and linear densities in the lower lobe.

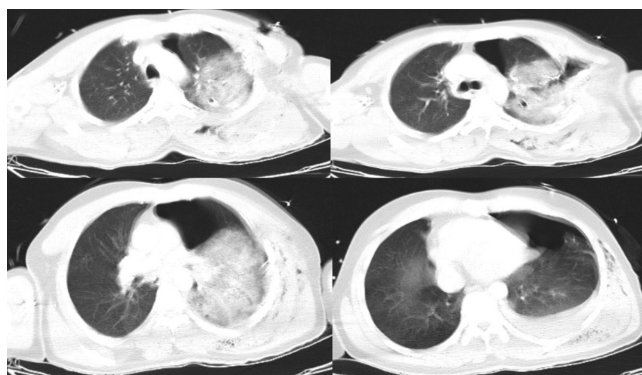


Figure 1. Thoracic computed tomography image obtained upon admission to the emergency department

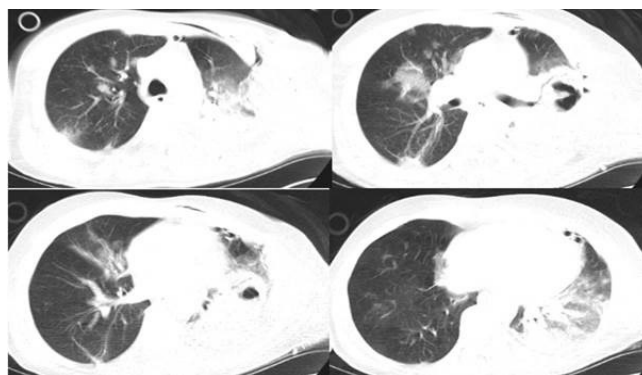


Figure 2. Computed tomography image obtained in the 2nd day of extracorporeal membrane oxygenation

On the 6th day of ECMO, mechanical ventilator was set to a frequency of 12/min, FiO_2 of 0.6, and above PEEP: 14 cm H_2O . The oxygenator was set to O_2 40% and a flow of 3.5 L/min. Arterial blood gases of the patient were stabilized; ECMO cannula was clamped and removed and ECMO was discontinued at day 7 without any complications.

Percutaneous tracheostomy was opened at postoperative day 14. While the patient was tracheostomized and connected to the mechanical ventilator in P-SIMV mode (FiO_2 : 60%, PEEP: 10 cm H_2O , PS: 14 cm H_2O , f: 10 dk⁻¹), thoracic CT scans (Figure 3) obtained at postoperative day 16 revealed a consolidated area of 4 cm in diameter located in the upper lobe of the left lung, passive atelectatic densities in the basal segments of the lower lobe of both lungs, volume loss in the left hemithorax, pleural effusion in both hemithoraces that was more prominent in the right side, and edematous thickening in the lateral wall of the left hemithorax.

The medications started for the purpose of sedoanalgesia were discontinued at postoperative day 16 to prepare the

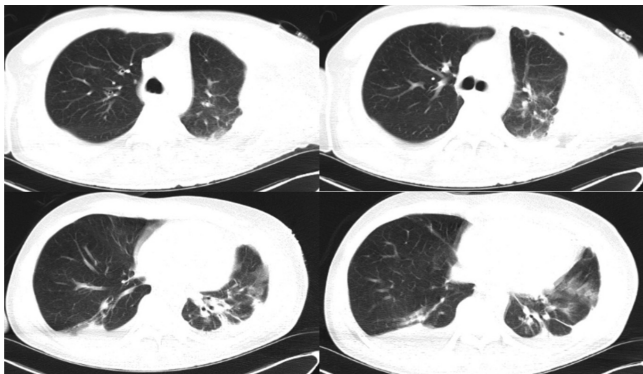


Figure 3. Thoracic computed tomography scan obtained at postoperative day 16

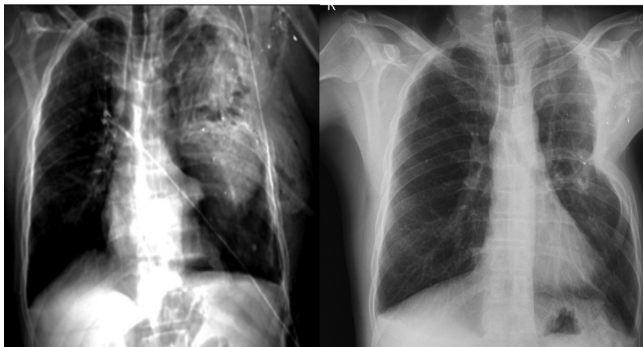


Figure 4. Posteroanterior chest X-ray on admission and 3 months after discharge

patient for weaning, as the patient's vital findings were stable and arterial blood gases returned to normal levels. The patient was transferred from the intensive care unit to the department of thoracic surgery 29 days after cessation of ECMO therapy. The patient was discharged as mechanical ventilation treatment discontinued and decanulation after 4 days of hospitalization for follow-up with the advice of attending control visit at the outpatient clinics. Control chest X-ray performed 3 months after the discharge showed that the lungs almost completely recovered (Figure 4).

Discussion

Hemothorax, pneumothorax and lung contusion accompanying the flail chest that may develop after thoracic trauma may further aggravate the existing pathology (3). It has been reported in some studies that mechanical ventilation time and pulmonary complication rates increase in the presence of flail chest along with pulmonary contusion after thoracic trauma (14). ARDS is one of the complications which may develop as a result of these pathologies (15).

The treatment of flail chest that may develop as a result of severe thoracic trauma can be surgical and non-surgical depending on the extensiveness of the damage and the state of the patient (3). The studies in the literature reported shorter stay in the intensive care unit, decrease in the need of mechanical ventilator, decrease in the hospitalization time, and lower incidence of pneumonia and tracheostomy, and lesser need for re-intubation in patients with flail chest who underwent surgical stabilization (14). In our case, the defect in the chest wall was very extensive and the rib damage was severe; thus, surgical stabilization could not be performed and the defect was covered with a mesh. Flail chest could not be corrected surgically.

The presence of bilateral widespread lung contusion and extensive tissue defect in the left hemithorax in addition to flail chest were the factors that paved the way for the development of ARDS. Moreover, there was a morphological variation in our case with 2 lobes in the right lung and 3 lobes in the left lung. During surgery, left-sided pneumonectomy could not be performed due to extensive contusion and morphologic variation in the other lung. The lacerated areas in the parenchyma were repaired and the patient was taken to the intensive care unit. The patient developed ARDS at postoperative day 4 while he was on follow-up in the intensive care unit.

There are various anatomic variations reported in the literature. In their study, Thapa and Suresh (16) found that the prevalence of 2 lobes in the right lung as in our case was 20%. However, this rate varies between 6.8% and 40% when other studies are examined (16). In terms of encountering three lobes in the left lung, accessory fissure was encountered in the left lung in 10% of the cadavers in the study by Meenakshi et al. (17).

ARDS is a condition which can develop after thoracic trauma and which severely affects the clinical status of the patient (10). The prevalence of ARDS in trauma patients is reported to be 4.6% (10). The mortality rate can reach 60% in patients with severe ARDS (18). ECMO can be a life-saving option in cases where conventional treatment methods have failed (10).

Since respiratory failure was more prominent in our case, we used VV ECMO with drainage from the right femoral vein and return from the right internal jugular vein. We did not encounter any complications during the cannulation procedure or the use of ECMO.

In the literature, there has been an increase in the number of publications regarding the use of ECMO in cases with severe ARDS in recent years. In the CESAR study analyzing 180 patients with severe respiratory failure, conventional treatment and ECMO groups were compared and mortality or severe morbidity was detected in 37% of the patients in the ECMO group and 53% of the patients in the conventional treatment group. According to the results of this study, the authors concluded that ECMO therapy can significantly increase survival without causing severe disability in patients with severe but potentially reversible respiratory failure (19).

Survival rates ranging from 39.4% to 68% have been determined in other studies evaluating ECMO use and survival rates in patients with severe ARDS (1,20). Moreover, in 2018, in the study conducted on patients who developed

ARDS after avian flu, Huang et al. (21) concluded that ECMO is effective in improving oxygenation and ventilation. They detected that starting ECMO at the early period with appropriate intermittent positive-pressure ventilation settings and anticoagulation strategies decreases complications.

