

T.C. Sağlık Bakanlığı

Bakırk6y Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Klinik Őefi: Uzm. Dr. G. Oya Herg6nsel

**YOğUN BAKIMDA SEDASYON UYGULANMASINDA
MİDAZOLAM İLE MİDAZOLAM ve MAGNEZYUM
KOMBİNASYONUNUN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI; BİSPEKTRAL
İNDEKS MONİTÖRİZASYONU İLE KLİNİK SEDASYON
SKORLARI ARASINDAKİ KORELASYONUN
DEğERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek Altun

İstanbul – 2010

ÖNSÖZ

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak ilk göreve başladığım günden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, ayrıca tez konumun seçiminde ve hazırlanmasında yaptığı katkılardan dolayı kıymetli hocam Uzm. Dr. Gülsüm Oya Herçünel'e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Her zaman için bize bir ağabey gibi davranan, vizitlerde kıymetli bilgilerini bizimle paylaşan başhekim, klinik şef yardımcımız sayın Uzm. Dr. Zafer Çukurova'ya.

Tüm çalışmalarında ve eğitimimde çok büyük katkıları olan, her zaman için yardımlarını esirgemeyen başasistanımız sevgili Uzm. Dr. Gülay Aşk Eren'e.

Manevi desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, her konuda bana yardımcı olan, eğitimimde büyük katkıları olan Uzm. Dr. Metin Ericek'e, Uzm. Dr. İbrahim Morgül'e, Uzm. Dr. Bahar Bedirhan'a, ve Uzm. Dr. Nalan Yalçın'a, Uzm. Dr. Beyhan Güner'e.

Özellikle rejyonel anestezi konusunda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimimde çok büyük katkıda bulunan Uzm. Dr. Nalan Saygı Emir'e.

Asistanlığa başladığım günden itibaren dostluklarıyla hep yanımda olan Uzm. Dr. Fulya Uludağ Kızıltepe, Uzm. Dr. Betül Akdemir, Ast. Dr. Yaser Pektaş, Asist. Dr. Erkan Altun, Asist. Dr. Halil Çetingök, Asist. Dr. Yücel Polat, Asist. Asist. Dr. Evrim Kucur, Dr. Erkan Duman, ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma.

Tezimin uygulanması sırasında gerek yardımları gerekse dostluklarıyla her zaman benim yanımda olan sağlık memuru Kerim Çetin'e, yoğun bakım sorumlu hemşiresi Ayten Zeydan'a ve tüm yoğun bakım ekibine.

Tüm ameliyathane ekibi, ayrıca beraber çalışma imkanı bulduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma saygı ve sevgilerimi sunarım.

Bana verdikleri sonsuz ve karşılıksız sevgileri ve fedakarlıklarıyla beni bu noktaya getiren; uzun, zor ve meşakkatli bu yolumda, bana sevgisiyle destek olan, her zaman yanımda olduğunu ve olacağını bildiğim sevgili aileme tüm kalbimle sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Dilek Altun

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
TABLolar.....	4
ŞEKİLLER.....	5
RESİMLER.....	5
KISALTMALAR.....	6
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	7
2.GENEL BİLGİLER.....	9
2.1 Yoğun bakımda sedasyonun genel özellikleri.	9
2.2 Sedasyon endikasyonları.....	12
2.3 Hastanın değerlendirilmesi	14
2.4 Sedasyonun hedefi.....	15
2.5 Sedasyonun değerlendirilmesi	16
2.6 Sedasyon değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	17
Objectif Yöntemler	17

Plazma sedatif konsantrasyonu	18
Frontal elektromyogram	18
Alt özefajial kontraktilite.....	18
Elektroensefalografi.....	18
BİS mönitörizasyonu	18
İşitsel uyarılmış potansiyeller	18
Subjektif Yöntemler	19
Ramsay Sedasyon Skalası (RSS).....	19
Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS)	19
Motor Aktivite değerlendirme Skalası (MAAS)	20
Glaskow Koma Skalası (GKS).....	21
3.YOĞUN BAKIMDA KULLANILAN SEDATİF VE ANALJEZİK İLAÇLAR	22
3.1 Sedasyon ve analjezi uygulama prensipleri	22
3.2 Yoğun bakımda sedasyon ve analjezinin yan etkileri.....	23
3.3 Yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ilaç grupları	25
3.3.1. Benzodiazepinler	25
3.3.2. Midazolam	26
4.MAGNEZYUM	31
5.SEDASYON DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLER	32
5.1 BİS indeksi	35
5.2. BİS indeksini etkileyen faktörler.....	36
6.MATERYAL ve METOD.....	40
7.İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	43
8.BULGULAR.....	43
9.TARTIŞMA	69
10. SONUÇ	82
11.ÖZET	84
12. KAYNAKLAR	86

