

T1588



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

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**DESMOPRESSİN KULLANILMASI SONUCU
ORGANLARDA GÖRÜLEN
HİSTO-PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Göksel KÜTÜK

T 1588/1-1

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Atilla RAMAZANOĞLU

'Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir'

Antalya, 2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Atilla RAMAZANOĞLU olmak üzere bütün hocalarıma, birlikte çalıştığım uzman doktor ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma ,tezime yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Levent DÖŞEMECİ' ye

Tezimdeki histo-patolojik incelemede yardımlarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Doç. Dr. Tekinalp GELEN ve Araş.Gör. Dr. Hicran GÜLMEZ' e,

Deney hayvanları labaratuarı ünitesinde yardımlarından dolayı Fiziyojji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz K. BAŞKURT, Vet. Dr. Şakir ATALAY, Tekniker Erol NİZAMOĞLU ve personel Fuat AVŞAR 'a

İstatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı Bioistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Osman SAKA ve Araş.Gör. Dr. Özgür TOSUN' a

Ameliyathane ve reanimasyonlarda görevli tekniker, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Zorlukları aşmamda bana her zaman destek olan özellikle eşim Mehtap olmak üzere aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Göksel KÜTÜK

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii-viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
2-GENEL BİLGİLER	3 - 8
3-YÖNTEM VE GEREÇLER	9 -11
4-BULGULAR	12 - 36
5-TARTIŞMA	37 - 42
6-SONUÇ	43
7-ÖZET	44 - 45
KAYNAKLAR	46 - 54

SİMGELER VE KISALTMALAR

vWF	von Willebrand Faktör
ADH	Antidiüretik hormon
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
GH	Growth hormon
İ.K.B.	İnvaziv kan basıncı
S.V.B.	Santral venöz basınç
K.H.	Kalp atım hızı
Ort.K.H.	Ortalama kalp atım hızı
H.E.	Hemotoksilen eozine
SPSS	Statistical package for social science
S.D.	Standart sapma
ECA	Epsilon – aminokaproik Asit
Ort.O.K.B.	Ortalama Orta Kan Basıncı
Ort.O.S.V.B.	Ortalama Orta Santral Venöz Basınç
Htc	Hemotokrit
End.Has.	Endotel hasarı
Vakuol.	Vakuolizasyon
Mik.Trom.	Mikrotrombüs
µg	mikrogram
µm	mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	Sayfa
2.1. Desmopressin asetatin yapısı	4
4.1. X400, HE, böbrekte glomerulde konjesyon ve tübüler nekroz	29
4.2. X200, HE, kalp, normal	30
4.3. X200, HE, karaciğer, normal	30
4.4. X400,HE,pankreasta asiner hücrelerde nekroz izlenmektedir	31
4.5. X400, HE, pankreasta yangı hücre grupları izlenmektedir	31
4.6. X400, He, pankreasta damar içi mikrotrombüs izlenmektedir	32
4.7. X630, HE, pankreasta kapillerde endotel hasarı	32
4.8. X400, HE, pankreasta asiner hücrelerde vakuolizasyon	33
4.9. X400, HE, pankreas nekroz ve mikrotrombüs	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE	Sayfa
4.1: Grupların vücut ağırlığı ortalamaları.	12
4.2: Grup 1 ve 2 vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması	12
4.3: Grup 1 ve 3 vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması	13
4.4: Grup 2 ve 3 vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması	13
4.5: Grupların hemodinamik değerleri ortalamalarının zamana göre dağılımı	14
4.6: Grup 1 ve 2 ortalama orta kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	15
4.7: Grup 1 ve 3 ortalama orta kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	16
4.8: Grup 2 ve 3 ortalama orta kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	16
4.9: Grup 1 ve 2 ortalama kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması	18
4.10: Grup 1 ve 3 ortalama kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması	18
4.11: Grup 2 ve 3 ortalama kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması	19
4.12: Grup 1 ve 2 ortalama orta santral venöz basınç değerlerinin karşılaştırılması	20
4.13: Grup 1 ve 3 ortalama orta santral venöz basınç değerlerinin karşılaştırılması	21
4.14: Grup 2 ve 3 ortalama orta santral venöz basınç değerlerinin karşılaştırılması	21

ÇİZELGE

Sayfa

4.15:	Grup 1 ve 2 ortalama vücut ısısı değerlerinin (°C) karşılaştırılması	23
4.16:	Grup 1 ve 3 ortalama vücut ısısı değerlerinin (°C) karşılaştırılması	23
4.17:	Grup 2 ve 3 ortalama vücut ısısı değerlerinin (°C) karşılaştırılması	24
4.18:	Grupların toplam idrar ortalamaları	25
4.19:	Grup 1 ve 2 idrar ortalamalarının karşılaştırılması	25
4.20:	Grup 1 ve 3 idrar ortalamalarının karşılaştırılması	25
4.21:	Grup 2 ve 3 idrar ortalamalarının karşılaştırılması	25
4.22:	Grupların kan gazı değerleri	26
4.23:	Grup 1 ve 2 kan gazı değerlerinin karşılaştırılması	27
4.24:	Grup 1 ve 3 kan gazı değerlerinin karşılaştırılması	27
4.25:	Grup 2 ve 3 kan gazı değerlerinin karşılaştırılması	28
4.26:	Grupların pankreaslarında görülen patolojik bulguların skorları	34
4.27:	Grup 1 ve 2 pankreaslarında görülen patolojik değişikliklerin skorlarının karşılaştırılması	34
4.28:	Grup 1 ve 3 pankreaslarında görülen patolojik değişikliklerin skorlarının karşılaştırılması	35
4.29:	Grup 2 ve 3 pankreaslarında görülen patolojik değişikliklerin skorlarının karşılaştırılması	35
5.3:	Keck ve ark. çalışma sonucu değerleri	40

GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK Sayfa

4.1:	Grupların ortalama orta kan basınçlarının (Ort.K.B.) zamana göre değişimi.	17
4.2:	Grupların ortalama kalp atım hızlarının (Ort.K.H.) zamana göre değişimi	19
4.3:	Grupların ortalama santral venöz basınçlarının (Ort.S.V.B.) zamana göre değişimi ($p > 0,05$)	22
4.4:	Grupların ortalama vücut ısılarının ($^{\circ}\text{C}$) zamana göre değişiminin karşılaştırılması ($p > 0,05$)	24
4.5:	Pankreaslarda tesbit edilen patolojik değişikliklerin skorları.	36

GİRİŞ VE AMAÇ

Anesteziyoloji ve reanimasyon kliniği uygulamaları içinde beyin ölümü ve diabetes insipidus ile sıklıkla karşılaşmaktayız. Desmopressin 1978 yılından beri yoğun bakım ünitelerinde diabetes insipidus gelişen hastaların tedavisinde kullanılmaktadır¹. Diabetes insipidus ile birlikte intravasküler, interstisyel ve intrasellüler sıvı dengesi bozuklukları görülmektedir. Diabetes insipidus ayrıca hipokalemi, hipernatremi, hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemiye yol açarak organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir². Tedavi edilmemiş santral diabetes insipidus, hipovolemi ve hipotansiyona yol açarak vital organlarda hipoperfüzyona neden olur. Diabetes insipidus geliştiğinde organlarda oluşabilecek fonksiyon bozukluğunu önlemek için öncelikle sıvı, elektrolit ve metabolik değişikliklerin düzeltilmesi gerekmektedir³.

Son zamanlarda diabetes insipidus tedavisinde desmopressin uygulanması ile yan etki olarak trombus ve tromboemboli (mikro veya makro) oluşabileceği bildirilmektedir⁴⁻⁶. Özellikle donör bakımında desmopressin kullanımının transplante edilecek organ fonksiyonlarında bir bozukluğa yol açabileceği konusunda kuşkular doğmuştur^{1,7-9}.

Bazı çalışmalarda ise desmopressin kullanımının olumsuz bir etkiye neden olmadığı belirtilmesine⁹ karşın beyin ölümü gelişen hastalarda sıklıkla görülen diabetes insipidus tedavisi desmopressin kullanılmadan yalnızca kristaloid solüsyonlarla agresif tedaviler yapılırsa bu tedavi, sıvı şiftlerini artırarak interstisyel ve intrasellüler ödeme yol açabilmektedir. Bu patolojik değişimlerde organ fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilmektedir³.

Organ fonksiyonlarındaki bozukluklar transplantasyona uygun organ sayısını kısıtlar^{10,11}. Bu nedenle organ donör bakımının optimal sağlanması ve organ fonksiyonlarının korunması transplantasyonun başarısı açısından son derece önemlidir¹²⁻¹⁵.

Kliniğimizde Ekim 2002- Kasım 2003 tarihleri arasında beyin ölümü ile birlikte donör bakımı uygulanan 26 olgu bulunmaktadır. Bunlardan 20 olguda diabetes insipidus gelişmiştir (% 76). Diabetes insipidus gelişen bu olgulara idrar bulgularına göre 8 saat aralıklarla 1-2 µg intravenöz bolus desmopressin uygulamaktayız. Son 3 yıldır Türkiye' de en fazla donör bakımı kliniğimizde uygulanmıştır.

Bu deneysel çalışmada; Beyin ölümü gelişen hastalarda sık olarak kullandığımız desmopressinin organlar üzerine olan olumsuz etkileri olup olmadığını histo-patolojik açıdan araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SANTRAL DİABETES İNSİPIDUS

Nörohipofizer-hipotalamik aksdaki hasarlar elektrolit, sıvı ve volüm şifflerine yol açacak antidiüretik hormon (ADH) dengesizliği ile sonuçlanır . ADH insanda böbreklerdeki distal tubulus ve toplayıcı kanal hücrelerinin suya karşı permeabilitesini artırarak bu segmentlerden suyun reabsorbsiyonunu artırır, bunun sonucu vücutta su retansiyonuna ve idrarın konsantre olmasına aracılık eder ¹⁶⁻¹⁸ .

Santral (hipotalamik veya nörojenik) diabetes insipidus beyin ölümü sonrası %80 oranında görülmektedir ^{19 20} . Diabetes insipidus etyolojisi; % 30 idiopatik, % 25 santral sinir sistemi veya pitüiter tm , % 16 kafa travması ve % 20 kraniyal cerrahi sonrasıdır ²¹ . Diabetes insipidusun laboratuvar bulguları şunlardır ; İdrar çıkışı $4\text{ml.kg}^{-1}.\text{saat}^{-1}$ üzerinde, idrar dansitesi 1005 mOsm.L^{-1} altında , idrar osmolaritesi 30 mOsm.kg^{-1} altında, idrar sodyum konsantrasyonu düşük, serum sodyum konsantrasyonu 150 mEq.L^{-1} üzerinde ve serum osmolaritesi 310 mOsm.L^{-1} üzerindedir. Diabetes insipidus tedavisinde hedeflenen değerler idrar çıkışının $2-3\text{ ml.kg}^{-1}.\text{saat}^{-1}$, idrar dansitesinin $1010-1020$ ve serum Na^+ konsantrasyonunun $140-145\text{ mEq.L}^{-1}$ sınırlarında tutulmasıdır ²¹ .

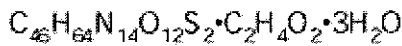
Beyin ölümünde tiroid sitümölan hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve growth hormon (GH) gibi ön hipofiz hormonlarının normal plazma seviyelerinde olabileceği öngörülmektedir ²²⁻²⁴ . Beyin ölümü gelişen vakalarda 15-45 dk sonra ACTH ve vazopressin hormonları azalmaya başlar ^{25,26} . Beyin ölümü sonrası arka pitüiter hormon (ADH) eksikliği için farmakolojik replasman tedavi prensipleri belirlenmiştir ^{27 28} . Ön pitüiter hormonların (T3, T4, kortikosteroid) replasmanı konusunda araştırmalar ^{29 30} devam etmektedir.

Santral diabetes insipidus tedavisinde vazopressin kullanılmıştır. Ancak bu ilacın iyi tanımlanmış yan etkileri bulunmaktadır. Özellikle V1 reseptör aracılığı ile vazokonstrüksiyon yapmakta ve organ perfüzyonunun azalmasına yol açmaktadır^{31 32}

DESMOPRESSİN ASETAT

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Desmopressin doğal hormon vazopressinin yapısal bir analogudur. Vazopressin (ADH) arka hipofizdeki sinir uçlarından salgılanan bir nonapeptiddir. ADH hipotalamusta supraoptik nukleus ve paraventriküler nukleusdaki magniselüler nöronlarda oluşur. Yapısı 6 aminoasid halkalı ve 3 aminoasid yan zincirli bir peptiddir, 8. pozisyondaki rezidüsü insan ve çoğu diğer memelilerde arginindir. Desmopressinde L-sistein desaminasyona uğratılmış ve 8-L-arjinin yerine 8-D-arjinin yerleştirilmiştir^{16,17,33-37} (Şekil 2.1). Bu yapısal değişiklikler sonucu düz kas üzerindeki etkisi azalmış, istenmeyen pressör etkiler ortadan kalkmış ve antidiüretik etkinlik artmıştır (antidiüretik /pressör etki= 200/1). Ayrıca etki süresi uzamış 6-20 saat olmuştur (ADH : 2-6 saat). V1 reseptörlere etkisi yoktur vazokonstrüksiyona neden olmaz^{16 18 33-37}



Şekil 2.1: Desmopressin asetatın yapısı⁴⁰

Desmopressin uygulanması ile birlikte plazmada faktör VIII koagulan (VIII: C) aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca daha az ölçüde olmakla birlikte von Willebrand faktör – antijen miktarında artar. Aynı zamanda plazminojen aktivatörü t-PA serbestleşmesi olur³⁸⁻⁴¹.

ETKİ SINIFI

- 1- Antidiüretik (Santral diabetes insipidus)
- 2- Antidiüretik (Primer nokturnal enürezis)
- 3- Antihemorajik

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Desmopressin oral, nazal, intravenöz (i.v.), intramusküler ve subkutan yollarla verilebilir. Bu uygulamalar için nazal sprey, intranasal solüsyon (rhinal tube), ampul, tablet formları hazırlanmıştır^{38,39}. Ampul formu ($0,3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) veya nazal sprey ($10-20 \mu\text{g}$) uygulandıktan yaklaşık 60 dakika sonra maksimum plazma yoğunluğu ($600 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$) elde edilir. Plazma yarı ömrü 3-4 saat arasındadır. Antidiüretik ve hemostatik etki süresi yaklaşık 8-12 saattir⁴¹. Tablet formu uygulandıktan 2 saat sonra maksimum plazma yoğunluğu elde edilir³⁸.