In some studies examining the factors affecting survival, it has been stated that advanced age, prolonged ventilation time before ECMO, diagnosis of the patient, high minute ventilation requirement, and development of complications during ECMO are related to mortality (1). Young age of the present patient, shorter ventilation time before ECMO (4 days), and lack of comorbidities and lack of complications during ECMO were factors that had a positive effect on the survival of our patient.

In conclusion, we believe that the use of ECMO in the early period in order to decrease lung damage and provide healing in the presence of severe lung problems such as flail chest and severe ARDS developing after thoracic gunshot injury will have a significant effect on the survival of the patient.

Ethics

Informed Consent: We had all necessary consents from patients involved in the study, including consent to participate in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.Y., Concept: A.Y., Design: A.Y., Data Collection or Processing: C.K.K., Analysis or Interpretation: A.Y., Literature Search: O.U., Writing: A.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Yüksel A, Tecimer ME, Özgöz HM, Yolgösteren A, Kan İl, Doğan Al, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: our single-center experience. *Türk Gogus Kalp Dama* 2017;250p.61-7.
2. Çobanoğlu U, Can M. Ateşli Silah Yaralanmasında Merminin Göğüs Boşluğundaki Atipik Seyri: Olgu Sunumu. *Adli Tıp Bülteni* 2008;13:78-81.
3. Qasim Z, Gwinnutt C. Flail chest: pathophysiology and management. *Trauma* 2009;11:63-70.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
5. Sakallı MA, Enön S. Toraks Travmalı Hastada Yoğun Bakım Sorunları ile Başetme Yöntemleri. *Toraks Cerrahisi Bul* 2014;5.pp.175-9.
6. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007;369:1553-64.
7. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2016;388:2416-30.
8. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007;131:554-62.
9. Spieth PM, Koch T, Gama de Abreu M. Approaches to ventilation in intensive care. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:714-20.
10. Tu Y, Jin Q, Sun R, Li Q. Extracorporeal membrane oxygenation support for a multitrauma patient with ARDS: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2018;15:2062-5.
11. Arlt M, Philipp A, Voelkel S, Rupprecht L, Mueller T, Hilker M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe trauma patients with bleeding shock. *Resuscitation* 2010;81:804-9.
12. Kamo T, Tasaka S, Suzuki T, Asakura T, Suzuki S, Yagi K, et al. Prognostic values of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibroproliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients. *BMC Pulm Med* 2019;19:37.
13. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1374-82.
14. Althausen PL, Shannon S, Watts C, Thomas K, Bain MA, Coll D, et al. Early surgical stabilization of flail chest with locked plate fixation. *J Orthop Trauma* 2011;25:641-7.
15. Grubmüller M, Kerschbaum M, Diepold E, Angerpointner K, Nerlich M, Ernstberger A. Severe thoracic trauma – still an independent predictor for death in multiple injured patients? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2018;26:1-8.
16. Thapa P, Suresh P. Morphological variation of human lung fissures and lobes: An anatomical cadaveric study in North Karnataka, India. *Indian J Heal Sci* 2016;9:284.
17. Meenakshi S, Manjunath KY, Balasubramanyam V. Morphological variations of the lung fissures and lobes. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004;46:179-82.
18. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-75.
19. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
20. Haneya A, Philipp A, Foltan M, Camboni D, Müller T, Bein T, et al. First experience with the new portable extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp for severe respiratory failure in adults. *Perfusion* 2012;27:150-5.
21. Huang L, Zhang W, Yang Y, Wu W, Lu W, Xue H, et al. Application of extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe acute respiratory distress syndrome induced by avian influenza A (H7N9) viral pneumonia: national data from the Chinese multicentre collaboration. *BMC Infect Dis* 2018;18:23.



© Lale Karabıyık,
© Burhan Sami Kalın,
© Eda Macit Aydın,
© Özge Nadastepe

Çoklu İlaç İntoksikasyonu Yönetiminde Propranolol için İntravenöz Lipid Tedavisi

Intravenous Lipid Emulsion Treatment for Propranolol in the Management of Multiple Drug Intoxication

Geliş Tarihi/Received : 02.11.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 15.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Lale Karabıyık, Burhan Sami Kalın, Eda Macit Aydın,
Özge Nadastepe
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dr. Lale Karabıyık (✉),
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta : lalekarabiyik@yahoo.com
Tel. : +90 532 612 93 15
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-6009-8324

ÖZ Çok sayıda ilaç alınarak meydana gelen intoksikasyonlarda tanı ve tedavi yönetimi zordur. Yirmi dokuz yaşında kadın hasta özkiyım amaçlı aşırı doz propranolol, biperiden, risperidon ve valproik asit alarak çoklu ilaç zehirlenmesi tablosunda acil servise getirildi. Sıvı tedavisi ve çoklu yüksek doz vazopresör infüzyonuna karşın kardiyovasküler kollaps tablosu düzelmedi. Hiperinsülinemik öglisemi ve glukagon tedavisine dirençli hipotansiyonu devam eden olguya intravenöz lipid emülsiyon (İLE) tedavisi uygulandı. Üç saat sonra hemodinamik stabilite sağlandı. Beta blokerler ile olan zehirlenmeler hayatı tehdit edebilen ciddi zehirlenmelerdir. Propranolol, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan yüksek lipofilik özellik gösteren beta bloker ilaçtır. Ciddi beta bloker zehirlenmelerinde önerilen klasik tedaviler yetersiz kalabilmekte ve İLE uygulaması ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Biz bu olgu sunumu ile çoklu ilaç intoksikasyonlarının yönetimindeki zorluklara dikkat çekerek, diğer tedavilere dirençli beta bloker intoksikasyonlarının İLE infüzyonu ile tedavi edilebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: İntoksikasyon, lipid emülsiyon, propranolol

ABSTRACT Diagnosis and treatment management is difficult in cases of intoxication with multiple drugs. A 29-year-old female patient was admitted to the emergency department with multiple doses of propranolol, biperidene, risperidone and valproic acid for suicidal purposes. She had cardiovascular collapse despite fluid therapy and multiple high-dose vasopressor infusions. Intravenous lipid emulsion (ILE) treatment was administered to the patient who had hypotension that was resistant to hyperinsulinemic euglycemia and glucagon therapy. Hemodynamic stability was achieved after three hours. Intoxication with beta-blockers may be life threatening. Propranolol is a beta-blocker drug that binds highly to plasma proteins and has high lipophilic properties. The classical therapies recommended for severe beta-blocker intoxications may be insufficient, and successful results can be obtained with ILE application. In this case report, we wanted to emphasize that management of multiple drug intoxication is difficult and ILE treatment may be successful in treatment-resistant beta-blocker intoxications.

Keywords: Intoxication, lipid emulsion, propranolol

Giriş

Beta bloker intoksikasyonları, tüm intoksikasyon olgularının içerisinde düşük bir yüzde (%0,9) oluşturmakla birlikte mortalite oranı yüksek seyretmektedir (1,2). Lipid çözünürlüğünün yüksek olması ve santral sinir sistemine kolay geçişine bağlı olarak intoksikasyon durumunda; nöbet, solunum depresyonu ve koma gibi ciddi bulgular görülebilir. Kardiyovasküler sistemde; dirençli bradikardi, hipotansiyon ve şok gözlenebilir. Beta bloker intoksikasyonu tedavisinde; insülin + dekstroz, glukagon, sodyum bikarbonat,

