



## SEDASYON İNFEKSİYON İLİŞKİSİ

**Dr. Dilek ARMAN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**Y**oğun bakım üniteleri (YBÜ) hem hastaların önemli bir kısmında sedasyon gerekliliği olan ve hem de hastanelerin, diğer kısımlarından çok daha yüksek infeksiyon oranları ile karşılaşılan kısımlarıdır. Yüzde 75'e varan oranda hastanın en az 48 saat süre ile sedatize edilmesi söz konusudur (1, 2). Mekanik ventilasyondaki hastalarda ise bu oran %95'e ulaşmaktadır (3). YBÜ'de en sık karşılaşılan infeksiyonların başında ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP) gelmektedir. Şuur bozukluğunun aspirasyon ve tüm pnömoniler için risk faktörü olduğu çok iyi bilinmektedir. Bununla birlikte VİP için risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalarda, birbirinden farklı hasta popülasyonlarında sedasyon ile ilişkili farklı sonuçlar elde edilmektedir. Yüzelebilir kafa travması olgusunun yer aldığı retrospektif çalışmada i.v tiyopental alan hastalarda (%53), almayanlardan (%35) daha fazla VİP gelişmiş; çok değişkenli analiz ile sadece sedasyon ( $p=0.001$ ) ve ventilasyon süresi ( $p=0.001$ ) pnömoni gelişimi için risk olarak belirlenmiştir (2). Devamlı sedasyon uygulanan hastalarda intubasyon sonrası ilk 48 saatte VİP gelişimi de 4.4 kat fazladır (4). Farklı bir çalışma sonucuna göre >24 saat sedasyon VİP gelişimi için bağımsız risk faktörüdür (5). Devamlı bakım ünitesindeki hastalarda gelişen pnömoni için ise, önceki iki haftada sedatif medikasyonun pnömoni riskini 2.6 kat artırdığı; bir diğer bağımsız risk faktörünün ise görünür aspirasyon olduğu belirlenmiştir (6). Buna karşın perkütan trakeostomi uygulanan YBÜ hastalarında sedasyonun pnömoni gelişimine etkisi gösterilememiştir (7).

Aspirasyonun pnömoni gelişimi için risk faktörü ve başlıca patogenetik mekanizma olduğu yerli ve yabancı uzlaşı raporlarında da belirtilmektedir. Devamlı bakım ünitesinde gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, 8 aylık izlemde 69 hastada gelişen 98 aspirasyon olgusu değerlendirilmiştir. Benzodiyazepin kullanımının aspirasyon için bağımsız risk faktörleri arasında saptandığı bu çalışmada aspirasyon gelişen hastaların %56'sında da pnömoni gelişmiştir (8). Subhipnotik propofol, isofluran ve sevofluran konsantrasyonlarının farinks fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı çalışma sonuçları sedasyonun infeksiyon gelişimine indirekt etkisini açıkça göstermektedir (9). 45 sağlıklı gönüllüde gerçekleştirilen bu çalışmada dil arkası, faringeal konstriktör kaslar ve üst özefageal sfinkter düzeyinde floroskopik ve videomanometrik olarak yapılan ölçümlerde farinks disfonksiyonunun propofol ile %8'den %58'e; isofluran ile %4'ten %36'ya; ve sevofluran ile %6'dan %35'e çıktığı saptanmıştır. Üst özefageal sfinkter tonusu da sadece propofol ile ( $p=0.002$ ) anlamlı olmak üzere tüm ajanlarla azalmış ve verilen kontrast sıvı, yutkunma sırasındaki larinkse kaçmıştır.

Anestezi sırasında mide içeriğinin  $\geq 25$ ml ve  $pH \leq 2.5$  olması aspirasyon pnömonisi için risk kabul edilir. Operasyon stre-

si ve anksiyetenin yanı sıra, analjezi için kullanılan opioidler de mide boşalmasını geciktirir (10). Anksiyoliz ve sedasyon sağlayarak riskin azaltılması beklentisi ile uygulanan p.o. veya rektal dizepamın mide asiditesi ve içerik miktarı üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir (11). Bu anlamda sedasyonun en azından infeksiyon riskinin azaltılması yönünde etkisinin olmadığı sonucu çıkarılabilir.

Literatürdeki araştırmaların önemli bir kısmı direk olarak sedasyonun infeksiyon üzerine etkisinden çok sedatif medikasyonun immün yanıt üzerine etkilerini hedef almıştır.