TABLULAR

Tablo 1: Sedasyon endikasyonları.....	13
Tablo 2: Yoğun bakım hastalarında anksiyete ve ajitasyon nedenleri.....	15
Tablo 3: Yetersiz ve fazla sedasyonun riskleri.....	17
Tablo 4: Ramsay Sedasyon Skalası (RSS).....	19
Tablo 5: Ricker Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS).....	20
Tablo 6: Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MAAS).....	20
Tablo 7: Glaskow koma Skalası (GKS).....	21
Tablo 8: İdeal sedatif-analjezik ajanın özellikler.....	24
Tablo 9: Yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ilaç grupları.....	25
Tablo 10: Midazolamın önerilen dozları	30
Tablo 11: BİS indeksinin elde edilmesi	34
Tablo 12: BİS ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon.....	36
Tablo 13: BİS indeksini etkileyen faktörler.....	37
Tablo 14: Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış nedenleri	42
Tablo 15: Demografik özelliklerin değerlendirilmesi	43
Tablo 16: APACHE-II ortalamaları ve SOFA skorlarının değerlendirilmesi.....	44
Tablo 17: Ortalama Arter Basıncı değerlendirilmesi.....	44
Tablo 18: SpO2 değerlendirilmesi.....	45
Tablo 19: Kalp tepe atımı değerlendirilmesi.....	47

Tablo 20: AKŞ değerlendirilmesi.....	48
Tablo 21: GKS değerlendirilmesi.....	49
Tablo 22: BIS değerlendirilmesi.....	51
Tablo 23: RSS değerlendirilmesi.....	52
Tablo 24: SAS değerlendirilmesi.....	53
Tablo 25: MAAS değerlendirilmesi.....	55
Tablo 26: Toplam tüketilen midazolam miktarı; T-parçasına geçiş zamanı Ekstübasyon zamanı; 48 saatlik insülin ihtiyacı; toplam kullanılan ek analjezi miktarı.....	56
Tablo 27: BIS ve RSS korelasyonu.....	59
Tablo 28: BIS ve MAAS korelasyonu.....	62
Tablo 29: BIS ve SAS korelasyonu.....	64
Tablo 30: BIS ve GKS korelasyonu.....	67
Tablo 31: Grup II'nin sedasyon başlangıcındaki ve sonundaki magnezyum düzeyi.....	69

ŞEKİLLER

Şekil-1: ACCM ve SCMM'nin önerdiği mekanik ventilatör desteği uygulanan hastalar için sedasyon ve analjezi algoritmi.....	14
Şekil 2: OAB (Ortalama Arter Basıncı) grafiği.....	45
Şekil 3: SpO ₂ grafiği.....	46
Şekil 4: KTA grafiği.....	48
Şekil 5: AKŞ grafiği.....	49
Şekil 6: GKS grafiği.....	50
Şekil 7: BIS grafiği.....	52
Şekil 8: RSS grafiği.....	53

Şekil 9: SAS grafiği.....	54
Şekil 10: MAAS grafiği.....	56
Şekil 11: Gruplara göre verilen toplam midazolam doz dağılım grafiği.....	57
Şekil 12: Gruplara göre T-parçasına geçiş zamanı dağılım grafiği.....	57
Şekil 13: Gruplara göre extübasyon zamanı grafiği.....	58
Şekil 14: Gruplara göre 48 saatlik insülin ihtiyacı grafiği.....	58
Şekil 15: Gruplara göre ek analjezi ihtiyacı grafiği.....	59
Şekil 16: BIS ve RSS korelasyonu.....	60
Şekil 17: BIS ve MAAS korelasyon grafiği.....	63
Şekil 18: BIS ve SAS korelasyon grafiği.....	65
Şekil 19: BIS ve GKS korelasyon grafiği.....	68
Şekil 20: İkinci gruptaki Mg düzeyleri.....	69