noradrenalin, adrenalin, dopamin, mekanik destek (pace-maker, ekstra korporeal membran oksijenasyonu, intraaortik balon pompası) ve intravenöz (i.v.) lipid emülsiyon (İLE) tedavisi uygulanmaktadır. Lipid emülsiyonların, lipofilik ajanların yol açtığı kardiyak yan etkileri farklı mekanizmalar ile geriye çevirdiği çeşitli hayvan deneyleri ve olgu sunumları ile gösterilmiştir (3-7). Biz de çeşitli ilaç alımı eşliğinde yüksek doz propranolol alımı sonrasında İLE tedavisi sonucunda başarılı olduğumuz, tedaviye dirençli olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yirmi dokuz yaşında 80 kg ağırlığında kadın hasta özkiyim amacıyla 10.000 mg propranolol (250 adet 40 mg) ile birlikte, biperiden (60 adet 2 mg), risperidon (130 adet 4 mg) ve valproik asit (40 adet 500 mg) aldıktan bir saat sonra acil servise getirildi. Jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi üzerine entübe edildi. Glaskow Koma Skalası (GKS): 2 + entübe, pupiller dilate ve izokorik, bilateral ışık refleksi negatifti. Kalp hızı: 60 atım/dk, kan basıncı 80/40 mmHg, solunum sayısı 16 soluk/dk idi. Çekilen elektrokardiyografi (EKG) normal sinüs ritmindeydi. Kan glukoz düzeyi 110 mg/dL olan hastada, kan gazında pH: 7,30, PCO₂: 43 mmHg, PaO₂: 65 mmHg, HCO₃: 14 mmol/L, SO₂: %92, iyonize kalsiyum: 1,2 mmol/L ve laktat: 4,2 mmol/L olarak saptandı (Tablo 1). Valproik asit etkisi 0,4 mg i.v. naloksan uygulanarak antagonize edildi. Polietilen glikol ile "tüm barsak irrigasyonu" yapıldı. Gastrik lavaj yapılarak ilaç alımından 75 dk sonra 1 g/kg aktif kömür (AQUA-carbo 50 g/240 mL) verildi. Kan glukoz düzeyi 122 mg/dL iken hastaya beta bloker zehirlenmesine yönelik 5 mg subkutan (s.c.) glukagon yapıldı. Hasta acil servise geldikten bir saat sonra tedavi ve izlem amacıyla Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edildi. Üriner kateter ve sağ internal juguler venden santral kateter yerleştirildi. Takibinde ortalama arter basıncı 65 mmHg hedeflenerek ve santral venöz basınç izlenerek, %0,9 NaCl i.v. infüzyon tedavisi uygulandı. Bolus ve infüzyon dozu ile 3 saatte 2200 mL sıvı verildi. Santral venöz basınç >8 cm H₂O olduğu halde hipotansiyon devam etti. Hastada sıvı dengesinin yeterli olduğu, ultrasonografi ile vena cava inferior distensibilite indeksi değerlendirilerek desteklendi. Hastamızda kardiyak fonksiyonlar ve sıvı dengesi ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde, kardiyak debi normal (5-5,5 L/dk) bulundu ve patolojik bulgu saptanmadı. Gelişen bradikardi (50 atım/dk) ve hipotansiyona (70/40 mmHg) yönelik noradrenalin, adrenalin ve dopamin başlandı. Glukagon, beta bloker intoksikasyonuna yönelik 5 mg/sa dozunda s.c. üç kez uygulanabildi. İnsülin tedavisi öncesi bakılan kan glukoz düzeyi 133 mg/dL olarak ölçüldü. Hiperinsülinemi öglisemi tedavisi çerçevesinde; bolus 1 Ü/kg dozunda regüler insülin uygulandıktan sonra 1 Ü/kg/sa dozunda insülin infüzyonuna devam edildi. Beraberinde santral venöz yoldan 100 mL/sa %30 dekstroz infüze edildi. Yakın kan glukoz izlemi yapılarak kan glukoz düzeyleri 140-180 mg/dL aralığında tutuldu. Hastaya, intoksikasyondan 4 saat sonra, %20 intra lipid (INTRALipid %20 500 mL, Fresenius Kabi İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.) ile İLE tedavisi başlandı. 1,5 mL/kg i.v. bolus (3 dk sürede) ve 0,25 mL/kg/dk infüzyon

dozunda totalde 40 dk süre ile uygulandı (3). Toplam 920 mL lipid solüsyonu verilen hastanın takibinde konvülsiyon gözlenmedi. EKG'de atipik ritim izlenmedi. İLE infüzyonu uygulandıktan 6 saat sonra metabolik asidoz tablosu düzeldi (Tablo 1) ve 9 saat sonra noradrenalin, dopamin ve adrenalin infüzyonları kesilebildi. Kan basıncı ve nabız desteksiz olarak normal değerlere ulaştı. Yattığı süreçte hastada akut böbrek yetmezliği gelişmedi. İdrar çıkışları normal klinik düzeylerde seyretti. Gelişinde bilinci kapalı, pupil refleksi alınamayan hastanın, 48 saat sonra bilinci açıldı ve ışık refleksleri normal olarak alındı. Jugüler kateteri ve üriner kateteri çekildi. GKS 10 olan hasta ekstübe edildi. Almış olduğu i.v. sıvılar kesilerek oral alımına başlandı. Mobilize olabilen ve yoğun bakım gereksinimi kalmayan hasta yatışının 4. gününde psikiyatri servisine devredildi.

Tartışma

Olgumuzda da olduğu gibi, özellikle özkiyim amaçlı gerçekleşen intoksikasyonlar çoklu ilaç alımı şeklinde gerçekleşmektedir. Bu tür intoksikasyonlarda, alınan ilaçlar arasındaki etkileşimler ve tedavilerindeki birbiriyle uzlaşmayan özellikler iyi bilinmelidir. Özellikle birbirinin etkisini artıran ilaçların alınmış olması ve alınan ilaçlara bağlı tedavi yaklaşımındaki farklılıklar, çoklu ilaç alımı ile ortaya çıkan bu tür intoksikasyonların yönetimini zorlaştırmaktadır. Olgumuzda birlikte alınan ilaçların etkileşimleri irdelendiğinde, tedavileri arasında herhangi bir uyumsuzluk bulunmamakla birlikte, risperidon ile biperiden arasındaki "etkiyi artırma" yönündeki etkileşim dikkat çekicidir.

Beta blokerlerin klinik özellikleri molekülün formülasyonuna bağlıdır. Bu ilaç grubu proteinlere yüksek oranda bağlanır (%90) ve geniş bir dağılım hacmine sahiptir (4). Propranolol

Tablo 1. Kan gazı değerleri

Parametreler	İLE öncesi (entübe)	İLE'den 6 saat sonra (entübe)
pH	7,30	7,40
FiO ₂	0,4	0,4
PCO ₂	43 mmHg	42 mmHg
PaO ₂	65 mmHg	92 mmHg
HCO ₃	14 mmol/L	24 mmol/L
SO ₂	%92	%96
İyonize Ca	1,2 mmol/L	1,1 mmol/L
Laktat	4,2 mmol/L	1,4 mmol/L
İLE: İntravenöz lipid emülsiyon, Ca: Kalsiyum		

de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve en lipofilik beta bloker grubunda yer alır (5). Yarılanma ömrü 2-6 saattir. Sodyum kanallarını çok güçlü bloke etmesi nedeniyle yüksek doz alımlarında kardiyotoksik etkisi güçlüdür ve EKG de PR ve QRS intervallerini uzatır (6,7). Ancak olgumuzda derin hipotansiyon bulunmasına karşın, EKG izlemlerinde ritim değişikliği gözlenmedi.

Günlük propranolol dozu 40-360 mg/24 saat arasında değişir. Kişinin mevcut hastalığına ve alınan diğer ilaçlara bağlı olarak toksik doz oldukça değişkendir. Ancak günlük dozun 2-3 katını almış olan tüm hastalarda yaşamı tehdit etme potansiyeli yüksektir (8). Olgumuzun aldığı 10.000 mg doz, güvenli günlük tedavi doz aralığının yaklaşık 30 katı olup oldukça yüksek bir dozdur. Ek olarak propranolol ile eşzamanlı alınan, biperiden, risperidon ve valproik asit de günlük tedavi dozlarının üzerinde alınmıştır (Tablo 2).