ENDİKASYONLARI

Desmopressin santral diabetes insipidus^{27,28}, nokturnal enürezis⁴², idrar yoğunlaştırma kapasite testinde⁴⁰, menoraji^{43,44}, hipotroidiye bağlı kanama bozukluklarında⁴⁵, hemofili A^{46,47}, von Willebrand hastalığı^{48,49}, konjenital ve ilaca bağlı trombosit disfonksiyonlarında⁵⁰⁻⁵², üremi ve siroz gibi nedenlerden dolayı kanama zamanı uzamış hastaların cerrahi müdahalelerinde kanamayı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır^{41,53-61}.

KONTRENDİKASYONLARI

Psikojenik polidipsi, diüretik kullanımı gereken kalp yetmezliği, dekompanse kalp yetmezliği, stabil olmayan anjina pectoris, von Willebrand hastalığı tip IIB³⁸⁻⁴¹

YAN ETKİLER

En sık görülen (> 1/100) başağrısı, yüksek dozda yorgunluk hali, refleks taşikardi ve hipotansiyon, yüzde kızarma, mide ağrısı, bulantıdır. Daha az görülen yan etkiler (> 1/1000) yüksek dozda baş dönmesi, alerjik deri reaksiyonları, su retansiyonudur (hiponatremi, kilo artışı, konvülzyon)

38-41

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Antidiüretik etkisi olan bazı antidepresanlar, klorpromazin ve karbamezapin ile kullanımı etkiyi artırır. İndometasin desmopressine alınan yanıtı artırır, ama süreyi etkilemez³⁸⁻⁴¹

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

İdrar yoğunlaştırma kapasite testinde çocuklarda öncelikle intranasal formun kullanımı önerilir. Test için nazal sprey yetişkinlere 40 µg, 1 yaş üzeri çocuklara 20 µg, 1 yaş altı çocuklara 10 µg verilmektedir. Ayrıca test için ampul formu yetişkinlere 4 µg, 1 yaş üzeri çocuklara 1-2 µg, 1 yaş altı çocuklara 0,4 µg intramüsküler veya cilt altı verilmektedir³⁸⁻⁴¹

Santral diabetes insipidus tedavisinde intranasal uygulama uygun görülmediğinde i.v. uygulama yapılır. Fakat gerekirse intramüsküler veya subkutan verilebilir. Ampul formu 4 µg/ml (minirin ®) ve 15 µg/ml (octostim) olmak üzere ülkemizde mevcuttur³⁸⁻⁴⁰. İdrar çıkışını 100-300 ml.saat⁻¹ arasında titre etmek için i.v. olarak 8-12 saat aralıklarla 1-4 µg

verilebilir ⁴¹. Çocukların santral diabetes insipidus tedavisinde 0,4-1 µg 12-24 saat aralıklarla, 1 yaşından küçüklerde 0,05 µg dozla başlanır klinik etkilere göre 0,2 - 0,4 µg 12-24 saat aralıklarla i.v. kullanılabilir ⁴¹. Uygulama esnasında her 30 dakikada bir diürezin kontrol edilmesi ve her anlamlı değişiklikte desmopressin dozunun % 50 artırılması yada azaltılması istenmiştir. Bu uygulama sırasında serum ve idrar elektrolitlerinin en az 4 saatte bir kontrol edilmesi uygundur. Serum sodyum düzeyi 130 mEq. L⁻¹ nin altına veya plazma ozmolaritesi 270 mOsm. L⁻¹ nin altına düşerse dikkat edilmeli sıvı retansiyonuna karşı tedbir alınmalıdır ³⁸⁻⁴¹.

İntranasal uygulama için nazal sprey ve solüsyon (rhinyl nasal solution, rhinal tube) formu bulunmaktadır. Bu formlar noktürnal enürezis ve santral diabetes insipidus tedavisinde kullanılmaktadır. Nazal spreyin (minirin® ,octostim) 2,5 µg ve 10 µg doz formları mevcuttur. Erişkinlere 10-20 µg dozunda, çocuklara 5-10 µg dozunda günde 1-2 defa uygulanır ^{38 39 62,63}. Nazal solüsyon 10 µg.ml⁻¹ şeklindedir. Noktürnal enürezisde günde 10-20 µg, santral diabetes insipidus tedavisinde 10-40 µg uygulanır ^{38 39 64}. İntranasal uygulamada doz, idrarın hacmine ve serum Na+ miktarına göre ayarlanır.

Desmopressin tabletin 0,1mg- 0,2mg- 0,4mg formları mevcuttur. Santral diabetes insipidus tedavisinde erişkin ve çocuklarda 0,1 mg dozunda günde 3 kez kullanılmaktadır. Noktürnal enürezisde, yatmadan önce 0,2 mg veya 0,4 mg dozunda kullanılmaktadır ⁶⁵.

Trombosit bozukluğu, siroz, üremisi olan hastaların cerrahi operasyonlarında kan kaybını azalttığı için 0,3 µg.kg⁻¹ (% 0,9 NaCL içinde 15-30 dk da) i.v. desmopressin infüzyonu kullanılmaktadır ^{41 50 51 53-61,66 67}. Trombositopati sendromlarında 0,3 µg.kg⁻¹ (30 ml % 0,9 NaCL ile 30-45 dk da) i.v. infüzyon uygulanmış ve 10 dk üzerindeki kanama zamanında kısalma tespit edilmiştir (< 6 dk). Ayrıca platelet adezyonu ve

çoğalmasında olumlu sonuçlar elde edilmiştir ^{45,52 68-70}. Optimal hemostaz için 0,3 µg i.v. desmopressin önerilmektedir ^{41,53-61,71-73}.

DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ

Su retansiyonu (hiponatremi, kilo artışı, konvülzyon) görülebilir. Asemptomatik hiponatremi oluştuğunda doz azaltılır veya kesilir. Semptomatik hiponatremide izotonik veya hipertonic sodyum infüzyonu ile replasman yapılır, diüretikler ilave edilebilir ⁴¹.

UYARILAR/ ÖNLEMLER

Çocuklarda ve yaşlılarda, sıvı-elektrolit bozukluğu olanlarda, kafa içi basınç artışı olanlarda aşırı sıvı yüklenmesi açısından dikkat edilmelidir. Serum sodyum düzeyi 130 mEq. L⁻¹ nin altına veya plazma ozmolaritesi 270 mOsm. L⁻¹ nin altın düşerse dikkat edilmeli sıvı retansiyonuna karşı tedbir alınmalıdır. İdrar yoğunlaştırma kapasite testinden önce ilacın alımından 1 saat önce ve 8 saat sonrasına kadar sıvı alımı 0,5 L' yi aşmamalıdır. 1 yaş altındaki çocuklara test hastanede özel koşullarda yapılmalıdır. Hemostatik amaçlı kullanımlarda kan basıncı sürekli kontrol edilmelidir ⁴¹.

Gebelikte risk grubu sınıf B olarak belirlenmiştir (Sınıf B: İnsan ve hayvan çalışmalarında önemli bir risk taşıdığı gösterilemeyen, hayvan çalışmalarında fetusta bir risk oluşturduğu kanıtlanmamış ve insan deneyleri yapılmamış olan, hayvan çalışmalarında fetal yan etkileri olmasına rağmen iyi kontrollü insan çalışmalarında söz konusu etkilerin gösterilmediği droglar). Laktasyon dönemi ile ilgili olarak yüksek doz (300 µg intranazal) desmopressin alan annelerin sütü analiz edildiğinde çocuğa geçebilecek desmopressin miktarının diürezi veya hemostazı etkileyecek miktarın çok altında olduğu saptanmıştır ⁴¹.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı deney hayvanları laboratuvarı ünitesinde wistar cinsi, 5 aylık dişi ratlar üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi Hayvan Bakım ve Kullanım Kurulu onayı alındı. Çalışmada deney hayvanına yaklaşım prensiplerine dikkat edildi. Çalışma için her grupta 10 adet rat olmak üzere biri kontrol grubu 3 grup oluşturuldu.

Anestezi:

İşlem öncesi rat ağırlığı ölçülerek kaydedildi. Anestezik ajan olarak deney hayvanına etil karbamate [Ürethan U-2500, Sigma Chemical Co. , U.S.A.] solüsyonundan 1 gr.kg^{-1} intraperitoneal uygulandı ve anestezi oluşuncaya kadar beklendi. Etil karbamatin etki süresi uzun olup 6 ile 10 saat süresince cerrahi anestezi sağlar. Kardiovasküler ve solunum parametrelerine etkisi oldukça azdır dolayısıyla geniş güvenlik sınırına sahiptir.

Kateterizasyon:

Anestezi oluştuktan sonra ratlar sırt üstü pozisyonunda , ön ve arka ekstremiteleri abdüksiyonda olacak şekilde operasyon masasına tesbit edildi. Daha sonra ratın boynu median kesi ile diseke edildi. Boyun diseksiyonu sonrası internal juguler ven ve internal karotis artere ulaşıldı. İnternal juguler ven askıya alınarak 22. G i.v. kanül (22.G I.V. Kanül, Bıçakçılar, Türkiye) yerleştirildi. Bu kanüle santral venöz basınç(S.V.B.) monitorizasyonu ve i.v. sıvı tedavisi amacıyla 3 yollu musluk (3 yollu musluk, Bıçakçılar, Türkiye) ile bağlantı yapıldı. Daha sonra internal karotis arter askıya alınarak yine 22. G i.v. kanül (22.G I.V. Kanül, Bıçakçılar, Türkiye) yerleştirildi. Bu kanüle de 3 yollu musluk bağlandı. Buraya invaziv kan basıncı (İ.K.B.) monitörizasyon için basınç algılayıcısı

(Transducer, Model TP-400 T, Nihon Kohden, Japan) ile bağlantı yapıldı . Ayrıca ven kanülündeki 3 yollu muslukla ara bağlantı (Pressure extension line 150 cm MF, Braile Biomedica SA, Brazil) yapıldı. İnvaziv kan basıncı (İ.K.B.), santral venöz basınç (S.V.B.) ve Kalp atım hızı (K.H.) monitorizasyonu için özel bir monitörden yararlanıldı (Polygraph system, RM-600, 1999, Nihon Kohden, Japan). İdrar kateteri amacıyla 24 G i.v. kanül (24 G I.V. Kanul, Neoflon™ , Sweden) invaziv olarak alt batına yapılan mini laparotomi ile trans vezikal yerleştirildi. Vücut ısısı trans rektal olarak digital termometre ile ölçüldü.

Yöntem:

Anestezi ve kateterizasyon sonrası hemodinamik parametrelerden orta arter basıncı (Orta İ.K.B.), orta santral venöz basınç (Orta.S.V.B.), kalp atım hızı (K.H), vücut ısısı (C⁰) , idrar çıkışı (İ.Ç.) başlangıç değerleri ölçülerek kaydedildi. Bu hemodinamik değerler deney sonuna kadar 60 dk aralıklarla ölçülerek kaydedildi.

Başlangıç hemodinamik ölçümleri kaydedildikten sonra 1.grup (n=10) kontrol grubu olarak belirlendi ve desmopressin uygulanmadı. İkinci grup (n=10) deney hayvanlarına desmopressin [Minirin® 4 µg /ml, Ferring, Kiel, Germany) 1,5 µg.kg⁻¹ i.v. yavaş bolus uygulandı. Diğer 3. gruba (n=10) desmopressin 4,5 µg.kg⁻¹ i.v. yavaş bolus uygulandı. Her 3 gruba da sıvı tedavisi olarak 25 ml.kg⁻¹.st⁻¹ i.v. serum fizyolojik infüzyonu pompa ile (Compact Infusion Pump 975, Harvard Apparatus, U.S.A.) uygulandı. Deney hayvanının vücut ısısı masa tipi aydınlatma cihazı yardımıyla korunmaya çalışıldı.

Deney hayvanı 4 saat boyunca takip edilerek 60 dk aralıklarla hemodinamik ölçümler kaydedildi. 4. saat değerleri kaydedilerek laparotomi ve torakotomi işlemine geçilmesi planlandı. Bu sırada işlem öncesi arteriyel kan gazını değerlendirmek amacıyla kan örneği alındı. Median laparotomi ve torakotomi insizyonu sonrası her iki boşluk açıldı.

Sırası ile böbrekler, pankreas, karaciğer ve kalp usulüne uygun olarak damarları ile beraber diseke edildi. Organlar içersinde % 10 formolin içeren bir kaba konularak çalışma sonlandırıldı. Organ materyalleri histopatolojik inceleme amacıyla patoloji laboratuvarına verildi.

Histo-patolojik inceleme:

% 10 luk tamponlu nötral formalinle tesbit edilen pankreas, karaciğer, böbrek ve kalp dokuları rutin doku takibi işlemlerinden geçirilerek, elde edilen parafin bloklarından 5 µm hazırlanan kesitler hemotoksilen eozinle (HE) boyanarak incelendi. Patolojik değişiklikler numerik olarak derecelendirildi. Derecelendirme hangi dozda desmopressin verildiğini bilmeyen, aynı patoloji uzmanı tarafından 0 (Patoloji yok), 1(Hafif derecede patolojik bulgu), 2 (Orta derecede patolojik bulgu), 3 (Şiddetli derecede patolojik bulgu) sınıflamasına göre yapıldı.

İstatistiksel Analizler:

Veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) istatistik paket programı (10.0 sürüm) ile analiz edilmiştir (SPSS for Windows, U.S.A). Verilerin tanımlanması ortalama (mean) ± standart sapma (SD) şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farkların sayısal ölçümleri için Mann-Whitney U testi kullanılmış, $P < 0.05$ değerleri anlamlı bulunmuştur. Organlarda gözlenen patolojik bulguların skorlarının gruplar arasındaki farklılıkları Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş , $P < 0.05$ değerleri anlamlı bulunmuştur.

BULGULAR

İşlem öncesi ratlar tartılarak vücut ağırlıkları belirlendi. Kontrol grubundaki (Grup 1) ratların vücut ağırlığı ortalaması $210,3 \pm 14,4$ gr, ikinci gruptaki (n=10) ratların vücut ağırlığı ortalaması $208,2 \pm 13,3$ gr, üçüncü gruptaki (n=10) ratların ise $204,8 \pm 7,9$ gr bulundu (Tablo 4.1). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.2, 4.3, 4.4).

Tablo 4.1: Grupların vücut ağırlığı ortalamaları.

