



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(4): 606-612

Yoğun Bakımda Standart Analjezi ve Sedasyon Uygulamasının Serum Prokalsitonin Düzeyi ile İlişkisi

The Relation of Standard Analgesia and Sedation Protocol in Intensive Care with Serum Procalcitonin Level

Yeşim Güvenç Demirağcı¹, İdil Tekin^{2*}, Orhan Kılıç², Demet Aydın²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: yesguvenc@yahoo.com, idiltekin@yahoo.com, drorhanklc@hotmail.com, demettok@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5640-0079

ORCID: 0000-0002-0770-2020

ORCID: 0000-0001-7438-3102

ORCID: 0000-0002-0430-1754

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: İdil Tekin

Gönderim Tarihi / Received: 19.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.05.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 882287

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakım hastalarının tedavi sürecinde ağrı düzeylerinin kontrolünde uygulanan standart sedo-analjezinin, bir enflamasyon belirtici olan serum prokalsitonini ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma, retrospektif olarak yoğun bakım kayıtlarından toplanan bilginin analizi ile gerçekleştirildi. Sedo-analjezi protokolü uygulanmadan önce hastaların ağrı tedavileri, hekim ve hemşirelerin düzensiz aralıklarla hastaları subjektif değerlendirmeleri sonucuna göre, gereği halinde yapılmakta idi (1. Grup). Protokol ile güvenilir ölçeklerle, düzenli aralıklarla değerlendirilen ağrı ve sedasyon gereksinimleri, önceden kararlaştırılan ilaçlar ve dozlarla tedavi edilmeye başlandı (2. Grup). Hastaların prokalsitonin düzeyleri 5 gün süreyle sabah 1 kez ölçüldü.

Bulgular: Parasetamol 2. grupta daha fazla kullanılmakla birlikte her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tramadol 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla kullanıldı. Fentanil dozu iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Sedasyon amaçlı kullanılan midazolam ise 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az kullanıldı. Her iki grupta da prokalsitonin değerlerinin giderek azalma gösterme eğiliminde olduğu saptandı. 1. gün ile 5. gün arasındaki fark karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,56). Beş gün boyunca izlenen serum prokalsitonin median değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu bulundu.

Sonuç: Protokolize sedo-analjezi uygulaması yaptığımız olgularda prokalsitonin düzeylerinde bir farklılık saptamadık. Prokalsitoninin enfeksiyonda olduğu gibi ağrı takibinde de uygun bir belirteç olup olmayacağını anlamak için daha iyi standardize edilmiş hasta gruplarında ve daha geniş olgu serilerinde yeni araştırmalara gereksinim olduğu görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım, sedoanaljezi, enflamasyon, prokalsitonin.

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to determine the relationship between sedo-analgesia of intensive care patients and serum procalcitonin levels.

Materials and Methods: The research was carried out retrospectively by analyzing the information from intensive care records. Before applying the sedo-analgesia protocol, the pain treatments of the patients were performed as required, according to the subjective evaluation of the patients at irregular intervals by the physicians and nurses (Group 1). With the protocol, pain and sedation needs, which were evaluated at regular intervals with reliable scales, were started to be treated with pre-determined drugs and doses (Group 2). Procalcitonin levels of the patients were measured once in the morning for 5 days.

Results: Although paracetamol was used more in group 2, there was no significant difference between the two groups. Tramadol was used statistically significantly more in group 2. Fentanyl dose did not differ significantly between the two groups. On the other hand, midazolam was used statistically significantly less in group 2. Procalcitonin levels tended to decrease gradually in both groups. When the difference between the 1st day and the 5th day was compared, no statistically significant difference was found between the two groups ($p = 0.56$). Serum procalcitonin median values monitored for five days were found to be similar in both groups.

Conclusion: We did not find any difference in procalcitonin levels in patients who underwent protocolized sedo-analgesia. In order to understand whether procalcitonin can be a suitable marker for pain follow-up as in infection, we think that new studies are needed in better standardized patient groups and larger case series.

Keywords: Inflammation, Intensive care, Procalcitonin, Sedoanalgesia.