Beta blokerler ile olan intoksikasyonlarda gelişen hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps tedavisinde; sıvı, vazopresör, inotrop ve kronotrop ajanlar kullanılır. Kardiyovasküler kollaps sıvı replasmanı ve katekolaminlere dirençli ise; glukagon, kalsiyum ve İLE infüzyonları uygulanabilir (9). Bizim olgumuzda hipotansiyon; sıvı, katekolamin, glukagon ve yüksek doz insülin tedavisine direnç göstererek düzelmedi. Amlodipin, verapamil, bupropion, karvedilol, propranol gibi lipofilik ilaçların intoksikasyonlarında lipid içerikli sıvıların kurtarıcı tedavi olarak kullanımı önerilmektedir (10). Lipid tedavisi ilk olarak i.v. bupivakain toksisitesinde, hayvan ve insan çalışmalarında başarıyla uygulanmıştır (11-13). İ.v. olarak uygulanan lipid emülsiyonunun toksisitede nasıl bir etkinliği olduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak etki mekanizmasını açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. "Lipid sink" teorisine göre, İLE plazmada lipidden zengin bir kompartman oluşturur ve toksik ilacın dokudan lipid fazına çekilerek hedef reseptörlerden uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece toksisiteye yol açan ilacın dokudaki konsantrasyonunda azalma gözlenir (14). İkinci bir mekanizma ise; uzun zincirli yağ asitlerinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını ve sodyum kanallarını

etkileyerek kardiyak miyosit hücrelerinde kontraktilitede artış sağlamasıdır. Hemodinamik olumlu etkiler, pozitif inotropik etkiyle açıklanabilmektedir (15).

Lipid çözünürlüğü olan lokal anestezi, antidepresan, antipsikotik ve kardiyovasküler ilaçları içeren tek veya çoklu ilaç doz aşımı olan 100 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, 85 olguda İLE tedavisinin %84,5 oranında olumlu etkileri bildirilmiştir. Bu çalışmada verapamil doz aşımı olan 12 olgunun 10'unda ve karvedilol doz aşımı olan iki olgunun ikisinde i.v. lipid tedavisinin olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (16). Sebe ve ark. (17) hepsine İLE tedavisi uyguladıkları 15 olgulu beta bloker, kalsiyum kanal blokleri ve parasetamol intoksikasyonu serisinde, 14 hasta taburcu edilirken, bir hastanın eksitus olduğunu belirtmişlerdir.

Beta bloker zehirlenmelerinde İLE uygulamasının etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte zehirlenmelerde önerilen doz aralığı henüz net değildir. Amerikan Rejyonel Anestezi Derneği'nin önerisine göre vücut ağırlığı 70 kg üzerinde olan hastalarda %20 lipid emülsiyonu dozu 1,5 mL/kg bolus ve 0,25 mL/kg/dk infüzyon şeklindedir. Ayrıca hemodinamik stabilite sağlanamayan hastalarda bolus doz bir ya da iki kez tekrarlanabilir ya da 12 mL/kg dozunu aşmadan infüzyon dozu iki kat artırılarak ek uygulama yapılabilir (3). Bolus uygulaması ile sürekli infüzyon uygulamasının karşılaştırıldığı dokuz erişkin hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada, ortalama arteriyel basınç açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (18). Bizim olgumuzda ise 1,5 mL/kg i.v. bolus (3 dk süresince) ve 0,25 mL/kg/dk infüzyon dozunda 40 dk süre ile toplam 920 mL İLE uygulandı. Hastamızda önerilen maksimum doz aşılmadı ve ek doz İLE uygulamasına gereksinim olmaksızın kardiyojenik şok tablosu düzeldi.

Lipid infüzyon tedavisi sırasında yan etkileri göz önünde bulundurulmalı ve kar-zarar durumu gözetilerek uygulanmalıdır. İLE uygulamasında hiperlipidemi, sarılık, nöbet, yağ embolisi, alerjik reaksiyonlar, koagülopati, pankreatit, hiperviskozite ve kardiyojenik olmayan akciğer ödemi gibi ciddi yan etkiler gelişebilir (6). Olgumuzda, İLE uygulamasına bağlı olarak bu yan etkilerden herhangi biri gözlenmemiştir.

Tablo 2. Alınan ilaçların spesifik özellikleri ve dozları

Alınan ilaç	Özellik	Yağda çözünürlük	Pik (sa)	Yarılanma ömrü (sa)	Günlük doz (mg)	Toksik doz (mg)	Alınan doz (mg)
Propranolol	Beta bloker	+	1-1,5	2-6	40-360	800	10.000
Biperiden	Antikolinerjik	-	1,5	18-24	2-5	Değişken	120
Risperidon	Antipsikotik	-	1-2	24-30	4-16	Değişken	520
Valproik asit	Antikonvülsan	-	1-4	5-30	1200-1500	15.000	20.000

Risperidon, atipik antipsikotik ilaçlar grubunda yer alır. Geleneksel antipsikotiklere göre hızlı etkinlik göstermesi, şizofrenide rastlanan negatif semptomlar üzerinde etkin olması ve göreceli olarak ekstrapiramidal yan etkilerin düşük olması sebebiyle daha sık tercih edilen antipsikotik ajandır. Risperidonun hipotansiyon, taşikardi, ritim bozukluğu ve akut distoni gibi nörolojik ve kardiyovasküler yan etkileri mevcuttur. Etkili doz aralığı 4-16 mg/gün olmakla birlikte, 6 mg/gün üzerinde alındığında ekstrapiramidal yan etkilere daha sık rastlanılmaktadır (19). Biperiden ile birlikte alındığında etkisini artırır (8,20). Olgumuzda, 520 mg olarak toksik dozda alınan risperidonun biperiden ile birlikte alınmasının, hipotansiyonu derinleştirerek tedaviye dirençli hale getirdiğini düşünmekteyiz.

Biperiden santral sinir sistemi üzerine etki gösteren antikolinerjik bir ajan olup atropin benzeri etki göstererek parkinson ve ekstrapiramidal semptomların tedavisinde kullanılır. Günlük alınması gereken doz 2-5 mg'dir. Etkisini muskarinik reseptörler üzerinden gösterir ve asetilkolini bloke eder (21). Yan etki olarak halüsinasyon, hafıza kaybı, ajitasyon, midriyazis, idrar retansiyonu, ileus, yüksek ateş, taşikardi, muköz membranlarda kuruluk, kuru deri, kardiyovasküler ve solunum yetersizliği meydana gelir. Hastada kontrol edilemeyen hipertansiyon, disritmi, hipertermi, nöbet ve koma tablosu var ise fizostigmin kullanımı endikedir (22). Biperiden antipsikotiklerle ilaç etkileşimi olduğu için, intoksikasyonlarda antipsikotiklerin etkisini artırır (8,20). Olgumuzda risperidon etkisi biperidine bağlı artmış olabilir.

Valproik asit, epilepsi ve psikiyatrik tedavilerde sık kullanımı ve terapötik aralığının dar olması nedeniyle kolaylıkla doz aşımı oluşturarak intoksikasyona yol açabilmektedir. Valproik asit intoksikasyonunda, koma, kemik iliği depresyonu, serotonerjik sendrom, hemodinamik instabilite, serebral ödem, çoklu organ yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, lökositopeni, trombositopeni, anemi, optik sinir atrofi, karaciğer enzimlerinde yükselik, hiperamonyemi, metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalsemi görülebilir ve ölümle sonuçlanabilir (23). Valproik asitin doz aşımında, özellikle ağır kardiyak instabilite, koma ve respiratuvar yetmezlik tablosunda naloksan kullanımını destekleyen çalışmalar mevcuttur (24). Valproik asitin günlük tedavi dozu 1,200-

1,500 mg iken, toksik dozu 15.000 mg'den başlamaktadır. Olgumuzda alınan doz 20.000 mg olup toksik seviyededir. Mevcut bulgulardan metabolik asidoz ve kardiyak instabilite hastamızda mevcuttu. Hastamıza gastrik lavaj yapılarak, olası yüksek doz valproik asit etkilerini antagonize etmek için 0,4 mg i.v. naloksan uygulandı.

Literatür incelendiğinde çoklu ilaç intoksikasyonu oranı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Yetişkin zehirlenmelerinin %50'si birden çok ajanla olmaktadır (25). McMahon ve McGarry (26) yaptığı çalışmada, intoksikasyon olgularında ortalama 2-3 ajanın birlikte kullanıldığı bildirilmiştir. Çoklu ilaç intoksikasyonlarında önemli sorunlardan biri ilaçlar arası etkileşimdir. Propranolol-biperiden, valproik asit-biperiden, propranolol-risperidon, valproik asit-risperidon, arasında orta derecede etkileşim olduğu belirtilmiştir. Biperiden ile risperidon arasındaki etkileşim daha belirgin olarak öne çıkmaktadır (8,20). Bu bilgilerin olgumuzda kliniğe yansması ilaçların sinerjistik etkisi sonucunda hipotansiyonun tedaviye dirençli olmasını açıklayabilir (27).