RESİMLER

Resim 1: Hastaların BIS değerleri ‘BIS Monitor Aspect A 2000 TM, USA’ ile İzlendi.....	38
Resim 2: BIS monitörizasyonu sırasında elde edilen EEG dalgaları	39
Resim 3: BIS ile Monitörize Edilmiş Bir Hasta Örneği.....	39

KISALTMALAR

SAS	:Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası
RAS	:Ramsay Sedasyon Skalası
MAAS	:Motor Aktivite Değerlendirme Skalası
BİS	:Bispektral İndeks Skalası
Mg	:Magnezyum
YBÜ	:Yoğun Bakım Ünitesi
İ.V.	:İntravenöz
ACCM	:The American College of Critical Medicine of the Society of Critical Care Medicine
SCMM	:The Society of Critical Care Medicine
EEG	:Elektroensefalografi
KOAH	:Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
ARDS	:Akut Respiratuar Distres Sendromu
GKS	:Glaskow Koma Skalası
GABA	:Gama-aminobütirik Asit
EMG	:Elektromyografi
FDA	:Food and Drug Administration
SQI	:Sinyal Kalite indeksi
SR	:Supression Rate
PET	:Positron Emülsiyon Tomografisi
MgSO ₄	:Magnezyum Sülfat
SPO ₂	:Periferik Oksijen Saturasyonu

SS	:Solunum Sayısı
KTA	:Kalp tepe atımı
MRSS	:Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası
RLS	:Reaction Level Scale
MAC	:Minimal alveoler konsantrasyonunun
OAB	:Ortalama Arter Basıncı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kritik hastalık bir insanın yaşayabileceği en ciddi stres kabul edilmekte ve yoğun bakım koşullarında çeşitli nedenlerle gelişen ağrı, korku ve anksiyetenin organizmanın nöroendokrinolojik stress yanıtını şiddetlendirerek mortaliteyi ciddi biçimde etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde yatan bir hasta için tedavi protokolünde yer alması gereken en önemli basamaklardan biri sedasyon ve analjezi uygulamasıdır^{1,2}.

Yoğun bakım ünitelerinde tedavinin ana hedefi hayatı tehdit eden hastalıkların resüsitasyonu olmakla birlikte, hastaların yoğun bakım psikozu yönündenden de takibi gereklidir. Yoğun bakımda tedavi edilen bir hasta korku, anksiyete ve ağrı duygularını yoğun biçimde yaşamaktadır^{3,4}.

Korku ve anksiyete başlıca fiziksel kontrolün kaybı, hastalığın ciddiyetini algılama, özellikle yapay havayolu nedeniyle iletişim kuramama, yetersiz analjezi ve yer/zaman oryantasyonu kaybı nedeniyle oluşmaktadır¹⁻⁴.

Monitörizasyon, yabancı yüz ve konuşmalar, monitör ses/alarmları, invaziv kateterler ve mekanik ventilasyon uygulamasının sebep olduğu stres de yoğun bakım hastasını ciddi anksiyete içerisine sokmaktadır^{1,5-6}.

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, endotrakeal aspirasyon, mesane kateterizasyonu, fizik tedavi uygulaması gibi rutin hemşirelik bakımı da ağrı oluşturmaktadır. Mekanik ventilasyon, hipotermi blanketleri, invaziv kateterler ve medikal tedaviler de yoğun bakım hastası için ağrı/ huzursuzluk kaynağıdır^{3,6-8}.

Yoğun bakım hastalarında bozulan uyku modeli/anormal uyku ritmi de oryantasyon ve psikolojik bozuklukların önemli bir nedenidir. Nitekim kritik hastada uyku ritmindeki bozulmanın sebep olduğu bitkinliğin mekanik ventilasyon sonlandırılması ve yoğun bakımdan çıkış süresinin uzamasında önemli bir neden kabul edilmektedir^{3-4,6}.

İnsanda işitme duyusu en geç bozulan duyu olup yoğun bakım hastasının tesadüfen duyduğu medikal yorumlar ve monitör alarmı gibi alışılmamış sesler anksiyete için diğer ciddi nedenlerdir^{3,6-7}.

Bir kişinin kendini bulabileceği en korkunç durumlardan biri de terapötik olarak paralize edilip bunun tamamen farkında olmasıdır. Bu nedenle paralize edilen tüm yoğun bakım hastalarında sedasyon uygulaması kesinlikle endikedir¹⁻⁴.