	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)
Rat Ağırlığı (gr)	$210,3 \pm 14,4$	$208,2 \pm 13,3$	$204,8 \pm 7,9$

Veriler Ortalama \pm Standart Sapmadır

Tablo 4.2: Grup 1 ve 2 vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Rat Ağırlığı (gr)	$210,3 \pm 14,4$	$208,2 \pm 13,3$	$> 0,05$

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.3: Grup 1 ve 3 vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Rat Ağırlığı (gr)	210,3±14,4	204,8±7,9	>0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.4: Grup 2 ve 3 vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Rat Ağırlığı (gr)	208,2±13,3	204,8±7,9	>0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Grupların hemodinamik değerlerinden ortalama orta kan basıncı (Ort.O.K.B.), ortalama kalp hızı (Ort.K.H.), ortalama orta santral venöz basınç (Ort.O.S.V.B.), vücut ısısı (°C) ölçümleri karşılaştırıldı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Grupların hemodinamik değerlerinin zamana göre dağılımı

ZAMAN (dk)	GRUP	Ort.O.K.B. (mmHg)	Ort. K.H. (dk)	Ort.O.S.V.B. (mmHg)	Ort. ISI (°C)
0	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	82,3±11,7	331±39	8,5±3	35,5±0,7
	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİ N)	79,4±18,1	289±71,8	6,4±1,2	36 ±0,9
	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİ N)	87,1±10,6	335 ±70,7	6,3±1,1	35,7±0,9
60	GRUP 1	81,2±10,8	319,2±44,5	8,0±1,7	35,7±0,7
	GRUP 2	82,8±11,9	291 ±66,5	6,2±1,3	35,4±0,7
	GRUP 3	93,3±15,7	319 ±68,3	6,8±1,3	35,9±0,5
120	GRUP 1	73,7±15,4	327±48	8,4±2,8	32,8±0,4
	GRUP 2	88±10	300 ±58,4	5,8±0,7	35,2±0,6
	GRUP 3	90,3±20,2	296 ±55,2	6,2±1	35,8±0,4
180	GRUP 1	61,6±16,6	297±34,6	7,6±1,8	35,7±0,6
	GRUP 2	82,4±14,9	259,5±84,7	6,2±0,7	35,1±0,6
	GRUP 3	90,9±15,3	309 ±58,9	6,4±1,2	35,2±0,3
240	GRUP 1	74,7±9,2	304,5±14,6	6,3±1,0	35,8±0,3
	GRUP 2	73,8±15,3	239±65,2	6,2±1,3	34,8±1,0
	GRUP 3	91,9±6,9	316±73,2	6,1±1,1	35,5±0,5

Veriler Ortalama ± Standart Sapmadır.

Ort.O.K.B.: Ortalama orta kan basıncı.

Ort.K.H.: Ortalama kalp hızı.

Ort. ISI: Ortalama vücut Isısı

Ort.O.S.V.B.: Ortalama orta santral venöz basınç

Ortalama orta kan basıncı değerleri; Grup 1 ile 2 ortalama orta kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında 120. dk ve 180.dk ölçümlerinde 1.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$)(Tablo 4.6, Grafik 4.1). Grup 1 ile 3 ortalama orta kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında 60. dk, 180. dk ve 240.dk ölçümlerinde 1.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$)(Tablo 4.7, Grafik 4.1). Grup 2 ile 3 ortalama orta kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında 240.dk ölçümlerinde 2.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$)(Tablo 4.8, Grafik 4.1).

Tablo 4.6: Grup 1 ve 2 ortalama orta kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	82,3±11,7	79,4±18,1	> 0,05
60	81,2±10,8	82,8±11,9	> 0,05
120	73,7±15,4	88±10	< 0,05
180	61,6±16,6	82,4±14,9	< 0,05
240	74,7±9,2	73,8±15,3	> 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.7: Grup 1 ve 3 ortalama orta kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

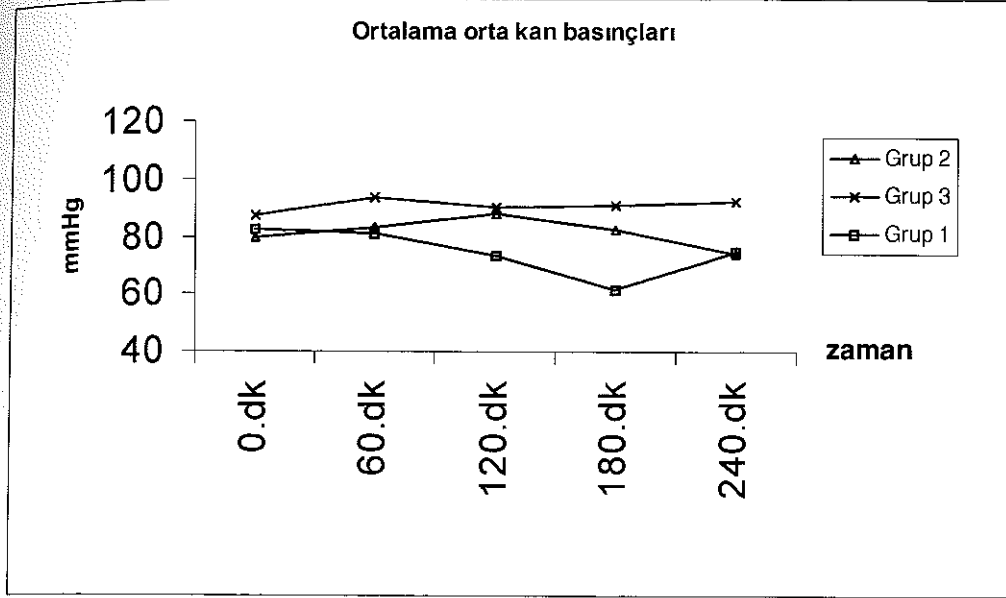
ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	82,3±11,7	87,1±10,6	> 0,05
60	81,2±10,8	93,3±15,7	< 0,05
120	73,7±15,4	90,3±20,2	> 0,05
180	61,6±16,6	90,9±15,3	< 0,05
240	74,7±9,2	91,9±6,9	< 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.8: Grup 2 ve 3 ortalama orta kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	79,4±18,1	87,1±10,6	> 0,05
60	82,8±11,9	93,3±15,7	> 0,05
120	88±10	90,3±20,2	> 0,05
180	82,4±14,9	90,9±15,3	> 0,05
240	73,8±15,3	91,9±6,9	< 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Grafik 4.1: Grupların ortalama orta kan basınçlarının (Ort.O.K.B.) zamana göre değişimi.

Ortalama kalp hızı değerleri; Grup 1 ile 2 ortalama kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında 240.dk ölçümlerinde 2.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$) (Tablo 4.9, Grafik 4.2). Grup 1 ile 3 ortalama kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($> 0,05$) (Tablo 4.10, Grafik 4.2). Grup 2 ile 3 ortalama kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında 240.dk ölçümlerinde 2.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$) (Tablo 4.11, Grafik 4.2)

Tablo 4.9: Grup 1 ve 2 ortalama kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	331±39	289±71,8	> 0,05
60	319,2±44,5	291±66,5	> 0,05
120	327±48	300±58,4	> 0,05
180	297±34,6	259,5±84,7	> 0,05
240	304,5±14,6	239±65,2	< 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.10: Grup 1 ve 3 ortalama kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması

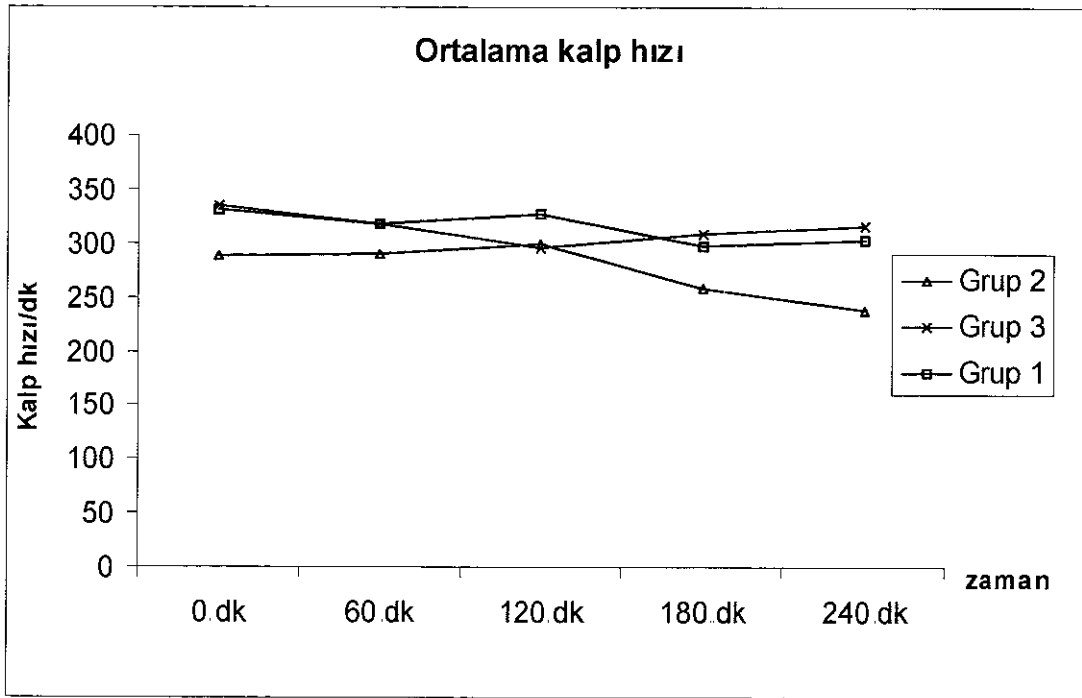
ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	331±39	335±70,7	> 0,05
60	319,2±44,5	319±68,3	> 0,05
120	327±48	296±55,2	> 0,05
180	297±34,6	309±58,9	> 0,05
240	304,5±14,6	316±73,2	> 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.11: Grup 2 ve 3 ortalama kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	289±71,8	335±70,7	> 0,05
60	291±66,5	319±68,3	> 0,05
120	300±58,4	296±55,2	> 0,05
180	259,5±84,7	309±58,9	> 0,05
240	239±65,2	316±73,2	< 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Grafik 4.2: Grupların ortalama kalp atım hızlarının (Ort.K.H.) zamana göre değişimi .

Ortalama orta santral venöz basınç değerleri; Grup 1 ile 2 ortalama orta santral venöz basınç değerleri karşılaştırıldığında başlangıç, 60.dk, 120.dk, 240.dk ölçümlerinde 2.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$)(Tablo 4.12, Grafik 4.3). Grup 1 ile 3 ortalama orta santral venöz basınç değerleri karşılaştırıldığında başlangıç ve 120.dk ölçümlerinde 3.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$)(Tablo 4.13, Grafik 4.3). Grup 2 ile 3 ortalama orta santral venöz basınç değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($> 0,05$)(Tablo 4.14, Grafik 4.3).

Tablo 4.12: Grup 1 ve 2 ortalama orta santral venöz basınç değerlerinin karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	8,5±3,0	6,4±1,2	$< 0,05$
60	8,0±1,7	6,2±1,3	$< 0,05$
120	8,4±2,8	5,8±0,7	$< 0,05$
180	7,6±1,8	6,2±0,7	$> 0,05$
240	6,3±1,0	6,2±1,3	$> 0,05$

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

Tablo 4.13: Grup 1 ve 3 ortalama orta santral venöz basınç değerlerinin karşılaştırılması

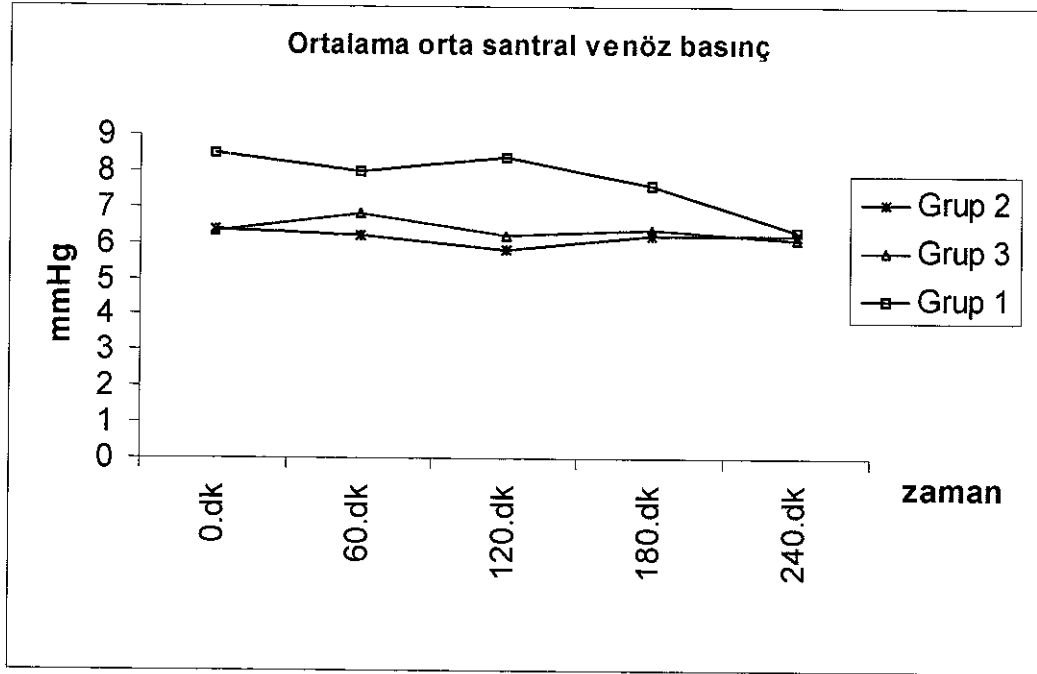
ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	8,5±3,0	6,3±1,1	< 0,05
60	8,0±1,7	6,8±1,3	> 0,05
120	8,4±2,8	6,2±1,0	< 0,05
180	7,6±1,8	6,4±1,2	> 0,05
240	6,3±1,0	6,1±1,1	> 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

Tablo 4.14: Grup 2 ve 3 ortalama orta santral venöz basınç değerlerinin karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	6,4±1,2	6,3±1,1	> 0,05
60	6,2±1,3	6,8±1,3	> 0,05
120	5,8±0,7	6,2±1,0	> 0,05
180	6,2±0,7	6,4±1,2	> 0,05
240	6,2±1,3	6,1±1,1	> 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Grafik 4.3: Grupların ortalama orta santral venöz basınçlarının (Ort.O.S.V.B.) zamana göre değişimi ($p > 0,05$).

