

DERLEME/REVIEW

Levosimendan Subaraknoid Kanamada Tedavi Seçeneği Olabilir mi?
Can Levosimendan Be a Treatment Option in Subarachnoid Hemorrhage?

Tuğçe Mengi, Barış Yılmaz, Ali Necati Gökmen, Uğur Koca; İzmir, Türkiye

50

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL RESEARCHES

Cerrahi Yoğun Bakım Hastalarında Çoklu İlaç Dirençli Enfeksiyonların Mortalite Üzerine Etkisi
The Effect of Extensively Drug-resistant Infections on Mortality in Surgical Intensive Care Patients

Helin Şahintürk, Ayçan Özdemirhan, Fatma Kılıç, Onur Özalp, Hande Arslan, Pınar Zeyneloğlu, Arash Pirat; Ankara, Türkiye

58

Erken Apne Testi Yapmanın Organ Bağışı Üzerine Etkisi Var mı?
Does Early Apnea Test Have an Effect on the Organ Donation?

Ayşe Güşin Halitoğlu, Mukaddes Saba Saygılı, Ahmet Kaya, Mehmet Tercan; Şanlıurfa, Türkiye

64

Majör Cerrahi Hastalarında Eritrosit Transfüzyonunun Santral Venöz Oksimetri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of the Effects of Erythrocyte Transfusion on Central Venous Oximetry in Major Surgery Patients

Emil Gasimov, Ahmet Kemalettin Koltka, Nükhet Sivriköz, Ali Emre Çamcı; İstanbul, Türkiye

70

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

Metformin Intoksikasyonuna Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu
Acute Renal Failure Due to Metformin Intoxication: Case Report

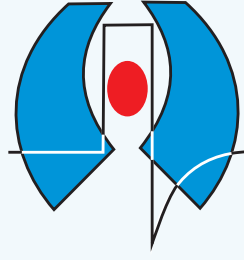
Çelebi Kocaoğlu, Ahmet Özel; Konya, Türkiye

76

Hemodiafiltration Practice in a Patient with Severe Amitriptyline Intoxication
Ciddi Amitriptilin Zehirlenmesi Olan Hastada Hemodiyafiltrasyon Uygulaması

Ülkü Sabuncu, Ruslan Abdullayev, Mehmet Duran, Abuzer Güler, Hatice Selçuk Kuşderci; Adıyaman, Turkey

79



Türk Yoğun Bakım Derneği

Editör / Editor

Yalım Dikmen

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

E-posta: ydikmen@istanbul.edu.tr

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3122-5099

Yardımcı Editör / Associate 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

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

Mesguer 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 Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Web Asistanı/Web Assistant
Başak Büşra Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Esra Semerci
Günay Selimoğlu
Sedanur Sert

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Deniz Sleptsov

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

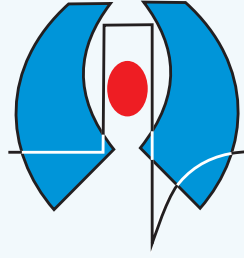
Web: www.galenos.com.tr

Online Yayınlanma Tarihi/Online Printing Date: Temmuz 2018/July 2018

E-ISSN: 2602-2974

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır.

International periodical journal published three times in a year.



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 Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç 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, anesteziyistler, cerrahlar, pediatristler ve bu alanla ilgili diğer uzmanlara yöneliktir.

Türk Yoğun Bakım Dergisi, Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Gale/Cengage Learning, ProQuest Health & Medical Complete, CINAHL Complete Database, EBSCO Database, Academic Keys, Tübitak/Ulakbim, Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini 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/kurallari> 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 verilmelidir.

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

Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Yalım Dikmen

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

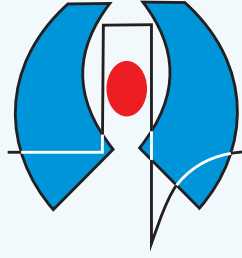
Web sayfası: www.galenos.com.tr

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.



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 three times a year; in April, August, 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), Gale/Cengage Learning, ProQuest Health & Medical Complete, CINAHL Complete Database, EBSCO Database, Academic Keys, Tübitak/Ulakbim Turkish Medical Database, Türkiye Citation Index and Turk 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.yogunbakim.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

Requests for permission to reproduce published material should be sent to the editorial office.

Editor: Prof. Dr. Yalın Dikmen

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.yogunbakimderg.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.yogunbakimderg.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

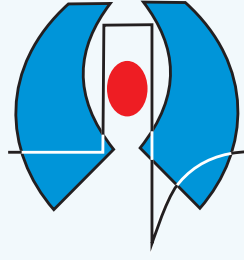
E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions to Authors

Instructions to authors are published in the journal and on the web page www.yogunbakimderg.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 Intense 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 bildiri özetlerini yayımlar. Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otörler arasında 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 almaları gereklidir. Bu sistem online yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

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

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 vermelidir. 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 katılmaldırlar.

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 belirten 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 yardımcılarının 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, Schulz 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/>).

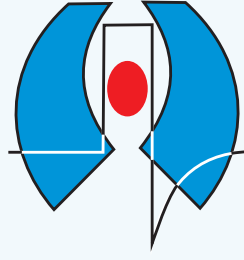
Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

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 kelimedenden 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.



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 özetı 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 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekiyle 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 kısaltılmamalıdır.

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.

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/ncidod/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 yapılıyorsa 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

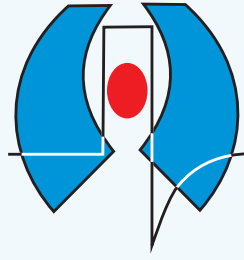
Adres: İnönü Cad. Işık Apt. No: 53 Kat: 4, 34437 İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 292 92 70

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 Intense 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/>);

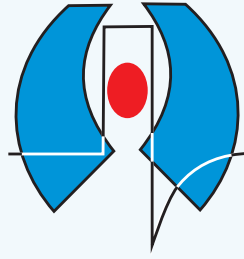
STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

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.



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

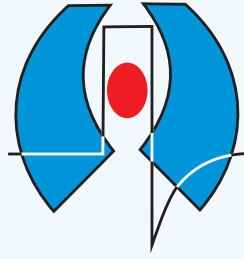
Phone: +90 212 292 92 70

Fax: +90 212 292 92 71

Web page: www.yogunbakimderg.com

E-mail: dergi@yogunbakim.org.tr

info@yogunbakim.org.tr



İÇİNDEKİLER/CONTENTS

DERLEME/REVIEW

Levosimendan Subaraknoid Kanamada Tedavi Seçeneği Olabilir mi?

Can Levosimendan Be a Treatment Option in Subarachnoid Hemorrhage?

Tuğçe Mengi, Barış Yılmaz, Ali Necati Gökmen, Uğur Koca; İzmir, Türkiye

50

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL RESEARCHES

Cerrahi Yoğun Bakım Hastalarında Çoklu İlaç Dirençli Enfeksiyonların Mortalite Üzerine Etkisi

The Effect of Extensively Drug-resistant Infections on Mortality in Surgical Intensive Care Patients

Helin Şahintürk, Ayca Özdemirhan, Fatma Kılıç, Onur Özalp, Hande Arslan, Pınar Zeyneloğlu, Arash Pirat; Ankara, Türkiye

58

Erken Apne Testi Yapmanın Organ Bağışı Üzerine Etkisi Var mı?

Does Early Apnea Test Have an Effect on the Organ Donation?

Ayşe Günsün Halitoğlu, Mukaddes Saba Saygılı, Ahmat Kaya, Mehmet Tercan; Şanlıurfa, Türkiye

64

Majör Cerrahi Hastalarında Eritrosit Transfüzyonunun Santral Venöz Oksimetri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of the Effects of Erythrocyte Transfusion on Central Venous Oximetry in Major Surgery Patients

Emil Gasimov, Ahmet Kemalettin Koltka, Nükhet Sivriköz, Ali Emre Çamcı; İstanbul, Türkiye

70

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

Metformin İntoksikasyonuna Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu

Acute Renal Failure Due to Metformin Intoxication: Case Report

Çelebi Kocaoğlu, Ahmet Özel; Konya, Türkiye

76

Hemodiyalizasyon Uygulaması Bir Hastada Ağır Amitriptyline Zehirlenmesi Üzerine

Ciddi Amitriptilin Zehirlenmesi Olan Hastada Hemodiyalizasyon Uygulaması

Ülkü Sabuncu, Ruslan Abdullayev, Mehmet Duran, Abuzer Güler, Hatice Selçuk Kuşderci; Adıyaman, Turkey

79



© Tuğçe Mengi,
© Barış Yılmaz,
© Ali Necati Gökmen,
© Uğur Koca

Levosimendan Subaraknoid Kanamada Tedavi Seçeneği Olabilir mi?

Can Levosimendan Be a Treatment Option in Subarachnoid Hemorrhage?

Geliş Tarihi/Received : 27.02.2017
Kabul Tarihi/Accepted : 07.06.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Tuğçe Mengi, Barış Yılmaz, Ali Necati Gökmen,
Uğur Koca
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tuğçe Mengi (✉),
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta : tugceangin@gmail.com

Tel. : +90 535 461 42 00

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0639-0957

ÖZ Tıbbi ve cerrahi tedavideki gelişmelere rağmen, anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK) erken yaştaki mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar mortalitenin başlıca nedenlerindedir. En şiddetli kardiyak komplikasyonlardan biri nörojenik stres kardiyomiyopatidir. Nörojenik stres kardiyomiyopatisinde görülen sol ventrikül disfonksiyonu genellikle birkaç gün içinde geri dönüşümlü olmasına rağmen şiddetli hipotansiyona, pulmoner ödeme ve kardiyojenik şoka neden olabilir. SAK sonrası gelişen kalp yetmezliğinin geleneksel tedavisi, noradrenalin, dobutamin ve yüksek miktarda sıvıların kullanımına dayanmaktadır. Ancak SAK'de azalmış kalp debisinin tedavisi zordur. Çünkü SAK'de artmış adrenerjik stimülasyona bağlı miyokard hücreleri zaten stres altındadır. Ekzojen katekolaminlerin kullanımı miyokard hücrelerinde ilave nörokardiyojenik hasara, aşırı kalsiyum yüküne, serebral kan akımında azalmaya ve gecikmiş serebral iskemi gelişimine neden olabilir. Levosimendan kullanımı ile ekzojen katekolaminlerin kullanımı azaltılarak katekolaminlerin oluşturduğu kardiyotoksitenin kısır döngüsü kırılabilir. Levosimendan miyokardın oksijen tüketimini artırmadan kalp debisinin hızla eski haline getirilmesini sağlayan ve serebral perfüzyonu optimize eden adrenerjik olmayan bir inotropik kalsiyum sensitizördür. Gecikmiş serebral iskemi patogenezinde sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki azalmanın yer aldığını düşünürsek bu hastalarda levosimendan uygulaması ile nörolojik komplikasyon gelişme riski azalabilir. Ayrıca deneysel çalışmalarda levosimendanın SAK'de nöroprotektif etkileri olabileceğine dair yeni veriler de mevcuttur. Bu derlemede SAK seyrinde gelişen hemodinamik bozuklukların tedavisinde levosimendan kullanımı güncel bilgiler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid kanama, travmatik, anevrizma, intrakraniyal vazospazm, yoğun bakım, levosimendan, nörojenik stres kardiyomiyopatisi

ABSTRACT Despite improvements in medical and surgical treatment, aneurysmatic subarachnoid hemorrhage (SAH) remains one of the main causes of early mortality. Cardiac and pulmonary complications are the main causes of mortality. One of the most severe cardiac complications is neurogenic stress cardiomyopathy. Left ventricular dysfunction which is seen in neurogenic stress cardiomyopathy, although it is usually reversible within a few days, can cause severe hypotension, pulmonary edema and cardiogenic shock. Traditional treatment of heart failure after SAH is based on the use of noradrenaline, dobutamine and high volume of fluids. However, it is difficult to treat reduced cardiac output in SAH. Because, myocardial cells are already under stress due to increased adrenergic stimulation. The use of exogenous catecholamines may cause additional neurocardiogenic damage in myocardial cells, excessive calcium burden, decreased cerebral blood flow, and delayed cerebral ischemia.

By reducing the use of exogenous catecholamines with levosimendan, the vicious circle of cardiotoxicity induced by catecholamines can be broken. Levosimendan is a nonadrenergic inotropic calcium sensitizer that allows rapid recovery of cardiac output and optimizes cerebral perfusion without increasing myocardial oxygen consumption. If we consider that reduction in left ventricular systolic function plays a role in the pathogenesis of delayed cerebral ischemia, the risk of developing neurological complications may be reduced by administration of levosimendan in these patients. Moreover, new evidence from experimental studies also indicates that levosimendan may have neuroprotective effects in the SAH. In this review, the use of levosimendan in the treatment of hemodynamic disorders which develops in the course of SAH has been discussed in company with current literature.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, traumatic, aneurysm, intracranial vasospasm, critical care, levosimendan, neurogenic stress cardiomyopathy

Giriş

Tıbbi ve cerrahi tedavideki gelişmelere rağmen, anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK) erken yaştaki mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Mortalitenin başlıca nedenleri primer kanama, yeniden kanama, vazospazm ve medikal komplikasyonlardır (2).

SAK'de kalp işlev bozukluğu uzun yıllardır bilinmektedir (3). Hastaların %50-100'ünde elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, %20 ila %40'ında troponin yükselmesi görülmektedir (3). Hastaların %10-15'inde ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50'den daha düşüktür (4). Sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda vazoaktif ilaçlar ile bozulmuş hemodinaminin stabilize edilmesi amaçlanır (2). Ancak çalışmalar vazoaktif ilaçlarla konvansiyonel tedavinin, aşırı kalsiyum (Ca^{+2}) yüküne neden olduğu, miyokard oksijen tüketimini arttırdığı ve serebral kan akımını azalttığını göstermiştir (5).

Yeni bir inotropik ilaç olan levosimendanın, düşük debili kalp yetmezliğinde kullanımı geçerlilik kazanmıştır (2). Levosimendan miyokardın oksijen tüketimini artırmadan kalp debisinin hızla eski haline getirilmesini sağlayan ve serebral perfüzyonu düzelteren, adrenerjik olmayan bir inotropik Ca^{+2} hassaslaştırıcıdır (5).

Bu derlemenin amacı anevrizmatik SAK tedavisinde levosimendan kullanımını güncel literatür eşliğinde tartışmaktır.

Subaraknoid Kanamanın Kalbe Etkileri

SAK sonrasında ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlar, hastanın prognozunda çok önemli bir rol oynamaktadır (2). SAK'ye bağlı olarak miyokartta meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kalp bulguları ılımlı EKG değişikliklerinden kalp durmasına kadar uzanır (6). Hastaların %50-100'ünde EKG değişiklikleri, %20 ila %40'ında troponin yükselmesi görülür (3). SAK sonrasında en sık görülen EKG değişiklikleri repolarizasyon anormallikleridir (4). Diğer EKG bulguları, T dalgasının ters dönmesi ve Q dalgası oluşumlarıyla birlikte prekordiyal derivasyonlarda ST yükselmesini içerir (4). Ayrıca hastalarının %4-8'inde malign aritmiler görülebilir. Bu durumda görülen aritmilerin patofizyolojisinde, aşırı sempatik uyarı sonucu gelişen hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış sorumlu tutulmaktadır (5).

En şiddetli kardiyak komplikasyonlardan biri olan "nörojenik stres kardiyomiyopatisi (NSK)" ise hastaların %20-30'unda meydana gelmektedir (7). Literatürde NSK; "nörojenik afallamış miyokard" (neurogenic stunned myocardium), "nörojenik kardiyak afallama" (neurogenic cardiac stunning), "nörokardiyojenik hasarlanma" (neurocardiogenic injury) olarak da adlandırılmaktadır (4,8). Altta yatan patofizyolojiyi daha doğru bir şekilde yansıttığı için, NSK terimi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

NSK, SAK'nin akut evresinde sol ventrikül sistolik fonksiyonunda meydana gelen ciddi depresyon sonucu kalp debisinde azalmaya neden olan geri dönüşümlü miyokard hasarıdır (9). Geçici sol ventrikül disfonksiyonu sadece SAK'de değil iskemik inme, akut hidrosefali, Guillain-Barré sendromu, status epileptikus durumlarında da tanımlanmıştır (4). Yani NSK terimi, çeşitli akut beyin hasarı tiplerinden sonra, otonom sinir sistemindeki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan miyokard hasarı ve işlev bozukluğunu ifade eder (10).

SAK sonrası gelişen NSK'nin Takotsubo kardiyomiyopatisi ile benzer olup olmadığı, son zamanların oldukça popüler bir konusudur. Takotsubo kardiyomiyopatisi, belirgin koroner arter stenozu olmamasına rağmen sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, EKG değişiklikleri ve miyokard enzimlerinin salınımı ile karakterize bir sendromdur (11). Genellikle duygusal ya da fiziksel stresör bir tetikleyici sonrası ortaya çıkmaktadır (12). Katekolaminler ve stres ilişkili nöropeptidlerin anormal plazma düzeyleri hastaların sadece %75'inde saptanabilir olmasına rağmen kolaylaştırıcı ana faktör olarak düşünülmektedir (12). Takotsubo kardiyomiyopatisi tipik olarak apikal akinezi ve bazal segment fonksiyonunun korunması şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak sol ventrikül bazal segmentde işlev bozukluğunun olduğu ve apikal segmentin korunduğu varyantlar da gösterilmiştir (13).

NSK'nin sıklıkla Takotsubo kardiyomiyopatisinin bir parçası olduğu düşünülse de; klinik tabloda, EKG değişikliklerinde ve sol ventrikül fonksiyonunda farklılıklar olabilir (14). Takotsubo kardiyomiyopatisi hastalarda klinik, ön planda akut koroner sendromu; NSK'li hastalarda ise akut kalp yetmezliğini taklit etmektedir. NSK'de baskın olarak bazal ve orta ventrikül bölümlerini etkileyen hipo/akinezi mevcut iken Takotsubo kardiyomiyopatisinde apikal etkilenme ön plandadır (14). Miyokardın hem bazal hem de apikal segmentleri, yüksek adreno-reseptör konsantrasyonu ve sempatik sinir yoğunluğu nedeniyle, aşırı katekolamin salınımına karşı savunmasızdır

(4). Ancak NSK ve Takotsubo kardiyomiyopatisinde yoğun olarak bulunan adrenoreseptörler farklıdır (NSK'de β_1 reseptörler, Takotsubo kardiyomiyopatisinde apekte yoğunlaşmış olan β_2 reseptörler) (10). Ekokardiyografik (EKO) ve klinik bulgulardaki farklılıkların adrenoreseptör alt tiplerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

SAK sonrası ilk 72 saat kardiyak komplikasyonlar açısından en riskli zamandır. İzole EKG değişiklikleri, kalp enzimlerinin yükseklikleri ve NSK, genellikle SAK sonrası ilk 72 saat içinde görülmektedir (4,5). SAK'nin akut döneminde, ani bir intrakraniyal basınç artışı ve serebral perfüzyon basıncında azalma oluşur (5). Kalp debisini ve ortalama arter basıncını artırmak ve dolayısıyla serebral perfüzyon basıncını düzeltmek için kompensasyon mekanizmaları devreye girer. En önemli kompensasyon mekanizması olan sempatik aktivasyonun, NSK patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (5,8). NSK'nin patofizyolojisinde katekolaminlerin suçlanması görece yeni bir bilgidir. Daha eski çalışmalarda, hipotalamustaki histopatolojik perivasküler lezyonlar ve kolinerjik uyarılma üzerinde durulmuştur. Ancak bu görüşten zamanla vazgeçilerek aslında katekolamin artışının nörokardiyojenik değişikliklerle ilişkili olabileceği fikri ağırlık kazanmıştır (4). Sempatik aktivasyon sonucu salınan katekolaminlerin miyokard hücreleri üzerinde doğrudan toksik etki yapabileceği belirtilmiştir (15). Son zamanlarda miyokardiyal mikrovasküler disfonksiyon ve genetik yatkınlık, potansiyel patofizyolojik mekanizmalar olarak araştırılmıştır (4). NSK gelişen SAK'li hastalarda genetik polimorfizme bağlı olarak adrenoreseptörlerin daha yüksek katekolamin duyarlılığına sahip olduğu düşünülmektedir (16).