1. Giriş

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izlem ve tedavisi planlanan olguların hemen hemen tamamında organ fonksiyonlarını olumsuz etkileyen uyarılara, patojenlere, toksinlere veya hasarlı hücrelere yönelik karmaşık biyolojik yanıt ve enflamasyon oluşur. Kontrollü enflamasyonda temel amaç; immün yanıt, mikrosirkülasyon ve moleküler mediatörler üzerinden hücre hasarlanmayı sınırlandırmak ve klinik iyileşmeyi sağlamaktır. Bu süreçte olgularda kontrollü yada disregüle enflamasyonun en önemli klinik yansımalarında birisi ağrıdır. Ağrı, olguların yoğun bakım tedavisine gereksinim duymalarına yol açan primer hastalıklarının yanı sıra, yoğun bakım tedavi sürecinde yer alan tıbbi uygulamalardan da kaynaklanabilir; ağrının kendisi ve ağrı kontrolü için uygulanan tedaviler de yoğun bakım tedavi sürecini olumsuz etkiler ve morbiditeyi ve mortaliteyi artırır [1,2]. Yoğun bakım hastalarında ağrının giderilmesinde birçok analjezik ve sedatif kullanılmaktadır. İlaç seçimi ve uygulaması doktor tercihi ve hasta uygunluğuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir [3-5]. Bu tedavilerin standardizasyonu için, yoğun bakım hastalarına uygun tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu protokoller yetersiz ya da aşırı tedavileri önlemektedir. Yoğun Bakım Ünitesine girişte sistemik enflamatuvar yanıtın erken teşhisi, organ yetmezliği ve sonrasında ölüm gelişebilecek hastaların tespit edilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu yanıtın erken saptanması için tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) gibi pek çok mediyatörü kullanan çalışmalar yapılmıştır. Prokalsitonin (PCT) de bu amaçla kullanılan biyokimyasal parametrelerden biridir [6,7]. Sistemik enflamatuvar yanıtın arttığı durumlarda, enflamatuvar sitokinler tüm vücutta nöroendokrin hücre tipinde olmayan hücrelerden prokalsitonin sentezini tetiklemektedir. Hem mikrobiyal toksinler hem de IL-1, IL-6, TNF- α gibi enflamatuvar sitokinler, PCT sentezini ve gen transkripsiyonunu başlatabilmektedir [8]. Enflamasyonun ağrıyla ilişkisi gözönüne alındığında, enflamasyonun önemli bir belirteci olan PCT'in ağrı düzeyi ile ilişkisini yoğun bakım hastalarında araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır; bu çalışmada, yoğun bakım hastalarının tedavi sürecinde ağrı düzeylerinin kontrolünde uygulanan standart sedo-analjezinin, bir enflamasyon belirteci olan ve YBÜ hasta izleminde yaygın test edilen serum PCT düzeyleri ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Çalışmaya, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'nde tedavi edilen, sedo-analjezi protokolü uygulanmadan önceki iki ay içinde YBÜ'nde izlenen (Grup 1) ve standart protokol uygulamasından sonraki iki ay içinde YBÜ'nde izlenen (Grup 2), 18 yaşından büyük ve dışlama kriterleri dışındaki tüm hastalar alındı.

Çalışmanın dışlanma kriterleri; eşzamanlı nöromusküler blokaj yapılması veya kuadrupleji varlığı, işitme-konuşma bozukluğu, yüz veya göz travması gibi görme keskinliği kaybı veya körlük, şiddetli demans veya mental retardasyon, YBÜ'ye yatışı izleyen 48 saat içinde yaşam beklentisi olmaması olarak belirlendi.

Araştırma, retrospektif olarak yoğun bakım kayıtlarından toplanan bilginin analizi ile gerçekleştirildi. Araştırmanın etik kurul onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar tarih /evrak no: 27.08.2018/ 38) (evrak sayı: 85252386-050.04.04) alındı.

Sedo-analjezi protokolü uygulanmadan önce hastaların ağrı tedavileri, hekim ve hemşirelerin düzensiz aralıklarla hastaları subjektif değerlendirmeleri sonucuna göre, gereği halinde yapılmakta idi. Protokol ile güvenilir ölçeklerle, düzenli aralıklarla değerlendirilen ağrı ve sedasyon gereksinimleri, önceden kararlaştırılan ilaçlar ve dozlarla tedavi edilmeye başlandı. Bu amaçla Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) [9] ve Davranışsal Ağrı Ölçeği (DAÖ) [10,11] kullanılarak "sedo-analjezi" protokolü oluşturuldu ve uygulandı (Tablo 1, 2).