Sedasyon ve analjezi uygulamaları sonucunda yoğun bakım ünitesinde konforlu bir süreç ve kolay uyandırılabilir hasta amaçlanmaktadır. Hastaların tedavilerinin sonuçlarını etkilediği için sedasyon çok dikkatli olarak uygulanmalıdır. Yetersiz sedasyon hastalarda hipertansiyon, taşikardi, hipoksi ve hiperkapni, ventilatör ile uyumsuzluk hiperkoagülabilité, immünosupresyon, ve endotrakeal tüp, kateterler veya monitörizasyon bağlantılarının çekilmesi ile sonuçlanan stres yanıtının oluşmasına neden olur³⁻⁴.

Sedasyonda hedef; koopere olunabilen, kabul edilebilir sükunette, ağrıdan uzak, yoğun bakım uygulamalarına uyum gösteren hastadır. Yoğun bakım hastaları genel olarak hemodinamik ve metabolik açıdan stabil olmayan hastalardır. Bu nedenle bu hastaların sedasyonunda kullanılan ilaçların seçim ve uygulama tekniği önem taşımaktadır. Bu hedefe ulaşmak için; ilaçların analjezik, anksiyolitik, amnezik, antidepresan, hipnotik ve bazen de kas gevşetici etkilerinden yararlanır⁷. İdeal bir ilaçta istenilen özellikler, etkin bir analjezi ve

sedasyon sağlamanın yanında, etkisinin hızlı başlaması, infüzyona uygun olması, özellikle kardiyovasküler ve respiratuar sisteme yönelik yan etkilerinin olmaması, birikici etkisinin olmaması, uygulamasının kolay olması, antagonistinin bulunması, ekonomik olmasıdır⁸.

Yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ajanlar: benzodiazepinler (diazepam, lorazepam, midazolam), propofol, ketamin, etomidat, santral etkili alfa-agonistler (klonidin, deksmedetomidin), nöroleptikler (klorpromazin, haloperidol) ve opioidler (morfin, kodein, hidromorfin, fentanil, alfentanil, remifentanil) olarak sınıflandırılabilir⁹.

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan magnezyum, çok sayıda enzimin kofaktörüdür. Magnezyumun perioperatif uygulanması entübasyona ve cerrahiye stres yanıtını azaltırken, kullanılan anestezi ve analjezik ilaçların dozunun azaltılmasını da sağlamaktadır. Ayrıca bronkodilatör, antiaritmjenik ve antiagregan etki göstermektedir^{3,8-10}.

Yoğun bakım ünitesinde uygulanan sedasyonun; kullanılan ilaçların yan etkilerinin olması, hasta takibinin zorlaşması, mekanik ventilasyon süresinin uzaması gibi olumsuz yönleri de bulunmaktadır⁸. Bu nedenle sedasyon uygulanırken yararı ve zararı dikkatle gözden geçirilmelidir. Bu nedenle yoğun bakım hastasında sedasyon düzeyinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Aşırı sedasyon solunum depresyonuna, weaning güçlüğüne, metabolik anormalliklere, immunolojik depresyona neden olabilir. Ayrıca bazı fizyolojik süreçleri maskeleyebilir^{6,9}. Yetersiz sedasyon ise ajitasyon, hipertansiyon, taşikardi, myokard oksijen tüketiminde artma, hipoksi ve hiperkarbi (ventilatörün hastayla senkronize olmaması) gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilir^{3,8-10}.

Yoğun bakım hastalarında güvenli tedavi uygulamaları ve konforun en uygun olduğu sedasyon düzeylerini tanımlamak, bu düzeyi yakalayabilmek ve sürdürmek temel amaçtır. Bu amaca uygun olarak uygun sedatif ajan, uygun dozda, hastanın sedasyon düzeyinin sürekli monitörizasyonu ile dozun düzenli olarak ayarlanmasını gerektirmektedir. Böylece daha uygun sedasyon seviyesi ve aşırı sedasyon insidansında azalma, sedatif ve analjezik dozunda azalma, mekanik ventilasyon süresinde kısalma ve vazopresor tedavi kullanımında azalma sağlanabilir. Sedasyonun değerlendirilmesinde objektif ve subjektif yöntemler kullanılmaktadır.