NSK'de prognoz, kalp hasarından çok nörolojik hasarın derecesine bağlı olduğu düşünülmektedir (5). Hunt-Hess skalası SAK'de bilinç değerlendirilmesinin yapıldığı ve prognoz tahmininde rol oynayan bir skorlama sistemidir. Kilbourn ve ark. (17) yapmış oldukları çalışmada, yüksek Hunt-Hess skorunun (≥ 3), NSK ile ilişkili olduğunu ve NSK gelişen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Malik ve ark. (8) çalışmasında ise Hunt-Hess skoru ile sol ventrikül EF arasında pozitif korelasyon saptanmakla beraber NSK ile prognoz arasında ilişki saptanamamıştır.

Subaraknoid Kanama Sonrası Gelişen Kalp Yetmezliğinde Levosimendan Kullanımı

SAK hastaların tedavisinde hemodinamik izlem ve destek önemlidir (4). Bu hastalar genellikle kanamadan

sonra akut fazda, hipovolemi ve hipotansiyonu önlemek için sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyar (18). Hipotansiyon ve hipovolemi, lokal serebral kan akımını azaltır ve bu da gecikmiş serebral iskemi riskinde artışa neden olur (19). Serebral vazospazm tedavisinde "triple-H" (hipertansif, hipervolemik, hemodilüsyon) tedavisi uzun yılladır bilinmektedir (20). Hipervolemi ve hemodilüsyon, "triple-H" tedavisinin tartışmalı kısımları olmakla birlikte teorik olarak hacim genişlemesiyle elde edilen hemodilüsyon, kalp debisini artırarak kalp dolum basınçlarını, kan basıncını ve serebral kan akımını artırabilir ve serebral iskemiği önleyebilir (21). Ayrıca hacim genişlemesi, özellikle kan akışkanlığını düşürerek ve serebrovasküler direnci azaltarak, iskemik bölgelerin mikro dolaşımını iyileştirebilir (21). Ancak bu bilgilerin klinik araştırma sonuçlarına yansımada çelişkiler mevcuttur. Hipervolemik tedavinin fayda sağlamadığı bazı çalışmalar mevcuttur (22-24). Ayrıca SAK'ye eşlik eden ciddi miyokard işlev bozukluğu varlığında triple-H tedavisinin etkinliği sınırlanabilir (4). Bu tür hastalarda hipervolemik tedavi sonucunda pulmoner ödem, oksijenlenmenin bozulması, ekspirasyon sonu pozitif basınç gereksiniminin artması görülebilir (15,25).

Vazopressörle elde edilen hipertansiyon (yani triple-H tedavisinin hipertansiyon komponenti) ise bölgesel serebral kan akımında iyileşme sağlayabilir (21). Levy ve ark.'nın (26) 160 SAK hastası ile yaptıkları çalışmada, vazospazm ve refrakter hipotansiyon gelişen 55 hasta üzerinde dobutaminin etkisini araştırmıştır. Dobutamin infüzyonu uygulanan hastalarda kalp indeksinde artış, sistemik damar direncinde azalma ve kalp hızında artış sağlanmıştır. Bu 23 hastanın 18'inde vazospazma bağlı klinik defisitlerde geri dönüşüm izlenmiştir. Ancak bazı yazarlar hipertansiyon ile serebral kan akımında artışın sadece vazospazm varlığında sağlanabileceğini belirtmektedir (22). Ayrıca akut SAK'de adrenerjik uyarı maksimum olduğu için zaten miyokard hücreleri stres altındadır (15). Dışarıdan verilen katekolaminlerin (dopamin, dobutamin, adrenalin, noradrenalin) kullanımı miyokard hücrelerinde ilave nörokardiyojenik hasara, aşırı Ca^{2+} yüküne ve serebral kan akımında azalmaya neden olabilir (5,15,27).

Literatürdeki sınırlı veriler levosimendanın SAK sonrası kardiyomiyopati tedavisinde ve serebral kan akımındaki azalmanın önüne geçilmesinde yeni bir araç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (5). Levosimendan kullanımı ile katekolaminlerin kullanımı azaltılarak katekolaminlerin oluşturduğu kardiyotoksitenin

kısır döngüsü kırılabilir (15). Levosimendan kardiyak troponin C'ye bağlanır ve bu regülatör proteinin Ca^{+2} bağlantılı yapısını stabilize eder (12,27). Sistolde aktin ve miyozin lifleri arasındaki etkileşimin uzamasını sağlar ve daha yüksek sitozolik Ca^{+2} seviyeleri ile miyokardın sistolik performansını artırır. Bu etkileşim diyastolün daha düşük sitozolik Ca^{+2} seviyeleri sırasında son bulur, bu nedenle sol ventrikülün diyastolik fonksiyonu etkilenmez (12). Vazodilatatör etkisini ise, damar düz kas hücrelerinin sarkolemma membranındaki adenozin 3'-trifosfata (ATP) duyarlı potasyum (KATP) kanalları üzerinden gösterir (5). Sistemik, pulmoner ve koroner dolaşımda vazodilatasyona neden olur, ön ve art yükü düşürür, doku perfüzyonunu iyileştirir (5,12). Bu şekilde levosimendan kalp debisini artırır ve sol ventrikül duvar hareketini normale döndürür (5). NSK ve Takotsubo kardiyomiyopatisinde patogenez oldukça benzerdir. NSK'de levosimendan kullanımı ile ilgili çalışmaların kısıtlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda Takotsubo kardiyomiyopatisinde levosimendan kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalara göz atmak yerinde olacaktır. Santoro ve ark.'nın (12) yaptıkları çalışmada 13 Takotsubo kardiyomiyopati (EF \leq %35) hastaya yükleme dozu olmaksızın levosimendan 0,1 μ g/kg/dk dozunda 24 saat boyunca verilmiş, tüm hastaların üçüncü gün ve taburculukta bakılan sol ventrikül EF'lerinde düzelme sağlanmıştır. Paur ve ark.'nın (28) yaptıkları deneysel çalışmada ise Takotsubo kardiyomiyopatisi geliştirilmiş hayvan modelinde levosimendanın mortaliteyi artırmadan akut kardiyak disfonksiyonu hafiflettiği gösterilmiştir.

Levosimendan infüzyonunun yan etkileri, akut kalp yetmezliği olan hastalarda genellikle iyi tolere edilmektedir. Levosimendanın hipotansiyon, atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşikardi insidansını plaseboya göre artırdığı saptanmıştır. Ancak levosimendan, dobutamin ile karşılaştırıldığında; ventriküler taşikardi ve hipotansiyon açısından anlamlı fark saptanmazken atriyal fibrilasyon riskinin levosimendan alan grupta arttığı gösterilmiştir (29).

Subaraknoid Kanama ve Vazospazm

Serebral vazospazm, SAK'den üç gün sonra başlar, 7. ve 8. günler arasında görülme oranı en yüksek düzeye çıkar. SAK'li hastaların %50-70'inde radyografik vazospazm saptanırken bu hastaların %20-30'unda klinik vazospazm gelişir (30). Klinik vazospazm ise son yıllarda daha çok tercih

edilen terim olan "gecikmiş serebral iskemi" ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Gecikmiş serebral iskeminin patofizyolojisinde; geç başlangıçlı radyografik vazospazm, oteoregüasyon bozukluğu, mikrotromboz, kapiller geçiş zamanı heterojenitesi ve kortikal iskeminin yayılmasının yer aldığı düşünülmektedir (31). Ayrıca sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki azalma da, gecikmiş serebral iskemi gelişimine katkıda bulunur (15). Akut SAK'de serebral kan akımını artırmak için yeterli bir serebral perfüzyon basıncının sürdürülmesi hedef iken NSK, serebral perfüzyon basıncını ve serebral kan akımını azaltabilir (5). Ayrıca sol ventrikül disfonksiyonu; SAK'nin serebral vazospazm tedavi üçlemesi olarak bilinen "hipervolemi, hipertansiyon ve hemodilüsyon" tedavisine (triple-H tedavisi) toleransını kısıtlayabilir (7). Akut SAK'de azalmış kalp debisinin düzeltilmesi sonucu serebral perfüzyon basıncı korunabilir ve vazospazmın neden olduğu serebral kan akımı defisitleri tersine çevrilebilir. Böylece ilerleyici serebral hasar önlenir (15). Ancak istenen serebral perfüzyon basıncını elde etmek için sempatomimetik bileşiklerin kullanılması hem miyokard işlevini hem de serebral kan akımını bozabilir (5). Gerek endojen gerek ekzojen katekolaminlere bağlı sempatik tonustaki artış, damar düz kas hücre içi Ca^{+2} seviyelerinde yükselmeye; buna bağlı olarak vazokonstriksiyona; sonuç olarak serebral kan akımında azalmaya yol açabilir. Büyük damarlardaki bu etkileri dışında katekolaminlerin farklı mekanizmalar ile mikrodolaşımını bozduklarını bildiren yayınlar mevcuttur (32,33). Daha önce de bahsedildiği gibi katekolaminlerin NSK gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Yani katekolaminler vazospazmı tetiklemenin yanında kalp debisini azaltarak da serebral kan akımını olumsuz yönde etkileyebilirler.

Subaraknoid Kanamada Gelişen Vazospazmda Levosimendan Kullanımı

Levosimendanın SAK'de doğrudan nöroprotektif etkileri olabileceğine dair yeni veriler mevcuttur (4). Ancak bu veriler deneysel çalışmalara ve olgu sunumlarına dayanmaktadır (2,15,34-36).

Gecikmiş serebral iskeminin başlıca nedenlerinden biri, SAK sonrasında beyin omurilik sıvısında artan ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1) olarak görülmektedir. Bu ET-1, serebrovasküler yapıda iki spesifik

reseptör üzerinden etki yapar. Bu reseptörlerden ET-(B₁) reseptörü endotelde bulunur, vazodilatasyona aracılık eder (34). Konczalla ve ark. (34) yaptıkları deneysel çalışmada, işlevsel olarak bozulmuş olan ET-(B₁) reseptörü üzerine levosimendanın olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada levosimendanın prostaglandin F₂-alfa (PGF₂-α) ile oluşturulan vazokonstriksiyonu engelleyerek gecikmiş serebral iskemiye karşı pozitif etki gösterdiği de saptanmıştır. Levosimendanın vazospazm azalmasına katkıda bulunduğu diğer bir yolun KATP kanalları olduğu düşünülmektedir (5). Cengiz ve ark.'nın (35) yaptıkları deneysel çalışmada, levosimendanın KATP kanallarının aktivasyonunun yanında nitrik oksit yolunu da etkilemesi sonucu beyinde vazodilatasyona neden olduğu saptanmıştır. Böylece SAK'de vazospazmın azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Yapılan deneysel çalışmalarda kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası levosimendan verilmesi sonucu nöroprotektif etki sağlanabileceği belirtilmektedir. Kosmidou ve ark. (36) yaptıkları deneysel çalışmada; kardiyak arrest geçirmiş 10 domuz yavrusuna sadece adrenalin, 10 domuz yavrusuna adrenalin ve levosimendan uygulanmıştır. İki grup arasında, 24 saatlik sağkalım oranı açısından anlamlı fark saptanmazken nörolojik muayenenin levosimendan uygulanan hayvanlarda anlamlı derecede daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu durumun levosimendanın immünomodülatör ve antioksidan özellikleriyle birlikte serebral perfüzyon basıncını ve erken serebral metabolizma restorasyonunu iyileştiren pozitif inotropik ve vazodilatatör etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür (36). Kelm ve ark. (37) yaptıkları deneysel çalışmada da levosimendanın serebral kan akımını artırdığı ve resüsitasyon sonrası nörolojik sonuçları iyileştirdiği saptanmıştır.

Levosimendanın, antioksidan ve anti-enflamatuvar etkileri ile SAK'de faydalı olabileceği düşünülmektedir (5). İyatrojenik abdominal sepsise sokulan farelerde levosimendan tedavisinin tümör nekroz faktör alfa, interlökin-1 beta (IL-1β), IL-6 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP₁) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin kan seviyelerini düşürdüğü, akciğerde meydana gelen enflamatuvar yanıtı baskıladığı ve apopitozu yavaşlattığı Wang ve ark. (38) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Yine başka bir hayvan modelinde iyatrojenik kafa travması sonrası levosimendanın doz bağımlı olarak doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (39). Plaschke ve ark. (40) yaptıkları hayvan çalışmasında ise levosimendanın enflamatuvar mediyatörler

ve apopitoz üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmakla beraber kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi saptanamamıştır. Levosimendanın nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için yapılan bir başka çalışmada, reperfüzyon hasarını anlamlı olarak azalttığı saptanmakla beraber mortalite ve nörolojik sonlanım noktalarına etkisi gösterilememiştir (41).

Levosimendanın diğer bir avantajı ise hem hızlı hem de sürekli etki sağlayan elverişli bir farmakokinetik profile sahip olmasıdır. Levosimendanın yarı ömrü kısa olduğu için (yaklaşık bir saat) ilaç etkisi hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Farmakolojik olarak aktif bir metaboliti ve uzun süreli eliminasyon yarılanma ömrü nedeniyle hemodinamik etkisi uzun sürelidir (5).

Levosimendan infüzyonunun yan etkilerinden bir tanesinin hipotansiyon olduğunu belirtmiştik. Hipotansiyonun serebral perfüzyon basıncı üzerine olumsuz etkisi mevcuttur. Yaptığımız literatür taramasında levosimendanın serebral perfüzyon basıncı üzerine olumsuz etkisi ile ilgili veri bulamadık. Levosimendan ile ilgili çalışmaların artması ile levosimendan kullanılması sonucu gelişebilecek hipotansiyonun serebral perfüzyon basıncına olan etkisi ile ilgili daha net bilgilere sahip olacağımızı düşünüyoruz.

Subaraknoid Kanamada Levosimendan Kullanılan Olgular

Literatürde NSK gelişmiş SAK'li hastalarda levosimendan kullanımı ile ilgili yayınlar sınırlı sayıda ve olgu sunumları şeklindedir. SAK'de levosimendanın faydalı etkilerinin olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda bu olgulara daha detaylı bakmamızın yerinde olacağını düşünüyoruz.

Papanikolaou ve ark. (15) yazmış oldukları makalede şiddetli anevrizmatik SAK'li ve düşük Glasgow koma skoru (GKS 4/15 ve 5/15) olan iki hasta sunulmuştur. Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra, her iki hastada konvansiyonel tedaviye dirençli hipotansiyon olduğu ve konvansiyonel tedavi ile laktatemi ve oligürinin kötüleştiği belirtilmiştir. Akciğer grafisinde şiddetli pulmoner konjesyon gözlenmiştir. Her iki hastada da transtorasik EKO'da bazal ve orta ventriküler akinetik duvarlar, hiperkontraktıl apeks ve sol ventrikül EF'de düşüklük (≤%20) saptanmış, hastalara kalp kontraktilesini iyileştirmek amacıyla levosimendan (0,2 µg/kg/dk) uygulanmıştır. Kalp debisi kademeli olarak tamamen düzelmiştir. Seri kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında yaygın serebral ödemde kademeli

gerileme saptanmış ve gecikmiş serebral iskemi bulgusu saptanmamıştır.

Busani ve ark. (2) sundukları anevrizmatik SAK olgusunda ortalama arter basıncını yükseltmek ve serebral perfüzyon basıncını optimize etmek amaçlı intravenöz sıvı tedavisi, dopamin, noradrenalin ve dobutamin infüzyonu uygulanmıştır. Transtorasik EKO'da sol ventrikül EF %20 olarak saptanan hastaya kardiyopulmoner iyileşme sağlanamaması üzerine levosimendan infüzyonu uygulanmıştır. Uygulama sonrası EKO'da sol ventrikül EF %35-40'a çıkmış, hastanın nörolojik durumu ve beyin BT görüntüleri günden güne düzelmiş ve geç serebral iskemi bulgusu saptanmamıştır. Hastaneye geliş GKS 3 olan hasta, GKS 15 ile taburcu edilmiştir. Taccone ve ark. (27) yayınlamış olduğu makalede şiddetli SAK sonrası gelişen Takotsubo sendromu olgusu sunulmuştur. Kardiyak arrest sonrası kardiyopulmoner resüsitasyon yapılan ve yoğun bakım ünitesine yatırılan olgunun transtorasik EKO'sunda tipik bir Takotsubo bulguları ile birlikte sol ventrikül EF %20 olarak saptanmıştır. Dobutamin ve milrinon tedavisine yanıt alınamaması nedeniyle intravenöz levosimendan (0,2 µg/kg/dk, bolus uygulanmadan) tedavisi başlanmıştır. Levosimendan sonrası hemodinamik yanıtta düzelme sağlanmış ve sol ventrikül EF %50'ye yükselmiştir. Ancak hastanın nörolojik durumu kötüleşmiş ve üçüncü günde beyin ölümü tespit edilmiştir.

Kardiyak kontraktiletiyi güçlendirmek amaçlı levosimendan uygulaması sonrası bu olgularda hemodinamide düzelme sağlanmış, sol ventrikül EF'lerinde yükselme görülmüş (2,15,27) ve olguların bir kısmında gecikmiş serebral iskemi gelişmemiştir (2,15). Taccone ve ark. (27) sunmuş oldukları olguda ise levosimendan nörolojik kötüleşmenin önüne geçememiştir. Bu olguda SAK'nin beyin ölümü ile sonuçlanmasına katkıda bulunan faktörlerden biri hastanın öncesinde kardiyak arrest geçirmesi olabilir. Hipotansiyonu ve/veya kardiyojenik şok durumu olan bu dört olguda yazarlar levosimendani bolus uygulamamıştır (2,15,27). Aslında levosimendanın vazodilatör özelliklerinden ötürü hipotansiyon ve kardiyojenik şok durumunda kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte çalışmalar, levosimendan verilmesinin ortalama arter basıncı artırdığını ve levosimendan kullanımı ile meydana gelen hipotansiyonun dozla ilişkili olduğunu göstermiştir (5). Başlangıçtaki bolus veya yükleme dozunun yapılmaması, hastada mevcut hipotansiyonu şiddetlendirmemesi açısından faydalı olabilir. Ayrıca,

hastanın hemodinamik durumuna bağlı olarak esnek bir levosimendan dozu, hipotansiyonu iyileştirebilir.