Tablo 1. Ramsay Sedasyon Skalası

1	Endişeli ve ajite veya huzursuz veya her ikisi
2	Kooperatif, oryante ve sakin
3	Sadece emirlere uyar uyanık
4	Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana belirgin yanıt
5	Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana hafif yanıt
6	Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana yanıt yok uykuda

Tablo 2. Davranışsal Ağrı Ölçeği (DAÖ)

Alt Ölçek	Tanımı	Puan
Yüz ifadesi	Rahat	1
	Kısmen gergin	2
	Tamamen gergin	3
	Yüzünü buruşturuyor	4
Üst Ekstremiteler	Hareket yok	1
	Kısmen bükülmüş	2
	Tamamen bükülmüş, parmaklar fleksiyonda	3
	Kalıcı olarak retraksiyonda	4
Ventilasyonla Uyum	Hareketi tolere ediyor	1
	Öksürüyor, fakat çoğu zaman ventilasyonu tolere ediyor	2
	Ventilatörle savaşıyor	3
	Ventilasyonu kontrol edemiyor	4

Yoğun bakımda uygulamaya alınan sedo-analjezi protokolü

SEDASYON saat başı değerlendirilecek. RAMSEY 2-3 olmalı.

ARALIKLI :

- Midazolam 1-3 mg IV
- Saat başı değerlendirdir
- RAMSEY 1 ise Midazolam 1 mg IV tekrarla
- RAMSEY 4 - 6 ise, dozu uygulama

SÜREKLİ :

- Midazolam (100 mL içinde 100 mg) 1 mL /saat iv infüzyon
- Perfüzyonu başlatırken yapılan bolus 2 mL
- RAMSEY 1 ise 1 mL bolus ver 10 dakika sonra değerlendir, 2-3 olana kadar devam et
- RAMSEY 4 - 6 ise, 1 saat boyunca perfüzyonu durdur

ANALJEZİ saat başı değerlendirilecek. DAÖ 5 in altında olmalı.

1-ARALIKLI analjezi: Ağrı varsa

- Parasetamol 1 gr flakon 15 dakikalık İV infüzyon
- Tramadol 50 mg İV

2-SÜREKLİ analjezi:

- Fentanyl 2500 mcg / 250 mL 3-5 ml bolus ile başla, 2 mL/ saat devam et

- Ağrı varsa 2 mL bolus ver, 10 dakika sonra değerlendir, DAÖ 5 in altına inene kadar sürdür.

Hastaların PCT düzeyleri 5 gün süreyle sabah 1 kez ölçüldü. PCT analizi Cobas e 411 immünoanalizörü (Roche Diagnostic) ile elektrokemilüminesans immünassay yöntem kullanılarak yapıldı. PCT ölçümünde hassasiyeti 0.02 ng/mL olan kitler kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde, her iki grupta yer alan hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verilerinin karşılaştırılmasında paired samples t testi ve McNemar testi kullanıldı. Her iki grup arasında yatış süresi ile mekanik ventilasyon süresinin karşılaştırılmasında paired samples t testi kullanıldı. Analjezik ve sedatif ilaç kullanılması açısından iki grubun karşılaştırılmasında da paired samples t testi uygulandı. Beş gün süre ile ölçülen serum PCT median değerleri Wilcoxon bağımlı grup karşılaştırılması ile analiz edildi. “P < 0.05” değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin derecesinin hesaplanmasında Spearman’s Rank Order korelasyon testi (rho) kullanıldı. Her iki grubun beş günlük PCT median değerlerinin birbiri ile korelasyonu Spearman’s rank korelasyon testi ile analiz edildi. Rho değeri: 0,0 - 0,29 arasında= zayıf ilişki, 0,3 – 0,49 arasında= düşük ilişki, 0,5 – 0,69 arasında= orta düzeyde ilişki, 0,7 – 0,89 arasında=kuvvetli, 0,9 – 1 arasında ise çok kuvvetli ilişki var olduğu şeklinde değerlendirildi. Her iki grubun beş günlük PCT median değerlerinin birbiri ile korelasyonun değerlendirilmesinde, Spearman’s rank korelasyon testi kullanıldı.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1.Bulgular

Çalışmaya toplam 69 hasta dahil edildi ve hastalar: Standart sedo-analjezi protokolü uygulanmadan önceki iki ay içinde izlenenler (Grup 1: n=36) ve standart protokol uygulanmasından sonraki iki ay içinde izlenenler (Grup 2: n=33) olarak iki gruba ayrıldı.