Ortalama vücut ısı değerleri; Grup 1 ile 2 ortalama vücut ısı değerleri karşılaştırıldığında 120.dk ölçümlerinde 1.grup değeri, 180.dk, 240.dk ölçümlerinde 2.grup değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$)(Tablo 4.15, Grafik 4.4). Grup 1 ile 3 ortalama vücut ısı değerleri karşılaştırıldığında başlangıç ve 120.dk ölçümlerinde 1.grup değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($< 0,05$)(Tablo 4.16, Grafik 4.4). Grup 2 ile 3 ortalama vücut ısı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($> 0,05$)(Tablo 4.17, Grafik 4.4).

Tablo 4.15: Grup 1 ve 2 ortalama vücut ısıları değerlerinin (°C) karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	35,5±0,7	36±0,9	> 0,05
60	35,7±0,7	35,4±0,7	> 0,05
120	32,8±0,4	35,2±0,6	< 0,05
180	35,7±0,6	35,1±0,6	< 0,05
240	35,8±0,3	34,8±1,0	< 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.16: Grup 1 ve 3 ortalama vücut ısıları değerlerinin (°C) karşılaştırılması

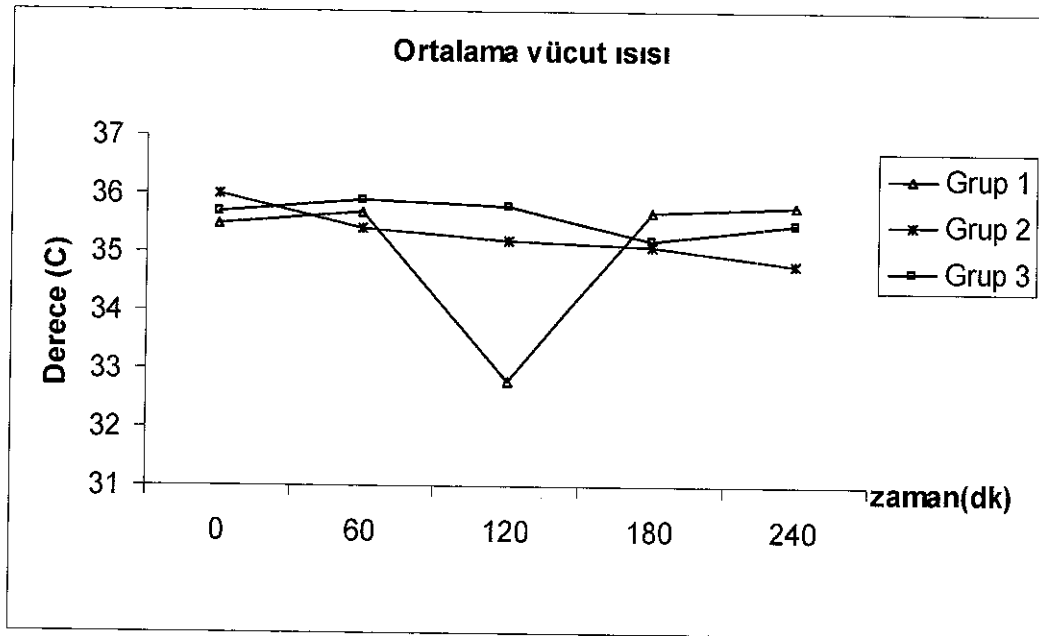
ZAMAN (dk)	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	35,5±0,7	35,7±0,9	> 0,05
60	35,7±0,7	35,9±0,5	> 0,05
120	32,8±0,4	35,8±0,4	< 0,05
180	35,7±0,6	35,2±0,3	> 0,05
240	35,8±0,3	35,5±0,5	> 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.17: Grup 2 ve 3 ortalama vücut ısı değerlerinin (°C) karşılaştırılması

ZAMAN (dk)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
0	36±0,9	35,7±0,9	> 0,05
60	35,4±0,7	35,9±0,5	> 0,05
120	35,2±0,6	35,8±0,4	> 0,05
180	35,1±0,6	35,2±0,3	> 0,05
240	34,8±1,0	35,5±0,5	> 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Grafik 4.4: Grupların ortalama vücut ısılarının (°C) zamana göre değişiminin karşılaştırılması ($p > 0,05$).

Grupların 4 saatlik toplam idrar ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tesbit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.18, 4.19, 4.20, 4.21).

Tablo 4.18: Grupların toplam idrar ortalamaları

	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)
Toplam İdrar Ortalaması (ml)	0,38±0,13	0,32 ± 0,48	0,20±0,36

Veriler Ortalama ± Standart Sapmadır.

Tablo 4.19: Grup 1 ve 2 idrar ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Toplam İdrar Ortalaması (ml)	0,38±0,13	0,32 ± 0,48	>0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.20: Grup 1 ve 3 idrar ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Toplam İdrar Ortalaması (ml)	0,38±0,13	0,20±0,36	< 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.21: Grup 2 ve 3 idrar ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Toplam İdrar Ortalaması (ml)	0,32 ± 0,48	0,20±0,36	> 0,05

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Ratların takibinde laparotomi öncesi (240. dk da) kan gazı alınarak değerlendirildi. Grupların kan gazı değerlerinden pH, Na⁺, Htc, Ozmolarite karşılaştırıldı (Tablo 4.22). Grup 1 ile 2 kan gazı değerleri karşılaştırıldığında pH ve Na⁺ 2.grup değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (< 0,05)(Tablo 4.23). Grup 1 ile 3 kan gazı değerleri karşılaştırıldığında 2.grup Htc değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (< 0,05)(Tablo 4.24). Grup 2 ile 3 kan gazı değerleri karşılaştırıldığında 2.grup Hct ve Na⁺ değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (< 0,05)(Tablo 4.25).

Tablo 4.22: Grupların kan gazı değerleri

KAN GAZI DEĞERLERİ	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)
Ph	7,29±0,15	7,24±0,10	7,23±0,13
Na ⁺ (mEq/lit)	151,1±7,9	145,1±3,3	150,3±6,1
Htc (%)	27,5±8,8	27,4±5,3	35,5±0,10
Osmolarite (mOsm/lit)	305,5±11,7	300,4±7,6	303,4±5,5

Veriler Ortalama ± Standart Sapmadır.

Tablo 4.23: Grup 1 ve 2 kan gazı değerlerinin karşılaştırılması

KAN GAZI DEĞERLERİ	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Ph	7,29±0,15	7,24±0,10	< 0,05
Na ⁺ (mEq/lit)	151,1±7,9	145,1±3,3	< 0,05
Htc (%)	27,5±8,8	27,4±5,3	> 0,05
Osmolarite (mOsm/lit)	305,5±11,7	300,4±7,6	> 0,05

Veriler Ortalama ± Standart Sapmadır. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.24: Grup 1 ve 3 kan gazı değerlerinin karşılaştırılması

KAN GAZI DEĞERLERİ	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Ph	7,29±0,15	7,23±0,13	> 0,05
Na ⁺ (mEq/lit)	151,1±7,9	150,3±6,1	> 0,05
Htc (%)	27,5±8,8	35,5±0,10	< 0,05
Osmolarite (mOsm/lit)	305,5±11,7	303,4±5,5	> 0,05

Veriler Ortalama ± Standart Sapmadır. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

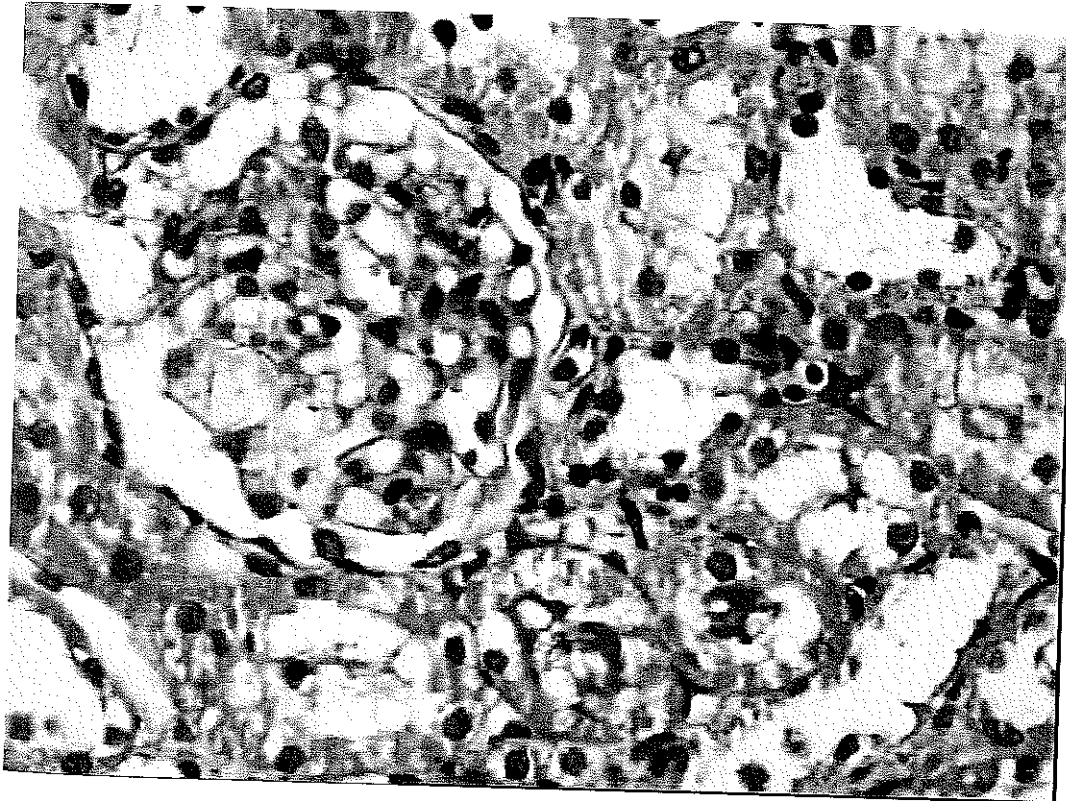
Tablo 4.25: Grup 2 ve 3 kan gazı değerlerinin karşılaştırılması

KAN GAZI DEĞERLERİ	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
Ph	7,24±0,10	7,23±0,13	> 0,05
Na ⁺ (mEq/lit)	145,1±3,3	150,3±6,1	<0,05
Htc (%)	27,4±5,3	35,5±0,10	<0,05
Osmolarite (mOsm/lit)	300,4±7,6	303,4±5,5	> 0,05

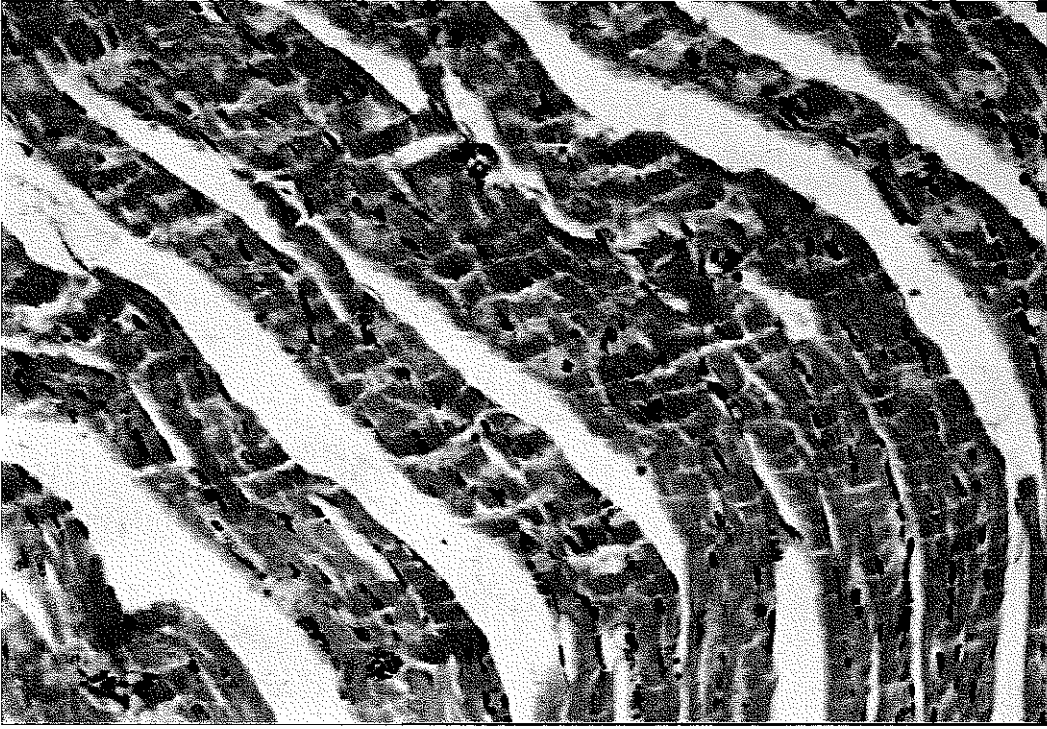
Veriler Ortalama ± Standart Sapmadır. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızın sonucu açısından en önemli hedefimiz, farklı dozda desmopressinin incelenen organlarda yol açtığı patolojik değişikliklerin araştırılması idi. Deney hayvanının 240 dakika takibi sonrası yaptığımız laparotomi ve torakotomi ile pankreas, kalp, karaciğer ve böbrekler alınarak patolojik inceleme yapıldı. Dokularda gözlenen anlamlı patolojik değişiklikler değerlendirildi. Karaciğerde sinüzoidlerde konjesyon, hepatositlerde bulanık şişme gibi özgün olmayan değişiklikler görüldü (Şekil 4.3). Kalp dokuları incelemelerinde X200, HE, kalp, normal gözlendi anlamlı sayılabilecek patolojik değişiklikler saptanmadı (Şekil 4.2). Böbrek dokusunda akut tübuler nekroz alanları, glomerüler konjesyon ve tübülüs lümenlerinde kanama tesbit edildi. Bu patolojik değişiklikler her 3 grupta hazırlanan tüm preparatlarda mevcuttu ve bunlara sebep olabilecek bir çok faktör olması nedeniyle desmopressin kullanımı açısından anlamlı bulunmadı (Şekil 4.1). Pankreas dokusu incelemelerinde her 3 grupta hafif derecede yangı, nekroz, vakuolizasyon, endotel hasarı ve mikrotrombüs gibi patolojik değişiklikler tesbit edildi (Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9). Bu patolojik değişiklikler numerik olarak derecelendirildi. Derecelendirme hangi dozda desmopressin