Özellikle "SAK'nin kardiyak etkileri" kısmında detaylı olarak bahsettiğimiz kardiyak komplikasyonlar anevrizmatik SAK'de daha sık görülmekle birlikte travmatik SAK'de de görülebilir. Miyokard işlev bozukluğunun, şiddetli travmatik beyin hasarında daha yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir. Miyokardiyal işlev bozukluğu geçici ve geri dönüşümlü olmasına rağmen, bazı bildirimlerde iyileşmenin travmadan 12 hafta sonraya kadar sürebileceği ifade edilmiştir (42). Bu nedenlerle travmatik SAK'de hemodinamik bozulma gelişmesi durumunda NSK akılda tutulması gereken bir durumdur. Travmatik SAK'de, anevrizmatik SAK'ye göre vazospazm riski daha düşük olmasına rağmen, hastaların %5-59'unda vazospazm bildirilmiştir (43). Travma sonrası NSK gelişmesi durumunda vazospazm tedavisi zorlu ve iç karartıcı bir tablo olarak karşımıza çıkabilir. Bu durumda hemodinamiyi arttırma stratejisi olan "triple-H" tedavisi pulmoner ödem riskini arttırabilir, beyin ödemi ve SAK'yi kötüleştirir (44). Ayrıca travmatik SAK'de vazospazmı önlemek için verilen nimodipin gibi kalsiyum kanal blokelerine yanıt zayıftır (45). Tüm bu sınırlılıklar travmatik SAK'de optimal hemodinamik yönetimin yeniden ele alınması gerektiğini göstermektedir. Aşağıda detaylı bahsedeceğimiz olgu sunumlarında travmatik SAK ve NSK birlikteliğinde levosimendan uygulamalarından söz edilmiştir.

Papanikolaou ve ark. (44) yayınladıkları makalede düşük kalp debili 2 travmatik SAK olgusu sunulmuş, bu olgulardan bir tanesine levosimendan uygulanmıştır. Travmatik SAK'nin şiddetli klinik ve nörogörüntüleme özelliklerinin olduğu bu olgunun ciddi bir kardiyojenik şok tablosunda olduğu belirtilmiştir. EKO'da NSK (düşük sol ventrikül EF, düşük kardiyak indeks) ve transkraniyal Dopplerde anterior dolaşımda vazospazm gösterilmiştir. Yeterli serebral perfüzyon basıncı düzeyini korumak için geleneksel tedavi, kardiyak kontraktiletiyi sağlamak için levosimendan kullanılmıştır. Levosimendan bolus doz uygulanmamış, üç gün 0,2 µg/kg/dk dozunda uygulanmıştır. Takip eden süreçte oksijenlenme, serum laktat düzeyleri, sol ventrikül EF ve kalp debisi düzelmiştir. Başlangıçtaki dramatik kardiyoserebral duruma rağmen kontrol kraniyal BT'lerinde kontüzyonda gerileme görülmüş ve posttravmatik serebral iskemi görülmemiştir. Hasta kademeli bir klinik iyileşme göstermiş, GKS 15 ile taburcu edilmiştir.

Cheah ve ark. (42) yayınladıkları makalede Takotsubo kardiyomiyopatisi olan 73 yaşında travmatik beyin hasarı

olgusu sunulmuştur; GKS 14 olan hastanın kraniyal BT'sinde akut subdural hematoma, SAK ve sol frontal hemorajik kontüzyon saptanmıştır. Hastanın takiplerinde nörolojik muayenede ve kraniyal BT'de iyileşme saptanmıştır. Transtorasik EKO'da sol ventrikülün apikal ve midventriküler bölümlerinde hipokinezi, sol ventrikül işlev bozukluğu (EF %35) gösterilmiştir. Serebral perfüzyon basıncını 65 mmHg'nin üzerinde tutmak ve hemodinamik istikrarı sağlamak için noradrenalin, dobutamin, fenilefrin ve hidrokortizon uygulanmıştır. Ancak yanıt alınmadığı için levosimendan uygulanmış (başlangıç dozu 0,03 µg/kg/dk, kademeli olarak 0,12 µg/kg/dk'ya yükseltilmiştir) ve 28 saat süreyle devam edilmiştir. Tedavi sonrası vazopresör ve inotrop tedaviler kesilebilmiştir. Transtorasik EKO'da sol ventrikül fonksiyonlarında düzleme gözlenmiştir. Hasta GKS 15 ile taburcu edilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, SAK'li ve NSK'li hastalarda levosimendan kullanımı ile sol ventrikül EF'de artış ve kardiyak

komplikasyonların neden olduğu morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilir. Sadece anevrizmatik SAK olgularında değil travmatik SAK olgularında da bu yolla hemodinamik iyileşme sağlanabilir. Ayrıca gecikmiş serebral iskemi patogenezinde sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki azalmanın yer aldığını düşünürsek bu hastalarda levosimendan uygulaması ile nörolojik komplikasyon gelişme riski azalabilir. Bununla birlikte, levosimendanın vazospazmı önleyici etkisi ile ilgili kanıtlar son derece sınırlıdır. SAK ile ilgili hemodinamik istikrarsızlıkta levosimendanın etkilerini belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: U.K., A.N.G., Dizayn: A.N.G., U.K., Analiz veya Yorumlama: T.M., B.Y., Literatür Arama: B.Y., Yazan: T.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 2015;19:309.
- Busani S, Rinaldi L, Severino C, Cobelli M, Pasetto A, Girardis M. Levosimendan in cardiac failure after subarachnoid hemorrhage. *J Trauma* 2010;68:108-10.
- Kim YW, Neal D, Hoh BL. Risk factors, incidence, and effect of cardiac failure and myocardial infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurosurgery* 2013;73:450-7.
- Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* 2016;38:27-34.
- Varvarousi G, Xanthos T, Sarafidou P, Katsioulas E, Georgiadou M, Eforakopoulou M, et al. Role of levosimendan in the management of subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2016;34:298-306.
- Ahmadian A, Mizzi A, Banasiak M, Downes K, Camporesi EM, Thompson Sullebarger J, et al. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage. *Heart Lung Vessel* 2013;5:168-78.
- Al-Adhami A, Macfie A, Mathieson C, Quasim I, Smith R, Craig S, et al. Ventricular assist devices as rescue therapy in cardiogenic shock after subarachnoid hemorrhage. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1440-3.
- Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, Du R. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2015;83:880-5.
- Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:774-9.
- Papanikolaou J, Makris D, Zakyntinos E. The role of nuclear cardiac imaging in redefining neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage: a deeper look into the heart. *Crit Care* 2014;18:490.
- Abd TT, Hayek S, Cheng JW, Samuels OB, Wittstein IS, Lerakis S. Incidence and clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 2014;176:1362-4.
- Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpagano G, Lodispoto M, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther* 2013;31:133-7.
- Abed H, Barlow M, Wellings T, Spratt N, Collins N. Cardiogenic shock complicating subarachnoid haemorrhage diagnosed as Tako Tsubo cardiomyopathy: a cautionary tale. *Heart Lung Circ* 2010;19:476-9.
- Ancona F, Bertoldi LF, Ruggieri F, Cerri M, Magnoni M, Beretta L, et al. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different. *Eur Heart J* 2016;37:2830-32.
- Papanikolaou J, Tsolaki V, Makris D, Zakyntinos E. Early levosimendan administration may improve outcome in patients with subarachnoid hemorrhage complicated by acute heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:1435-7.
- Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, Yarlagadda S, Ha C, Achrol A, et al. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 2006;37:1680-5.
- Kilbourn KJ, Levy S, Staff I, Kureshi I, McCullough L. Clinical characteristics and outcomes of neurogenic stress cardiomyopathy in aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:909-14.
18. Kurtz P, Helbok R, Ko SB, Claassen J, Schmidt JM, Fernandez L, et al. Fluid responsiveness and brain tissue oxygen augmentation after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014;20:247-54.
 19. Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, Tanaka N, Ishihara H, Suehiro E, et al. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke* 2013;44:2155-61.
 20. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2016;20:277.
 21. Muench E, Horn P, Bauhof C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35:1844-51.
 22. Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery* 2003;53:1044-51.
 23. Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW. Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers in early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1992;30:12-6.
 24. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31:383-91.
 25. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005;103:974-81.
 26. Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL. Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1993;79:494-9.
 27. Taccone FS, Brasseur A, Vincent JL, De Backer D. Levosimendan for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2013;39:1497-8.
 28. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
 29. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel* 2013;5:227-45.
 30. Al-Mufti F, Morris N, Lahiri S, Roth W, Witsch J, Machado I, et al. Use of Intra-aortic-Balloon Pump Counterpulsation in Patients with Symptomatic Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage and Neurogenic Stress Cardiomyopathy. *J Vasc Interv Neurol* 2016;9:28-34.
 31. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2016;S0140-6736.
 32. Liu Y, Yang X, Gong H, Jiang B, Wang H, Xu G, et al. Assessing the effects of norepinephrine on single cerebral microvessels using optical-resolution photoacoustic microscope. *J Biomed Opt* 2013;18:76007.
 33. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-6.
 34. Konczalla J, Wanderer S, Mrosek J, Gueresir E, Schuss P, Platz J, et al. Levosimendan, a new therapeutic approach to prevent delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:2075-83.
 35. Cengiz SL, Erdi MF, Tosun M, Atalik E, Avunduk MC, Sönmez FC, et al. Beneficial effects of levosimendan on cerebral vasospasm induced by subarachnoid haemorrhage: an experimental study. *Brain Inj* 2010;24:877-85.
 36. Kosmidou ML, Xanthos T, Chalkias A, Lelovas P, Varvarousi G, Lekka N, et al. Levosimendan Improves Neurological Outcome in a Swine Model of Asphyxial Cardiac Arrest. *Heart Lung Circ* 2015;24:925-31.
 37. Kelm RF, Wagenführer J, Bauer H, Schmidtmann I, Engelhard K, Noppens RR. Effects of levosimendan on hemodynamics, local cerebral blood flow, neuronal injury, and neuroinflammation after asphyctic cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2014;42:410-9.
 38. Wang Q, Yokoo H, Takashina M, Sakata K, Ohashi W, Abedelzaher LA, et al. Anti-Inflammatory Profile of Levosimendan in Cecal Ligation-Induced Septic Mice and in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages. *Crit Care Med* 2015;43:508-20.
 39. Roehl AB, Hein M, Loetscher PD, Rossaint J, Weis J, Rossaint R, et al. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol* 2010;10:97.
 40. Plaschke K, Bent F, Wagner S, Zorn M, Kopitz J. In contrast to its anti-inflammatory and anti-apoptotic peripheral effect, levosimendan failed to induce a long-term neuroprotective effect in a rat model of mild septic encephalopathy: a pilot study. *Neurosci Lett* 2014;560:117-21.
 41. Hein M, Zoremba N, Bleilevens C, Bruells C, Rossaint R, Roehl AB. Levosimendan limits reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. *BMC Neurol* 2013;13:106.
 42. Cheah CF, Kofler M, Schiefecker AJ, Beer R, Klug G, Pfausler B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 2017;26:284-91.
 43. Aminmansour B, Ghorbani A, Sharifi D, Shemshaki H, Ahmadi A. Cerebral vasospasm following traumatic subarachnoid hemorrhage. *J Res Med Sci* 2009;14:343-8.
 44. Papanikolaou J, Spathoulas K, Makris D, Koukoubani T, Zakyntinos E. Hemodynamic challenges in traumatic subarachnoid hemorrhage complicated by cerebral vasospasm. *Am J Emerg Med* 2016;34:904-6.
 45. Zurynski YA, Dorsch NW. A review of cerebral vasospasm. Part IV. Post-traumatic vasospasm. *J Clin Neurosci* 1998;5:146-54.



© Helin Şahintürk,
© Ayca Özdemirkan,
© Fatma Kılıç,
© Onur Özalp,
© Hande Arslan,
© Pınar Zeyneloğlu,
© Arash Pirat

Cerrahi Yoğun Bakım Hastalarında Çoklu İlaç Dirençli Enfeksiyonların Mortalite Üzerine Etkisi

The Effect of Extensively Drug-resistant Infections on Mortality in Surgical Intensive Care Patients

Geliş Tarihi/Received : 11.10.2017
Kabul Tarihi/Accepted : 25.12.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Helin Şahintürk, Ayca Özdemirkan, Fatma Kılıç, Pınar Zeyneloğlu, Arash Pirat
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Onur Özalp, Hande Arslan,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Helin Şahintürk (✉),
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta : helinsahinturk@yahoo.com
Tel. : +90 535 855 84 17
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-0159-4771

ÖZ Amaç: Bu çalışmanın amacı cerrahi hasta kohortunda yoğun bakım kaynaklı çoklu ilaç dirençli 'extensively drug resistant' (XDR) bakteriyel enfeksiyonların sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Başkent Üniversitesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında XDR bakteri izole edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İlk 24 saat içinde cerrahi geçirmiş ve yoğun bakım kabulünden 48 saat sonra yoğun bakım kaynaklı enfeksiyon gelişen, 18 yaş üzeri erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** Çalışma süresince cerrahi yoğun bakım ünitesine kabul edilen 341 hastanın hepsi ilk 24 saat içinde cerrahi geçirmiş hastalar idi. Bu 341 hastanın 30'unda (%9) XDR bakteri izole edildi. Ortalama APACHE II skoru $18,5\pm 5,3$, ortalama beklenen mortalite hızı $35\pm 17,1$ olarak hesaplandı. Ortalama yoğun bakım yatış süresi $27,0\pm 27,4$ gün iken ortalama hastane yatış süresi $49,0\pm 34,3$ gün idi. Hastane içi mortalite hızının %57 (n=17) olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda cerrahi yoğun bakım hastalarında XDR bakteriyel enfeksiyonlarının sık görüldüğünü (%9) ve mortalite oranlarının yoğun bakım kabulünde hesaplanan APACHE II skoru ile elde edilen beklenen mortalite oranlarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%57 vs. %35).

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç dirençli, cerrahi yoğun bakım, mortalite

ABSTRACT Objective: The aim of the study was to assess the outcomes of intensive care unit acquired extensively drug-resistant (XDR) bacterial infections in a surgical patient cohort.

Materials and Methods: The data of patients with XDR bacteria isolated at Başkent University Hospital, Anesthesia and Surgical Intensive Care Unit between January 2016 and December 2016 were reviewed retrospectively. Adult patients over 18 years of age who had undergone surgery within the first 24 hours and who developed intensive care unit infection 48 hours after admission to intensive care unit were included in the study.

Results: All of the 341 patients who admitted to the surgical intensive care unit during the study period were underwent surgery within the first 24 hours. XDR bacterial infections were isolated in 30 out (9%) of these 341 patients. The mean APACHE II score was calculated as 18.5 ± 5.3 , and expected mean mortality rate of 35 ± 17.1 . The mean length of intensive care unit stay was 27.0 ± 27.4 days, while the mean hospital stay was 49.0 ± 34.3 days. The hospital mortality rate was found to be 57% (n=7).

Conclusion: As a conclusion of our study, we found that XDR bacterial infections were common (9%) among intensive care surgical patients and their mortality rate was higher than their expected mortality rate according to their APACHE II scores calculated during intensive care unit admission (57% vs. 35%, respectively).

Keywords: Extensively drug-resistant, surgical intensive care unit, mortality

Giriş

Sepsis, tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen, enfeksiyona konağın anormal enflamatuvar yanıtı sonucu meydana gelen ölümcül bir sendromdur (1-4). Yapılan çalışmalar sepsisin insidansının gün geçtikçe arttığını göstermektedir (5-8). Tedavisi oldukça zor olan sepsis, hastane ve yoğun bakımdaki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (9-11).

Yoğun bakım üniteleri, pek çok invazif işlemin yapıldığı ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanıldıkları yerler olması nedeniyle sepsis ve dirençli enfeksiyonların gelişimi açısından büyük risk altındadır.

Sepsis tedavisinde mortaliteyi artıran ve tedaviyi güçleştiren sebeplerden biri de ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardır. Literatürde pek çok tanım olması nedeniyle standardizasyon amacıyla Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi ile Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nden uzmanlar bir araya gelerek tanımları yenilediler. Buna göre çok ilaca direnç 'multidrug resistant (MDR)'; üç veya daha fazla antimikrobiyal ajan kategorisinden en az birine dirençli mikroorganizmayı tanımlar iken; çoklu ilaç direnci 'extensively drug resistant (XDR)' tüm antimikrobiyal ajan kategorilerinden bir veya ikisine duyarlı mikroorganizmayı tanımlar (12).

Literatürde yoğun bakım hastalarında MDR bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların hasta sonuçları üzerine etkisi ve mortalitesi ile ilgili pek çok yayın bulunmaktadır (13,14). Cornejo-Juarez ve ark. (15) onkoloji yoğun bakım ünitesindeki hastane kaynaklı MDR enfeksiyonların etkisi ile ilgili retrospektif çalışmalarında, 5 yıllık çalışma periyodu boyunca mortal seyreden 58 hastane kaynaklı enfeksiyonun 51'inde (%88) MDR suşlar ürettiğini bildirmişlerdir. Pillai ve ark.'nın (16) politravmalı yoğun bakım hastalarında yapmış olduğu prospektif çalışmada ise MDR görülme sıklığı %63 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada MDR enfeksiyonların ve hemoglobin düşüklüğünün mortaliteyi artıran risk faktörleri oldukları belirtilmiştir. XDR yeni bir tanım olması nedeniyle cerrahi yoğun bakım hastalarında mortalite üzerine etkisi ile ilgili yeterince kaynak bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde, cerrahi hastalarda yoğun bakım kaynaklı XDR bakteriyel enfeksiyonlarının görülme sıklığı, etken mikroorganizmaların tipi ve odağı, hasta sonuçları ve mortalite oranının retrospektif olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (proje no: KA17/224) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Başkent Üniversitesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında XDR bakteri izole edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İlk 24 saat içinde cerrahi geçirmiş ve yoğun bakım kabulünden 48 saat sonra yoğun bakım kaynaklı enfeksiyon gelişen, 18 yaş üzeri erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. On sekiz yaş altındaki hastalar, MDR ve pandrug rezistan bakterilerin ürettiği hastalar, verilerin eksik olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi), ek sistemik hastalıkları ve yoğun bakım öncesi kullandıkları ilaçlar, yoğun bakıma kabul nedenleri ve skorlar (APACHE II skoru, SOFA skoru), enfeksiyon odağı, sepsis ve septik şok varlığı, organ yetmezlikleri (bilinç durum değişikliği, solunum yetmezliği, kardiyovasküler yetmezlik ve dolaşım yetmezliği, akut böbrek yetmezliği Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi'ne 'Kidney Disease: Improving Global Outcome' göre akut böbrek yetmezliği evrelendirmesi, akut karaciğer yetmezliği, üriner kateter ile ilgili özellikler (takılış tarihi ve süresi), vasküler kateter özellikleri (takılış tarihi ve süresi, takılış yeri), entübasyon ve mekanik ventilasyon özellikleri, yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış süresi ve hastane içi mortalite oranları incelendi. Sepsis tanısı konulan hastaların uygunluğu 2016 yılında revize edilen Sepsis-3 kriterlerine göre belirlendi (1).