Her iki grupta yer alan hastaların yaş, cinsiyet ve VKİ içeren demografik verilerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Her iki grubun demografik verileri

	Grup 1 (n=36)	Grup 2 (n=33)	p
Yaş	58,4	55,1	0.84
Cinsiyet (%) (kadın/erkek)	39 / 61	47 / 53	0.664
Vücut Kütle İndeksi (VKİ)	26,2	26,3	0.81

Yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresi incelendiğinde, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4).

Hastaların ilk yatış anında ölçülen koma skorlamaları (Glasgow koma skalası, APACHE, SOFA) karşılaştırıldığında, her iki gruba ait değerlerin arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Her iki gruba ait yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve koma skorlamaları

	Grup 1 (n=36)	Grup 2 (n=33)	p=
Yatış süresi (gün)	13,9	14,3	0,521
Ventilasyon süresi (gün)	8,7	5,1	0,575
Glasgow	9,9	10,5	0,649
APACHE	16,8	16,7	0,588
SOFA	6,3	5,1	0,959

Analjezik ve sedatif ilaç kullanılması açısından her iki grup karşılaştırıldığında; parasetamol 2. grupta daha fazla kullanılmakla birlikte her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tramadol 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla kullanıldı. Fentanil dozu iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Sedasyon amaçlı kullanılan midazolam ise 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az kullanıldı (Tablo 5).

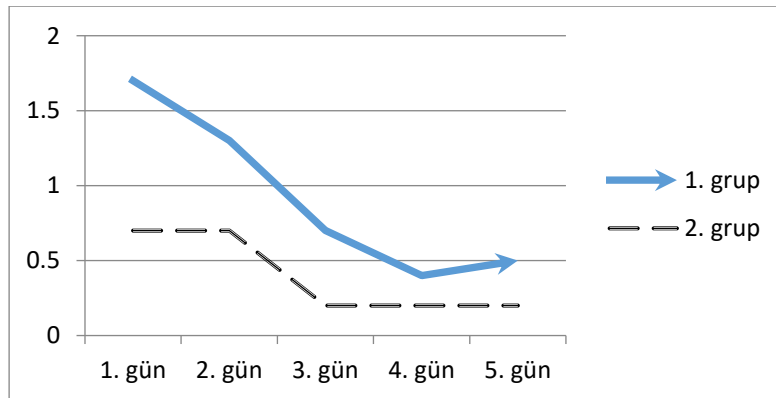
Tablo 6. Beş günlük median serum PCT değerleri

Gün	Grup 1					Grup 2				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
PCT (ng/mL) (Median)	1,7	1,3	0,7	0,4	0,5	0,7	0,7	0,2	0,2	0,2

Tablo 7. Her iki grubun beş günlük serum PCT değerleri arasındaki korelasyon

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün
Rho	0,412*	-0,150	0,053	0,365*	0,291

Rho değeri 0,0 - 0,29 arasında= zayıf ilişki, 0,3 - 0,49 arasında= düşük ilişki, 0,5 - 0,69 arasında= orta düzeyde ilişki, 0,7 - 0,89 arasında=kuvvetli, 0,9 - 1 arasında ise çok kuvvetli ilişki var demektir.



Grafik 1. Her iki grubun beş günlük serum PCT değerlerinin değişimi

Tablo 5. Her iki grupta analjezik ve sedatif ilaçların dozları

	Grup 1 (n=36)	Grup 2 (n=33)	p
Parasetamol (gr)	4,0	7,0	0,111
Tramadol (mg)	493,9	1296,9	0,013*
Fentanil (µg)	457,6	528,8	0,810
Midazolam (mg)	128,8	20,4	p=0,016*

*p<0.05

Beş gün süre ile ölçülen serum PCT değerleri analiz edildiğinde; her iki grupta da PCT değerlerinin giderek azalma gösterme eğiliminde olduğu saptandı. Her iki grupta 1. gün ile 5. gün arasındaki fark Wilcoxon bağımlı grup karşılaştırılması ile analiz edildi ve 1. Grup (2,9) ile 2. Grup (1,6) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,56). Beş gün boyunca izlenen serum PCT median değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu bulundu (Tablo 6, Grafik 1).