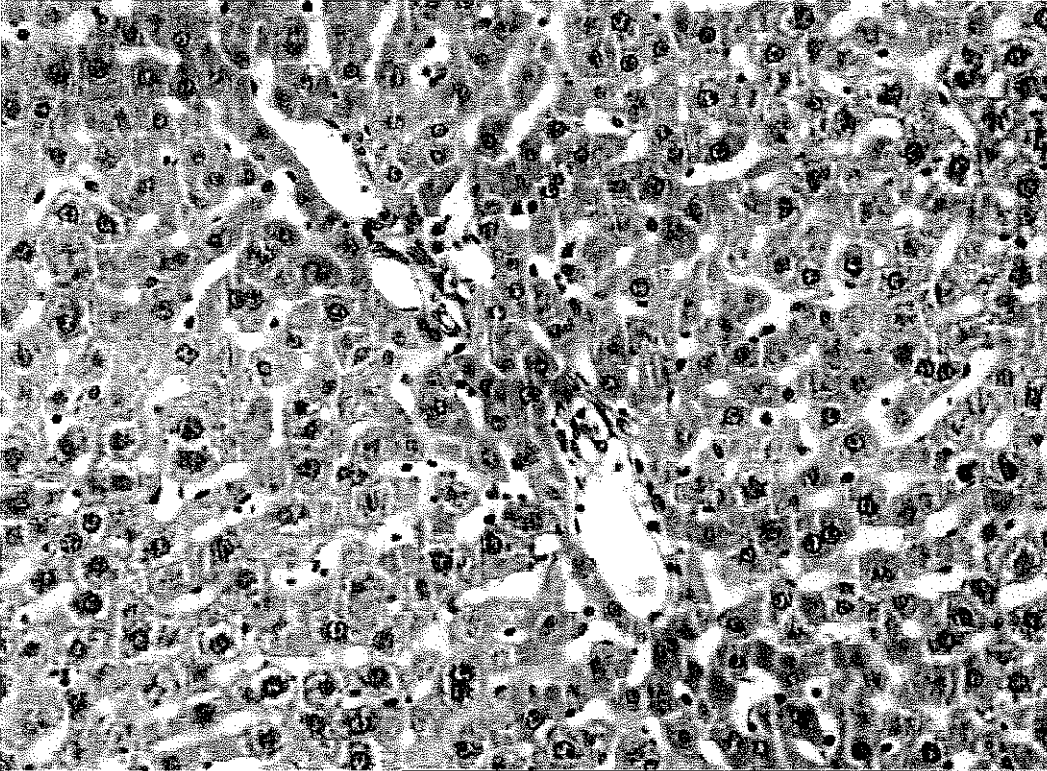
verildiğini bilmeyen, aynı patoloji uzmanı tarafından 0 (Patoloji yok), 1 (Hafif derecede patolojik bulgu), 2 (Orta derecede patolojik bulgu), 3 (Şiddetli derecede patolojik bulgu) sınıflamasına göre yapıldı. Her 3 grubun patolojik bulgu derecelerinin ortalamaları alındı (Tablo 4.26). 1.grup ile 3.grup ve 2.grup ile 3.grup arasında yapılan karşılaştırmalarda pankreas kapillerinde endotel hasarında (Şekil 4.7) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ($p < 0,05$). Diğer patolojik değişikliklerde (nekroz, yangı, mikrotrombüs) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.28, 4.29)(Grafik 4.5). 1.grup ile 2.grup arasında yapılan karşılaştırmalarda pankreas asiner hücrelerde vakuolizasyonda (Şekil 4.8) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ($p < 0,05$). Diğer patolojik değişikliklerde (nekroz, yangı, mikrotrombüs) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p > 0,05$)(Tablo 4.27)(Grafik 4.5).



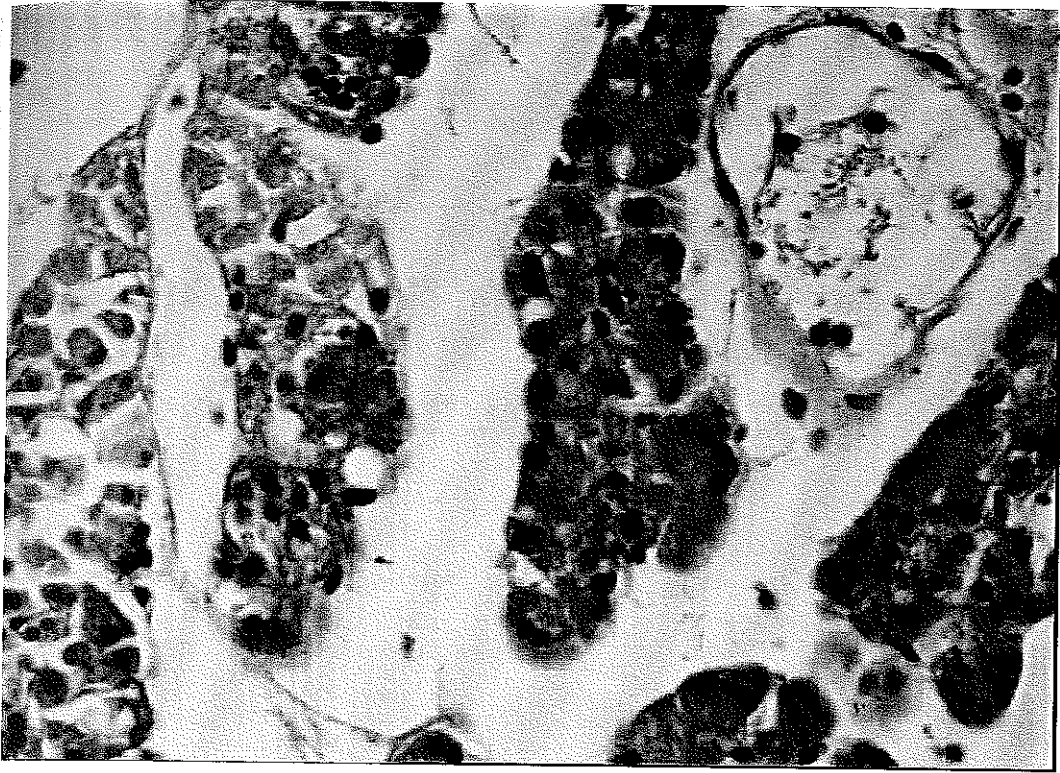
Şekil 4.1: X400, HE, Böbrekte glomerulde konjesyon ve tübüler nekroz (non-spesifik olarak yorumlandı !)



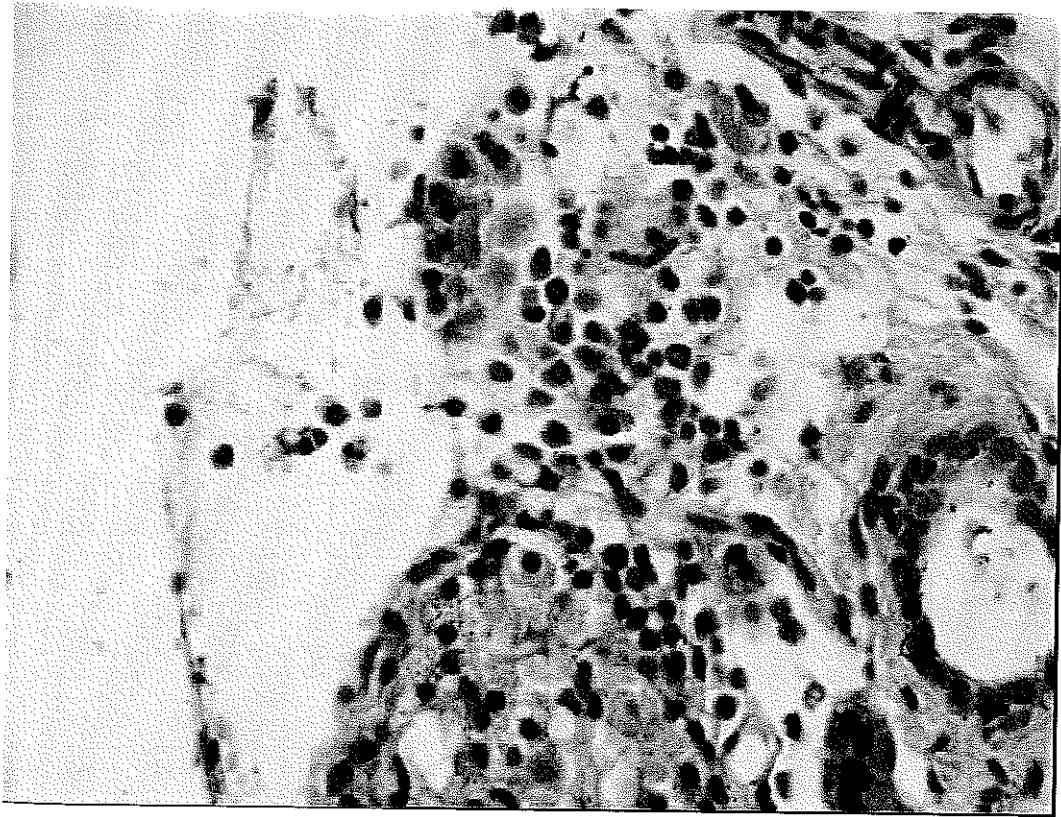
Şekil 4.2: X200, HE, kalp, normal.



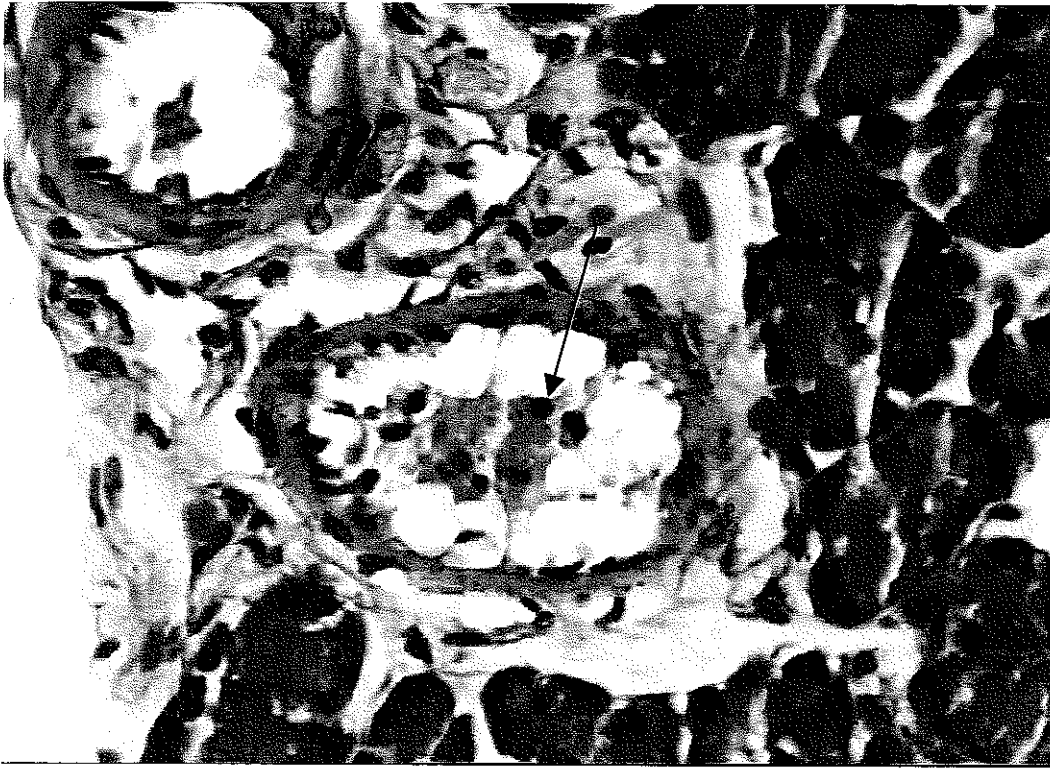
Şekil 4.3: X200, HE, Karaciğer, normal.



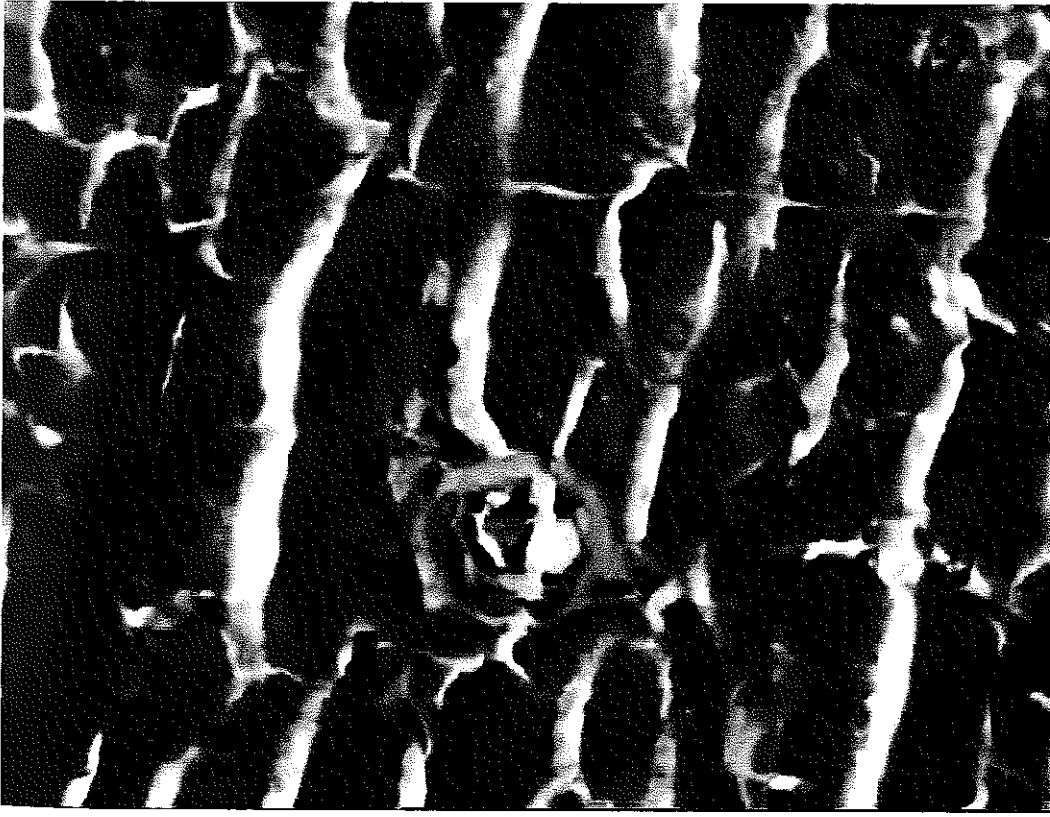
Şekil 4.4: X400, HE, Pankreasta asiner hücrelerde nekroz izlenmektedir.