Sonuç olarak, çoklu ilaç intoksikasyonlarının yönetimi özellikle ilaç etkileşimleri yönünden ciddi zorluklar içerir. Lipofilik özellikte ajanları içeren çoklu ilaç intoksikasyonlarında klasik tedavilere klinik yanıt alınamayan durumlarda İLE infüzyonu yararlı olabilir. İntoksikasyonlarda ajana spesifik İLE dozları belirlenmeli ve yan etkilerine yönelik bilgiler güncellenmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.M.A., Konsept: L.K., Dizayn: L.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.N., Analiz veya Yorumlama: L.K., Literatür Arama: B.S.K., Yazan: L.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:962-1147.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005;23:589-666.
- Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:150-3.
- van Steeg TJ, Boralli VB, Krekels EH, Slijkerman P, Freijer J, Danhof M, et al. Influence of plasma protein binding on pharmacodynamics: Estimation of in vivo receptor affinities of beta blockers using a new mechanism-based PK-PD modelling approach. *J Pharm Sci* 2009;98:3816-28.
- Samuels TL, Uncles DR, Willers JW, Monteiro R, Halloran C. Logging the potential for intravenous lipid emulsion in propranolol and other lipophilic drug overdoses *Anaesthesia* 2011;66:221-2.
- Brubacher JR. Beta-Adrenergic Antagonists. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education;2015.
- Cave G, Harvey MG, Castle CD. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol* 2006;2:4-7.
- Olson KR. *Poisoning Drugs Overdose*. 6th edition. 2012. NewYork Mc Graw Hill Lange pp:142-4.
- Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:453-61.
- Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006;25:139-45.
- Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
- Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.
- Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
- Zausig YA, Zink W, Graf BM. Lipophilicity of local anesthetics and success of lipid emulsion therapy. *Crit Care Med* 2012;40:359-60.
- Fettiplace MR, Weinberg G. The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:138-49.
- Cao D, Heard K, Foran M, Koyfman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med* 2015;48:387-97.
- Sebe A, Dişel NR, Açıklan Akpınar A, Karakoç E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and β -blocker overdose: 3 years experience of a university hospital. *Postgrad Med* 2015;127:119-24.
- Geib AJ, Liebelt E, Manini AF; Toxicology Investigators' Consortium (ToxIC). Clinical experience with intravenous lipid emulsion for drug-induced cardiovascular collapse. *J Med Toxicol* 2012;8:10-4.
- Prescribing Information: Risperdal (risperidone). Janssen Pharmaceuticals 1994.
- Leikin JB, Paloucek FP. *Poison and Toxicology Compendium*. Lexi-Comp Inc, Hudson-Ohio 1998. pp:49-106.
- Dose M, Tempel HD. Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(Suppl 1):43-6.
- Demirhan A, Tekelioğlu ÜY, Yıldız İ, Korkmaz T, Bilgi M, Akkaya A, ve ark. Atropa Belladonna Meyvesi ile İlişkili Antikolinerjik Toksik Sendrom: Bir Olgu Sunumu. *Türk J Anaesth Reanim* 2013;41:226-8.
- Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. *J J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:279-84.
- Roberge RJ, Francis EH. Use of naloxone in valproic acid overdose: case report and review. *J Emerg Med* 2002;22:67-70.
- Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Kulberg AG, et al. General management of the poisoned or overdosed patient. In: *Toxicologic Emergencies*. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Kulberg AG, eds. 3rd ed. Appleton-Century-Crofts Connecticut USA;1986:5-28.
- McMahon GT, McGarry K. Deliberate self-poisoning in an Irish county hospital. *Ir J Med Sci* 2001;170:94-7.
- Drug Interactions Checker. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.php



Emel Yıldız,
Özlem Öner,
Mustafa Çetiner,
Murat Emre Tokur,
Alparslan Koç,
Kudret Alan

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Cesarean Section: A Case Report

Sezaryen Sonrası Gelişen Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu: Olgu Sunumu

Received/Geliş Tarihi : 01.02.2019
Accepted/Kabul Tarihi : 28.03.2019

©Copyright 2019 by Turkish Society of Intensive Care
Turkish Journal of Intensive Care published by Galenos
Publishing House.

Emel Yıldız, Özlem Öner, Alparslan Koç, Kudret Alan
Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Clinic of
Anesthesiology and Reanimation, Kütahya, Turkey

Mustafa Çetiner
Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Clinic of
Neurology, Kütahya, Turkey

Murat Emre Tokur
Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Clinic of
Critical Care Medicine, Kütahya, Turkey

Emel Yıldız MD (✉),
Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Clinic of
Anesthesiology and Reanimation, Kütahya, Turkey

E-mail : dremelydz@gmail.com
Phone : +90 274 231 66 60
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-4493-2099

ABSTRACT Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is an acute and severe neurological condition characterized by typical clinical and neuroradiological symptoms. Typical clinic symptoms include headache, confusion, nausea and vomiting, mental and visual alterations. Although PRES is not a complication of spinal anesthesia, it can be commonly confused with dural puncture headache that develops after spinal anesthesia. Our patient was diagnosed with PRES following a dural puncture and spinal anesthesia for cesarean section. PRES is a condition that needs multidisciplinary approach and that can heal without any sequelae.

Keywords: PRES, confusion, spinal anesthesia, dural puncture

ÖZ Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES); klinik ve nöroradyolojik bulgularla karakterize akut ve ciddi bir nörolojik durumdur. Karakteristik klinik bulguları baş ağrısı, konfüzyon, kusma, mental ve görsel değişiklikleri içerir. PRES spinal anestezinin bir komplikasyonu olmamasına rağmen spinal anestezi sonrasında gelişen dural ponksiyon baş ağrısı ile karışabilir ve dural ponksiyon PRES'i tetiklemiş olabilir. Bizim olgumuz sezaryen için spinal anestezi yapılan ve dural ponksiyon hikayesi olan, PRES tanılı bir hastadır. PRES multidisipliner yaklaşım gerektiren sekelsiz bir iyileşme ile sonuçlanan bir durumdur.

Anahtar Kelimeler: PRES, konfüzyon, spinal anestezi, dural ponksiyon

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is an acute and severe neurological condition and characterized neuroradiological findings (1). The incidence is not known clearly. PRES was first described in 1996 by Hinchey et al. (2) PRES may also be referred to hypertensive encephalopathy, cerebral vasospasm syndrome, and posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (3). Characteristic clinical findings are a headache, confusion, nausea, vomiting, mental

and visual changes (4). In serious cases, a seizure may be added to the clinical findings but it is not always seen. PRES can be related to acute hypertension, pre-eclampsia-eclampsia, sepsis, and immunosuppressant exposure (5). Although dural puncture is not included in PRES risk factors, symptoms following dural puncture may be similar to PRES symptoms. In this case report; we evaluated the relationship between PRES and dural puncture, the patient was diagnosed with dural puncture due to spinal anesthesia. A written consent of the patient is provided for the publication of this report.

Case Report

A 23-year-old woman at 39 weeks of gestation was evaluated for the emergency cesarean section. In the preoperative evaluation, body mass index was 31 kg/m². Spinal anesthesia was planned according to American Society of Anesthesiologists physical status 1 E risk. Preoperative blood pressure was 120/75 mmHg, heart rate was 110/min and oxygen saturation was 98%. Two attempts with a spinal needle of 25G from L3-4 spinal gap failed. In the third attempt, after the cerebrospinal fluid (CSF) flow was seen through the spinal needle; 12 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine was injected into the CSF. Both sensory and motor block did not occur in the following 15th min. General anesthesia was planned. Anesthesia induction was performed with 2 mg/kg of propofol and 0.9 mg/kg rocuronium. For the maintenance of anesthesia 2% sevoflurane and oxygen/air mixture was used. The patient delivered a healthy boy (Apgar score 8) at five minutes after the induction. The mother's vital signs were normal postoperatively and the patient was transferred to ward. The patient was discharged on the first postoperative day.

On the postcesarean second day, the patient was referred to the anesthetist by an obstetrician with headache complaint and patients visual analog scale (VAS) was 6/10.

The patient described a severe throbbing headache in the frontal and occipital region after sitting. This situation was thought to be post-dural puncture headache. We recommended analgesic, bed rest, and fluid intake. In the following two days, the patient described a regression in the frontal region headache; however, headache on the occipital region (VAS: 6/10) continued.