Objektif yöntemlerden; 'plazma sedatif konsantrasyonu', 'frontalelektromyogram', 'alt özofagial kontraktilete', 'elektroensefalografi', 'bispektral index monitörizasyonu', 'işitsel

uyarılmış potansiyeller' sayılabilir. Teknolojik gelişmelere rağmen bu yöntemlerden çoğu rutin olarak kullanılmamaktadır¹¹⁻¹².

Subjektif yöntemler olarak da, 'Ramsay Sedasyon Skalası', 'Motor Aktivite Skalası', 'Richmond Sedasyon-Ajitasyon Skalası', 'Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası' gibi klinik sedasyon skorlama sistemleri mevcuttur¹¹⁻¹².

Son yıllarda kullanıma giren BİS (Bispektral İndeks Skalası), yoğun bakım hastalarında sedasyon derecesini saptamada kullanılan yeni bir objektif monitörizasyon yöntemidir. BİS ile ölçülen sedasyon düzeyleri değerlerinin, klinik gözlem ve sedasyon skalaları ile iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir¹³.

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde midazolam ve midazolama eklenmiş magnezyum ile sedasyon uygulanmasının subjektif klinik sedasyon skorlarından Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS), Motor Aktivite Skalası (MAAS), Glaskow Koma Skalası (GKS) ile objektif sedasyon skoru Bispektral İndeks Monitörizasyonu (BİS) arasında korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakımda Sedasyonun Genel Özellikleri

Yoğun bakım ünitesinde yatan bir hasta için tedavi protokolünde yer alması gereken en önemli basamaklardan biri sedasyon ve analjezi uygulaması olmalıdır.

Yoğun bakımda sedasyon, anksiyetenin ve ajitasyonun tedavisinde endikedir¹. Kritik hastada sedasyon stres cevabını baskılar, anksiyeteyi azaltır, ventilatör desteğine toleransı artırır ve aspirasyon, invaziv girişimler, pansumanlar gibi hemşire/doktor bakımını kolaylaştırır. Kritik hastaların konforunun sağlanmasında sedasyon, yoğun bakımın önemli bir komponentidir^{1,2}.

Sedasyon; stresi azaltıp, her bir organın ve total vücut oksijen gereksinimini azaltır. Bunun sonucu olarak vital bulguların normale dönmesi sağlanır ve myokardiyal oksijen gereksinimini azaltır. Yeterli ve uygun sedasyon, hastaların yoğun bakımı tolere etmesini sağlar; özellikle mekanik ventilasyona uyum artar, invaziv işlemlerin yapılması kolaylaşır. Sedasyon; aynı zamanda yoksunluk sendromu için tedavi edicidir ve amnezi için iyi bir tercihtir. Yeterli bir sedasyon düzeyi ile birlikte, total analjezik gereksinimi azalır.

Sedasyon; hastanın amnestik, hipnotik ve anksiyolitik ihtiyaçları ile birlikte analjezinin de sağlanması olarak tanımlanabilir. Bunlar karşılanamazsa yoğun bakım hastasında olumsuz etkiler görülür¹⁻⁵.

Yoğun bakımda sedasyon, anksiyetenin (gerçek ya da tahmini bir tehlike beklentisi nedeniyle psikofizyolojik cevabın) ve ajitasyonun (bedensel hareketlerin de eşlik ettiği heyecanlanmanın) tedavisinde endikedir¹. Yoğun bakım hastalarında anksiyete sebeplerini şu şekilde sıralayabiliriz; korku, kontrol kaybı, konfüzyon, bellek kaybı, uykusuzluk, ağrı, biyokimyasal bozukluklar, ilaçlar, ateş, gürültü, ışık ve alarmlar¹⁻⁵.

Analjezi sağlanması hastanın sedasyonu için ilk basamağı oluşturmaktadır. Yoğun bakımda yatan hastaların %40'ı ağrı çektiğini, %87'si ise rahatsızlık hissettiğini söylemektedir^{14,15}. Tedavisi tam olmayan veya tedavi edilemeyen ağrı bazı fizyolojik yanıtlara sebep olur. Ağrı sempatik sistem aktivesini arttırarak katekolamin salınımına sebep olur ki bunun sonucunda hastanın kardiyovasküler yanıtı artar¹⁶. Ağrı, yoğun bakım hastalarında taşikardiye, miyokardın oksijen kullanımında artışa, hiperkoagulabiliteye ve katabolizmanın artmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda ağrıya bağlı göğüs duvarı ve diyafragma hareketlerinin azalmasına bağlı atelektazi gelişebilir. Bu durum klinik olarak hastada yoğun bir anksiyete, ajitasyon ve medikal soruna neden olabilir. Hastalar yoğun bakıma gelir gelmez veya entübe edilir edilmez, ağrı ve sedasyon dereceleri kaydedilip, ağrı tedavisi başlanmalıdır. Yoğun bakım hastalarında analjezik ilaçlarla birlikte sedatif ilaçların birlikte kullanımı hastalardaki stres yanıtını azaltır¹⁶⁻¹⁷.