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 20.0 istatistik programına (IBM SPSS statistics) girilerek analiz edildi. Sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler için sayı (%) kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince cerrahi yoğun bakım ünitesine kabul edilen 341 hastanın hepsi ilk 24 saat içinde cerrahi geçirmiş hastalar idi. Bu 341 hastanın 30'unda (%9) XDR bakteri izole edildi. Dokuz erkek, 21 kadın hastanın ortalama yaşı 59,4 \pm 20,7 yıl olarak tespit edildi. Hastaların 10'unun (%33)

malignitesi vardı. Bir hasta (%3) solid organ transplant alıcısı idi. Hastaların demografik özellikleri ve sistemik hastalıkları Tablo 1’de gösterildiği gibidir.

Ortalama APACHE II skoru $18,5 \pm 5,3$, ortalama beklenen mortalite hızı $35 \pm 17,1$ olarak hesaplandı. Hastaların ortalama SOFA skorları yoğun bakım kabulünden itibaren ilk 3 gün sırasıyla $7,7 \pm 2,9$, $7,8 \pm 3,5$ ve $7,8 \pm 3,7$ olarak hesaplandı (Tablo 2).

Otuz hastanın 27’sinin sepsis tanısı almış olduğu görüldü. Üç hastaya (%10) kolonize olarak kabul edildiği için antibiyoterapi başlanmadığı tespit edildi. Sepsisi olan 27 hastadan 21’inde septik şok geliştiği izlendi. Enfeksiyon odağının 10 hastada (%33) akciğer, 8 hastada (%27) abdomen, 6 hastada (%20) dolaşım yolu, 3 hastada (%10) ise idrar yolu olduğu tespit edildi (Şekil 1). En çok izole edilen XDR bakterilerin *Acinetobacter baumannii* (n=23, %77) iken, ikinci sıklıkta *Pseudomonas aeruginosa* (n=4, %13), üçüncü sıklıkta ise *Enterococcus faecium* (n=3, %10) olduğu görüldü (Şekil 2).

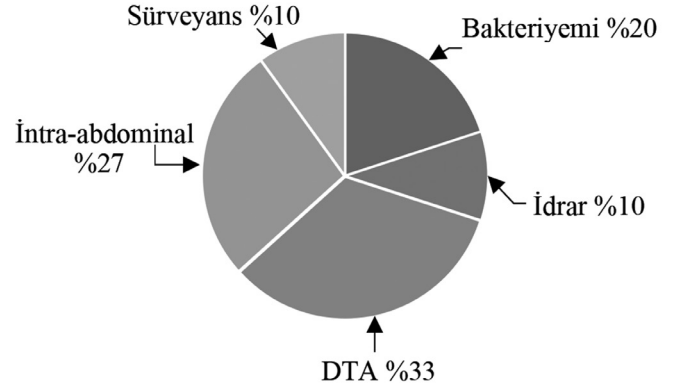
Hastaların hepsi mekanik ventilatörde takip edilen hastalardı. Mekanik ventilatörde kalış süresi 7 günden daha uzun olan 11 hastaya (%37) bronkoskopi eşliğinde perkütan trakeotomi açılmış olduğu tespit edildi. Septik şok tanısı alan 21 hasta (%70) noradrenalin ve dobutamin infüzyonu almış olduğu görüldü. Akut böbrek hasarı tanısı alan 8 hastaya

Tablo 1. Demografik özellikler ve sistemik hastalıklar [n (%) veya ortalama \pm standart sapma]	
Kadın	21 (%70)
Yaş (yıl)	$59,4 \pm 20,7$
DM	5 (%17)
HT	10 (%33)
KAH	8 (%27)
KOAH	4 (%13)
Geçirilmiş SVO	1 (%3)
Malignite	10 (%33)
Transplantasyon varlığı	1 (%3)
DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay	

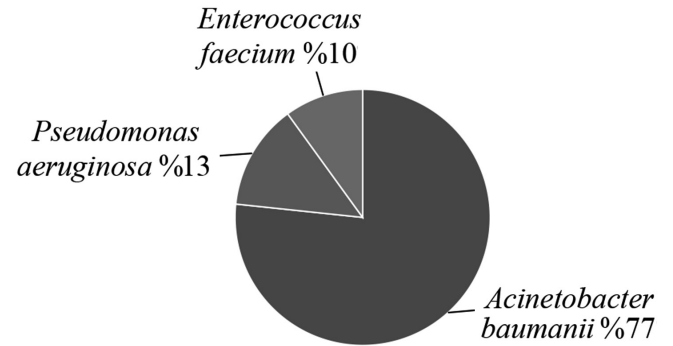
Tablo 2. Yoğun bakımdaki APACHE II ve SOFA skorları (ortalama \pm standart sapma)	
APACHE II	$18,5 \pm 5,3$
SOFA 1	$7,7 \pm 2,9$
SOFA 2	$7,8 \pm 3,5$
SOFA 3	$7,8 \pm 3,7$

(%27) renal replasman tedavisi uygulanmış idi (Tablo 3). Bu hastaların %50’sinde sürekli renal replasman tedavisinin uygulandığı görüldü. Ayrıca hastaların hepsine santral ven kateterizasyonu (%100), idrar sondası ve %93’üne arter kateterizasyonu uygulanmış olduğu saptandı.

Ortalama yoğun bakım yatış süresi $27,0 \pm 27,4$ gün iken ortalama hastane yatış süresi $49,0 \pm 34,3$ gün idi. Hastane içi mortalite hızının %57 (n=17) olduğu görüldü (Tablo 3).



Şekil 1. Enfeksiyon odaklarının dağılımı (%)
DTA: Derin trakeal aspirat



Şekil 2. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı (%)

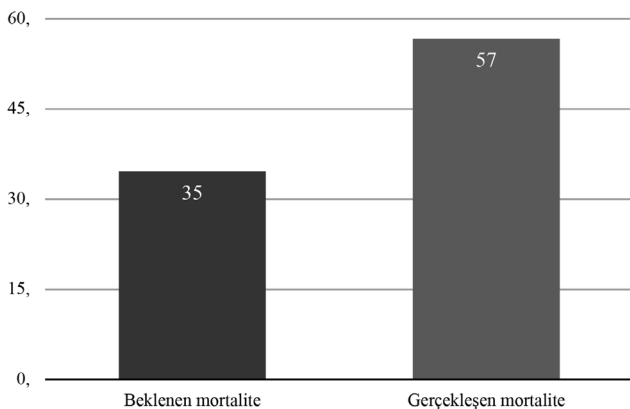
Tablo 3. Yoğun bakımda gelişen organ yetmezlikleri, yatış süreleri ve gerçekleşen mortalite [n (%) veya ortalama \pm standart sapma]	
Septik şok	21 (%70)
Mekanik ventilasyon	30 (%100)
Trakeotomi	11 (%37)
Renal replasman tedavisi	8 (%27)
Sürekli renal replasman tedavisi	4 (%13)
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	$27 \pm 27,4$
Hospitalizasyon süresi (gün)	$49 \pm 34,3$
Mortalite	17 (%57)

Hastaların yoğun bakıma kabulünde hesaplanan APACHE II skorlarına göre beklenen mortalite hızı %35 iken, gerçekleşen hastane içi mortalitenin %57 olduğu gözlemlendi (Şekil 3).

Tartışma

Dirençli enfeksiyonlar; hastane ve yoğun bakım yatış süresini uzatması, hastane maliyetlerini artırması ve en önemlisi sağkalım oranlarını düşürmesi nedeniyle günümüzde yoğun bakım ünitelerinin en önemli sorunlarından biri haline gelmiştir. Cerrahi yoğun bakım ünitemizde XDR suşlar ile enfekte olan hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenmesi sonucunda, APACHE II sonuçları ile hesaplanan tahmini mortalite oranı (%35) ile gerçekleşen hastane içi mortalite oranlarının (%57) farklı olduğu tespit edildi. Dirençli enfeksiyonların mortalite oranlarını artırdığına dair literatürde pek çok yayın bulunmaktadır. Dirençli enfeksiyonların içinde daha yeni tanımlanmış olan XDR enfeksiyonların, MDR enfeksiyonlara göre daha mortal seyrettiği ile ilgili ise kısıtlı sayıda kaynak bulunmaktadır. Biz de yoğun bakım için oldukça önemli olan ve literatürde son yıllarda yer bulmaya başlamış olan XDR enfeksiyonların cerrahi yoğun bakım hastaları üzerine sonuçlarını araştırmaya hedefledik.

Yoğun bakım ünitemize kabul edilen tüm hastalarda hasta kabulünde APACHE II skoru hesaplanmaktadır. APACHE II; yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde hesaplanan, akut fizyoloji skoru (12 değişkenin en kötü değerleri dahil edilir), yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşan bir skorlama sistemidir. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanarak, hastanın operasyon geçirip geçirmediğine göre hastane mortalitesi belirlenir. APACHE



Şekil 3. Beklenen ve gerçekleşen mortalite oranları (%)

II skoru arttıkça tahmini mortalite oranı da artmaktadır (17,18). Çalışmamızda cerrahi yoğun bakım ünitesine kabulde hesaplanan ortalama APACHE II skoru $18,5 \pm 5,3$ ve ortalama beklenen mortalite hızı $35 \pm 17,1$ olarak hesaplandı. Çalışmamızda beklenen mortaliteye (%35) göre gerçekleşen hastane içi mortalite hızının (%57) daha yüksek olmasının XDR enfeksiyonlarının diğer hastane kaynaklı enfeksiyonlara göre daha mortal olmasına bağlıyoruz. Alexopoulou ve ark. (19) spontan bakteriyel peritonitli veya spontan bakteriyemisi olan 130 dekompanse siroz hastasında yaptıkları prospektif çalışmada 30 günlük sağkalımın XDR bakteriler ile enfekte grupta, MDR ve ilaca dirençli olmayan 'non-drug resistant (non-DR)' gruptaki hastalara göre daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada XDR bakteriler ile enfekte hastaların mortalite oranı %69,2 iken MDR ve non-DR grubun mortalite oranı %34,2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki XDR bakteriler ile enfekte grubun mortalite oranının bizim çalışmamızdakine göre daha yüksek bulunmuş olmasının sebebi hasta popülasyonlarının farklı oluşuna bağlanabilir. Çalışmamız süresince yoğun bakım ünitemize kabul edilen 341 hastanın hepsi ilk 24 saat içinde cerrahi geçirmiş hastalar idi. XDR bakteri izole edilen 30 hastanın 9'u genel cerrahi tarafından ve 7'si kadın hastalıkları ve doğum ekibi tarafından laparotomi yapılmış hastalar idi. Hastaların 27'si (%90) sepsis tanısı almış idi. Bu hastaların 8'inde (%26) intra-abdominal sepsis geliştiği tespit edildi. Geri kalan 14 hasta nöroşürüji (n=6), ortopedi (n=5), kardiyovasküler cerrahi (n=2), üroloji (n=1) tarafından ameliyat edilmiş olan hastalar idi. Hastaların 10'unun (%33) malignitesi vardı. Bir hasta (%3) solid organ transplant alıcısı idi.

Çalışmamızda gerçekleşen hastane içi mortalite hızının beklenen mortaliteye göre daha yüksek bulunmuş olmasının bir diğer nedeni hastaların 21'inde (%70) septik şok gelişmiş olmasıdır. Sepsis, kardiyak nedenler dışında yoğun bakımda hasta ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Yapılan çalışmalar %27 olan sepsise bağlı mortalitenin, septik şoklu hastalarda %50'lere kadar yükseldiğini göstermiştir (20).

Çalışmamızda izole edilen XDR suşlarının %77'si (n=23) *Acinetobacter baumannii* idi. *Acinetobacter baumannii* ile gelişen ventilatör ilişkili pnömonide (VIP) mortalitenin yüksek olduğuna dair literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır (21). Çalışmamızdaki hastaların hepsinin mekanik ventilatörde takip edilmiş olması VIP gelişimi açısından bir risk faktörüdür. *Acinetobacter baumannii* üreyen 23 hastanın 7'sinde (%30) VIP geliştiği görülmüştür. Bunun çalışmamızdaki gerçekleşen

mortalite ile beklenen mortalite arasındaki farkın bir diğer nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde VIP'nin mekanik ventilatördeki hastaların %9-27'sinde görüldüğü bildirilmiştir (22,23). Bizim çalışmamızda bu oran %23 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Diğer yandan yayınlarda %9-13 olarak bildirilen VIP mortalite riskinin hasta grubumuzda %22 olduğu dikkati çekmiştir (24,25).

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 8'ine (%27) akut böbrek hasarı gelişmesi nedeniyle renal replasman tedavisi uygulandığı tespit edildi. Akut böbrek hasarı, yoğun bakım ünitelerinde özellikle sepsisli hastalarda sık görülmektedir. Akut böbrek hasarının mortalite ve morbiditeyi arttırdığı ile ilgili literatürde pek çok yayın bulunmaktadır (26,27). Renal replasman tedavisi gerektiren ciddi akut böbrek hasarının mortalite oranının %50-70'lerde olduğu bildirilmiştir (28-30). Bizim çalışmamızda da renal replasman tedavisi gerektiren ciddi akut böbrek hasarının mortalite oranı %50 bulunmuştur ve literatür ile uyumludur.

Hastalarımızın hepsi ilk 24 saat içinde cerrahi geçirmiş olan hastalardır. Cerrahinin getirdiği enfeksiyon riskinin yanı sıra hepsine santral ven kateterizasyonu (%100) ve %93'ünde arter kateterizasyonu uygulanmıştır (n=28). Hastalarımızın hepsi saatlik idrar çıkışının takip edilebilmesi için idrar sondası ile takip edilmiştir. Tüm bu invazif girişimler enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olması ve verilerin hasta dosyalarındaki kayıtlara dayanmasıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların XDR suşlar ile enfekte olmasıdır. MDR ve non-DR bakteriler ile enfekte hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dolayısıyla diğer gruplar ile karşılaştırma olanağımız

olmamıştır. Diğer önemli kısıtlılığımız ise çalışmamızın 1 yıllık veriler ile yapılması nedeniyle hasta sayımızın az oluşudur (n=30).

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda cerrahi yoğun bakım hastalarında XDR bakteriyel enfeksiyonların sık görüldüğü (%9), gerçekleşen hastane içi mortalitenin yoğun bakım kabulünde APACHE II skoruna göre hesaplanan beklenen mortalite oranlarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%57 vs. %35). Bunun sebebinin cerrahi hastalarında XDR suşlarına bağlı gelişen sepsis olduğu düşünülmüştür. Ancak daha kesin veriler için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onay alınmıştır (proje no: KA17/224).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.Ş., A.Ö., Konsept: A.P., P.Z., H.A., Dizayn: A.P., P.Z., H.A., Veri Toplama veya İşleme: O.Ö., F.K., Analiz veya Yorumlama: A.Ö., Literatür Arama: H.Ş., Yazan: H.Ş.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-74.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-87.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
- Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG, Hallas J, Pedersen C, Lassen AT. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients-a population-based survey. *Crit Care Med* 2015;43:13-21.
- Mellhammar L, Wullt S, Lindberg A, Lanbeck P, Christensson B, Linder A. Sepsis Incidence: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw207.
- Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167-74.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grund S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-18.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:77-84.
- Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 2005;33:1708-16.
- Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, Cabeda EV, Ceretta DF, Luckemeyer GD, et al. Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20:128-34.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
- Paramythiotou E, Routsis C. Association between infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria and mortality in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 2016;5:111-20.
- Sunenshine RH, Wright MQ, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* Infection Mortality Rate and Length of Hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007;13:97-103.
- Cornejo-Juarez P, Vilar-Compte D, Perez-Jimenez C, Namendys-Silva SA, Sandavol-Hernandez S, Volkow-Fernandez P. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *Int J Infect Dis* 2015;31:31-4.
- Pillai J, Yazicioglu C, Moeng S, Rangaka T, Monareng T, Jayakrishnan R, et al. Prevalence and patterns of infection in critically ill trauma patients admitted to the trauma ICU, South Africa. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:736-42.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- Karabiyik L. Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9:129-43.
- Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Siranidi K, Pouriki S, Tsirig A, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. *World J Gastroenterol* 2016;22:4049-56.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
- Chaari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoub F, Chatara K, Turki O, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *Int J Infect Dis* 2013;17:1225-8.
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
- Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJ. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011;39:2736-42.
- Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665-71.
- Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006;70:1120-6.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:73.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-8.
- Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: A population-based study. *Crit Care* 2005;9:700-9.



© Ayşe Gösün Halitoğlu,
© Mukaddes Saba Saygılı,
© Ahmet Kaya,
© Mehmet Tercan

Erken Apne Testi Yapmanın Organ Bağışı Üzerine Etkisi Var mı?

Does Early Apnea Test Have an Effect on the Organ Donation?

Geliş Tarihi/Received : 05.01.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 17.03.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

Ayşe Gösün Halitoğlu, Mukaddes Saba Saygılı,
Ahmet Kaya, Mehmet Tercan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Kliniği, şanlıurfa, Türkiye

Ayşe Gösün Halitoğlu (✉),
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Kliniği, şanlıurfa, Türkiye

E-posta : dr.aysehalitoglu@gmail.com

Tel. : +90 506 407 28 76

ORCID ID : orcid.org/0000-0003-1386-6084

ÖZ Amaç: Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2006-2017 yılları arasında beyin ölümu (BÖ) tanısı konulan hastalarda apne testi zamanının organ bağışı üzerine etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2006-2017 yıllarında BÖ tanısı almış 105 hasta retrospektif olarak incelendi. Suriye uyruklu 13 olgu çalışma dışı bırakıldı. Olguların demografik özellikleri, klinik tanıları, yoğun bakım yatış ile apne testi arası geçen süre, apne testi ile kardiyolojik arrest arası geçen süre, apne testi ile BÖ konsey karar saati arası geçen süre, ilk geliş Glasgow koma skorları, APACHE II skorları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen 92 olgunun 33'ü (%35,9) kadın, 59'u (%64,1) erkek cinsiyet olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakıma ilk yatış tanıları %52,2 (n=48) ile en sık travma iken diğerleri sırasıyla inme %35,9 (n=33), kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası anoksik hasar %6,5 (n=6) ve asfiksi %5,4 (n=5) olarak bulunmuştur. BÖ tanısı almış olguların %12'sinin (n=11) ailesi organ bağışını kabul etmiştir. Organ bağışını kabul eden olgularda yoğun bakım ilk yatıştan apne testi pozitif çıkana kadar geçen süre ortanca 57 saat iken bu süre organ bağışını reddedenlerde ortanca 86,8 saattir (p>0,05).

Sonuç: Hastanemizde BÖ tanısı konulan hasta sayısı yıllar içinde artarken organ bağışı oranı ülkenin batısına göre yetersizdir.