The patient referred to the emergency department with loss of consciousness and generalized seizure on the 5th day post operatively. The patient who had three generalized tonic-clonic seizures was evaluated by a neurologist in the emergency department. In the neurological evaluation, the patient was unconscious, non cooperative and non orientation. Pupils were considered isochoric and light reflex was weak positive. Glaskow Coma Score (eyes: 2 motor: 4 verbal: 2): was 8, vital signs were stable. Ischemic or hemorrhagic cerebrovascular disease, intracranial hypotension and PRES was considered as preliminary diagnosis. The cranial computed tomography and cranial diffusion magnetic resonance imaging (MRI) of the patient were normal. Cranial MRI showed hyperintense areas in the right posterior parieto-occipital area on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sections (Figure 1).

The patient was admitted to the neurology intensive care unit with the preliminary diagnosis of sinus vein thrombosis. His vital signs were stable during intensive care unit follow up. Biochemical examinations revealed no abnormal findings except lactate dehydrogenase (LDH): 780 U/L (240-480 U/L). The 24-hour urine protein was 14 mg/24 h (0-110 mg/24 h). Cranial MR venography normal, which was taken for differential diagnosis, was found and sinus vein thrombosis was excluded. The patient was diagnosed with PRES according to clinical findings and neuroradiological imaging results. After 24 hours of follow up in intensive care unit, the vital signs were stable and the patient transferred to neurology service without any seizure. Treatment of the patient was organized by a neurologist, an obstetrician, and an anesthesiologist. A headache and other neurological findings were relieved on the 3rd day of treatment. Anti-oedema and anti-convulsive treatments were continued. On the 7th day of admission, the complaints were completely lost. On the 10th day of the hospitalization, the patient was discharged to home with a prescription of 1000 mg/day levetiracetam treatment.

Discussion

PRES is a transient condition with distinctive clinical and neuro-radiological features that develop acutely. PRES etiology includes acute hypertension, pregnancy-induced pre-eclampsia, eclampsia, auto-immune diseases, and immunosuppressive drugs (6). Other reasons are summarized in Table 1. Li et al. (7) investigated PRES's commitment to primary hypertension or secondary causes. Nearly 50% of the cases the cause was hypertension while 39% had immunosuppression, 7% had pre-eclampsia-eclampsia and 4% had marijuana intake 4%. Ng and Manikappa (8) presented a 33 years old case with an epileptic seizure after epidural anesthesia. In the case, they reported dural

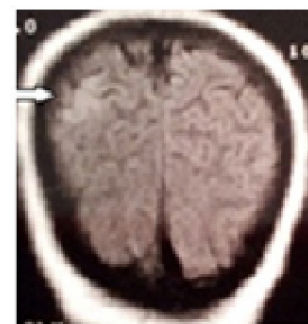


Figure 1. Hyperintense areas in the right posterior parietookipital area fluid attenuated inversion recovery sections (white arrows)

puncture developed during epidural anesthesia. The patient was diagnosed with PRES secondary to late normotensive postpartum eclampsia. Pre-eclampsia and eclampsia are triggered by the pregnancy and can be seen from the 20th week of pregnancy until the 48th hour postpartum (9). In our case, the possibility of late postpartum eclampsia was considered in the intensive care unit admission, but the absence of hypertension, organ damage and proteinuria excluded that diagnosis.

Two hypotheses are proposed in the pathophysiology of PRES. The first hypothesis is the vasospasm/hypoperfusion principle; which is explained with vasospasm of cerebral vessels and vasogenic edema secondary to hypoperfusion causes cerebral ischemia due to insufficient perfusion. The second hypothesis, on the other hand, is hypertension/hyperperfusion hypothesis. The theory suggests that enlargement of small arterial vessels after vascular autoregulation disorder triggered by severe hypertension damages the vascular endothelial structure and increased perfusion results with vasogenic edema in brain tissue (10).

Characteristic symptoms of PRES include a headache, vomiting, visual and mental changes, and seizures. A headache related to dural puncture is one of the complications following spinal anesthesia. The holes in the dura mater cause CSF leakage and CSF pressure fall. It is accepted that deprivation of fluid cushion in the brain causes

pain-sensitive structures especially the meningeal structures to stretch and cause pain (11).

There is no specific laboratory parameter to identify PRES. In severe cases, thrombocytopenia, elevated LDH, abnormal red blood cell and endothelium permeability secondary to fluid-electrolyte disturbance and hypo-proteinemia may occur. Red blood cell morphology and LDH can be used to determine endothelial damage. CSF examination is usually normal (12). In our case, there was no abnormality except the elevated LDH level on the first day of intensive care. The diagnosis of PRES is made with MR findings. Reversible cortical/subcortical vasogenic edema, bilaterally symmetrical hyperintense lesions in neurocranial MR T2 weighted images in particular occipital areas are frequent (13). In our case in the cranial MR T2 FLAIR sequences, hyperintense areas were detected on the posterior parieto-occipital area. This view was evaluated as vasogenic edema induced by ischemia.

It is not possible to correlate PRES directly with a dural puncture. Dural puncture is a complication that may occur after spinal anesthesia. As a headache does not occur after every dural puncture, PRES is not a regularly expected result. However, the literature has been examined after this case and similar cases have been found and it is thought that there may be an indirect relationship (14). According to the Monro-Kellie hypothesis, the shrinking of the cerebral ventricles after CSF reduction may mechanically cause stimulation of the cerebral vessels, followed by cerebral vasogenic depression due to impaired autoregulation in the blood-brain barrier (15). Our case had an unsuccessful spinal anesthesia attempt. The reason is likely to be the patient's obesity or lack of dexterity in the application of spinal anesthesia. We think that CSF leakage is a result of dural puncture after these failed attempts. When we look at the etiology of PRES in this patient, there are no factors other than pregnancy. It was thought that the late postpartum eclampsia may cause PRES, but the exact diagnosis could not be made. Although not certain; loss of CSF after dural puncture, can be effective in indirect development PRES. More data is needed to prove the cause of the ventricle vasospasm.

Concisely, PRES is a condition that needs to be diagnosed and treated rapidly. Delay in diagnosis and treatment can result in death. It is important that patients with dural puncture headache have full neurological examination and attention should be paid to the regulation of blood pressure in follow-ups. PRES should also be considered

Table 1. Posterior reversible encephalopathy syndrome related conditions

Hypertension
Chemotherapy (cisplatin, cytarabine)
Treatment of immunosuppressive (cyclosporine ve tacrolimus)
After organ transplantation
Autoimmune disease
- Systemic lupus erythematosus
- Scleroderma
- Wegener's granulomatosis
- Polyarteritis nodosa
- Hashimoto's disease
Infection (HIV)
Shock (sepsis, injury)
Renal failure
Pregnancy (preeclampsia, eclampsia and late postpartum eclampsia)
Others (hypercalcaemia, Henoch-Schönlein purpura, thrombocytopenia)

in the foreground. Early diagnosis and treatment with the multidisciplinary approach are important as it was in this case we presented. Cerebral edema, which was also present in our case, was successfully treated and the patient was discharged with no complications.

Ethics

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Y., Concept: M.E.T., Design: Ö.Ö., Data Collection or Processing: A.K., Analysis or Interpretation: K.A., Literature Search: E.Y., Writing: E.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Ehtisham S, Hashmi HA. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22:398-400.
2. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
3. Bell AJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case presentation. *Neurodiagn J* 2012;52:20-33.
4. Raina S, Mahesh D, Rajendra G, Chauhan NS. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *J Neurosci Rural Pract* 2012;3:222-4.
5. Shah R, Kubisz-Pudelko A, Reid J. Posterior reversible encephalopathy syndrome following an inadvertent dural puncture during an emergency laparotomy for ischemic colitis - a case report. *Local Reg Anesth* 2014;7:1-4.
6. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol* 2012;19:935-43.
7. Li R, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Is hypertension predictive of clinical recurrence in posterior reversible encephalopathy syndrome? *J Clin Neurosci* 2013;20:248-52.
8. Ng MD, Manikappa S. Postpartum seizure and ischaemic stroke following dural puncture and epidural blood patch. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:347-51.
9. Erkoç SK, Kayacan Ü, Can A, Çöplüoğlu HE, Tosun A. Atypical Presentation of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient Diagnosed with Postpartum Gestational Hypertension. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015;43:119-22.
10. Feil K, Forbrig R, Thaler FS, Conrad J, Heck S, Dorn F, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome associated with intracranial hypotension. *Neurocrit Care* 2017;26:103-8.
11. Doherty H, Hameed S, Ahmed I, Russell IF. Post-dural puncture headache and posterior reversible encephalopathy syndrome: a misdiagnosis or co-presentation? *Int J Obstet Anesth* 2014;23:279-82.
12. Postma IR, Slager S, Kremer HP, de Groot JC, Zeeman GG. Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature. *Obstet Gynecol Surv* 2014;69:287-300.
13. Siddiqui TS, Irfan-ul-Haq, Rehman B, Kumar M, Iqbal N. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22:168-70.
14. Minai FN, Hasan SF, Sheerani M. Post-dural puncture posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:37-9.
15. Şahin N, Jale M, Çelik E, Solak A, Genç B, Kalaycıoğlu S, et al. Atypical Presentation of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Post-dural Puncture Headache. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2013;41:142-5.