Yoğun bakım hastalarında bozulan uyku modeli/anormal uyku ritmi de oryantasyon ve psikolojik bozuklukların önemli bir nedenidir. Nitekim kritik hastada uyku ritmindeki bozulmanın sebep olduğu bitkinlik mekanik ventilasyon sonlandırılması ve yoğun bakımdan çıkış süresinin uzamasında önemli bir nedendir¹⁶⁻¹⁸.

Yoğun bakım hastalarında sıklıkla ortaya çıkabilen bir tablo da ajitasyondur. Bu durum muhtemelen anksiyete, dezoryantasyon ve ağrının oluşturduğu bir klinik durumdur. Ancak burada önemli olan ajitasyona sebep olan hipoksi, hiperkarbi, hipoglisemi, ilaç veya alkol çekilmesi, ensefalopati gibi organik nedenleri elimine edebilmektir. Fiziksel kontrolün kaybı, hastalığın ciddiyetini algılama, ölüm korkusu, iletişim kuramama, yetersiz analjezi, yer-zaman oryantasyon kaybı, monitörizasyon, yabancı yüz ve konuşmalar, alarm, ağrı, uyku düzensizliği, duyulan tıbbi yorum ve alarmlar anksiyetenin diğer önemli nedenlerindedir. Bu nedenle ajitasyona müdahale edilmeden önce ayırıcı tanı son derece önemlidir¹⁹. Ventilatördeki hastalar genellikle ihtiyaçlarını belirtecek bir iletişim kurma zorluğu içindedirler. Hasta yaşamını tehdit eden bir durumun içinde olduğunun farkındadır. Anksiyete oluşumunda iki faktör ‘iletişim kuramamak’ ve ‘kontrol kaybı’ önemlidir. Bu mevcut durumun sedasyon ile giderilmesi gerekmektedir. Hastaya uygulanan değişik ventilatör stratejileri farklı sedasyon düzeyleri gerektirir. Astım krizinde çok daha derin sedasyon gerekliliği varken, KOAH’lı hastalarda yüzeysel bir sedasyon yeterli olacaktır¹⁸⁻²¹.

Amnezi sağlanması da sedasyonun amaçlarından biridir. Amnezi, dikkatte ve uyarılmada veya ruh halindeki değişikliklere ait hafızada bozulmadır ve genellikle istenilir. Çünkü yoğun bakım ünitesinde hastalar korku ve rahatsızlık hissederler. Birçok hasta yoğun bakımdaki rahatsız anlarını hatırlamak istemez. Buna karşın kritik hastalarda tam amnezi, uzun dönemde psikolojik problemlere neden olabilir. Yoğun bakım ünitesinde amnezi gelişmeyen hastalarda post-travmatik stres bozukluğu ortaya çıkmaktadır²¹⁻²⁴.

Sedasyon uygulanmayan hastalarda ortaya çıkabilecek komplikasyonların, yeterli sedatif ve analjezik kullanımı ile azaltılabileceği gösterilmiştir¹⁹. Yetersiz sedasyon hastalarda huzursuzlukla birlikte hipertansiyon, taşikardi, hipermetabolizma, sodyum ve su retansiyonu ile lipoliz gibi stres semptomlarının artışı, hipoksi ve hiperkapni, ventilatörle boğuşma gibi belirtiler ile kendini gösterir. Aşırı sedasyon ise hipotansiyon, bradikardi, koma, solunum depresyonu, ileus, renal yetmezlik, venöz staz, immünsüpresyon gibi istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir^{3,4,25}. Uzun süre sedatif ve analjezik kullanımı yoksunluk sendromuna neden olabileceği gibi, büyük oranda sürekli sedasyon uygulanması ve hastanın fiziksel olarak engellendiği durumlarda deliryum sıklığında artış gözlenmiştir. Ayrıca düşük hemoglobin düzeyi, uzun süren ventilatör desteği ve yoğun bakımda uzun süre kalmak da deliryum sıklığını arttırmaktadır²⁶⁻²⁷.