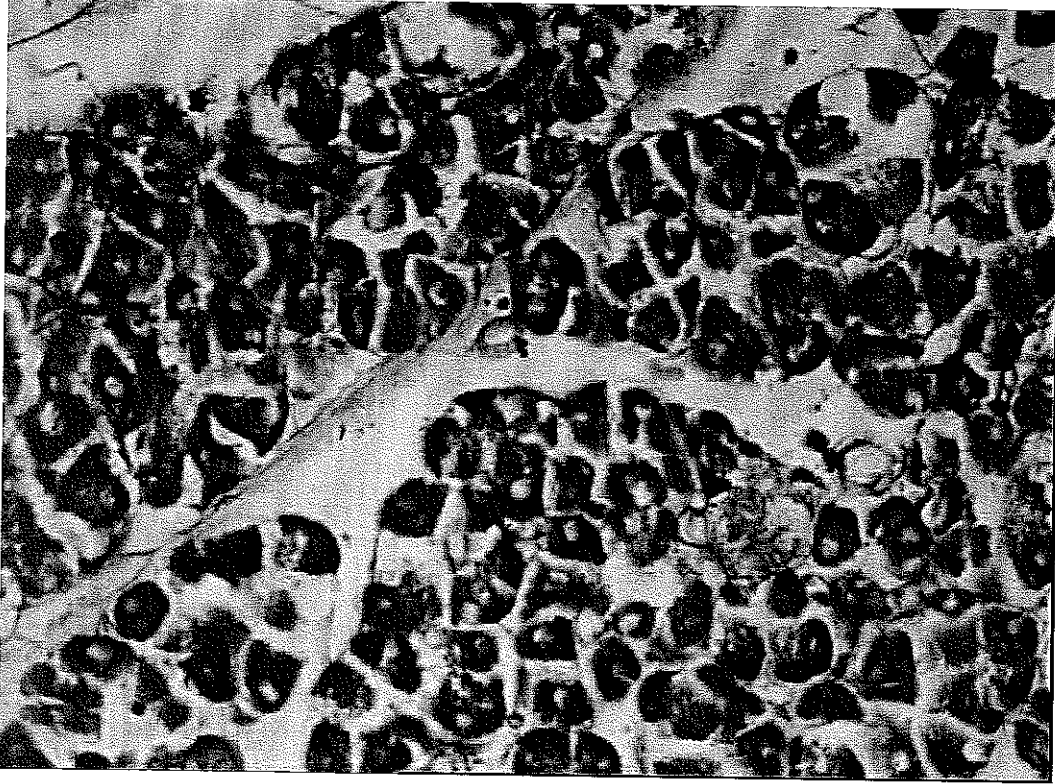
Şekil 4.5 X400, HE, pankreasta yangı hücre grupları izlenmektedir



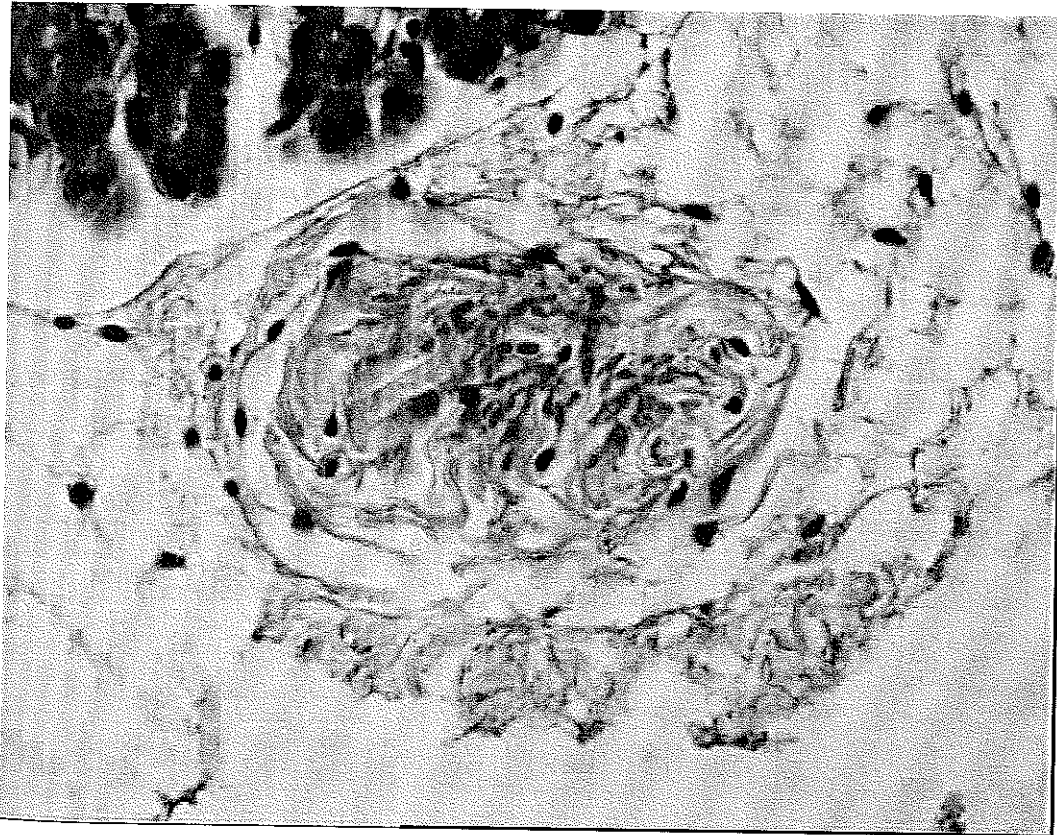
Şekil 4.6: X400, HE, Pankreasta damar içi mikrotrombüs izlenmektedir (ok)



Şekil 4.7: X630, HE, Pankreasta kapillerde endotel hasarı



Şekil 4.8: X400, HE, Pankreasta asiner hücrelerde vakuolizasyon



Şekil 4.9: X400, HE, Pankreas çevre yağ dokusunda nekroz ve mikrotrombüs

Tablo 4.26:Grupların pankreaslarında görülen patolojik bulguların skorları.

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)
YANGI	1,0±0,0	1,3±0,4	1,2±0,4
NEKROZ	0,7±0,67	1,2±0,4	1,3±0,6
VAKUOLİZASYON	1,1±0,31	1,7±0,4	1,6±0,6
ENDOTEL HASARI	0,9±0,31	1,0±0,0	1,4±0,5
MİKROTROMBÜS	0,9±0,56	1,0±0,0	1,0±0,6

*Derecelendirme: 0= Patoloji yok 1= Hafif derecede patolojik bulgu
2= Orta derecede patolojik bulgu 3= Şiddetli derecede patolojik bulgu.

* Veriler Ortalama ± Standart Sapmadır.

Tablo 4.27:Grup 1 ve 2 pankreaslarında görülen patolojik değişikliklerin skorlarının karşılaştırılması.

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	P
YANGI	1,0±0,0	1,3±0,4	> 0,05
NEKROZ	0,7±0,67	1,2±0,4	> 0,05
VAKUOLİZASYON	1,1±0,31	1,7±0,4	< 0,05
ENDOTEL HASARI	0,9±0,31	1,0±0,0	> 0,05
MİKROTROMBÜS	0,9±0,56	1,0±0,0	> 0,05

Tablo 4.28:Grup 1 ve 3 pankreaslarında görülen patolojik değişikliklerin skorlarının karşılaştırılması.

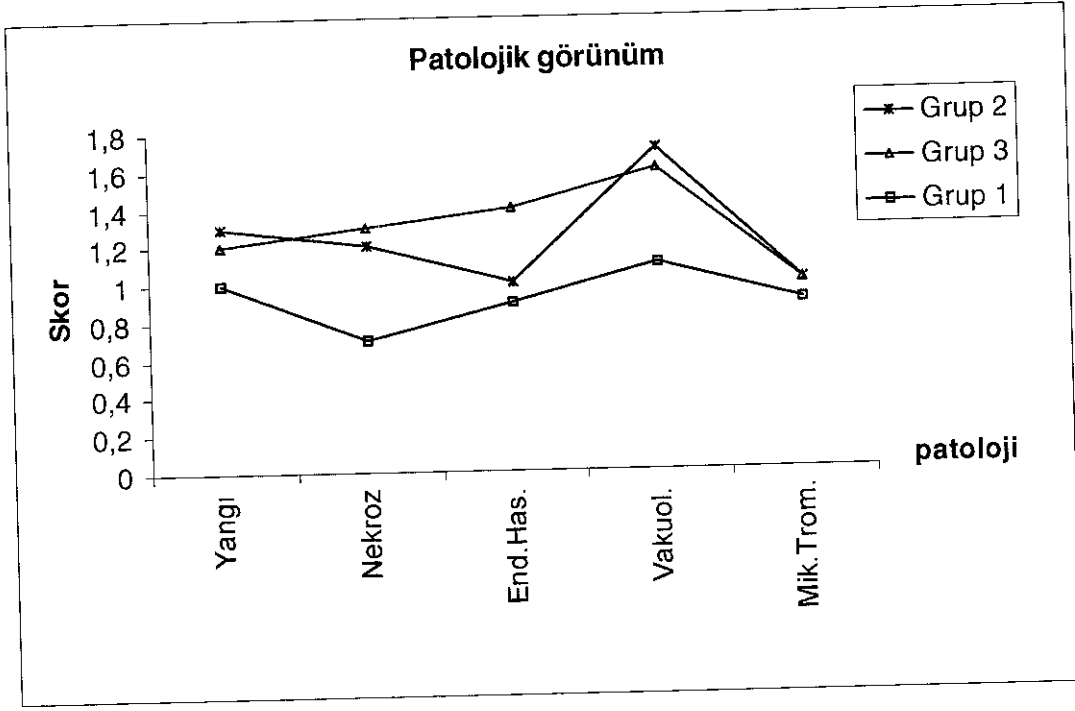
PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	GRUP 1 (n=10) (KONTROL)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
YANGI	1,0±0,0	1,2±0,4	> 0,05
NEKROZ	0,7±0,67	1,3±0,6	> 0,05
VAKUOLİZASYON	1,1±0,31	1,6±0,6	> 0,05
ENDOTEL HASARI	0,9±0,31	1,4±0,5	< 0,05
MİKROTROMBÜS	0,9±0,56	1,0±0,6	> 0,05

Tablo 4.29:Grup 2 ve 3 pankreaslarında görülen patolojik değişikliklerin skorlarının karşılaştırılması.

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	GRUP 2 (n=10) (DÜŞÜK DOZ DESMOPRESSİN)	GRUP 3 (n=10) (YÜKSEK DOZ DESMOPRESSİN)	P
YANGI	1,3±0,4	1,2±0,4	> 0,05
NEKROZ	1,2±0,4	1,3±0,6	> 0,05
VAKUOLİZASYON	1,7±0,4	1,6±0,6	> 0,05
ENDOTEL HASARI	1,0±0,0	1,4±0,5	< 0,05
MİKROTROMBÜS	1,0±0,0	1,0±0,6	> 0,05

*Derecelendirme: 0= Patoloji yok 1= Hafif derecede patolojik bulgu 2= Orta derecede patolojik bulgu 3= Şiddetli derecede patolojik bulgu.

*Patolojik bulguların gruplar arasındaki dağılım farklılıkları Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.



Grifik 4 5: Pankreaslarda tesbit edilen patolojik değişikliklerin skorları.

*Kısaltmalar; vakuol: Vakuolizasyon, mikrotromb: Mikrotrombüs, end.has: Endotel hasarı.

*Derecelendirme : 0= Patoloji yok 1= Hafif derecede patolojik bulgu

2= Orta derecede patolojik bulgu 3= Şiddetli derecede patolojik bulgu

TARTIŞMA

Santral diabetes insipidus yoğun bakım ünitelerinde oldukça sık karşılaşılan bir patolojidir. Beyin ölümü vakalarında yaklaşık % 80 oranında izlenmektedir ¹⁹. Beyin ölümü gelişmiş vakaların yakın takibi organ donörü olabileceği için ayrı bir önem kazanmaktadır. Çünkü transplantasyon için gerekli donör organ sayısı oldukça yetersizdir ^{10 11}. Bu hastalarda sıvı-elektrolit dengesinin yakın takibi ve hormon replasmanı tedavinin temel ilkelerindedir ³. ADH hormonu replasmanı olmadan yapılan agresif sıvı-elektrolit replasmanları ile hemodinamik bulgular ve organ fonksiyonlarında bozulma oluşabilir. Yoğun bakım ünitelerinde ADH hormon replasmanında vazopressinin V1 reseptörler aracılığı ile istenmeyen yan etkileri olduğu için desmopressin kullanılmaktadır ¹. Desmopressinin olumsuz etkileri daha azdır. Bunun yanında desmopressin ile yapılan replasman tedavisinde de organ fonksiyonlarında azalma olabileceği bazı araştırmacılar tarafından gündeme getirilmiştir. Desmopressinin suçlanan etkilerinin sebebi endotelden salınan P- selektindir ⁷⁴.

Desmopressin endotelden P-selektin, faktör VIII:C ve von Willebrand faktör salınımını arttırmaktadır ^{41 75 76}. P-selektin lökosit endotel migrasyonunda, adezyonunda ve extravazasyonunda anahtar mediatördür ⁷⁷. Lökosit salınımı ile harekete geçen nötrofil ürünü proteazlar endotelyal hücrelerde dökülme ve hasara yol açarlar ^{7 78}. P-selektin trombosit-endotel ve trombosit-lökosit ilişkilerinde de önemli rol oynar ve bu etkisi ile organ perfüzyonunda azalmaya neden olabilir ^{74 79}. Desmopressin ayrıca plazminojen aktivatörü t-PA serbestleşmesine neden olmaktadır ⁴¹. Bu etkilerin bazıları üremi, hemofili A, von Willebrand hastalığı gibi kanama diatezi olan hastalarda desmopressin kullanımının temel prensibini oluşturur. Ama meydana gelebilen hiperkoagulapati ile istenmeyen patolojiler de oluşabilmektedir.

Perkütan transkubital bölgeden santral ven kateterizasyonu uygulanan 30 hastayı kapsayan randomize ve çift körlü bir çalışmada, desmopressinin katetere bağımlı gelişen trombozdan korunmadaki etkisi çalışılmıştır⁶. Kateterize edilen kola 5 gün sonra flebografi uygulanmıştır. Kateterizasyon sonrası gelişen tromboz sıklığı desmopressin kullanılanlarda %33 yüksek saptanmıştır (tedavi grubunda % 86, kontrol grubunda % 53) ($0,1 < p < 0,2$).