12 cerrahi yoğun bakım ünitesi ve 12 sağlıklı gönüllüden elde edilen lenfositlerin fitohemagglutinin, konkavalin A ve mitojen indüksiyonuna yanıtı üzerine farklı propofol emülsiyon ve lipid emülsiyon konsantrasyonlarının etkisi in vitro araştırılmıştır. YBÜ hastalarında lenfosit proliferatif yanıtının sağlıklı gönüllülerden daha düşük olduğunun belirlendiği bu çalışmada propofolun 1-10  $\mu$ g/ml gibi dolaşımda bulunabilen konsantrasyonlarının mitojen indüksiyonuna yanıtı düşürdüğü belirlenmiştir (12).

Çalışmalar çoğunlukla nonspesifik yanıt olup, mikroorganizmanın konağa ulaştığı anda karşılaştığı nötrofil-fagosit fonksiyonları üzerine odaklanmaktadır.

Organizmanın infeksiyona verdiği en erken nonspesifik yanıt, bölgeye nötrofil göçüdür. İn vitro agaroz yöntemi ile, propofol ve lipid emülsiferinin ayrı ya da birlikte, benzer oranlarda nötrofil göçünü deprese ettiği saptanmıştır (13).

Nötrofil, bakteriyel gibi kemotaksik uyarı karşısında normal sferik yapısını kaybederek başlı-kuyruklu polarize bir şekil alır. Propofol, tiyopenon ve midazolamın in vitro nötrofil polarizasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, plazmada sağlanan propofol ve tiyopental konsantrasyonları ile %50 inhibisyon etkisi saptanmış, yüksek dozlarla bu etki %100'e ulaşmıştır ve serum albumini eklenmesi de inhibisyonu önleyememiştir. Propofol ile saptanan inhibisyonun lipid-emülsiyona bağlı olmadığı belirlenen çalışmada midazolam klinik konsantrasyonu nötrofil polarizasyonunu etkilememiştir (14).

Bir sonraki aşama bakterinin nötrofil tarafından fagositozu ve daha sonra da fagosite edilen bakterinin öldürülmesidir. Savunmanın bu aşaması sedatif ajanların etkilerinin en fazla çalışıldığı konudur. Farklı uyarılar kullanılarak ve farklı şekillenmiş çalışmalar birbirini ile çelişen sonuçlar verebilmektedir. Nötrofil tarafından bakteriyel öldürülmesinin ana mekanizması oksijen radikallerinin üretilmesidir. Tiyopental, dizepam ve propofol klinik plazma konsantrasyonları ile oksijen radikal üretiminin azaldığı yani bakteriyel öldürülmesi işeminin suprese olduğu ve bu supresif etkinin doz ile birlikte arttığı saptanmıştır (15). Aynı çalışmada midazolam, metohexikal ve etomidat bakte-



ri öldürülmesini erkilememiştir. Farklı bir çalışmada, propofol, tiyopental, metoteksitan ve midazolam sedatif konsantrasyonlarda oksijen radikalleri üretimini %1-6 oranında inhibe ettiği; auesrezik konsantrasyonun 10 katı konsantrasyonda diğer ajanlarla %2-91 inhibisyon saptanırken midazolam ile tüm konsantrasyonlarda inhibisyonun minimal olduğu belirlenmiştir (16). Propofol, tiyopenral, midazolam ve ketamin ile yapılan çalışmada klinik olarak ulaşılabilir konsantrasyonlarda 1 saatlik inkubasyon sonunda fagositik ve bakteriyel öldürme fonksiyonu üzerine etkilerinin minimal olduğu belirlenmiştir (17). Ancak direkt olarak S.aureus ve E.coli 'nin fagosiroz ve öldürülmesinin değerlendirildiği çalışmada tiyopental (15 µg/ml), eromidat (0.32 µg/ml) ketamin (2.36 µg/ml) flunitrazepamın (0.04 µg/ml) düşük konsantrasyonlarının dahi fagosirozu inhibe edebileceği gösterilmiştir (18).

Yapılan tüm çalışma sonuçları değerlendirildiğinde lökosit fonksiyonlarının en fazla propofol ile etkilendiği; midazolamın etkisinin minimal olduğu sonucu çıkarılabilir ki bu da sedatif medikasyonun seçiminin infeksiyon riski üzerine belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Propofol ya da isofluran ile anestezi uygulanan hastalarda yapılan araştırmada 4 saatin sonunda fagosirozun etkilenmediği ancak propofolün bakteri öldürülmesini inhibe ettiğinin gösterilmesi in vitro verileri destekler nitelikte ise de tüm bu çalışma sonuçlarının kısa süreli etkinin ifadesi olduğu açıktır (19). Farklı ajanlar ile infeksiyon sıklığının değiştiğini gösteren araştırma yoktur.