Anahtar Kelimeler: Beyin ölümu, apne testi zamanı, organ bağışı

ABSTRACT Objective: This study aims to determine the extent to which the timing of apnea test has influence on the organ donation of those patients diagnosed with the brain death (BD) at University of Health Sciences, şanlıurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital between the years of 2006-2017.

Materials and Methods: One hundred and five patients diagnosed with BD between the years of 2006-2017 were analyzed retrospectively. Since the sample is limited to the national population, 13 Syrian cases are excluded from the study. The demographic characteristics of the cases, their clinical diagnoses, elapsed time between intensive care hospitalization and apnea test, duration between apnea test and cardio-circulatory arrest, elapsed time between apnea test and BD council decision time, Glasgow coma scores at first visit, APACHE II scores were recorded.

Results: Of the ninety two cases evaluated in the study, 33 (35.9%) were female and 59 (64.1%) were male. While the most frequent diagnosis during the admission to the intensive care unit was trauma with 52.2% (n=48), the rest was found as stroke with 35.9% (n=33), anoxic brain injury after cardiopulmonary resuscitation with 6.5% (n=6), and asphyxia with 5.4% (n=5) respectively. Among the patients who have been diagnosed with BD, 12% of the family accepted organ donation. In the cases who accept organ donation; the median time from the first hospitalization in the intensive care unit to the time that the apnea test was positive is 57 hours whereas the median time is 86.8 hours when the organ donation is rejected (p>0.05).

Conclusion: Whereas the number of patients diagnosed with BD in our hospital increases over the years, the organ donation rate is insufficient compared to the western part of the country.

Keywords: Brain death, apnea test timing, organ donation

Giriş

Beyin ölümü (BÖ); tüm beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının geri dönüşsüz bir şekilde kaybolduğu, mutlak ölümle sonuçlanan klinik bir tanıdır.

Yoğun bakımlardaki teknolojik gelişmeler sayesinde vücudu yaşayan fakat beyin fonksiyonları olmayan hasta kavramı ilk kez 1959 yılında Fransız nörolog Mollaret tarafından tanımlanmıştır (1). 1967'de ilk kez kadavradan kalp nakli yapıldıktan sonra BÖ ile ilgili tartışmalar başlamıştır (1).

Ülkemizde 03.06.1979'da kadavradan organ nakli ile ilgili ilk yasal düzenleme (2) yapıldıktan dokuz ay sonra 03.03.1980 tarihinde Diyanet İşleri Başkanlığı, yayınladıkları kurul kararı ile organ bağışına izin vermiştir (3). Organ yetmezliği tanısı olan hastalarda, teknolojik gelişmelerle organ naklinde başarının zamanla artmasıyla, bu yeni tedavi yöntemine olan ilgi artmıştır fakat talep karşılanamamaktadır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ), Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde ilk organ nakli koordinasyon birimi Eylül 2007 tarihinde kurulmuştur. Yoğun bakımlarda ilgili branş hekimleri ile yoğun bakım sorumlu hekimleri tarafından BÖ açısından ilk muayenesi yapıp beyin sapı testleri uygulandıktan, spontan solunum olmadığı tespit edildikten sonra organ nakli koordinasyon sorumlusuna haber verilmekte sonra hastaya apne testi yapılmakta, sonuç pozitif çıkarsa ilgili branşlar konsültasyona çağrılmaktadır. BÖ kararı 18 Ocak 2014 tarihinden itibaren biri nörolog veya beyin cerrahı biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından verilir (4). BÖ tespit tutanağı ilgili hekimlerce imzalandıktan sonra hasta yakınları hastanın primer doktoru tarafından BÖ ve bu kliniğin geri dönüşsüz olduğu hakkında bilgilendirilir. Organ nakli koordinasyon merkezinde görevli, daha önceden Sağlık Bakanlığı'nın düzenlediği eğitimlere katılmış, biri hekim biri hemşire iki kişi hastanın birinci derece akrabalarından organ bağışını için izin isterler. Bu görüşmeye hastanın primer doktoru katılmaz. Hastanın ailesi organ bağışını kabul ederse, organ nakli koordinasyon sorumlusu ilgili organ nakli bölge koordinasyon merkezine haber verir ve merkezin ayarladığı ekip organları almak üzere hastanemize gelir. Alınan organlar vakit kaybedilmeden hava yolu ile nakledilecekleri merkezlere götürülürler.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 2006-2017 tarihleri arasında SBÜ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye, Cerrahi, Nöroloji ve Genel Yoğun Bakım Kliniği'nde BÖ tanısı almış 105 olgunun arşiv kayıtları incelenmiştir. Suriye uyruklu 13 olgu, Suriyelilerden organ bağışını kabul edilmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol numarası: 2017.12.11). Hastanemiz Şanlıurfa'nın merkez travma hastanesi olarak tüm Şanlıurfa'ya hizmet vermektedir.

Olguların BÖ tanısı, gerçekleştikleri tarihte geçerli olan yönetmeliğe (iki hekim veya dört hekim imzası ile) uygun olarak konmuştur; hepsine beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş, apne testi yapılmış, destekleyici test olarak 5 olguya beyin BT anjiyografi çekilmiştir. Olguların demografik özellikleri, geliş yerleri, yoğun bakım yatışındaki klinik tanıları, uyrukları, yoğun bakım yatışı ile apne testi arası geçen süre, apne testi ile kardiyosirkulatuvar arrest arası geçen süre, apne testi ile BÖ konsey karar saati arası geçen süre, hastaların sedasyon alıp almadıkları, donör olup olmadıkları, ilk geliş Glasgow koma skorları (GKS), APACHE II skorları kaydedilmiştir.

Hastaların tanıları dört grupta incelenmiştir:

- 1) Travma; subaraknoid kanama, epidural kanama, subdural kanama, ventrikül içine kanama ve parenkim içine kanamayı kapsar.
- 2) İnme; spontan subaraknoid kanama, hemorajik inme ve iskemik inmeyi kapsar.
- 3) Asfiksi; suda boğulma ve ası.
- 4) Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) sonrası anoksik hasarı kapsar.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Windows 23.0 versiyonu ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

2006-2017 tarihleri arasında hastanemizde BÖ tanısı alan toplam 92 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Eylül

2007'de ilk organ nakli koordinasyon merkezi kurulduktan sonra BÖ tespit edilen olgu sayısı artmakla beraber donör sayısında anlamlı bir artış olmamıştır (Tablo 1).

İncelenen 92 olgunun %35,9'u (n=33) kadın cinsiyet, %64,1'i (n=59) erkek cinsiyet olarak tespit edilmiştir.

Tüm olguların yaş ortalamaları 36,6±21,2 iken erkeklerin yaş ortalaması 33,2±20,1, kadınların yaş ortalaması 42,5±22,1'dir.

On sekiz yaş altı 18 çocuk olgu varken, 18 yaş üstü 74 yetişkin olgu vardır. Çocukların %88,9'unda (n=16) travma sonrası BÖ gerçekleşmiştir.

Tüm olguların %56,5'i (n=52) acil servisten, %26,1'i (n=24) dış merkezden, %13'ü (n=12) ameliyathaneden, %4,3'ü (n=4) servisten yoğun bakıma kabul edilmiştir.

Olguların yoğun bakım ilk yatış tanıları %52,2 (n=48) ile en sık travma iken; diğerleri sırasıyla inme %35,9 (n=33), CPR sonrası anoksik hasar %6,5 (n=6) ve asfiksi %5,4 (n=5) olarak bulunmuştur (Şekil 1). Erkeklerin %57,6'sında (n=34) travma sonrası BÖ gelişirken kadınların %42,4'ünde (n=14) travma sonrası BÖ gelişmiştir. En sık travma sebebi trafik kazası (%68,7) iken bunu düşme ve ateşli silah yaralanması izlemiştir.

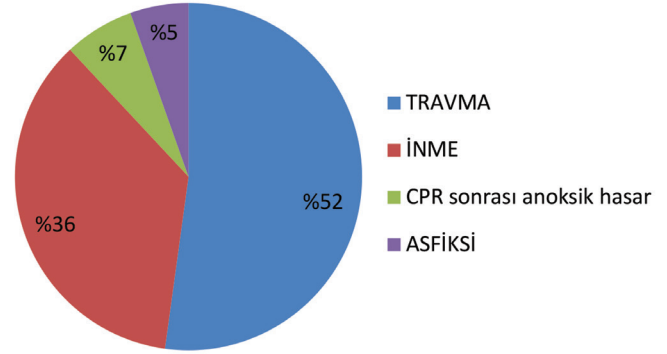
Olguların %71,7'si (n=66) GKS 3 ile, %10,9'u (n=10) GKS 4 ile yoğun bakıma gelmiştir. APACHE II skoru ortalama 30±6, beklenen ölüm oranı ortalama %69±17'dir.

BÖ tanısı almış olguların %12'si (n=11) organ bağışında bulunmuştur; en genç donör 4 yaşında, en yaşlı donör 96 yaşındadır. Kadınların %15,2'si (n=5), erkeklerin %10,2'si (n=6) organ bağışında bulunmuştur (p>0,05).

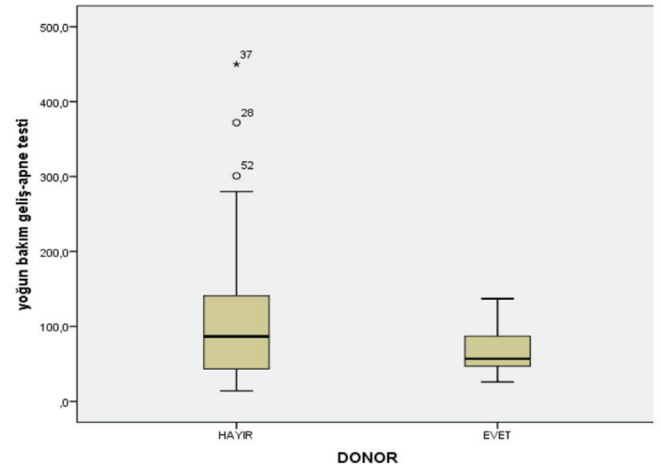
Tüm olguların ilk yoğun bakım yatışlarından apne testi pozitif çıkana kadar geçen süre ortanca 84 saattir. Organ bağışı kabul edilen olgularda bu süre ortanca 57 saat iken organ bağışı reddedilen olgularda bu süre ortanca 86,8 saattir (Tablo 2) (Şekil 2).

Olguları apne testi saatine (ATS) göre iki gruba ayırdık; 1. grup: ATS <84 saat, 2. grup: ATS ≥84 saattir. Apne testi erken yapılan 1. grupta 45 olgudan sekizinin ailesi organ bağışını kabul ederken, apne testi geç yapılan 2. grupta 44

Tanılar



Şekil 1. Tanılara göre dağılım
CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon



Şekil 2. Olguların yoğun bakım yatışından apne testi pozitif çıkana kadar geçen süreleri (saat)

Tablo 1. Yıllara göre beyin ölümü tanısı alan olgu sayısı ve donör sayısı

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
BÖ sayısı	1	1	8	8	2	1	6	8	25	10	11	11
Donör sayısı	1	1	0	1	0	1	1	0	2	1	0	3

BÖ: Beyin ölümü

Tablo 2. Olguların yoğun bakım yatışından apne testi pozitif çıkana kadar geçen süreleri (saat)

	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Tüm olgular	84	14	450	103,7	±82,5
Donörler	57	26	137	69,3	±35,6
Organ bağışını reddedenler	86,8	14	450	108	±85,9

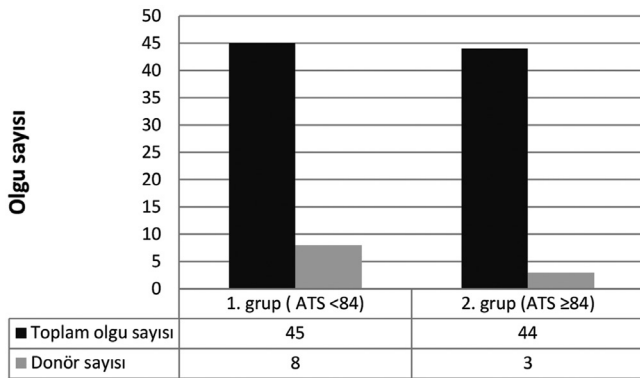
olgudan sadece üçünün ailesi organ bağışını kabul etmiştir (Şekil 3). Erken apne testi ile BÖ tanısı konulan olgularda sayısal olarak fark olmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Üç olgunun apne testinin yoğun bakıma yatışının kaçınıcı saatinde yapıldığına dair verilere ulaşamadık.

Apne testi pozitif çıktıktan sonra BÖ tespit formu imzalanana kadar geçen süre ortanca 2 saattir (0,5-44,5). Organ bağışını kabul eden olgularda, BÖ tespit formu imzalandıktan hasta ameliyathaneye alınana kadar geçen süre ortanca 13 saattir.

Organ bağışını reddedenlerde yoğun bakımda yatış süresi ortanca 187 saat (7 gün 19 saat), en kısa 29,5 saat, en uzun 678 saat (28 gün 6 saat), ortalama $214,6\pm 132,6$ saat olarak tespit edilmiştir. Organ bağışını reddeden olgularda apne testi pozitif çıktıktan sonra yoğun bakımda yatış süresi ortanca 76 saat, minimum 3,5 saat, maksimum 477 saattir (19 gün 21 saat), ortalama 106 ± 103 saattir (Tablo 3).

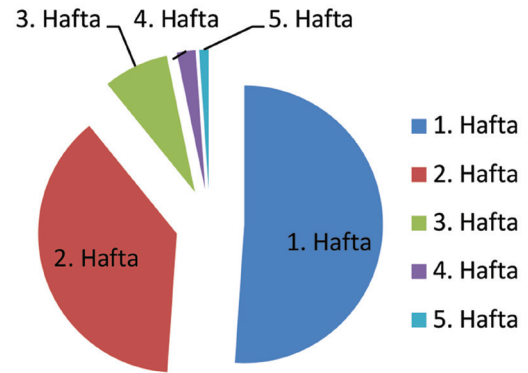
Tüm olgular yoğun bakımda kalış sürelerine göre değerlendirildiklerinde; %51,1'i (n=47) ilk bir hafta içinde, %38'i (n=35) ikinci hafta, %7,6'sı (n=7) üçüncü hafta, %2,2'si (n=2) dördüncü hafta içinde kardiyolojik arrest gerçekleşmiştir. Tek bir olgu 4 haftadan uzun (4 hafta 6 saat) süre takip edilmiştir (Şekil 4). Olguların %90,1'ine CPR yapılmıştır.

Olguların %12,8'i (n=10) sedasyon infüzyon almıştır; bunların tamamı travma sonrası yoğun bakıma yatırılmıştır.



Şekil 3. Apne testi saatine göre donör sayısı

ATS: Apne testi saati, ATS <84: Apne testi 84 saatten kısa sürede yapılanlar, ATS ≥84: Apne testi 84 saat ve daha geç sürede yapılanlar



Şekil 4. Olguların yoğun bakımda kalış sürelerine göre dağılımı

Sedasyon infüzyonu alan olgularda apne testi yapma zamanı anlamlı olarak gecikmiştir ($p<0,05$).

Tartışma

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın resmi verilerine göre 25 binden fazla hasta organ nakli için sıra beklemektedir (5). Bu hastaların çoğunluğunu böbrek yetmezliği (%86,8) ve karaciğer yetmezliği (%8,4) oluşturmaktadır (5).

Yoğun bakım sorumlu hekimlerinin üzerine düşen görev; potansiyel donörleri en kısa sürede tespit etmek, vakit kaybetmeden ilgili branşlar ile iletişime geçip hastanenin organ nakli koordinasyon merkezine haber vermektir.

2016 verilerine göre dünya genelinde en yüksek kadavradan donör oranı milyon nüfusta 'per million population (PMP)' 43,4 ile İspanya iken Türkiye'de bu oran 7,86'dır (6). Kadavradan organ bağışı oranı en yüksek illerimiz İstanbul, Ankara ve İzmir'dir (5). Güneydoğu ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde PMP oranı ülke geneline göre oldukça düşüktür. Son 6 yılın verilerine göre Şanlıurfa 1,86 ile, Gaziantep'ten sonra bölgedeki en yüksek PMP oranına sahip ilimizdir (5).

Çalışmamızda hastaların yoğun bakıma ilk yatıştan apne testi pozitif çıkana kadar geçen süreleri kaydettik. Ailesi organ bağışı kabul edenlerde bu süre ortanca 57 saat, reddedenlerde ortanca 86,8 saat olarak tespit edilmiştir; sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kırıklı ve ark.'nın (7) İzmir'de 48 olgu üzerinde yapmış oldukları bir

Tablo 3. Organ bağışı reddedilen olgularda yoğun bakım yatış süreleri (saat)

	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Toplam yoğun bakımda yatış süresi	187	29,5	678	214,6	$\pm 132,6$
Apne testi sonrası yoğun bakımda yatış süresi	76	3,5	477	106	± 103

çalışmada BÖ kesin tanı süresi ailesi organ bağışını kabul eden olgularda anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Lustbader ve ark.'nın (8) Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1229 yetişkin ve 82 pediatrik olgu ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada BÖ deklarasyonu geciktikçe ailelerin organ bağışı oranının %57'den %45'e düştüğü tespit edilmiştir. Yoğun bakımda yatış süresi uzadıkça organ bağışında düşme olmasının sebebi halk arasında yaygın olarak inanılan, dizilerde filmlerde işlenen "ilk 24 saati atlarsa iyileşir" inancı olabilir.

Resnick ve ark. (9), ABD'de ailesi organ bağışını kabul etmiş 297 olguda yaptıkları bir çalışmada, BÖ deklarasyon süresi kısaltıkça kavadradan alınan organ sayısının anlamlı olarak arttığını tespit etmiştir. BÖ tanısını geciktirmenin organ bağışı oranına etkisi bir yana alınacak organ sayısını azaltmaktadır. Sonuç olarak BÖ şüphesi olan hastalarda en kısa sürede apne testini yapmak gerekmektedir. BÖ tanısı almış hastaların %82,6'sı GKS 3-4 ile yoğun bakıma gelmiştir. Derin koma kliniği ile yoğun bakıma gelen hastalara endikasyonsuz sedasyon başlayarak BÖ tanısını geciktirmekten kaçınılmalıdır.