Ateroskerozu ve üremik kanama diatezi olan yaşlı bir hastada desmopressin infüzyonunu takiben iki odakta aniden serebral tromboz gelişmiştir. Çünkü aterosklerotik damarlarda artmış damar cidarı basıncı yüzünden von Willebrand faktörün büyük moleküler ağırlıklı multimerleri platelet agregasyonuna neden olmaktadır. Olay sırasında hastanın plazma vWF araştırılmış ve desmopressin infüzyonu ile indüklendiği düşünülen büyük vWF multimerlerine rastlanmıştır. İkinci hafta sonunda büyük vWF multimerlerinin normale dönmeye başladığı fakat hala bulunduğu gözlenmiştir. Bu olgu sunumunda desmopressinin aterosklerozlu hastalarda çok daha dikkatli verilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁴.

Desmopressin ile tedavi gören 22 yaşındaki kronik diabetes insipiduslu bayan bir hastada desmopressin ile ilişkili olarak venöz tromboembolizm ve transient trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Plazma vWF seviyelerinde ve etkinliğinde büyük artışlar oluşmuş, ayrıca vWF antijenlerinin daha büyük ve multimerik formlarının konsantrasyonlarında relatif artışlar görülmüştür. Bu olgu sunumunda oluşan tromboemboli ve trombositopeni ile ilgili nedenin tam olarak belirlenemediği ama diabetes mellitusu olan ve yükselmiş vWF seviyeleri olan hastalarda desmopressin kullanırken dikkatli olunması gerektiği önerilmektedir⁵.

Desmopressinin organ fonksiyonlarına zararlı etkisinin olmadığını vurgulayan klinik çalışmalarda mevcuttur. Beyin ölümü sonrası organ donörü olan 97 hastanın alındığı bir çalışmada, desmopressin uygulanmasının böbrek alıcılarındaki erken ve geç dönem greft fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır⁹. Desmopressin kullanılan ve kullanılmayan donör grupları arasında diürez miktarı dışında anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmacılar ayrıca 175 böbrek alıcısının greft fonksiyonlarını (transplantasyondan 15 gün sonraki erken renal fonksiyonlar, serum kreatinin konsantrasyonları ve hemodiyaliz ihtiyaçları) incelemişler ve gruplar arasında fark bulamamışlardır. Uzun dönem (45 ay) greft fonksiyonları da her iki grupta benzer bulunmuştur. Çalışma sonucunda desmopressinin beyin ölümü sonrası organ donörlerinde diabetes insipidusun zararlı etkilerini sınırladığını ve alıcılardaki greft fonksiyonlarına zararlı etkisinin olmadığını bildirilmiştir.

Desmopressinin organlarda yaptığı olumsuz etkileri histopatolojik olarak inceleyen çalışmaların daha az olduğu tesbit edildi. Keck ve ark.⁸ tarafından ratlarda yapılan deneysel bir transplantasyon çalışmasında desmopressinin pankreas Tx sonucu erken greft fonksiyonuna, pankreas organ donörlerinde parankimal perfüzyona ve organ mikrosirkülasyonuna etkisi incelenmiştir. Her biri 8 rat dan oluşan 3 grup oluşturulmuştur. Kontrol grubuna (1. Grup) desmopressin uygulanmamıştır. 2. gruba tek doz yavaş olarak $0,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ desmopressin i.v. uygulanmış, 15 dakika sonra bu doz tekrar edilmiştir. 3. Gruba 12 saat aralıklarla 3 gün boyunca $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ s.c. desmopressin uygulanmıştır. Sıvı replasmanı amacıyla kontrol grubuna $33 \text{ ml kg}^{-1} \text{ st}^{-1}$ diğer gruplara $8 \text{ ml kg}^{-1} \text{ st}^{-1}$ olacak şekilde ringer laktat uygulanmıştır. Transplantasyon sonrası ratlar 3 gün boyunca takip edilmiş ve daha sonra pankreas başı çıkarılarak % 4 lük formolün içinde sabitlenip parafine gömülmüş, yassılaştırılmış pankreasdan koronal bir kesit alınmış ve hemotoksilen-eozinle(HE) boyanmıştır. Pankreas başı yüzeyi 10 jeografik alana ayrılarak inflamasyon ve asiner nekroza göre morfolojik dökümantasyon yapılmıştır. Her alan 0 - 3 arası puanla

skorianmış, diğer değişiklikler de (endotelial hasar, sitoplazmik vakuolizasyon ve kapiller mikrotrombüsler gibi) ayrıca not edilmiştir. 3.grupta vakuolizasyon ve nekrozda anlamlı artışlar tesbit edilmiştir (Tablo 5.3). İlacın pankreas kalitesini düşürdüğü ve deneysel ortamda erken greft mikrosirkulasyonu ve fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri bulunduğu öne sürülmüştür⁸. Keck ve ark. nın yaptığı bu çalışmada ortaya çıkan anlamlı patolojik değişikliklerin desmopressinin uzun süre infüzyon şeklinde kullanımına bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Tablo 5.3: Keck ve ark. çalışma sonucu değerleri⁸.

	KONTROL GRUBU	3.GRUP SKORU	
VAKUOLİZASYON	0.78 ± 0.22	1.76 ± 0.23	P< 0.01
NEKROZIS	0.22 ± 0.12	0.62 ± 0.26	P< 0.05
İNFLAMASYON	0.48 ± 0.16	0.50 ± 0.11	P>0,05

Bizim çalışmamızda da histo-patolojik incelemelerde pankreas dokusu incelemelerinde her 3 grupta hafif derecede yangı, nekroz, vakuolizasyon, endotel hasarı ve mikrotrombüs gibi patolojik değişiklikler tesbit edildi. Yüksek doz desmopressin kullanılan 3.grupta diğer gruplara göre pankreas kapiller endotel hasarında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tesbit edildi (p< 0,05). Ayrıca Keck ve ark. nın çalışmasında olduğu gibi desmopressin kullanılan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek pankreas asiner hücrelerde vakuolizasyon tesbit edildi (p< 0,05). Diğer patolojik değişikliklerde (nekroz, yangı, mikrotrombüs) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi (p>0,05). Desmopressin özellikle P-selektin aracılığı ile lökosit migrasyonuna yol açmakta oluşan proteazlar endotel hasarına yol açabilmektedir. Endotel hasarı organ disfonksiyonu ve trombüs gibi patolojik değişikliklere öncülük edebilmektedir.

Karaciğerde histo-patolojik bulgulardan sinüzoidlerde konjesyon, hepatositlerde bulanık şişme gibi özgün olmayan değişiklikler görüldü. Kalp dokuları incelemelerinde ise normal kas lifleri gözlendi anlamlı sayılabilecek patolojik değişiklikler saptanmadı.

Histo-patolojik olarak İncelediğimiz böbrek dokusunda akut tübuler nekroz alanları, glomerüler konjesyon ve tübulus lümenlerinde kanama tesbit edildi. Desmopressinin böbrekler fonksiyonlarına etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Desmopressinin renal greft üzerine etkisini araştıran bir transplantasyon çalışmasında beyin ölümü sonrası Desmopressin kullanılan ve kullanılmayan organ donörü 41 hastadan yapılan renal transplantasyonlar değerlendirilmiştir. Transplantasyondan 3 gün sonra 71 alıcıda erken renal allograft fonksiyonu izlenmiştir. Bu çalışmada desmopressin verilen gruptan yapılan renal transplantasyonlarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda fonksiyon bozukluğu tesbit edilmiştir ¹. Bunun yanında karaciğer transplantasyonu yapılan insanlarda desmopressin kullanımı ile ilgili bir klinik araştırmada transplantasyon sonrası primer greft yetmezliği sıklığı incelenmiştir. Donörde desmopressin kullanılan grupta greft yetmezliği oranı % 48, kontrol grubunda ise % 23 olduğu bulunmuştur ⁹. Ayrıca donörde vazopressin ile dopamin birlikte kullanıldığında, alıcıda yüksek oranda akut tübuler nekroz ve greft yetmezliği olduğu gösterilmiştir. Desmopressinin böbrekler üzerine histo-patolojik etkilerini araştıran çalışmaya rastlamadık. Elde ettiğimiz bulgular her 3 gruptan hazırlanan tüm preparatlarda tesbit edildi. Çalışmamızda bu bulgulara sebep olabilecek metabolik asidoz, hipotermi, hemoraji gibi bir çok faktörün gelişmesi nedeniyle desmopressin olumsuz etkisi olarak değerlendirilmedi.

Çalışmamızda kullandığımız wistar ratlarının vücut ağırlıkları ortalama değerleri fizyolojik sınırlarda (150-270 gr) bulundu. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunamadı.

Desmopressinin cerrahi hemostaz üzerine olumlu etkisi bir çok araştırmada belirtilmiştir ^{41 53-61}. Bizim alışmamızda da hemodinamik ölçümlerden özellikle orta kan basıncı ortalamalarında elde edilen ölçümlerin büyük çoğunluğu fizyolojik (70-110 mmHg) değerlerdi. Desmopressin kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda daha iyi sonuçlar elde edildi. Kalp atım sayısında tüm gruplarda çoğunlukla fizyolojik değerlerin (320-480 atım / dakika) altında değerler tesbit edildi. Bunun nedeninin hipotermi ve metabolik asidoz olabileceği düşünöldü.

Desmopressin tedavisinde sıvı yüklenme belirtilerinden en önemileri hiponatremi (<130 mEq) ve ozmolaritenin düşmesidir (<27 mOsm.L⁻¹) ⁴¹. Bizim alışmamızda hiponatremi ve ozmolarite düşüklüğu saptanmadı.

Hipotermi, azalmış myokardiyal kontraktilite, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, kardiyak arrest, hepatik ve renal disfonksiyon, asidoz ve koagölopati gibi istenmeyen etkilere neden olur ⁸⁰⁻⁸². Bizim alışmamızda da tüm grupların değerleri fizyolojik değerlerin (rektal 38-39 °C) altında bulundu. Çalışmamız süresince gelişen hipotermisinde nedeninin akut hemorajiye sekonder olabileceği düşünöldü. Ayrıca kan gazı analizinde tüm gruplarda metabolik asidoz (pH < 7,3) tesbit edildi. Gelişen bu metabolik asidoza hipotermi veya kullanılan anestezi ajan etil karbamatin yol açabileceği belirlendi ⁸³. Normotermik ve hipotermik ratlarda etil karbamat ile yapılan çalışmalarda metabolik asidoz geliştiği bildirilmiştir ⁸⁰. Ayrıca tüm grupların ortalama idrar ıkışları normalin (0,48 ml.saatt⁻¹) ok altında idi. Gruplarda ciddi hipotansiyon olmamasına rağmen idrar çıkışının normal sınırların altında olması, gelişen hipotermi ve metabolik asidoz sonucu böbreklerde bir hasar ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bunun önemli bir kanıtı histo-patolojik böbrek dokusu incelemelerinde, her 3 grupta tüm ratlarda akut tübuler nekroz alanları, glomeröler konjesyon ve tübulus lümenlerinde kanama alanlarının varlığıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen histo-patolojik bulgularda yüksek doz ($4,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) desmopressin kullanımı kısa süreli uygulansa bile anlamlı sayılabilecek derecede pankreas kapillerinde endotel hasarına yol açabilmektedir. Endotel hasarı olumsuz bir çok değişikliğe öncülük yapmaktadır. Kısa süreli, düşük dozlarda ($1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) desmopressin kullanımı ile anlamlı sayılabilecek olumsuz histo-patolojik değişiklikler tesbit edilmedi.

Çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz desmopressin kullanımı ile kontrol grubuna göre daha iyi hemodinamik ölçümler tesbit edildi. Bu bulgu desmopressinin hemostaz üzerine olumlu etkisini doğruladı.

Desmopressinin organ fonksiyonlarına ve histo-patolojik olarak organlara olumsuz etkilerinin olup olmadığının araştırılması için daha fazla kontrollü klinik ve deneysel çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Anesteziyoloji ve reanimasyon kliniği uygulamaları içinde beyin ölümü ve diabetes insipidus ile sıklıkla karşılaşmaktayız. Bu hastalarda ciddi sıvı ve elektrolit kayıplarına, hemodinamik instabiliteye ve sonuçta donör organ fonksiyonlarında bozukluklara neden olabilen diabetes insipidusun tedavisinde desmopressin kullanılmaktadır. Bir çok çalışmada desmopressin tedavisi ile sıvı-elektrolit ve hemodinami konularında olumlu etkiler elde edildiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra desmopressin uygulamaları sırasında yan etki olarak trombus oluşumu ve tromboemboli gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle beyin ölümü gelişen hastalarda kullanımı sırasında olumsuz etkileri ile transplante edilecek organ fonksiyonlarında bir bozukluğa yol açabileceği konusunda kuşklar doğmuştur.

Desmopressinin organlar üzerine olumsuz etkilerini histo-patolojik olarak göstermeyi düşündüğümüz deneysel çalışmamızda wistar cinsi ratlardan 3 grup oluşturduk. Her grup 10 rattan oluştu. Kateterizasyon (invaziv arteriyel, santral venöz, transvezikal idrar kateteri) ve monitorizasyon (orta arter basıncı, orta santral venöz basınç) sonrası tüm gruplara $25 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{saat}^{-1}$ serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Kontrol grubuna desmopressin uygulanmadı. 2. gruba düşük doz ($1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$), 3.gruba ise yüksek doz ($4,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) desmopressin uygulandı. Başlangıç hemodinamik ölçümlerin başlama değerleri alınarak 60 dk. aralarla ölçümler tekrarlandı ve kaydedildi. 4.saat sonunda kan gazı analizi için kan numunesi alınarak laparotomi ve torakotomi uygulandı. Pankreas, karaciğer, böbrekler ve kalp damarları ile beraber çıkarıldı. Ve histo-patolojik inceleme yapıldı.

Çalışmamızın sonucunda;

1-İncelenen dokulardan böbrekler ve karaciğerde özgün olmayan değişiklikler gözlendi ve değerlendirme yapılmadı. Kalp dokusu incelemesinde ise histo-patolojik değişiklikler saptanmadı. Pankreas dokusu incelemelerinde ise tesbit edilen histo-patolojik bulgular anlamlı olarak değerlendirildi ve patolojik bulguların şiddeti skorlandı. Grupların skorları karşılaştırıldığında pankreas kapiller endotel hücrelerinde yüksek doz desmopressin kullanılan grubun skoru diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

2-Yaptığımız hemodinamik ölçümlerde (orta arteriyel basınç, orta santral venöz basınç, kalp atım hızı) desmopressin kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre daha iyi değerler kaydedildi. Sonuçlar desmopressinin hemostaz üzerine olumlu etkileri ile uyumlu idi. Tüm gruplarda metabolik asidoz, hipotermi, idrar çıkışında azalma tesbit edildi. Bu olumsuz değişikliklerden kateterizasyon sonucu oluşan hemoraji ve deneysel çalışmalarda uzun etkili olduğu için sık kullandığımız anestezi ajan etil karbamat sorumlu tutuldu.