Kullanılan medikasyonun kendisinin mi yoksa, özellikle nötrofil fonksiyonları üzerine etkisi bilinen uzun zincirli trigliserid içeren çözücülerinin mi yanıtın deprese olmasında etkili olduğu konusu tartışmalıdır (20). Sedatiflerin, doku konsantrasyonlarının bilinmemesi sonuçların klinik anlamlılığının değerlendirilmesini daha da güçleştirmektedir.

İmmun sistem üzerine etkili olabildikleri gösterilen sedatif ajanların sınırlı sürelerle verildikleri durumda, reversibl olan bu etkileri fazla önemsenmeyebilir. Ancak YBÜ hastaları gibi, çeşitli faktörlerin etkisi ile infeksiyon riski yüksek olduğu bilinen hastalarda devamlı ve günlerce yapılan uygulamalar, bu etkilerinin daha fazla dikkate alınmasını gerektirmektedir.

Diğer yandan hiperinflamatuvar sendromlarda radikal aracı doku hasarının önlenmesi için bu ajanların kullanılabileceği de ileri sürülmüştür (15).

## Kaynaklar

1. Sarıhasan B. Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon, Ağrı Kontrolü ve Kas Gevşekliği. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavisi (Ed: )da. Ankara, 2003. S: 305-310.

2. Nadal P, Nicolas JM, Fout C, Vilella A, Nogue S. Pucumonia iu ventilated head trauma patients: the role of thiopental therapy. Eur J Emerg Med. 1995 Mar;2(1):14-6.
3. Samuelson KA, Larsson S, Lundberg D, Fridlund B. Intensive care sedation of mechanically ventilated patients: a national Swedish survey. Intensive Crit Care Nurs 2003; 19: 350-362.
4. Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 1742-1746.
5. George H, Leroy O, Guery B, Alfandari S, Beaucaire S. Predisposing factors for nosocomial pneumonia in patients receiving mechanical ventilation and requiring tracheotomy. Chest 2000; 118:767-774.
6. Vergis EN, Breunen C, Wagener M, Muder RR. Pneumonia in long-term care: a prospective case-control study of risk factors and impact on survival. Arch Intern Med. 2001 Oct 22;161(19):2378-81.
7. Rello J, Lorente C, Diaz E, et al. Incidence, Etiology, and Outcome of Nosocomial Pneumonia in ICU Patients Requiring Percutaneous Tracheotomy for Mechanical Ventilation. Chest 2003;124(6):2239-2243
8. Pick N, McDouald A, Bennett N, Litsche M, Dietsche L, Leggerwood R, Spurgas R, LaForce FM. Pulmonary aspiration in a long-term care setting: clinical and laboratory observations and an analysis of risk factors. J Am Geriatr Soc. 1996 Jul;44(7):763-8.
9. Suudman E, Witt H, Saudin R, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane and sevoflurane. Anesthesiology 2001; 95:1125-32.
10. Holdsworth JD. Relationship between stomach contents and analgesia in labour. Br J Anaesth 1978; 50: 1145-8.
11. Manchikanti L, Canella MG, Hohlbein LJ, Collier JA. Assessment of effect of various modes of premedication on acid aspiration risk factors on outpatient surgery. Anesth Analg 1987; 66:81-4.
12. Pirttikangas CO, Perttilä J, Salo M. Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients. Intensive Care Med 1993; 19: 299-302.
13. Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. Br J Anaesth 1993; 70: 99-100.
14. O'Donnell NG, McSharry CP, Wilkinson PC, Asbury AJ. Comparison of the inhibitory effect of propofol, thiopentone and midazolam on neutrophil polarization in vitro in the presence or absence of human serum albumin. Br J Anaesth 1992; 69: 70-4.
15. Weiss M, Buhl R, Medve M, Schneider EM. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates the selective interference of hypnotics and sedatives to suppress N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine-induced oxidative burst formation in neutrophils. Crit Care Med 1997; 25: 128-134.
16. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Arseniev L, Jaeger K, Piepenbrock S. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. Br J Anaesth 1996; 77: 387-92.
17. Davidson JAH, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P, Ramsay G. Comparison of the effect of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. Br J Anaesth 1995; 74:315-318.
18. Krumholz W, Endrass J, Hempelmann G. Inhibition of phagocytosis and killing of bacteria by anaesthetic agents in vitro. Br J Anaesth 1995; 75: 66-70.
19. Heine J, Jaeger K, Ostaus A, et al. Anaesthesia with propofol decreases FMLP-induced neutrophil respiratory burst but not phagocytosis compared with isoflurane. Br J Anaesth 2000; 85: 424-30.
20. Heine J, Jaeger K, Weingaertner N, Scheinichen D, Marx G, Piepenbrock S. Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in vitro Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 213-220.