20 Ağustos 1993 tarihli Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nde "Hasta yakınına BÖ deklare edildikten sonra organ bağış izni alınamadığında, hastaya uygulanan tıbbi destekler kesilir" şeklinde kesin bir ifade bulunmakta iken (10) 1 Haziran 2000 tarihli Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nde bu karar hasta yakınlarına bırakılmıştır (11). Halen yürürlükte olan 1 Şubat 2012 tarihli yönetmelikte, organ bağışını reddeden olgularda tıbbi destek tedavisinin kimin kararı ile sonlandırılacağı belirtilmemiştir. Hastanemizde BÖ tanısı ile takip edilen olgular kardiyo-sirkulatuvar arrest gelişene kadar desteklenmiştir; %90,1'ine CPR yapılmıştır. Hekimlerin bu kararında hasta yakınlarının tutumu ve yoğun bakımdaki çalışma arkadaşlarının yaklaşımı etkili olmakla beraber halen yürürlükte olan mevcut yasada tıbbi tedaviyi sonlandırma yetkisinin kimde olduğunun belirtilmemesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Olgularda BÖ kliniği geliştikten sonra 20 günü bulan yoğun bakım yatışları tespit edilmiştir. Üçüncü basamak yoğun bakım yatak sayısının kısıtlı olduğu,

bu yatağa ihtiyacı olan acil hastaların il dışına sevk edilmek zorunda kalabildikleri ve yoğun bakım destek tedavisinin pahalı olduğu göz önüne alındığında doktorlara yetkileri yasa ile net bir şekilde verilmelidir (12).

Sonuç

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Diyanet İşleri Başkanlığı'nın desteğiyle 1997'de Türkiye'nin PMP oranı 0,7 iken son on yılda 3,0'dan 7,86'ya yükselmiştir (6). Ailelerin kavadradan organ bağışı oranları artmakla beraber gelişmiş ülkelerin oldukça gerisindedir (6). BÖ tespit edilen hastalarda, ailelerin organ bağışlama oranlarında ülkemizin doğusu ve batısı arasında ciddi fark vardır (5-7). Hastanemiz BÖ tespitinde özellikle bölgemizde üst sıralarda olmasına rağmen organ bağışı oranı istenilen düzeyde değildir (5). Hastanemizde BÖ tespitinde yeterli çaba harcanmasına ve ailelerden organ nakli için dönüşlerin hızlı olmasına rağmen istenilen donör sayısına ulaşılamamıştır. Bunun nedeni olarak da bölgemizdeki medya, yerel dini kanaat önderleri ve feodal aile yapısı gibi dinamiklerin yetersizliklerinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Halk sağlığı biriminin bu konu üzerinde daha kapsamlı çalışmalar yapması gerektiğine inanmaktayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol numarası: 2017.12.11).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.G.H., M.S.S., A.K., M.T., Dizayn: A.G.H., M.S.S., A.K., M.T., Veri Toplama veya İşleme: A.G.H., M.S.S., A.K., M.T., Analiz veya Yorumlama: A.G.H., M.S.S., A.K., M.T., Literatür Arama: A.G.H., M.S.S., Yazan: A.G.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Mori K, Shingu K. Brain Death. In: Miller's Anesthesia. 6th. In: Miller RD, Aydın D, editors. İzmir; 2010. p. 2955-91.
- Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun. Available from: www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.2238.doc,
- Diyanet İşleri Başkanlığı, Din İşleri Yüksek Kurulu Başkanlığı. Available from: <https://kurul.diyanet.gov.tr/Karar-Mutalaa-Cevap/9669/organ-nakli>.
- SAĞLIK BAKANLIĞI VE BAĞLI KURULUŞLARININ TEŞKİLAT VE GÖREVLERİ HAKKINDA KANUN HÜKMÜNDE KARARNAME İLE BAZI KANUNLARDA DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR KANUN. Resmi Gazete Tarih: 18.01.2014, Resmi Gazete Sayı: 28886 Available from : <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/01/20140118.pdf>
- Organ, Doku Nakli ve Dializ Hizmetleri Daire Başkanlığı Resmi Sayfası. Available from: <https://organ.saglik.gov.tr/OTR/70Istatistik/OrganBagisIstatistikKamusal.aspx>
- INTERNATIONAL REGISTRY IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION <http://www.irodat.org/?p=database&c=ES#data>
- Kıraklı C, Uçar ZZ, Anıl AB, Özbek İ. The Effect of Shortening Confirmed Brain Death Diagnosis Time On Organ Donation Rates in the Intensive Care Unit. Turk J Int Care Med 2011;1: 8-11.
- Lustbader D, O'Hara D, Wijdicks EF, MacLean L, Tajik W, Ying A, et al. Second brain death examination may negatively affect organ donation. Neurology 2011;76:119-24.
- Resnick S, Seamon MJ, Holena D, Pascual J, Reilly PM, Martin ND. Early declaration of death by neurologic criteria results in greater organ donor potential. J Surg Res 2017;218:29-34.
- Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarih: 20.09.1993, Resmi Gazete Sayı: 21674 Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/21674.pdf>
- Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarih: 01.06.2000, Resmi Gazete Sayı: 24066 Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/24066.pdf>
- Tepehan S, Elmas İ. Cessation of medical support and the issue of authorization in patients diagnosed as brain death. Bakırköy Tıp Dergisi 2016;12:207-12.



Emil Gasimov,
Ahmet Kemalettin Koltka,
Nükhet Sivrikoz,
Ali Emre Çamcı

Majör Cerrahi Hastalarında Eritrosit Transfüzyonunun Santral Venöz Oksimetri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of the Effects of Erythrocyte Transfusion on Central Venous Oximetry in Major Surgery Patients

Geliş Tarihi/Received : 06.09.2017
Kabul Tarihi/Accepted : 17.03.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Emil Gasimov, Ahmet Kemalettin Koltka,
Nükhet Sivrikoz, Ali Emre Çamcı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Ahmet Kemalettin Koltka (✉),
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta : koltkak@yahoo.com

Tel. : +90 532 768 23 20

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-5126-1425

ÖZ Amaç: Kan transfüzyonu genellikle oksijen sunumunu (DO_2) artırmak için yapılmaktadır. Transfüzyon kararı aktüel DO_2 gereksinimine bakılmadan çoğu zaman hemoglobin değerlerine dayanılarak verilir. Santral ven oksijen satürasyonu ($ScvO_2$) DO_2 ve sunum (VO_2) arasındaki dengesizliği yansıtabileceği için bu çalışmada majör cerrahi olgularında eritrosit transfüzyonunun $ScvO_2$ düzeyine etkisinin incelenmesi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Santral ven kateteri takılan ve ameliyat sonrasında yoğun bakıma alınan Amerikan Anestezistler Derneği I-IV arası olan, majör cerrahi olgulardan klinisyenin kan transfüzyonu yapmaya karar verdiği olgular çalışmaya dahil edildi. Arter hemoglobin değerleri, oksijen satürasyonları, laktat ve baz açığı değerleri eritrosit transfüzyonu öncesinde (pre-T) ve transfüzyondan bir saat sonra (post-T) ölçüldü. Bu değişkenlerin analizi Wilcoxon testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Yüz bir hastada yapılan toplam 128 eritrosit transfüzyona ait veriler çalışmaya dahil edildi. Transfüzyon sonrasında $ScvO_2$ değerleri anlamlı düzeyde artarak $72,25\pm 6,8$ 'den transfüzyon sonrası $75,25\pm 7,06$ 'ya yükselmiştir ($p<0,0001$). Arter baz açığı değerlerinde anlamlı düzeltilmeler olurken laktat değerlerinde bir değişme olmamıştır.

Sonuç: Eldeki sonuçlara göre majör cerrahi geçiren hastalara yapılan eritrosit transfüzyonunun doku oksijenasyonunda anlamlı düzeltilmeler sağladığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kan transfüzyonu, santral venöz oksijen satürasyonu, majör cerrahi, perioperatif yönetim

ABSTRACT Objective: Blood transfusion is generally performed to improve oxygen delivery (DO_2). Transfusion decision is mostly based on hemoglobin levels, regardless of actual DO_2 requirement. As central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) may reflect the imbalance between DO_2 and consumption (VO_2), the aim of this study was to investigate the effect of red blood cell transfusion on $ScvO_2$ levels in major surgery patients.

Materials and Methods: The cases in which the clinician decided to perform blood transfusion among the major surgical cases between American Society of Anesthesiologists I and IV, which received central venous catheter insertion and admitted to intensive care unit after surgery, were included in the study. Arterial hemoglobin levels, oxygen saturations, lactate and base excess levels were measured before red blood cell transfusion (pre-T) and 1 hour after transfusion (post-T). Analysis of these variables was performed with using the Wilcoxon test or the Mann-Whitney U test, and $p<0.05$ was considered significant.

Results: Data's which belong to totally 128 red blood cell transfusion performed with 101 patients was included in the study. $ScvO_2$ values significantly increased from $72.25\pm 6.8\%$ to $75.25\pm 7.06\%$ after transfusion ($p<0.0001$). While significant improvements were observed in arterial base excess values there was no change in lactate values.

Conclusion: According to the results, it was observed that red blood cell transfusion performed in major surgery patients provided significant improvements in tissue oxygenation.

Keywords: Blood transfusion, central venous oxygen saturation, major surgery, perioperative management

Giriş

Majör cerrahide veya kritik hastanın takip süreci içinde önemli tedavi seçeneklerinden biri de kan ve kan ürünü kullanımınıdır. Bu uygulama çoğunlukla dokuya oksijen sunumunu (DO_2) ve dokunun oksijen kullanımını artırmak amacıyla yapılmaktadır (1). Yapılan eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonlarının sonucunda hemoglobin (Hb) düzeyi değişiklikleri ve bunun doku oksijen taşınmasına etkileri hesaplanabilmekte ama yapılan transfüzyonun doku oksijen kullanımını ne ölçüde artırdığı ve yararlı olup olmadığı klinisyenlerce çok sorgulanmamaktadır (2).

Bunun önemli bir sebebi DO_2 'nin klinik pratikte kolaylıkla izlenirken aynı kolaylığın dokunun oksijeni kullanabilme/tüketebilme yeteneğini araştırma konusunda çok gelişmemiş olmasıdır. Ancak son yıllarda santral ven oksijen satürasyonu ($ScvO_2$) değerlerinin mikst venöz oksijen satürasyonu (SvO_2) yerine başarıyla kullanılabilirliği ve kritik hastalarda birçok tedavinin $ScvO_2$ hedeflenerek düzenlenebileceği bilinmektedir (3,4). Bu bilgiye dayanarak kan transfüzyon tedavisi sonuçlarının santral venöz oksimetri üzerinden değerlendirilmesi hem yol göstericilik hem izlemede kolaylık anlamında önemli avantajlara sahip bir parametre olabilir. Bu nedenlerle bu çalışmada hipotez olarak $ScvO_2$ 'nin majör cerrahi olgularında perioperatif dönemde eritrosit transfüzyon tedavisinde karar verme sürecinde kullanılabilecek bir yöntem olup olmadığı araştırılmış ve uygulanan eritrosit transfüzyon tedavisinin doku oksijenlenmesine etkileri sorgulanmıştır. Bu amaçla ES uygulamalarının öncelikle santral venöz oksimetreye nasıl yansıdığı araştırılmış, ikincil çıktılar olarak da Hb miktarı, laktat düzeyi ve baz açığı (BE) ve genel hemodinamik parametrelerin transfüzyon cevabı ortaya konmuştur.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma hastanenin bazı cerrahi klinikleri (genel cerrahi, damar cerrahisi, ortopedi ve travmatoloji) ve ilgili yoğun bakım ünitelerinde prospektif gözlem çalışması olarak yürütüldü. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (dosya no: 2012/1412-1200) ve hastanın yazılı onamı alındıktan sonra, ameliyat esnasında ya da yoğun bakım takibi sırasında ES tedavisi uygulanan 18-70 yaş arası ve Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) risk grubu I-IV aralığında olan ve hem arter hem santral ven kanülasyonu mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Masif transfüzyon adayı ve hipovolemik şok

tablosu içinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma hastaları için transfüzyon kararı hastayı primer olarak takip eden anesteziist veya yoğun bakımcı tarafından verildi. Transfüzyon endikasyonları Hb miktarı üzerinden ve/veya bununla birlikte hemodinamik instabilite, miyokard iskemisi, laktik asidoz, oligüri gibi "yetersiz oksijenlenme bulgularına" dayanarak konuldu (5,6).

Hastayı takip eden primer hekimi tarafından transfüzyon kararı verilen hastalardan transfüzyon öncesi arter ve santral ven kan gazı incelemesi yapıldı. Gene yeterli transfüzyon yapıldığına, primer hekimi tarafından karar verilen hastalardan transfüzyonun sonlandırılmasından 1 saat sonra arter ve santral ven kan gazı örnekleri yinelenildi. Arter kan örneğinde BE ve laktat, santral ven kan örneklerinde ise oksijen satürasyonu (SO_2), düzeyi kaydedildi. Kan gazı örnekleri ABL 705 kan gazı analizörü (Radiometer, Kopenhag) ile sıcaklık düzeltmesi yapılmaksızın gerçekleştirildi. Bu kan gazı ölçümleri ile eş zamanlı olarak kalp atım hızı, ortalama arter basıncı (OAB) santral ven basıncı (SVB) ölçülerek kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için InStat 3.10 (GraphPad Software Inc.) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak %95 güven aralığında (GA) verildi. Karşılaştırmalar iki yönlü Wilcoxon testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma kapsamında, 101 hastanın kan transfüzyon verileri değerlendirildi. Hastaların yaş, ASA durumu, geçirdikleri cerrahi girişim ve yapılan transfüzyon sayısı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yüz bir hastada yapılan toplam eritrosit transfüzyon sayısı 128 olarak gerçekleşmiş olup, 78 hastada bir ünite, 19 hastada 2 ünite ve 4 hastada 3 ünite eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. BE değerleri transfüzyon öncesi $-3,33 \pm 3,54$ mmol/L (%95 GA -4; -2,6) olarak saptanmış olup transfüzyon sonunda bu değer $-2,3 \pm 3,56$ (%95 GA -3; -1,6) mmol/L olarak gerçekleşmiştir. BE değerleri göz önüne alındığında transfüzyonla beraber BE'de azalma doğrultusunda istatistiksel anlamlı değişiklikler gözlenmiştir ($p < 0,0001$).

Laktat düzeyi değerlendirmelerinde transfüzyon öncesi değer $1,85 \pm 0,76$ mmol/L, iken transfüzyon sonrası $1,75 \pm 0,78$ mmol/L olarak saptanmıştır. İstatistiksel analizde laktat değerlerinin transfüzyon sonrası herhangi bir anlamlı değişikliğe uğramadığı saptanmıştır (Tablo 2).

SO₂ değerleri arter örneklerinde transfüzyon öncesi ve sonrası fark göstermemiş (transfüzyon öncesi %97,73±1,64; transfüzyon sonrası %98,19±1,61) ScvO₂ değerleri ise transfüzyon öncesi %72,25±6,8 iken transfüzyon sonrası %75,25±7,06 olarak saptanmıştır. Bu değişim istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,0001). Transfüzyon sonrası ScvO₂'deki artış %3,15±5,32 düzeyinde (%95 GA %2,09 ila 4,2) gerçekleşmiştir. Transfüzyon öncesi ScvO₂ düzeyi %70 altında olan hastalar ayrı bir alt grupta toplandığında (n=27) bu gruptaki hastalarda transfüzyon öncesi ScvO₂ değeri %64,15±4,54 iken transfüzyon sonrası %70,89±8,46'ya yükselmiş ve %6,7±7,26 (%95 GA %3,8 ila 9,6) oranında artmıştır. Transfüzyon öncesi ScvO₂ >%70 olan hastalarda (n=74) bu değer transfüzyon öncesi ortalama %75,24±4,8 iken transfüzyon sonrası %77,07±5,68'e çıkmıştır (p<0,001). Bu grupta transfüzyona bağlı oluşan ScvO₂ farkı %1,8±3,6 (%95 GA %0,97 ila 2,6) olarak saptanmıştır. Transfüzyon öncesi düşük santral ven satürasyonu olan hastalar transfüzyon öncesi normal santral ven satürasyonu hastalara göre anlamlı olarak daha belirgin bir satürasyon yükselmesi göstermişlerdir (p=0,0003). Tüm hastalar ve bu alt gruplar için oluşan transfüzyona bağlı ScvO₂ değişiklikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışma hastalarının demografik, ameliyat ve transfüzyon uygulama verileri

		Hasta sayısı
Yaş (yıl)	54,16±13,96	-
ASA kategorisi	I	26
	II	56
	III	15
	IV	3
Eritrosit transfüzyon sayısı (ünite)	1	78
	2	19
	3	4
Cerrahi girişim	Abdominal	43
	Ortopedik	35
	Periferik damar	23
ASA: Amerikan Anestezistler Derneği		

Tablo 2. Transfüzyona bağlı arter baz açığı ve laktat değişimleri

	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası	p
Baz açığı (mmol/L)	-3,33±3,54	-2,3±3,56	<0,0001
Laktat (mmol/L)	1,85±0,76	1,75±0,78	NS
NS: Anlamlı değil			

İkinci bir alt gruplandırma işlemi, yapılan ES transfüzyon sayısına göre gerçekleştirilmiştir. Buna göre 1 ünite ES uygulanan hastalar (n=77) ile 2 veya 3 ES uygulanan hastalar (n=25) yukarıda sayılan değişkenler açısından incelenmiştir. Transfüzyona bağlı Hb düzeyi değişikliği her iki grup hastada da anlamlı çıkmıştır (her iki grup için de p<0,0001). Ven satürasyon değerleri incelendiğinde; 1 ünite ES uygulanan hastalarda ScvO₂ %73,31±7,66'dan %75,7±7,17 düzeyine (p<0,0001) 2-3 ünite ES uygulanan grupta ise %70,57±6,9'dan %72,97±4,8'e (p=0,0029) çıkmıştır. Her iki alt grupta da sayısına bakılmaksızın ES transfüzyonu ScvO₂'yi anlamlı yükseltmiştir. Tablo 4'te ES transfüzyon sayısına bağlı alt gruplara ait veriler sunulmuştur.

Hemodinamik veriler ve bunların transfüzyon sonrası görülen değişimi Tablo 5'te gösterilmiştir. Hemodinamik verilerde (kalp tepe atımı; OAB ve SVB) transfüzyona bağlı değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulunmasına karşın klinik anlamda dikkate değer bir değişiklikten söz edilemez.