Her iki grubun beş günlük PCT değerlerinin birbiri ile korelasyonuna Spearman's rank korelasyon testi ile bakıldığında, rho değerlerinin 1. ve 4. günde düşük korelasyon gösterdiği, diğer günlerde ise korelasyon göstermediği izlendi (Tablo 7).

3.2.Tartışma

Yoğun bakımda fiziksel kontrolün kaybı, hastalığın ciddiyetini algılama, özellikle yapay havayolu nedeniyle iletişim kuramama, yetersiz analjezi ve yer/zaman oryantasyonu kaybı nedeniyle hastada korku ve anksiyete oluşmaktadır. Monitörizasyon, yabancı yüz ve konuşmalar, monitör ses/ alarmları, invaziv kateterler ve mekanik ventilatör uygulamasının sebep olduğu stres de yoğun bakım hastasını ciddi anksiyete ve paranoya içerisine sokmaktadır [3,4].

Anksiyete ve ajitasyonun önemli bir nedeni de ağrıdır. Genelde ağrı cerrahi uygulama veya travmaya bağlı olarak gelişmektedir. Ancak endotrakeal tüp, toraks tüpleri veya drenaj kateterleri de önemli ağrı nedenleridir. Endotrakeal aspirasyon, mesane kateterizasyonu ve fizik tedavi uygulaması gibi rutin hemşirelik bakımı da ağrı oluşturmaktadır (1). Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda %50-77 oranında orta dereceden şiddetliye doğru değişen ağrı görülmektedir [1,8]. Ağrı, yoğun bakım hastalarında sempatik tonusun sürekli aktif kalmasına ve metabolik hızın artışına yol açmakta; katabolizmayı şiddetlendirmektedir [8,9,12-14].

Yoğun bakımda yatan hastalarda her zaman bir enflamatuvar süreç yaşanmaktadır. Bu enflamatuvar süreç hastada ağrı ve ajitasyona zemin hazırlamaktadır [6,7,8,13,14]. Yoğun bakımda sedo-analjeziye yönelik ilaçlar tedavi protokollerinde öncelikli düzenlenmemekte, bu açıdan olguların sorunları büyük oranda yeterince çözümlenmemektedir, yapılan çalışmalarda etkin sedo-analjezi uygulanması oranları % 50'lerin altında bildirmiştir [13,14].

Ağrı kontrolünün etkili yapılamaması hasta, klinisyen ve sağlık bakım sistemleri kaynaklı olabilmektedir. Hasta ile ilişkili faktörler; yoğun bakım hastasının kendini ifade edememesi, iletişim kısıtlılığı, korku, ilaç yan etkisi olarak sıralanabilir. Klinisyen açısından değerlendirildiğinde; eski ya da yetersiz bilgi, farkındalık azlığı, yetersiz tanılama ve analjezi yönetimi olarak ifade edilebilir. Sağlık bakım sistemine ilişkin olarak da; yetersiz ilaç tedariği, zaman eksikliği, rekabet öncelikleri, uzman personel arasında ağrı yönetimi uyumsuzlukları, aşırı hasta yoğunluğu öne çıkmaktadır [12-14].

Yoğun bakımda sedasyon ve analjezinin ölçülmesi için pekçok ölçek tanımlanmıştır [10-11]. Uygulaması hasta ve sağlık personeli açısından en kolay ve kapsamı yeterli olan herhangi bir ağrı ve sedasyon ölçeği kullanılmalı ve düzenli olarak ölçümler yapılmalıdır [8, 3-5, 9-11]. Bu verilere dayanarak ağrı ve sedasyonu istenen düzeyde tutmak için, analjezi ve sedatif tedaviler belli bir algoritma çerçevesinde uygulanmalıdır [15,16].