Yoğun bakımlarda izlenen kritik hastalarda sedasyon için öncelikle farmakolojik olmayan yöntemler denenmelidir. Hastaların sık sık oryante edilmeleri gereklidir. Uyku/uyanıklık döngüsünün sağlanması, çevre ısısının stabil olması, yatakbaşı alarmlarının da sebep olduğu gürültünün kontrolü gereklidir. Ailenin çağrılması, gevşeme egzersizleri, müzik tedavisi, sırt masajı, hastanın yataktan sandalyeye alınması gibi yöntemler de hastanın anksiyete ve ajitasyonunun kontrolünde önemlidir^{4,28}.

Yoğun bakım sedasyonunun başlıca amacı korku, anksiyete ve ajitasyonu ortadan kaldırarak sakin ama çevresi ile iletişim kurabileceği bir bilinç düzeyi sağlamaktır²⁹⁻³⁰. Bu uygun sedatif ajanın, hastanın sedasyon düzeyinin sürekli monitörizasyonu ile dozun düzenli olarak ayarlanması ile mümkündür.

İstenilen sedasyon düzeyine ulaşabilmek için zaman içerisinde farklı stratejiler-rehberler tanımlanmıştır. ACCM (The American College of Critical Medicine of the Society of Critical Care Medicine) ve SCMM (The Society of Critical Care Medicine) 2002 yılında bir rehber geliştirerek yayınlamıştır³¹⁻³³.

Hastaların analjezileri sağlanınca ve düzeltilebilen fizyolojik parametreler düzeltildiğinde, sedasyon skorları kritik hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan Riker sedasyon ajitasyon skalası (SAS) ile değerlendirilebilir³⁴. SAS skalası dışında, Ramsay sedasyon skalası da yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde sık kullanılan skalalardandır. Sedasyonun bir protokol ile verilmesi, mekanik ventilasyon süresini, YBÜ ve hastanede kalış sürelerini, sürekli intravenöz (i.v.) sedasyon süresini ve masrafları azaltmaktadır³⁴⁻³⁵.

Yoğun bakım hastalarında sürekli monitörizasyon ideal sedasyon düzeyini ayarlayabilmek için gereklidir. Klinik skorlama sistemleri ucuz, kolay uygulanabilir ve basit olmalarına rağmen, hastaların bilinç durumlarını değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Sedasyon monitörizasyonunda kullanılan bispektral indeks güvenilirliği ve uygulanmasındaki kolaylıklar nedeniyle günümüzde yoğun bakımlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır³⁰.

Son yıllarda kullanıma gire BİS (Bispektral İndeks Skalası), yoğun bakım hastalarında sedasyon derecesini saptamada kullanılan yeni bir monitörizasyon yöntemidir. Bilinç düzeyinin takibinde uygulayıcıdan bağımsız, objektif ölçüme dayalı bir yöntem olması nedeniyle anestezi uygulamalarında olduğu kadar yoğun bakım ünitelerinde de kullanımı gün geçtikçe değer kazanmaktadır³⁶.

2.2. Sedasyon Endikasyonları

Kritik hastaların konforunun sağlanmasında sedasyon, yoğun bakımın önemli bir komponentidir. Sadece anksiyolizis ve ajitasyon için değil farklı endikasyonlar için de sedasyon uygulanabilmektedir. Aşırı oksijen tüketiminin azaltılması, kafa içi basınç kontrolü gibi bazı uygulamalarda sedatifler adjuvan olarak kullanılabilir.

Sedasyon stres cevabını baskılamakla birlikte rutin yoğun bakım prosedürlerine tolerasyonu sağlar. Hastanın güvenliğini sağlamak açısından sedatiflerin kullanılması yoğun bakımda tedavi esaslarının başında gelmektedir. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların genellikle medikal olarak sedatize edilmesi gerekmektedir ve sedasyon dozu her hastanın ihtiyacına göre değişmektedir³⁷⁻³⁸.