© Deniz Kızılaslan,
© Cem Erdoğan,
© Bahadır Çiftçi,
© Mürsel Ekinci

Detailed Therapeutic Hypothermia Protocol After Cardiac Arrest

Kardiyak Arrest Sonrası Detaylı Terapötik Hipotermi Protokolü

Received/Geliş Tarihi : 19.12.2018
Accepted/Kabul Tarihi : 25.06.2019

©Copyright 2019 by Turkish Society of Intensive Care
Turkish Journal of Intensive Care published by Galenos
Publishing House.

Keywords: Targeted temperature management, protocol, cardiac arrest

Anahtar Kelimeler: Terapötik hipotermi yönetimi, protokol, kardiyak arrest

Deniz Kızılaslan, Cem Erdoğan, Bahadır Çiftçi,
Mürsel Ekinci
İstanbul Medipol University Faculty of Medicine,
Department of Anesthesiology and Reanimation,
İstanbul, Turkey

Bahadır Çiftçi MD (✉),
İstanbul Medipol University Faculty of Medicine,
Department of Anesthesiology and Reanimation,
İstanbul, Turkey

E-mail : bciftci@medipol.edu.tr
Phone : +90 532 503 44 28
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3245-6614

Dear Editor,

Sudden cardiac arrest occurs in an average of 375,000 people every year in Europe (1). Cardiac arrest lasting five minutes or longer results in cerebral injury (1). In order to achieve better neurological results and improve outcomes, targeted temperature management (TTM) protocols have been developed, following clinical trials that showed good outcomes in out-of-hospital cardiac arrest (1,2). TTM protocols have been recommended in European guidelines (3).

There are three phases of brain injury in cardiac arrest: ischemic injury during arrest (irreversible damage may occur if prolonged), reperfusion injury and post reperfusion

injury. TTM targets these three phases. Hypothermia may provide neurological protection in various ways. Hypothermia decreases cerebral oxygen consumption by reducing cerebral blood flow. Decreasing cerebral metabolism protects the brain from secondary damage (2-4). Hypothermia prevents inflammation and free radical production. Hypothermia also reduces brain edema caused by a destroyed blood brain-barrier and increased vascular permeability (4).

Various protocols for TTM have been suggested and evaluated in clinical trials (1,2). The comprehensive and multidisciplinary protocol that we have established and used is one of the recommended protocols in the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) website's TTM library (5). Our protocol targets a temperature of 33

°C with the goal of reaching this within 4 hours. Unlike other protocols in the ESICM TTM library, in our protocol NaCl solution of +4 °C that is used for hypothermia is given according to the patient's weight. Central venous pressure (CVP) measurement is performed every 6 hours. The target CVP value is 8-12 mmHg and fluid resuscitation is performed below this value. Propofol and remifentanyl infusion is administered for sedation, which allows early neurological evaluation. If shivering develops, 20 mg IV pethidine is administered. If shivering persists, MgSO₄ infusion prepared according to the protocol is performed. MgSO₄ infusion is another important element that separates our protocol from the others in the ESICM TTM library. However, MgSO₄ infusion is not performed if the patient is anuric. There is no neuromuscular blocker in the protocol to prevent chronic illness myopathy. The body temperature is increased by 0.5 °C if severe bradycardia (HR <45/min) occurs after reaching the target temperature. The patient is kept at the target body temperature for 24 hours.

Neurological evaluation has an important role in our protocol and detailed neurological analysis is performed. Electroencephalogram monitoring and brain stem reflex monitoring with the coma recovery scale are performed on the first and third days. A detailed neurology consultation is carried out with the results of these tests. Our protocol

is multidisciplinary: cardiology evaluation is performed in addition to neurology consultation.

The normothermia target is 36.5 °C and slow heating (0.25 °C/hour) is performed to prevent postreperfusion injury (4). If the patient is still unconscious, they are kept at the target temperature for 72 hours. If the patient has a body temperature of >37 °C 1 g paracetamol IV is administered every 4 hours, if liver function tests are normal.

In conclusion, we have used our TTM protocol following cardiac arrest for five years, it is suggested as a reference protocol in ESICM TTM library.

Ethics

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: D.K., C.E., Design: D.K., C.E., Data Collection or Processing: D.K., C.E., Analysis or Interpretation: D.K., C.E., Literature Search: B.Ç., M.E., Writing: B.Ç., M.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
3. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122(16 Suppl 2):S345-421.
4. Fukuda T. Targeted temperature management for adult out-of-hospital cardiac arrest: current concepts and clinical applications. *J Intensive Care* 2016;4:30.
5. Medipol Mega Hospitals Complex General Intensive Care Unit Therapeutic Hypothermia Protocol. ESICM TTM Library Web. Last accessed date: May, 2018. Available from: <https://www.esicm-old.org/ttm/public/uploads/documents/11/11-Turkey-Medipol.pdf>

2019 Hakem Dizini - 2019 Referee Index

Agop ıtak
Ahmet Cořar
Ahmet Kemalettin Koltka
Ata Nevzat Yalın
Aycan Kelez Yayık
Aycan Kundakcı
Aygen Trkmen
Banu Terzi
Besey ren
Birgl Bykkıdan Yelken
Dilek Memiş
Duygu Snmez Dzkaya
Elif Bombacı
Emre amcı
Ercment Yentr
Evren řentrk
Fatma lger

Ferda řöhret Kahveci
Fethi Gl
Gökhan Aygün
Gülfer Okumuř
Güniz Meyancı Köksal
Hülya Sungurtekin
Hülya Ulusoy
İbrahim zkan Akıncı
Kubilay Demirağ
Lale Karabıyık
Levent Döřemeci
Mehmet Uyar
Melek elik
Melek ivi
Melike Cengiz
Murat Gündüz
Murat Yılmaz

Mustafa Kemal Bayar
Nahit akar
Nazım Doğan
Nermin Kelebek Girgin
Oktay Demirkıran
Perihan Ergin zcan
Pınar Zeyneloğlu
Seda Banu Akıncı
Sibel Temur
Simru Tuğrul
Süleyman Ganidağlı
Tuğhan Utku
nase Bykkoak
Yalım Dikmen
Yusuf Tunalı