Yoğun bakım hastalarında doku lezyonları oluşturacak kadar kuvvetli olan zararlı uyarılar birçok algojenik ve pro-enflamatuvar kimyasal medyatörlerin salınımına yol açmaktadır [17,18]. Enflamasyon, çeşitli etkenlerin neden olduğu doku hasarlarına karşı organizmanın selüler ve humoral düzeydeki güçlü ve abartılmış

fizyolojik yanıtıdır. Akut enflamasyon sonucu bradikinin, prostoglandin, serotonin ve histamin gibi mediatörler salgınlamaktadır. Bradikinin A delta ve C tipi lifleri direkt uyarmakta; serotonin ve histamin nosiseptörleri duyarlılaştırmakta ve bir seri etkileşim sonucunda ağrı oluşmaktadır [17,18].

Ağrı patofizyolojisinde enflamasyon çok önemli bir yer tutar, öte yandan PCT enflamasyonu izlemede kullanılan değerli bir biyobelirteçtir [19]. Yoğun bakım ünitemizde PCT olgularımızda düzenli takip edilen bir parametredir, ağrı kontrolü amacıyla protokolize edilmiş ağrı değerlendirme ve kontrol uygulamasının, PCT düzeyine etkisini araştırmayı planladığımız bu çalışmada hipotezimiz: "Ağrı ve PCT düzeyleri korele seyredir" olarak yapılandırılmıştır.

PCT mRNA'sı, "Calcitonine Gene Related Peptide" (CGRP-1) ve "Calcitonine Gene Related Peptide Gene 1" (CALC -1 Gene) genlerinden köken alır (20). PCT ve CGRP-1 mRNA'ları saptanarak, PCT üretebilen dokular belirlenebilmektedir [20]. Migren ağrısı sırasında olgularda PCT değerinin

yükseldiği gösterilmiştir [21]; CGRP uygulamalarının migren benzeri ağrıya neden olduğu [22]; CGRP antagonistlerinin de migren ağrısını geçirdiği bildirilmiştir [23,24]. Hem prokalsitonin hem de CGRP'nin aynı genden köken aldığı bilgisi [25] ışığında, Raddant AC. ve arkadaşları [20] 2014 yılında tamamladıkları deneysel çalışmalarında, trigeminal ganglion hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin etkisini araştırmışlar ve migren ağrısında nörojenik enflamasyon – trigeminal sensorial stimülasyon yolağında rol oynadığı bilinen "Calsitonine Gene Related Peptide" (CGRP) salınımının, PCT üretilmesinde etkinliğini bir kez daha göstermişlerdir. CGRP geminin sitokinlerin etkisi ile de indüklendiği zaten çok iyi bilinen bir gerçektir [26]. Trigeminal sinir çalışmaları, nörojenik enflamasyonda CGRP aktivasyonu ile "substans P" salınımının da tetiklendiğini ortaya koymuştur [27-31].

Çalışmamızda 1. grup hastalarda protokol öncesi dönemde standart olmayan sedo-analjezi uygulanırken, 2. grup hastalarda protokole göre sedo-analjezi uygulanmıştır. Her iki grubun dosyalarındaki kayıtlı veriler incelendiğinde: 1. gruptaki hastaların daha fazla sedatize edildiği ve daha az dozlarda analjezik kullanıldığı dikkati çekmiştir. Sonuç olarak, sedoanaljezi standard kurallara bağlandığı zaman hastaların ilaç tüketimlerinde fark olduğu izlenmiştir. Bu durum sedasyon ve ağrının düzenli aralıklarla, standart ölçeklerle izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Tedavinin bu ölçümlere dayanarak ve önceden belirlenmiş bir algoritmaya göre yapılması tavsiye edilmektedir [15-16]. Bizim gözlemlerimiz de ölçek ve algoritma kullanılması halinde yoğun bakım çalışanlarının farkındalığının arttığı yönünde olmuştur. Bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri artmaktadır. Yoğun bakım hastalarında sepsis tanısı ve ciddiyetinin tayininde prokalsitonin belirteç olarak kullanılmaktadır. PCT düzeyleri ayrıca nöroendokrin tümörlerde (tiroid

meduller Ca, küçük hücreli AC Ca, karsinoid sendrom), non-enfeksiyöz sistemik enflamasyonlar ve travmalarda artmaktadır. Sistemik enflamasyonda veya enfeksiyonda PCT 2-4 saatte sentezlenmeye başlanır, 8-24 saatte kan düzeyi pik yapar. Enflamatuvar süreç devam ettikçe kanda varlığını sürdürür. PCT'in yarı ömrü 24 saat olup, sentezini tetikleyen patolojiler düzeldikçe, serum seviyeleri hızlıca normale inmektedir [13].