Tablo 3. Transfüzyona bağlı santral ven oksijen satürasyonu değişiklikleri

	Tüm hastalar (n=101)	Düşük santral ven satürasyon grubu (n=27)	Normal santral ven satürasyon grubu (n=74)
Transfüzyon öncesi ScvO ₂ (%)	72,25±6,8	64,15±4,54 ^{&}	75,24±4,8
Transfüzyon sonrası ScvO ₂ (%)	75,25±7,06*	70,89±8,46* ^{&}	77,07±5,68*
Fark (%)	3,15±5,32	6,7±7,26 ^{&}	1,8±3,6
*: Transfüzyon öncesine göre anlamlı, &: "Tüm hastalara" ve "normal santral venöz oksijen satürasyonu" grubuna göre anlamlı, ScvO ₂ : Santral ven oksijen satürasyonu			

Tablo 4. Eritrosit süspansiyonu transfüzyon sayısına göre oluşturulan alt grupların hemoglobin ve santral ven oksijen satürasyonu değişimleri

	Tüm hastalar (n=101)	1 ünite ES grubu (n=78)	2-3 ünite ES grubu (n=23)
Transfüzyon öncesi ScvO ₂ (%)	72,25±6,8	73,31±7,66	70,57±6,9
Transfüzyon sonrası ScvO ₂ (%)	75,25±7,06*	75,7±7,17*	72,97±4,8*
Transfüzyona bağlı ScvO ₂ farkı (%)	3,15±5,32	2,4±6,6	2,4±5,7
*: Transfüzyon öncesine göre anlamlı, ES: Eritrosit süspansiyonu, ScvO ₂ : Santral ven oksijen satürasyonu			

Tablo 5. Transfüzyona bağlı hemodinamik değişiklikler

	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası	p
Kalp atım hızı (atım/dakika)	89±16	83±13	<0,001
Ortalama arter basıncı (mmHg)	76±17	79±13	0,004
Santral ven basıncı (mmHg)	6,5±3,3	7,7±3,2	<0,001

Tartışma

Majör cerrahi hastalarında perioperatif transfüzyon uygulamalarının ven kan gazında yarattığı değişiklikleri inceleyen bu gözlem çalışmasında ulaşılan sonuç, eritrosit transfüzyonu sonrası ScvO₂'de anlamlı bir yükselme yaşandığı özellikle de ScvO₂'nin transfüzyon öncesi düşük olduğu grupta bu yükselişin daha belirgin olduğu yönündedir. Bunun yanı sıra eritrosit transfüzyonu ile beraber kan gazında BE değerlerinde düşme görüldüğü saptanmış ancak laktat düzeyleri transfüzyon sonrası anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

Kan transfüzyonu tedavisi doku oksijenlenmesinin idamesi ve iyileştirilmesinde başvurulan en önemli araçlardan biridir. Bu tedaviye başlamak için kullanılan yaygın kriter ise Hb düzeyinin belirlenerek DO₂'nin tehlikeye düştüğü varsayılan kritik Hb düzeyine düşüldüğünün gösterilmesidir. Kritik düzeyde saptanan Hb ile tetiklenen bu bakış ile transfüzyon yapılmakta ve transfüzyon sonrası Hb düzeyinin güvenli düzeye artırıldığı görülmektedir.

Transfüzyon tedavisi ile Hb düzeyi ve buna bağlı olarak DO₂'nin yükseltilmesinin kolaylıkla ortaya konabilmesine karşın bu tedavinin genel oksijen sunum/tüketim dengesine nasıl yansıdığını saptamak ileri araştırma gerektirir. Nitekim bu amaçla mikst SvO₂'nin monitörize edilmesi ön gerekliliktir. Pulmoner arter kateteri gerektiren bu yöntem günümüzde çok sınırlı durum ve endikasyonlarda kullanılmakta genel olarak SvO₂ yerine ScvO₂ kullanılmaktadır. Reinhart ve ark. (7) yaptıkları çalışmada kritik hastalarda devamlı mikst SvO₂ ve ScvO₂ takip etmiş ve hem *in vitro* hem de *in vivo* ölçümlerde iki değer arasında paralellik gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca mikst SvO₂'nin %5'ten fazla değişim gösterdiği zaman ScvO₂'nin de %90'dan fazla aynı yönde değişim gösterdiği ortaya konmuştur. Benzer sonuçlar Wendt ve ark. (8) ve Ladakis ve ark. (9) tarafından da gösterilmiştir. Bu nedenle ScvO₂'nin, mikst SvO₂ oldukça iyi yansıttığı kabul edilir. Tüm bu çalışmalar ışığında ScvO₂'nin, SvO₂'nin oldukça iyi

bir vekili olduğu düşünüldüğünde organizmadaki sunum/tüketim dengesizliğini başka bir deyişle "dizoksi" durumunu gösteren bir eşik değerden söz etmek gerekirse bu değer %70 olduğu söylenebilir. Bu eşik değer gerek majör cerrahi gerek kritik hastalarda yapılan hemodinamik optimizasyon ve hedefe yönelik tedavi çalışmalarında kabul edilen değerdir (10). Dolayısıyla transfüzyon pratiğinde de tedavi endikasyonu ya da etkinliğin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Kan transfüzyonunun etkinliğinin mikst veya ScvO₂ ile değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Öncelikle aneminin venöz oksimetreye yansımaları ele alındığında Kocsi ve ark. (4) tarafından yapılan hayvan deneyi bu konuda önemli bulgular sağlamaktadır. Bu çalışmada hem mikst venöz hem de ScvO₂ izlenmiş ve deneklerin Hb değerleri 7,9 g/dL'den 5,9 g/dL'ye düşürüldüğünde ScvO₂ %77'den %68'e inerken, mikst SvO₂ %68'den %62'ye düşmüştür (4). İzovolemik koşullarda oluşturulan bu anemik durumda özellikle bizim çalışmamızın da konusu olan ScvO₂'nin Hb düzeyine kıyasla anemiye bağlı oksijenlenme açığını daha iyi yansıttığını ortaya koymuştur. Deneysel planda gerçekleştirilen bu çalışma, transfüzyon uygulamalarının ScvO₂ ile yönlendirilebileceğini göstermektedir.

Eritrosit transfüzyonunun venöz oksimetri sonuçları üzerine kardiyak ve non-kardiyak cerrahi, sepsis ve travma gibi değişik hasta gruplarında çalışmalar yapılmıştır. Sepsis ve septik şok hastalarında genel olarak eritrosit transfüzyonu ile Hb düzeylerinde anlamlı artışlar elde edildiği ancak bunun ven kanı oksijen değerlerine değişen düzeylerde katkı sağladığı çalışmalar mevcuttur (11). Ven satürasyonunda anlamlı değişiklik göstermeyen çalışmaların yanı sıra eritrosit transfüzyonu ile ScvO₂'nin anlamlı olarak yükseldiği örnekler de mevcuttur (6,12). Septik hasta grubunun oldukça heterojenik yapısı göz önüne alındığında bu tür çelişkili sonuçlara ulaşılması normal karşılanabilir. Kardiyak cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada eritrosit transfüzyonu sonrasında Hb ve DO₂ değerlerinde anlamlı yükselme saptanmıştır (1). Ancak SvO₂ değerinde yükselme her hastada gerçekleşmemiş eşik değer olarak ortaya çıkan %68 ve altı SvO₂'li hastalarda transfüzyon bu yönde anlamlı artış sağlamıştır. Yazarların buradan ulaştıkları sonuç çok düşük Hb değerleri hariç özellikle 6-8 g/dL arası Hb düzeylerinde transfüzyon kararında başlangıç SvO₂ değerlerinin önemli role sahip olduğudur. Gerçekten de düşük Hb yanı sıra düşük ven oksijen değerleri gerçekleştirilecek transfüzyonun dokuya DO₂'yi iyileştirme yönündeki etkinliğini önemli ölçüde belirlemektedir.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi kalp dışı cerrahi süreçte uygulanan transfüzyonla ilgili literatür verilerine bakıldığında; beyin cerrahisi hastalarında ScvO₂'nin %70'in Hb'nin 8,6 g/dL'nin altında olduğu grubun transfüzyondan fayda gördüğü gösterilmiştir (13). Adamczyk ve ark. (11) genel cerrahi hastalarında kan transfüzyonu kararında ScvO₂ değerinin katkısını incelediği çalışmasında da kan transfüzyonu sonrası hem Hb hem de ScvO₂'de anlamlı artışlar olmuştur (11). ScvO₂ transfüzyonla %66'dan %71'e çıkmıştır; bu bakımdan bu çalışmanın verileri bizim çalışmamızla uyumludur. Adamczyk ve ark.'nın (11) çalışmasında ScvO₂ için eşik değer olarak %70 düzeyi kullanılmıştır, ScvO₂ > %70 olan hastalarda transfüzyon sonrası bu değerde bir artış görülmemiştir. Söz konusu çalışmada elde edilen bu bulgu bizim değerlendirdiğimiz hastalardan elde ettiğimiz alt gruplar arası karşılaştırmalar ile de kısmen uyumlu bulunmuştur. Bizim hastalarımızda ise ScvO₂ değeri %70 üstü olan hastalar da ven SO₂ değerinde bir artış gözlenmiş ancak başlangıçta %70'in altında olan hasta alt grubunda bu artış çok daha belirgin olmuştur.

Çalışmamızda transfüzyon ile değişimini izlediğimiz bir başka parametre olan BE değerlerinde elde ettiğimiz bulgular da önceki literatür bulgularıyla uyumludur. Kocsi ve ark. (4) izovolemik anemi meydana getirdikleri domuzlarda her ölçüm zamanında toplam kan hacminin %10 kadarını drene edip yerine aynı miktarda kolloid vermişlerdir. Izovolemik ve normotermik olan bu hayvanlarda anemi derinleştikçe BE değeri artmıştır. Rivers ve ark.'nın (10) erken hedefe yönelik tedavi çalışmasında ise ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda standart tedavi ile ScvO₂'nin sıvı verilmesi, kan transfüzyonu ve dobutamin infüzyonu ile ≥%70 yapılması hedeflenen "erken hedefe yönelik tedavi" grubu karşılaştırılmıştır. Bu grubun BE değerleri standart tedavi grubundan daha düşük bulunmuştur. Bu iki çalışmanın verileri dolaylı olarak bizim verilerimizi desteklemektedir, çalışmamızda transfüzyon öncesi ve sonrası BE değerleri anlamlı olarak azalmıştır.

Kan transfüzyonu ve laktat değerlerine bakıldığında ise literatürde farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Mazza ve ark. (12) sistemik enflamatuvar yanıt sendromu veya sepsis tanısı almış hastalarda kan transfüzyonu sonrası laktat değerlerinde anlamlı olmayan bir azalma saptamışken, Ranucci ve ark. (1) açık kalp cerrahisi esnasında hastalarda kan transfüzyonu sonrası laktat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Rivers ve ark.'nın (10) çalışmasında da "erken hedefe yönelik tedavi" grubunda laktat değerleri standart

tedavi grubundan anlamlı olarak daha düşük seyretmiştir (10). Bizim çalışmamızda da laktat değerlerinin değişimi ile transfüzyon arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır.

Yapılan eritrosit transfüzyon miktarı ile ven oksijen parametrelerinin değişimi arasında da 1 ünite veya 2-3 ünite transfüzyon yapılan gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Nihayet transfüzyon öncesi ve sonrası temel hemodinamik parametreler anlamlı değişiklik göstermemiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında randomize bir dizayna sahip olmaması ve eritrosit transfüzyon kararının genel olarak Hb düzeyine göre olmak üzere ilgili klinisyen tarafından alınması sayılabilir. Kateter ucunun pozisyonunun radyolojik olarak teyit edilmemiş olması ve ven SO₂ sürekli ölçen kateter kullanımının maliyetli oluşu nedeniyle tercih edilmeyişi iki önemli kısıtlamadır. Ayrıca transfüzyonla sağlanan ScvO₂ artışının gerçekten dokunun oksijen kullanımını iyileştirdiğini ortaya koyduğu ön kabulü de tartışmaya açık bir parametre olarak gösterilebilir.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmanın verileriyle, perioperatif dönemde eritrosit transfüzyonu kararı verirken ve yapılan eritrosit transfüzyonunun etki ve sonuçlarını sorgularken Hb düzeyi ve Hb miktarındaki artışlar kadar başlangıç ve sonuç santral ven oksijen değerlerinin göz önüne alınmasının, klinisyene önemli bir kılavuz olacağını düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (dosya no: 2012/1412-1200).

Hasta Onayı: Hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.G., A.K.K., N.S., Konsept: E.G., A.E.Ç., Dizayn: A.K.K., A.E.Ç., Veri Toplama veya İşleme: E.G., N.S., Analiz veya Yorumlama: A.K.K., A.E.Ç., Literatür Arama: E.G., N.S., Yazan: A.K.K., N.S., E.G., A.E.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ranucci M, Castelveccchio S, Ditta A, Brozzi S, Boncilli A, Baryshnikova E; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) group. Transfusions during cardiopulmonary bypass: better when triggered by venous oxygen saturation and oxygen extraction rate. *Perfusion* 2011;26:327-33.
2. Muñoz M, Leal-Noval SR. Restrictive transfusion triggers in major orthopaedic surgery: effective and safe? *Blood Transfus* 2013;11:169-71.
3. Vallet B, Futier E. Perioperative oxygen therapy and oxygen utilization. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:359-64.
4. Kocsi S, Demeter G, Fogas J, Érces D, Kaszaki J, Molnár Z. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:291-7.
5. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Anestezi Uygulama Kılavuzları. Anestezi ve Yoğun Bakımda Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu; Ekim 2013.
6. Avery IV AG. Anesthetic Considerations for the Patient with Anemia or Coagulation Disorders. *Anesthesiology*. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 239-66.
7. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1572-8.
8. Wendt M, Hachenberg T, Albert A, Janzen R. Mixed venous versus central venous oxygen saturation in intensive medicine. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1990;25:102-6.
9. Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, Karatzas G, Dosios T, Fildissis G, et al. Central Venous and Mixed Venous Oxygen Saturation in Critically ill Patients. *Respiration* 2001;68:279-85.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
11. Adamczyk S, Robin E, Barreau O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G, et al. Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:522-30.
12. Mazza BF, Machado FR, Mazza DD, Hassmann V. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/sepsis. *Clinics* 2005;60:311-6.
13. Surve RM, Muthuchellappan R, Rao GS, Philip M. The effect of blood transfusion on central venous oxygen saturation in critically ill patients admitted to a neurointensive care unit. *Transfus Med* 2016;26:343-8.



Çelebi Kocaoğlu,
Ahmet Özel

Metformin İntoksikasyonuna Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu

Acute Renal Failure Due to Metformin Intoxication: Case Report

Geliş Tarihi/Received : 26.12.2016
Kabul Tarihi/Accepted : 10.04.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Çelebi Kocaoğlu
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun
Bakım Ünitesi, Konya, Türkiye

Ahmet Özel
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji
Kliniği, Konya, Türkiye

Çelebi Kocaoğlu (✉),
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun
Bakım Ünitesi, Konya, Türkiye

E-posta : celebikocaoğlu@hotmail.com

Tel. : +90 532 665 61 08

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-6928-9186

ÖZ Metformin, biguanid bileşikleri grubundan oral bir antidiyabetik ajandır. Metformin ilişkili laktik asidoz, metformin zehirlenmesi olgularında mortalitesi yüksek olan yan etkilerden birisidir. Biz intihar amaçlı aşırı doz metformin alımına bağlı, akut böbrek yetmezliği gelişen ve metilprednizolon ile tedavi edilen bir olguyu sunmayı amaçladık. Bu, literatürde hemodiyaliz uygulanmaksızın, pulse metilprednizolon ile tedavi edilen ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, metformin, pulse metilprednizolon, zehirlenme

ABSTRACT Metformin is an oral antidiabetic agent from the group of biguanide compounds. Metformin-related lactic acidosis is one of the adverse effects with high mortality in the cases of metformin poisoning. We aimed to present a case of attempted suicide that developed acute renal failure due to excessive dose of metformin intake, which was treated with methylprednisolone. This is the first case treated with pulse methylprednisolone in the literature without hemodialysis.

Keywords: Renal failure, metformin, pulse methylprednisolone, poisoning

Giriş

Metformin, biguanid bileşikleri grubundan oral bir antidiyabetik ajandır. Etkisini hem hepatik glukoz üretimini ve gastrointestinal glukoz absorpsiyonunu azaltarak, hem de periferik glukoz kullanımını artırarak yapar (1). Metforminin kan şekerini düşürücü etkisi büyük ölçüde endojen glukoz üretiminde sağladığı %25-30'luk düşüşten kaynaklanmaktadır. Daha az oranda iskelet kasları ve yağ dokusu tarafından glukoz alımını artırarak da plazma glukoz düzeyini düşürmektedir (2). Sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerden farklı olarak insülin salınımını uyarmaz. Bu nedenle hipoglisemiye neden olmaz (3). Vücuttan atılımı böbrekten olmakta ve böbrek yetmezliği durumlarında klirensindeki azalma nedeniyle vücutta birikebilmektedir (4). Metformin ilişkili laktik asidoz, metformin zehirlenmesi

olgularında mortalitesi yüksek olan yan etkilerden birisidir. Literatürde metformin ile intihar girişimi çok az olguda tanımlanmıştır (5). Biz intihar amaçlı aşırı doz metformin alımına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen ve hemodiyaliz uygulanmaksızın pulse metilprednizolon ile tedavi edilen bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

On dört yaşında kadın hasta, 1 gram metformin içeren müstahzardan intihar amaçlı 25 adet (0,5 gr/kg) aldıktan 2 saat sonra başlayan bulantı-kusma şikayeti ve 4 saat sonra gelişen, 2 dakika süren ve kendiliğinden açılan senkop nedeniyle hastanemiz çocuk acil servisine başvurdu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi ve bilinci açık, vücut

sıcaklığı: 36,6 °C, nabız: 85/dakika, kan basıncı: 100/60 mm/Hg idi. Diğer sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Tam kan sayımında; hemoglobin: 13,7 gr/dL, beyaz küre: 15,050 K/UI, trombosit: 317,000 K/UI idi. Periferik kan yaymasında eozinofili yoktu. Kan biyokimya tetkikinde (Tablo 1); kan şekeri: 90 mg/dL, üre: 34 mg/dL, kreatinin: 1,16 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 31 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 22 U/L idi. Elektrolitleri normal, kan gazında asidozu yoktu. Rutin idrar analizinde; pH: 6, dansite: 1010, lökosit reaksiyonu (-), kan reaksiyonu (+), protein (+) idi. İdrar mikroskopisinde nadir eritrosit görüldü.

Hastanın takibinin ikinci gününde; kreatinin 2,4 mg/dL'ye yükselmesine rağmen, serum elektrolitleri normal, kan gazında asidoz yoktu. Yüksek doz ilaç alımı öyküsünün olması, dehidratasyon bulgusunun olmaması, üre/kreatinin oranının 20'nin altında olması nedeniyle hastada interstisyel nefrit olduğu düşünüldü ve 3 gün intravenöz yolla pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün) verildi. Takibinin üçüncü gününde kreatin düzeyi 0,6 mg/dL'ye geriledi. Elektrolit imbalansı ve/veya asidoz gelişmedi (Tablo 1).

Kan basıncı takipleri normal seyreden hastanın idrar çıkışı 1,8 cc/kg/saat ile 1 cc/kg/saat arasında seyretti. Bilinç durumunda kötüleşme olmadı. Metformin intoksikasyonunda sık gözlenen diyare ve dispepsi gelişmedi. Pulse metilprednizolon 3 gün verildikten sonra tedaviye 2 mg/kg/gün, 3 dozda oral prednizolonla devam edildi. Dört günlük takibi sonrası kreatinin değerlerinin düzelmesi üzerine hasta taburcu edildi. On gün sonraki kontrolde kan şekeri: 79 mg/dL, üre: 31 mg/dL ve kreatinin: 0,73 mg/dL, AST: 14 U/L, ALT: 21 U/L olan hastanın steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Yazıda hasta mahremiyetini ihlal veya kimlik bilgilerini ifşa edici herhangi bir bilgi bulunmadığı için hasta onayı alınmamıştır.