Sonuç olarak yüksek doz desmopressin olumsuz histo-patolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Düşük dozlarda kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olumsuz histo-patolojik değişikliklere yol açmadığını tesbit ettik. Desmopressinin olumsuz etkilerinin aydınlatılması için daha fazla kontrollü klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

- 1- Hirschl MM. et al Effect of desmopressin substitution during organ procurement on early renal allograft function.
Nephrol Dial Transplant 1996 Jan;11(1):173-6
- 2- Davis SV, Olichwier KK, Chakko SC. Reversible depression of myocardial performance in hypophosphatemia.
Am J Med Sci 1988 Mar;295(3):183-7
- 3- Powner DJ, Kellum JA, Darby JM. Abnormalities in fluids ,electrolytes and metabolism of organ donors.
Prog Transplant 2000 Jun ;10(2):88-94;quiz 95-6
- 4- Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding.
Am J Hematol 1988 May;28 (1): 63-5
- 5- Albert SG, Salvato-Lechner V, Joist JH. Venous thromboembolism and transient thrombocytopenia in a patient with diabetes insipidus treated with desmopressin acetate (DDAVP)
Thromb Res 1988 Jun 1;50(5):695-705
- 6- Nilsen DW, Haerem J, Westheim A, Skjennald A, Grendahl H, Godal HC. Venous thrombosis following diagnostic transvenous catheterization by percutaneous catheter insertion: an evaluation of desmopressin as a thromboprophylactic agent .
Thromb Haemost 1984 Oct 31;52(2):121-3
- 7- Eppihimer MJ, Granger DN. Ischemia/reperfusion-induced leukocyte-endothelial interactions in postcapillary venules.
Shock 1997 Jul;8(1):16-25
- 8- Keck et al. Desmopressin impairs microcirculation in donor pancreas and early graft function after experimental pancreas transplantation.
Transplantation 2001 Jul; 72(2): 202-209)

- 9- Guesde R. et al. Administration of desmopressin in brain-dead donors and renal function in kidney recipient.
Lancet 1998 Oct 10; 352(9135): 1178-81)
- 10- Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ, Roake JA, Morris PJ, Fuggle SV. Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation.
Kidney Int 1999 Oct;56(4):1551-9
- 11- Keridge IH, Saul P, Lowe M, McPhee J, Williams D. Death, dying and donation: organ transplantation and the diagnosis of death.
J Med Ethics 2002 Apr;28(2):89-94
- 12- Frist WH, Fanning WJ. Donor management and matching. :
Cardiol Clin 1990 Feb;8(1):55-71
- 13- Lutz-Dettinger N, de Jaeger A, Kerremans I. Care of the potential pediatric organ donor.
Pediatr Clin North Am 2001 Jun; 715-49
- 14- Cochat P, Lavocat MP, Floret D, Berthier JC, Teyssier G. (Resuscitation of children in the brain death state from the view of organ procurement for therapeutic purpose)
Arch Fr Pediatr 1988;45 Suppl 1:703-8
- 15- Christine E et al Organ Donor Management and Organ Outcome: A 6-year Review from a level I Trauma Center.
The Journal of Trauma 1990 Vol 30;6:728-732
- 16- Kayaalp S O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji
3. Cilt; (88):2695-714. 1997
- 17- Edwin K. Jackson. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Joel G Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th edition. The McGraw-Hill Companies; 1996

- 18- Laycock JF. Desamino-8D-arginine vasopressin treatment of Brattleboro rats: effect on sensitivity to pressor hormones
Eur J Pharmacol 1994 Dec 12;271(1):193-9
- 19- Scherer R, Erhard J, Giebler R, Schmutzler M, Schoeppe W. Management of the organ donor
Zentrabl Chir 1992;117(12):637-41
- 20- Darby JM, Stein K, Grenvik A, Stuart SA. Approach to management of the heartbeating 'brain dead' organ donor.
JAMA 1989 Apr 21;261(15):2222-8
- 21- Troppmann C, Dunn DL. Management of the Organ Donor. Irwin and Rippe's Intensive and Medicine, 4th Ed, Vol 1, 202:2184, 1999
- 22- Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F, Dennhardt R, Voigt K. Acute endocrine failure after brain death?
Transplantation 1992 Nov;54(5):851-7
- 23- Howlett TA, Keogh AM, Perry L, Touzel R, Rees LH. Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy.
Transplantation 1989 May;47(5):828-34
- 24- Powner DJ, Hendrich A, Lagler RG, Ng RH, Madden RL. Hormonal changes in brain dead patients.
Crit Care Med 1990 Jul;18(7):702-8
- 25- Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Van Trigt P. Endocrine changes and metabolic responses in a validated canine brain death model.
J Crit Care 1995 Jun;10(2):56-63
- 26- Link J, Rohling R, Gram HJ. Preservation of homeostasis following the onset of brain death
Anaesthesiol Reanim 1990;15(4):249-60

- 27- Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin.
Ann Intern Med 1985 Aug;103(2):228-39
- 28- Bodenham A, Park GR. Care of the multiple organ donor.
Intensive Care Med 1989;15(6):340-8
- 29- Cooper DK, Nowitzky D, Wicomb WN. The pathophysiological effects of brain death on potential organs, with particular reference to the heart.
Ann R Coll Surg Engl 1989 Jul;71(4):261-6
- 30- Novitzky D, Cooper DK, Muchmore JS, Zuhdi N. Pituitary function in brain-dead patients.
Transplantation 1989 Dec;48(6):1078
- 31- Debelak L, Pollak R, Reckard C. Arginine vasopressin versus desmopressin for the treatment of diabetes insipidus in the brain dead organ donor.
Transplant Proc 1990;22:351
- 32- Chan CC, et al. Effect of vasopressin on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats: role of nitric oxide and prostoglandin.
Hepatology 1999 Sep;30(3):630-5
- 33- Katzung B.G. Basic and Clinical pharmacology 3th ed 1987.
- 34- Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology 4th ed.
- 35- Dökmeci İ. Farmakoloji ilaç uygulamalarında temel kavramlar. 1992.
- 36- <http://www.rxlist.com/cgi/generic2/desmopressin.htm>
- 37- <http://www.rxlist.com/cgi/generic3/vasopressin.htm>
- 38- www.Ferring.com.au/products/33.htm
- 39- www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202186.html

- 40- www.ferringusa.com/other-products/desmopressin_injection.htm
- 41- [www.ilacrehberi.com/minirin amp](http://www.ilacrehberi.com/minirin_amp)
- 42- Li Volti S, Allegra E, Iozzo D, Palmeri S, Garozzo R, Garozzo A. The nasal mucosa of children with nocturnal enuresis before and after treatment with 1-deamino 8-D-arginine vasopressin spray.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001 May 11;58(3):211-4
- 43- M. Edlung; M. Blomback; G. Fried. Desmopressin in the treatment of menorrhagia in women with no common coagulation factor deficiency but with prolonged bleeding time.
***Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2002;13:225-231**
- 44- Lethagen S, Ragnarson Tennvall G. Self-treatment with desmopressin intranasal spray in patients with bleeding disorders: effect on bleeding symptoms and socioeconomic factors
Ann Hematol. 1993 May;66(5):257-60
- 45- Erfurth EM, Ericsson UB, Egervall I K, Lethagen SR. Effect of acute desmopressin and of long - term thyroxine replacement on haemostasis in hypothyroidism
Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Apr;42(4):373-8.
- 46- Melissari E, Scully MF, Paes T, Ellis V, Kakar VV. The influence of DDAVP infusion on the coagulation and fibrinolytic response to surgery.
Thromb Haemost. 1986 Feb 28;55(1):54-7
- 47- Lethagen S, Harris AS, Sjorin E, Nilsson IM. Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effect on F VIII/vWF, pharmacokinetics and reproducibility.
Thromb Haemost 1987 Dec 18;58(4):1033-6
- 48- Ockelford PA, Menon NC, Berry EW. Clinical experience with arginine vasopressin (DDAVP) in von Willebrand's disease and mild haemophilia
N Z Med J 1980 Nov 26;92(672):375-8
- 49- Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, Lee CA. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von willebrand disease.
Am J Hematol 2001 Apr;66(4):280-4

- 50- Hunt BJ. Desmopressin and bleeding during invasive surgery.
Eur J Anaesthesiol Suppl 1997 Mar;14:42-7
- 51- Lethagen S. Desmopressin—a haemostatic drug:state-of-the-art review Eur J Anaesthesiol Suppl 1997 Mar;14:1-9)
- 52- Lethagen S, Olofsson L, Frick K, Berntrop E, Bjorkman S. Effect kinetics of desmopressin –induced platelet retention in healthy volunteers treated with aspirin or placebo
Haemophilia. 2000 Jan;6(1):15-20
- 53- Patrassi GM, Sartori MT, Casonato A, Viero ML, Pontara E, Saggiorato G, Girolami A. Urokinase-type plasminogen activator release after DDAVP in von Willebrand disease: different behaviour of plasminogen activators according to the synthesis of von Willebrand factor. Thromb. Res 1992 Jun 1; 66(5): 517-26
- 54- Casonato A, Pontara E, Bertomoro A, Dannhauser D, Secchiero S, Zaninotto M, Girolami A. Different organization of von Willebrand factor oligomers in type-2A and -2B von Willebrand disease variants: effects of DDAVP infusion and protease inhibitors
Ann Hematol 1995 Oct;71(4):189-94
- 55- Castaman G, Lattuada A, Mannucci PM, Rodeghiero F. Factor VIII:C increases after desmopressin in a subgroup of patients with autosomal recessive severe von Willebrand disease.
Br J Haematol 1995 Jan;89(1):147-51
- 56- Casonato A, Dannhauser D, Pontara E, Bertomoro A, Orazi B, Santarossa L, Zerbini P, Girolami A. DDAVP infusion in haemophilia A carriers: different behaviour of plasma factor VIII and von Willebrand factor.
Blood Coagul Fibrinolysis 1996 Jul; 7(5) :549-53
- 57- Casonato A, Sartori MT, de Marco L, Girolami A. 1-Desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) infusion in type IIB von Willebrand's disease: shortening of bleeding time and induction of a variable pseudothrombocytopenia.
Thromb Haemost 1990 Aug 13;64(1):117-20

- 58- Casonato A, Sartori MT, Pontara E, Bertomoro A, Dannhauser D, Girolami. Discrepant increase in factor VIII: C and von Willebrand factor after DDAVP infusion in a patient with variant von Willebrand's disease.
Blood Coagul Fibrinolysis 1991 Aug;2(4):567-73
- 59- Casonato A, Fabris F, Girolami A. Platelet aggregation and pseudothrombocytopenia induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in type IIB von Willebrand's disease patient.
Eur J Haematol 1990 Jul;45(1):36-42
- 60- Casonato A, Sartori MT, Pontara E, Zucchetto A, Dannhauser D, Patrassi G, Girolami A. Impaired release of tissue plasminogen activator (t-PA) following DDAVP infusion in von Willebrand's disease with low platelet von Willebrand factor content.
Blood Coagul Fibrinolysis 1992 Apr;3(2):149-53
- 61- Ahmet Alanay ,MD. ve ark. Effects of Deamino-8-D-Arginin Vasopressin on Blood Loss and Coagulation Factors in Scoliosis Surgery. SPINE 1999 ;24:877
- 62- www.minirin.com/site/minirin-Gm/view.asp?ID=63
- 63- www.aventispharma-us.com/PIs/DDAVP_TXT.html
- 64- www.ferringusa.com/other-products/desmopression_tube.htm
- 65- www.minirin.com/site/minirin-Gm/view.asp?ID=107
- 66- Flordal PA, Ljungstrom KG, Ekman B, Neander G. Effects of desmopressin on blood loss in hip arthroplasty. Controlled study in 50 patients.
Acta Orthop Scand. 1992 Aug;63(4):381-5
- 67- Fremes SE et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding.
Ann Thorac Surg. 1994 Dec;58(6):1580-8
- 68- David A. Palaia, MD; Michael H. Rosenberg, MD; Philip C Bonanno , MD. The Use of DDAVP Desmopressin Reduces the Incidence of Microhematomas After Facioplasty.
Annals of Plastic Surgery 2001; 46:463-466

- 69- Martinez-Murillo C, Quintana-Gonzalez S et al. Utility of desmopressin in four cases of thrombocytopenia associated with giant platelets.
Rev Invest Clin 1997; 49(4):281- 286
- 70- Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G. In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function.
Haematologica 1999 Oct;84(10):891-6
- 71- Lethagen S. Desmopressin (DDAVP) and hemostasis.
Ann Hematol. 1994 Oct; 69(4):173-80
- 72- Lethagen S. Desmopressin in mild hemophilia A: indication, limitation, efficacy, and safety.
Semin Thromb Hemost. 2003 Feb;29(1):101-6
- 73- Lethagen S. Desmopressin—a haemostatic drug: state-of-the-art review.
Eur J Anaesthesiol Suppl. 1997 Mar; 14:1-9
- 74- Massberg S. et al. Platelet-endothelial cell interactions during ischemia /reperfusion: the role of P-selectin.
Blood 1998 Jul 15;92(2):507-15
- 75- Kanwar S. et al. Desmopressin induces endothelial P-selectin expression and leukocyte rolling in postcapillary venules.
Blood 1995 Oct 1;86(7):2760-6
- 76- Borchiellini A. et al. Quantitative analysis of von Willebrand factor propeptide release in vivo: effect of experimental endotoxemia and administration of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in humans
Blood 1996 Oct 15;88(8):2951-8
- 77- Nolte D. Leukocyte rolling in venules of striated muscle and skin is mediated by P-selectin, not by L-selectin.
Am J Physiol 1994 Oct;267 (4 Pt 2):H1637-42)

- 78- Harlan JM,et al. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro mechanisms of cell detachment.
J Clin Invest 1981 Dec;68(6):1394-403
- 79- Lehr HA. et al. P-selectin mediates the interaction of circulating leukocytes with platelets and microvascular endothelium in response to oxidized lipoprotein in vivo.
Lab Invest 1994 sep;71(3):380-6)
- 80- Swain JA Hypothermia and blood pH. A review.
Arch Intern Med 1988 Jul;148(7):1643-6
- 81- Kroncke GM, Nichols RD, Mendenhall JT, Myerowitz PD, Starling JR Ectothermic philosophy of acid-base balance to prevent fibrillation during hypothermia.
Arch Surg 1986 Mar;121(3):303-4
- 82- Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management.
Ann Intern Med 1978 Oct;89(4):519-27
- 83- www.ssp.uvuval.ca/dal/Documents/Urethane PDF

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**