2019 Yazar Dizini - 2019 Author Index

Abdulkadir Yektaş	215	Fatma Bağcı	204
Achmet Ali	138	Fatma Çelik	88
Ahmet Emin Erbaycu	102	Fatma Gül Yurdakul	190
Ahmet Şenol Uyar	44, 54	Fatma Ülger	122
Ali Necati Gökmen	25, 146	Fazlı Yanık	54
Alparslan Koç	226	Figen Esen	138
Alper Kılıçaslan	107	Figen Yardımcı	112
Alper Yosunkaya	107	Funda Gök	107
Aslan Tekataç	44	Fusun Varol	44
Aslı Çalışkan Uçkun	190	Gözde Gürsoy	154
Ayhan Şahin	166	Gülçin Alay	138
Bahadır Çiftçi	231	Günseli Orhun	138
Banu Çevik	96	Hasan Budak	54
Begüm Ergan	154	Hasan Serdar Kızırtı	58
Behiye Deniz Kosovalı	75	Hatice Bal Yılmaz	112
Beliz Bilgili	38	Hatice Bodur	190
Bilgin Cömert	154	Hatice Gül Sarıkaya	166
Birsan Mutlu	31	Hüseyin Yıldız	75
Burcu Ceylan	1	Işıl Özkoçak Turan	190
Burhan Sami Kalın	221	İclal Karaca	82
Canan Bor	209	İclal Özdemir Kol	172
Cem Erdoğan	231	İlker Yıldırım	166
Cem Kıvılcım Kaçar	215	İlkin Çankayalı	82
Cenk Kıraklı	102	İpek Saadet Edipoğlu	88
Cenk Sayın	44	İrfan Binici	49
Çağlar Kaya	161	İsmail Arslan	161
Çiler Zincircioğlu	209	İsmail Cinel	38
Deniz Kızılaslan	231	İsmet Sayan	38
Dilek Memiş	44, 54, 161	Kubilay Demirağ	82, 209
Dilek Özcengiz	197	Kudret Alan	226
Dursun Alizoroğlu	102	Kutlay Aydın	154
Duygu Yıldırım	1, 60	Lale Karabıyık	221
Eda Çeçen	31	Mahmut Alp Karahan	49
Eda Macit Aydın	221	Makbule Cavidan Arar	166
Emel Yıldız	226	Mediha Türktan	197
Emin Tunç Demir	161	Mediha Uğur	130
Emre Çeliksoy	138	Mehmet Akif Yazar	18
Emre Namık	1	Mehmet Turan İnal	44, 54, 161
Erdem Yaka	154	Mehmet Uyar	60, 82, 209
Esmâ Adıyaman	25, 146	Mehtap Pehlivanlar Küçük	122
Esra Akın Korhan	1, 60	Melis Dülgeroğlu	176
Esra Şevketoğlu	58	Mert Akan	25
Esra Tekin	25	Mey Talip Petmezci	58
Evren Büyükfırat	49	Murat Emre Tokur	146, 154, 226
Eyüp Horasanlı	18	Murat Gündüz	197
Fatih Doğu Geyik	96	Murat Haliloğlu	38
Fatih Sakin	204	Mustafa Çetiner	226

2019 Yazar Dizini - 2019 Author Index

Müjde Çalığıuşu İncekar	31
Mürsel İkinci	231
Necati Gökmen	154
Necmiye Kılıçaslan	25
Nedim Çekmen	176
Nehir Ulu Ögüt	31
Nermin Tunçbilek	54
Nevzat Mehmet Mutlu	190
Nihal Akçay	58
Nuray Altay	49
Onur Baran	166
Orhan Binici	49
Osman Uzundere	215
Özge Nadastepe	221
Özkan Aslantaş	204
Özlem Balkız Soyal	190
Özlem Ediboğlu	102
Özlem Öner	226
Pınar Çimen	102
Refika Kılıçkaya	197
Seçil Özçiftçi	60
Seda Ardahan Sevgili	112

Serap Balcı	31
Serpil Genç	130
Servet Altay	161
Servet Kıray	60
Sevda Özkardeşler	25
Sibel Büyükçoban	25
Şahin Hamilçikan	31
Şerife Karagözoğlu	172
Şeyda Çiğdem Tek	44,54
Taner Çalışkan	154
Uğur Koca	25, 146, 154
Ülkem Koçoğlu Barlas	58
Verda Tuna	138
Yakup Karahan	1
Yusuf Savran	154
Zafer Çakıcı	44
Zafer Hasan Ali Sak	49
Zehra Mermi Bal	146
Zehra Sarıkuş	18
Zuhal Gülsoy	172
Zümrüt Başbakkal	112

2019 Konu Dizini - 2019 Subject Index

<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i>	130	Kardiyopulmoner arrest/Cardiopulmonary arrest	102
Akut intoksikasyon/Acute intoxication	75	Konfüzyon/Confusion.....	226
Akut respiratuvar distress sendromu/ Acute respiratory distress syndrome.....	49	Kortikosteroid/Corticosteroid	54
Akut solunum sıkıntısı sendromu/ Acute respiratory distress syndrome.....	197	Leptospiroz/Leptospirosis.....	49
Alteplaz/Alteplase	102	Lipid emülsiyon/Lipid emulsion	221
Antimikrobiyal direnç/Antimicrobial resistance	130	Mantar zehirlenmesi/Mushroom poisoning	166
ARDS/ARDS	107, 122, 215	Mekanik ventilasyon/Mechanical ventilation	190
Ateşli silah/Gunshot.....	215	Mikrobiyota/Microbiota.....	122
Bakım/Care	60	mNUTRIC skor/mNUTRIC score.....	38
Beyin disfonksiyonu/Brain dysfunction.....	138	Mortalite/Mortality	18, 38, 75, 197
Beyin ölümü/Brain death	154	Nazogastrik/Nasogastric	172
Biyobelirteç/Biomarker	138	Nazogastrik komplikasyonlar/Nasogastric complications....	172
Deksmedetomidin/Dexmedetomidine.....	209	Nazogastrik tüpte düğüm/Nasogastric tube knot	172
Deneyisel/Experimental.....	82	Nekrotizan enterokolit/Necrotizing enterocolitis	112
Dural ponksiyon/Dural puncture	226	Neuman sistemler modeli/Neuman systems model	112
ECMO/ECMO	215	Nütrisyon/Nutrition	38
Eğitim/Education.....	31	Oksijen tüketimi/Oxygen consumption	209
Eklampsi/Eclampsia.....	44	Organ bağışı/Organ donation	154
Enerji tüketimi/Energy expenditure	209	Pnömotoraks/Pneumothorax	107
Enfeksiyon/Infection	60	Polinöropatiler/Polyneuropathies	190
Enflamasyon/Inflammation	138	Posterior reversible ensefalopati/ Posterior reversible encephalopathy.....	44
Enteral beslenme/Enteral nutrition	25	Preeklampsi/Preeclampsia.....	44
Erken enteral nütrisyon/Early enteral nutrition.....	88	Prematüre/Prematurity	112
Gastrik rezidüel volüm/Gastric residual volume.....	25	PRES/PRES.....	226
Gebelik/Pregnancy.....	197	Propranolol/Propranolol.....	221
Glutamin/Glutamine.....	88	Protokol/Protocol	231
Gürültü/Noise.....	31	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	130
Hasta yakını reddi/Refusal	154	Pulmoner emboli/Pulmonary embolism.....	102
Hemşirelik bakımı/Nursing care	112	Pulsed-field jel elektroforezi/ Pulsed-field gel electrophoresis.....	205
Hemşirelik/Nursing	60	Rat model/Rat model	82
Hipotermi/Hypothermia	82	Resüsitasyon/Resuscitation.....	102
İmmünonütrisyon/Immunonutrition.....	88	Risk faktörleri/Risk factors	96
İnfluenza A/Influenza A.....	197	Sağlık profesyoneli/Health personnel	31
İntoksikasyon/Intoxication	221	Santral venöz kateter/Central venous catheter.....	60
İntolerans/Intolerance	25	Sedasyon/Sedation	209
Kanıtı dayalı uygulamalar/Evidence based practice	1	Sepsis/Sepsis	82, 122, 138
Kardiyak arrest/Cardiac arrest	231	Silibinin/Silybin.....	166
Kardiyomiyopati/Cardiomyopathy	161	Sistematik derleme/Systematic review	1

2019 Konu Dizini - 2019 Subject Index

Spinal anestezi/Spinal anesthesia	226	Ventilatör ilişkili pnömoni/ Ventilator-associated pneumonia.....	1
Stres/Stress	161	Virülens genleri/Virulence genes	205
Tedavi/Treatment.....	54	Yatış süresi/Length of stay	96
Terapötik hipotermi yönetimi/ Targeted temperature management.....	231	YBÜ mortalite/ICU mortality	146
Trakea rüptürü/Tracheal rupture	54	Yelken göğüs/Flail chest.....	215
Travma/Trauma.....	18, 146	Yenidoğan/Neonatal.....	31
Travma yaralanma/Trauma injury	215	Yoğun bakım ünitesi/Intensive care unit.....	18, 25, 31, 96, 130
Ultrasonografi/Ultrasound.....	107	Yoğun bakım/ Intensive care...44, 49, 75, 122, 146, 161, 166, 190, 197, 209	
Vankomisine dirençli <i>Enterococcus faecium</i> / Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	205		