Tartışma

Metformin tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan biguanid grubundan bir ilaçtır. Oral alım sonrası

3 saat içerisinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve 6 saat sonra gastrointestinal sistemden tam olarak absorbe edilebilmektedir (6). Yüksek doz metformin alımında anoreksi, letarji, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi nonspesifik semptomlar yanında orta dereceli böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hipotermi, solunum yetmezliği ve kalp ritim bozukluklarının eşlik ettiği hayatı tehdit edici semptomlar gelişebilmektedir (6). Bizim hastamızda bulantı, kusma, böbrek yetmezliği varken, diğer eşlik etmesi muhtemel bulgular görülmedi. Keza, interstisyel nefrit olgularında periferik kanda eozinofili, idrarda hematüri ve proteinüri görülmesi muhtemel bulgulardır. Bizim olgumuzda eozinofili olmamasına karşın, idrar analizinde hematüri ve proteinüri tespit edildi.

Wills ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada tek seferde aşırı doz metformin alan hastalarda, metformin kaynaklı ciddi laktik asidoz insidansı %9,1 olarak bildirilmiştir. Li Cavoli ve ark. (8) tarafından 1014 böbrek hastası arasında yapılan bir başka araştırmada, hiperglisemi kontrolü için metformin kullanan 47 hastada laktik asidozun eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği tespit edildiği bildirilmiştir. Mustafa ve ark. (9) tarafından bildirilen bir başka metformin intoksikasyonu olgusunda ise laktik asidoz ve hipotermi ile seyreden, akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, bizim olgumuzda da ilk başvuruda alınan kan gazında laktat düzeyinde yükseklik vardı.

Literatürdeki metformine bağlı laktik asidoz ve akut böbrek yetmezliğinin geliştiğini bildiren yazılarda, tedavide genellikle hemodiyaliz uygulandığı bildirilmiştir (10,11). Bu bildirilerin aksine bizim hastamızın kan kreatinin düzeyleri hemodiyaliz yapılmadan, pulse metilprednizolon tedavisi ile normale döndü. Metforminin böbrek üzerine olan etkilerinin renal hipoperfüzyona veya metforminin doğrudan renal toksik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (11). İlaçlar interstisyel nefritin en sık nedenlerindedir. Biz de hastamızda metformine bağlı

Tablo 1. Hastanın takibinde biyokimya ve kan gazı parametrelerinin seyri

Gün	Şeker (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	pH	HCO ₃ (mmol/L)	Laktat (mmol/L)
1	83	31	22	24	1,16	136	3,9	7,42	18	3,2
2	79	24	22	34	2,4	136	4,5	7,44	22	1,7
3	116	16	12	36	0,6	138	4,3	7,40	24	1,5
4	124	12	14	31	0,63	138	5,2	-	-	-

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, HCO₃: Bikarbonat

interstisyel nefrit geliştiğini ve pulse steroid tedavisinden fayda gördüğünü düşündük.

Biz bu olgu sunumunda, metformin intoksikasyonunun akut böbrek yetmezliği ile seyredebileceğini vurgulamak ve özellikle ılımlı seyreden olgularda hemodiyaliz öncesinde pulse metilprednizolon tedavisinin denenebileceği konusunda tecrübemizi paylaşmak istedik.

Etik

Hasta Onayı: Yazıda hasta mahremiyetini ihlal veya kimlik bilgilerinin ifşa edici herhangi bir bilgi bulunmadığı için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ç.K., A.Ö., Konsept: Ç.K., A.Ö., Dizayn: Ç.K., A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Ç.K., A.Ö., Analiz veya Yorumlama: Ç.K., Literatür Arama: Ç.K., A.Ö., Yazan: Ç.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
- Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:2063-9.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in noninsulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-4.
- Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica* 1994;24:49-57.
- Yamada T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Lactic acidosis due to attempted suicide with metformin overdose: A case report. *Diabetes Metab* 2016;42:290-1.
- Scheeen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-71.
- Wills BK, Bryant SM, Buckley P, Seo B. Can acute overdose of metformin lead to lactic acidosis? *Am J Emerg Med* 2010;28:857-61.
- Li Cavoli G, Tortorici C, Bono L, Giammarresi C, Ferrantelli A, Zagarrigo C, et al. Acute kidney injury associated with metformin. *Am J Emerg Med* 2011;29:568-9.
- Mustafa E, Lai L, Lien YH. Rapid recovery from acute kidney injury in a patient with metformin-associated lactic acidosis and hypothermia. *Am J Med* 2012;125:1-2.
- Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haefner K, Brandis M, Pohl M. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005;164:362-5.
- Acquistapace G, Rossi M, Garbi M, Cosci P, Canetta C, Manelli A, et al. Acute metformin intoxication: 2012 experience of Emergency Department of Lodi, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1489-97.



Ülkü Sabuncu,
Ruslan Abdullayev,
Mehmet Duran,
Abuzer Güler,
Hatice Selçuk Kuşderci

Hemodiafiltration Practice in a Patient with Severe Amitriptyline Intoxication

Ciddi Amitriptilin Zehirlenmesi Olan Hastada Hemodiyafiltrasyon Uygulaması

Received/Geliş Tarihi : 04.10.2016
Accepted/Kabul Tarihi : 07.06.2017

©Copyright 2018 by Turkish Society of Intensive Care
Journal of the Turkish Society of Intensive Care
published by Galenos Publishing House.

Ülkü Sabuncu, Ruslan Abdullayev, Mehmet Duran,
Abuzer Güler, Hatice Selçuk Kuşderci
Adıyaman University Training and Research Hospital,
Clinic of Anesthesiology and Reanimation,
Adıyaman, Turkey

Ülkü Sabuncu (✉),
Adıyaman University Training and Research Hospital,
Clinic of Anesthesiology and Reanimation,
Adıyaman, Turkey

E-mail : sabuncuulku@gmail.com

Phone : +90 533 708 52 12

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9031-2088

Presented in: The case was reported as oral presentation in 21st Winter Symposium, 19-22 February 2015 in Bursa.

ABSTRACT Tricyclic antidepressants are widely used drugs for treatment of depression despite serious mortality and morbidity in higher doses. They can cause severe cardiac arrhythmias, hypotension and central nervous system depression. Some patients may remain unresponsive in spite of conventional therapies such as gastric lavage and activated charcoal administration, benzodiazepines, volume replacement, lidocaine and sodium bicarbonate infusion. In this paper we report a 20-year-old female patient who had severe amitriptyline intoxication with a Glasgow Coma Scale score 4 and severe cardiac arrhythmias and was treated with hemodiafiltration. Conventional therapy was inadequate and hemodiafiltration was applied to the patient for 36 hours. At the end of the 36-hours the patient was conscious and became stabilized in terms of hemodynamics. In case of serious intoxication that does not respond to conventional therapy, approaches like hemodialysis, plasmapheresis, hemoperfusion and hemodiafiltration can be a rescue therapy and they should be considered.

Keywords: Amitriptyline, hemodiafiltration, tricyclic antidepressive agents

ÖZ Trisiklik antidepresan ilaçlar yüksek dozlarda alındıklarında ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olmalarına rağmen depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ciddi kalp ritim bozukluklarına, hipotansiyona ve merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olabilirler. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması, benzodiazepinler, volüm replasmanı, lidokain ve sodyum bikarbonat infüzyonu gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerine rağmen bazı hastalar tedaviye yanıtızsı kalabilmektedirler. Bu yazıda Glasgow Koma Skalası skoru 4 ve ciddi aritmileri olan 20 yaşında ciddi amitriptilin zehirlenmesi gelişen hastanın hemodiyafiltrasyon ile tedavi edilmesi sunulmaktadır. Bu hastada konvansiyonel tedavi yetersiz kalmıştır ve hastaya 36 saat boyunca hemodiyafiltrasyon uygulanmıştır. Hastanın 36 saat sonunda bilinci açılmış ve hasta hemodinamik açıdan stabil hale gelmiştir. Bunun gibi konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen ciddi zehirlenme olgularında hemodiyaliz, plazmaferez, hemoperfüzyon ve hemodiyafiltrasyon gibi yaklaşımlar kurtarıcı tedavi olabilirler ve göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin, hemodiyafiltrasyon, trisiklik antidepresif ajanlar

Introduction

Tricyclic antidepressants (TADs) are widely used drugs for different indications such as depression, neuropathic pain, nocturnal enuresis, obsessive-compulsive, panic and attention deficit hyperactivity disorders. These agents are the most prescribed drugs following selective serotonin reuptake inhibitors for depression (1). Taken in high doses either on purpose or accidentally they can result in serious morbidity and mortality. Data of 2008 from Turkey's National Poison Consultation Center reveals that amitriptyline ranks 3rd, after paracetamol and combined upper respiratory tract

infection treatment drugs, according to the classification made by reference active ingredient (2). Amitriptyline increases noradrenaline and serotonin levels by inhibiting their reuptake from the synaptic cleft (3). It also blocks adrenergic, histaminergic, central and peripheral cholinergic receptors. Toxicity symptoms are the results of the effects of amitriptyline in different systems. Dryness and metallic taste in the mouth, mydriasis, constipation, urinary retention, respiratory depression, and decreased cognitive functions and tachycardia occur due to the cholinergic receptor blockade. Weight gain, sedation and depression

of central nervous system (CNS) are due to histamine receptor blockade. TADs contribute to hypotension by blocking alpha-adrenergic receptors and cardiac fast sodium channels by a mechanism similar to guanidine. They also lead to prolongation of QT interval on electrocardiogram (ECG) by a mechanism similar to guanidine. Seizures arise as a result of sodium channel blockade and gamma-amino butyric acid antagonism in CNS (4,5). Treatment principles include reduction of absorption of the drug by active charcoal primarily. Volume replacement and sodium HCO₃ supplementation for prevention of cardiac side effects, vazopressors, treatment of seizures and arrhythmias can also be needed (5). However, severe intoxication cases can remain unresponsive to all these modalities. In this case, use of hemodiafiltration therapy in severe amitriptyline intoxication which was admitted with severe cardiac arrhythmias and unresponsive to conservative approaches is described.

Case Report

Twenty-year-old female was brought to emergency department with complaint of unconsciousness. It was determined that she had taken tablets containing amitriptyline (Laroxyl® 25 mg, amount unknown). The patient had no other medical problems except for depression. Her physical examination revealed heart rate of 120 beats min⁻¹, blood pressure of 76/34 mmHg, Glasgow Coma Scale (GCS) score of 4. Initially, the patient was intubated and following intubation, gastric lavage and administration of activated charcoal was done and the patient was transferred to intensive care unit. During the follow-up -with ECG, noninvasive blood pressure (NIBP), oxygen saturation (SpO₂)- the patient developed ventricular tachycardia with wide QRS complexes of 0.16 sec which yielded in hemodynamic instability. Cardioversion was applied twice with 100 J and 200 J with biphasic defibrillator (TEC-7621K, Nihon Cohden, Tokyo, Japan) and lidocaine infusion was started. Wide QRS complexes and prolonged QT intervals were detected in ECG. Laboratory results revealed pH: 7.2, venous partial pressure of carbondioxide: 53.7 mmHg, venous partial pressure of oxygen: 45.4 mmHg, peripheral arterial SpO₂: 73%, HCO₃: 17.9 mmol L⁻¹, lactate: 3.2 mmol L⁻¹ and base excess: -16.7 mmol L⁻¹ in venous blood gas analyses. Complete blood count and biochemical analysis including blood glucose level results were within normal

ranges. Midazolam infusion was initiated for sedation and to raise seizure threshold. Isotonic sodium chloride and sodium HCO₃ 1 Eq kg⁻¹ infusions were given to treat acidosis. Then invasive blood pressure monitorization was started via right radial artery catheterization. Blood levels of amitriptyline were not detected due to technical insufficiencies. Following 6 hours of HCO₃ infusion, the arterial blood gas analysis were in normal ranges but wide QRS complexes and prolonged QTs persisted and hemodiafiltration therapy was considered for the patient. Hemodiafiltration was applied for 36 hours (Ak 200 S, Gambro, USA). Following 36 hours of hemodiafiltration via blood flow of 50-100 mL min⁻¹; 1000 mL hr⁻¹ ultrafiltrate flow and 2500-5000 U hr⁻¹ heparin infusion, patient gained consciousness and hemodynamic stability. On the 2nd day of her admission the patient was extubated and discharged on the 4th day without sequelae. Before discharge of the patient, written informed consent was taken from her.

Discussion

Tricyclic antidepressants are rapidly and almost completely absorbed drugs from the gastrointestinal system, with a high volume of distribution and lipid solubility (1,3). Intoxication symptoms can be manifested after two hours of ingestion while in some cases it can take up to 6 hours to present (5). Depending on the rapid absorption of the drug from the gastrointestinal system, lavage is essential in the first 6 hours. The repeated dose of activated charcoal administration is recommended because it reduces prolonged absorption (6). In this patient, gastric lavage and repetitive doses of active charcoal were administered to avoid possible delayed absorption of the drug. Intoxication symptoms regarding CNS are dizziness, agitation, hallucinations, seizures, delirium and coma. In symptomatic, particularly in comatose patients endotracheal intubation is indicated because it improves the patient's oxygenation, prevents aspiration, and facilitates the application of gastric lavage and activated charcoal (1). Sodium channel blockade in the cardiovascular system can cause wide QRS complexes, prolongation of QT and PR intervals, multifocal ventricular premature beats, ventricular flutter and fibrillation (1). Isotonic sodium chloride replacement reduces the sodium channel blockade and also sodium HCO₃ corrects arrhythmias occurred by this mechanism (5). Lidocaine may be administered in case of refractory arrhythmias.

Benzodiazepine administration may be effective in controlling the seizures (5). Following intubation and gastric lavage, midazolam was initiated for sedation and to prevent possible seizures as it raises seizure threshold. Isotonic sodium chloride infusion, lidocaine and sodium HCO_3 replacement were unable to prevent serious arrhythmias in this patient. Although, the patient did not have severe acidosis; (pH: 7.2); HCO_3 infusion started because TADs intoxication is an indication for HCO_3 replacement. And 99% of the ventricular arrhythmias could be corrected with HCO_3 replacement (1). TADs have a narrow therapeutic range. Therapeutic dose of amitriptyline is 1-5 mg kg^{-1} and higher doses can result in intoxication symptoms. Serious signs of toxicity are observed at 10-30 mg kg^{-1} and doses over 1 g can be fatal (7). Although we could not measure amitriptyline levels due to technical incapability, the literature emphasizes that the prolongation of the QRS interval shows the best correlation with the severity of intoxication and QRS interval over 140 ms is a typical sign of intoxication. The QRS range over 200 ms are shown to be correlated with plasma levels of TADs over 1000 ng mL^{-1} which is associated with severe cardiovascular and CNS depression (8). In our patient, anticholinergic symptoms and serious cardiac arrhythmias implied that she had probably taken amitriptyline in a dose over 10 mg kg^{-1} . Due to the amitriptyline's high protein binding properties and large volume of distribution treatment modalities like hemodialysis and peritoneal dialysis are not recommended. But there are some case reports in the literature that yielded successful treatment by plasma exchange, plasmapheresis, hemoperfusion and hemodiafiltration (7-9). Acar et al. (9) applied hemoperfusion to a 7-year-old boy suffered from amitriptyline intoxication with symptoms of hypotension, confusion and prolongation of QRS and QTc in ECG. With the resistance to conventional treatment, hemoperfusion therapy was tried. Arrhythmias and mental status were corrected and the patient was extubated within 20 hours. Karacı et al. (10) used plasmapheresis in the treatment of a 15-year-old boy with a GCS score of 5 who had taken 22 mg kg^{-1} of amitriptyline. The patient's GCS score increased to 13 after plasmapheresis. The amitriptyline level was reduced from 112.78 ng mL^{-1} to 9.23 ng mL^{-1} in this case. Ozayar et al. (7) also reported successful treatment of a patient taken 1000 mg amitriptyline with hemodiafiltration. GCS score of the patient improved, and ECG rhythm was normalized following 20 hours of hemodiafiltration. In this case they did not measure the plasma levels of amitriptyline.

Hemodiafiltration combines hemofiltration and dialysis. It is applicable in conditions with both large and small molecular weight solutes, costs cheaper than hemoperfusion and can be implemented more quickly than plasmapheresis as there is no need for fresh frozen plasma (4). Besides these higher detoxification techniques, intravenous lipid emulsion has also been successfully used as antidotal therapy in amitriptyline intoxication (4).

In our literature review, despite the case reports with good clinical outcomes following extracorporeal treatments (ECTRs), Yates et al. (11) do not recommend these modalities. They emphasized that the ECTRs removed very small amount of TADs and concluded that TADs are not dialyzable. Moreover, there are no randomized controlled trials or large observational series about this subject. Dargan et al. (12) do not recommend haemoperfusion, haemodialysis and the combination of these procedures in the management of patients with TADs poisoning as well. In our case because of the technical incapability, we did not measure the plasma levels of amitriptyline (7,9). Measurement of plasma levels of the drug, and the correlation with the drug level reductions must be considered as well in such circumstances.

In conclusion, hemodiafiltration has improved clinical outcomes in TADs intoxication case, and could be considered when conventional treatments are inadequate in severe amitriptyline intoxications.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent of the patient was taken from the patient before discharge.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ü.S., A.G., R.A., Concept: Ü.S., H.S.K., R.A., Design: Ü.S., H.S.K., R.A., Data Collection or Processing: Ü.S., A.G., M.D., Analysis or Interpretation: Ü.S., H.S.K., R.A., M.D., Literature Search: Ü.S., H.S.K., R.A., M.D., A.G., Writing: Ü.S., H.S.K.

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. Şahin G, Giray B, Erkekoğlu P. Treatment Approaches in Tricyclic Antidepressant Poisoning: Review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:533-43.
2. Özcan N, İkinciogullar D. [Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 yılı Çalışma Raporu Özeti] *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009;66(Özel Sayı 3).
3. Ericksen SE. Recent advances in antidepressant drug treatment. *West J Med* 1979;131:104-13.
4. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012;130:432-8.
5. Brook DE, Levine M, O'Connor AD, French RNE, Curry SC. Toxicology in the ICU: Part 2: specific toxins. *Chest* 2011;140:1072-85.
6. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J. Cyclic Antidepressants. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment in Human Poisoning*. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J, editors. 2nd ed. Baltimore: William; 1998. p. 30.
7. Ozayar E, Degerli S, Gulec H. Hemodiafiltration: A novel Approach for treating severe amitriptyline intoxication. *Toxicol Int* 2012;19:319-21.
8. Dumovic P, Burrows GD, Vohra J, Davies B, Scoggins BA. The effect of tricyclic antidepressant drugs on the heart. *Arch Toxicol* 1976;35:255-62.
9. Acar E, Latif D, Yener N, Bülbül B, Karaca A, Ateş A. Ciddi Amitriptilin Zehirlenmesinde Hemoperfüzyon (Hemoperfusion In Severe Amitriptyline Intoxication) *Akatos* 2011;2:22-4.
10. Karacı M, Özçetin M, Dilsiz G, Güçlü-Songür YG. Severe childhood amitriptyline intoxication and plasmapheresis: a case report. *Turk J Pediatr* 2013;55:645-7.
11. Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. "Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Semin Dial* 2014;27:381-9.
12. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. *Toxicol Rev* 2005;24:187-94.