Bu çalışmada yoğun bakım hastalarında enflamasyona bağlı ağrının kontrolü ile PCT düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Ancak PCT değerlerinin standart sedo-analjezi protokolü uygulanmasından önce ve sonra iki grup arasında belirgin bir fark göstermediği ve her iki grup arasında belirgin bir korelasyon bulunmadığı saptanmıştır. İyi bir enfeksiyon-enflamasyon belirteci olan PCT, sedoanaljezi protokolümüzün uygulamaya girmesi ile beş günlük izlemde farklı bir seyir göstermemiştir. Bunun nedenlerinden ilkinin, sedoanaljezi protokolü kullanılsa da hastaların sedoanaljezi tedavilerinin yapılmış olması olabilir. Çalışmamızda protokol izlendiğinde sedatif ilaçların dozunda gruplar arasında farklılık saptanırken, enflamasyonla ilişkili olan analjezik dozları çok farklı bulunmamıştır. Bu durum PCT düzeylerindeki benzerliğin bir başka nedeni olabilir. Ayrıca, hastalarımızın ağrı kaynağı muhtemelen sadece enflamasyon olmayıp, bazen nöropatik veya sempatik kökenli ağrıların da görülebildiği göz önüne alındığında, bu durum PCT düzeylerinin farklı bulunmamasını açıklayabilir.

4. Sonuç

Sonuç olarak enflamasyon belirteci olan PCT ile ağrı ilişkisini araştırmak isterken: PCT izleminin çok yaygın yapıldığı yoğun bakım olgularında, ağrı kontrolünün önemi ve zorluğu da göz önüne alındığında, PCT gibi net ölçülebilen bir belirtecin ağrı şiddeti ile ilişkili bulunması halinde, tedavi protokollerinin çok daha doğru planlanabileceği görülmektedir; bu noktada protokole, etkin bir ağrı kontrolünün, PCT düzeylerine etkisini araştırdık ancak protokole sedo-analjezi uygulaması yaptığımız olgularda prokalsitonin düzeylerinde bir farklılık saptamadık. Yoğun bakım hastalarının herbirinin farklı sorunlarının olması, araştırmamızda standard koşulların sağlanmasını güçleştirmiştir. PCT'nin enfeksiyonda olduğu gibi ağrı takibinde de uygun bir belirteç olup olmayacağını anlamak için daha iyi standardize edilmiş hasta gruplarında ve daha geniş olgu serilerinde yeni araştırmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Referanslar

1. Hasegawa, R, Consideration of pain felt by patients in the ICU, *Journal of Intensive Care*, 2017, 5, 73-4 <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0268-2>.
2. Rikker, R.R, Fraser, G.L, Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit, *Pharmacotherapy*, 2005, 25(5), 8-18.
3. Barr, J, Gilles, L, Fraser, P.D, Kathleen, P, et al., Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit, *Critical Care Medicine*, 2013, 41(1), 263-306.

4. Payen, J.F, Chanques, G, Mantz, J, Hercule, C, et al., Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient-based study, *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2007, 106(4), 687-695.
5. Tong, W, Song, C, Jin, D, Sun, J, et al., Effects of different sedation regimens on sedation and inflammatory response in critically ill children with multiple trauma, *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 2017, 29(6), 542-546.
6. Asimakopoulos, B, Demirel, C, Felberbaum, R, et al., Concentrations of inflammatory cytokines and the outcome in ICSI cycles, *In Vivo*, 2010, 24(4), 495-500.
7. Mickiewicz, B, Tam, P, Jenne, CN, et al., Integration of metabolic and inflammatory mediator profiles as a potential prognostic approach for septic shock in the intensive care unit, *Critical Care*, 2015, 19, 11. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0729-0>
8. Zhang, J.M, An, J, Cytokines, Inflammation and Pain, *International Anesthesiology Clinics*, 2007, 45(2), 27-37.
9. Ramsay, M.A, Savege, T.M, Simpson, B.R, Goodwin, R, Controlled Sedation with alphaxalone-alphadolone, *British Medical Journal*, 1974, 22, 656-659.
10. Payen, J, Bru, O, Bosson, J, Lagrasta, A, et al., Assessing Pain in Critically Ill Patients by Using a Behavioral Pain Scale, *Critical Care Medicine*, 2001, 29(12), s:2259.
11. Chanques, G, Viel, E, Constantin, J.M, Jung, B, et al., The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales, *Pain*, 2010, 151(3), 711-721.
12. Soliman, H.M, Mélot, C, Vincent, J.L, Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey, *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 87(2), 186-192.
13. Alderson, S.M, McKechnie, S.R, Unrecognized, undertreated, pain in ICU: causes, effects, and how to do better, *Open Journal of Nursing*, 2013, 3, 108-113.
14. Ringdal, M, Johansson, L, Lundberg, D, Bergbom, I, Delusional memories from the intensive care unit: experienced by patients with physical trauma, *Intensive Critical Care Nursing*, 2006, 22(6), 346-54.
15. Ayasrah, S.M, O'Neill, T.M, Abdalrahim, M.S, Sutary, M.M, Kharabsheh, M.S, Pain assessment and management in critically ill intubated patients in Jordan: a prospective study, *International Journal of Health Sciences*, 2014, 8(3), 287-298.
16. Yoanna, S, Ahern, S, Leblanc, M, Marquis, F, et al., Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates, *Anesthesia & Analgesia*, 2010, 111(2), 451-463.
17. Baddack-Werncke, U, Busch-Dienstfertigkeit, M, González-Rodríguez, S, Maddila, SC, et al., Cytotoxic T cells modulate inflammation and endogenous opioid analgesia in chronic arthritis, *Journal of neuroinflammation*, 2017, 14(1), 30.
18. Stein, C, Clark, JD, Utaek, O, Vasko, MR, et al., Peripheral mechanisms of pain and analgesia, *Brain Research Reviews*, 2009, 60(1), 90-113.
19. Maruna, P, Nedelnikova, K, Gurlich, R, Physiology and genetics of procalcitonin, *Physiol Res*, 2000, 49, 57-61.
20. Raddant, A.C, Russo, A.F, Reactive oxygen species induce procalcitonin expression in trigeminal ganglia, *Headache*, 2014, 54, 472-484.
21. Turan, H, Horasanli, B, Ugur, M, Arslan, H, Procalcitonin levels in migraine patients, *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2011, 38, 124-128.
22. Hansen, J.M, Hauge, A.W, Olesen, J, Ashina, M, Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura, *Cephalalgia*, 2010, 30, 1179-1186.
23. Eftekhari, S, Edvinsson, L, Possible sites of action of the new calcitonin gene-related peptide receptor antagonists, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2010, 3, 369-378.
24. Park, K.Y, Russo, A.F, Control of the calcitonin gene-related peptide enhancer by upstream stimulatory factor in trigeminal ganglion neurons, *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283, 5441-5451.
25. Amara, S.G, Jonas, V, Rosenfeld, M.G, Ong, E.S, Evans, R.M, Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products, *Nature*, 1982, 298, 240-244.
26. Bowen, E.J, Schmidt, T.W, Firm, C.S, Russo, A.F, Durham, P.L, Tumor necrosis factor-alpha stimulation of calcitonin gene-

- related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons, *Journal of Neurochemistry*, 2006, 96, 65-77.
27. Markowitz, S, Saito, K, Moskowitz, M.A, Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain, *Journal of Neurosciences*, 1987, 7, 4129- 4136.
 28. Tajti, J, Kuris, A, Vecsei, L, Xu, CB, Edvinsson, L, Organ culture of the trigeminal ganglion induces enhanced expression of calcitonin gene-related peptide via activation of extracellular signal-regulated protein kinase $\frac{1}{2}$, *Cephalalgia*, 2011, 31, 95- 105.
 29. Lee, Y, Takami, K, Kawai, Y, et al., Distribution of calcitonin gene-related peptide in the rat peripheral nervous system with reference to its coexistence with substance P, *Neuroscience*, 1985, 15, 1227- 1237.
 30. Skofitsch, G, Jacobowitz, D.M, Calcitonin gene-related peptide coexists with substance P in capsaicin sensitive neurons and sensory ganglia of the rat, *Peptides*, 1985, 6, 747- 754.
 31. Zhang, Z, Winborn, C.S, Marquez de Prado, B, Russo, A.F, Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion, *Journal of Neurosciences*, 2007, 27, 2693- 2703.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