Tablo 1: Sedasyon Endikasyonları:

Kafa içi basınç kontrolü	Hasta bakımının kolaylaştırılması
Nöbetlerin sayısının azaltılması	Çekilme sendromunun önlenmesi
Anksiyete	Stres yanıtın sınırlandırılması
Dispne	Aşırı oksijen tüketiminin azaltılması
Deliryum	Amnezi
Uyku rahatsızlığı	Analjezi
Yapay solunumun kolaylaştırılması	

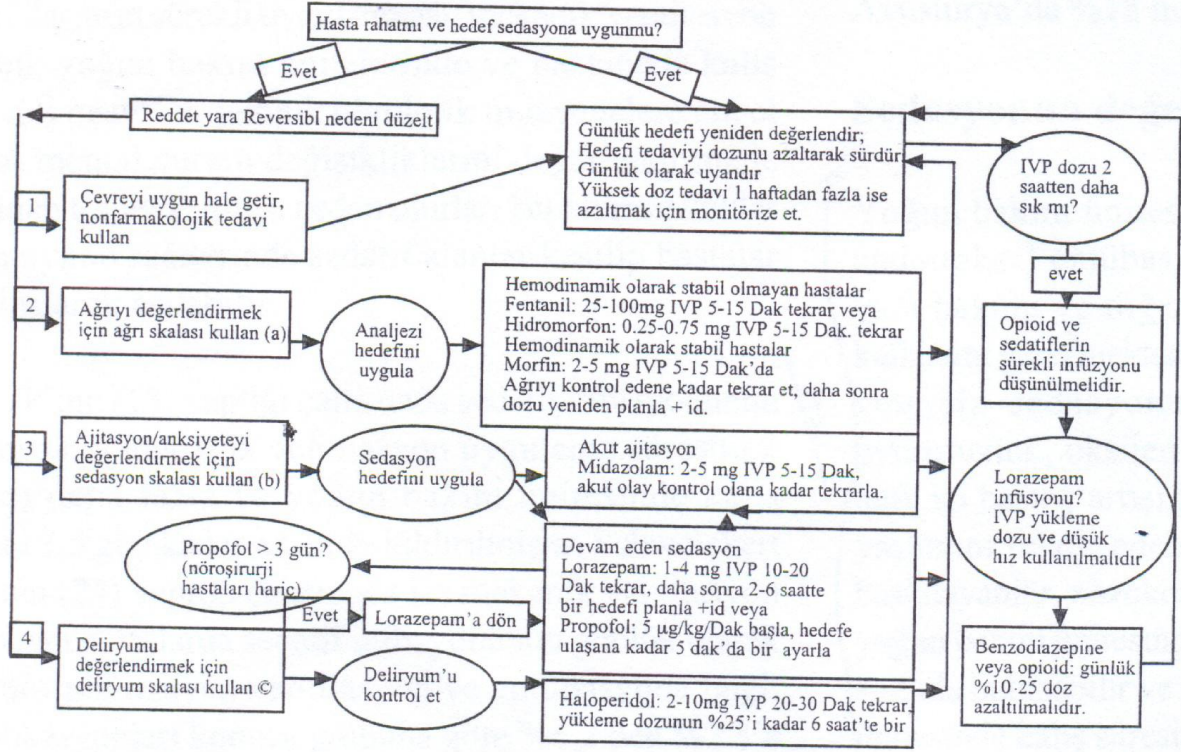
Yoğun bakım hastalarında, kullanılan sedasyon ilaçlarının solunum depresyonu yapıcı ve antitusif etkileri mekanik ventilasyon tedavisinin etkinliğini artırır. Hastanın takibi sırasında, özellikle hemodinamik sistemde gelişen fizyolojik değişiklikler yoğun bakım servisinde hasta konforu izleminde kullanılabilirler. Ancak, hastanın klinik durumunda meydana gelen değişime bağlı olarak ortaya çıkan hemodinamik değişimler göz önüne alınmadan sedasyon uygulamasına devam edilmesi durumunda, hastada aşırı sedasyon ya da yetersiz sedasyon

gelişir. Bu nedenle hemodinamik değişmelerin nedeninin mutlaka saptanması, sedasyonun yeni klinik duruma göre ayarlanması gerekir³⁶⁻³⁸.

Planlanan sedasyon düzeylerine ulaşabilmek için bir algoritma planlayıp uygulamak çok zordur. Bu zorluğun nedeni de yoğun bakım hastalarında araya giren, sedasyonun kesilmesini ya da düzeyinin değiştirilmesini gerektirecek beklenmedik komplikasyonların oluşmasıdır. Buna rağmen yoğun bakım ünitelerinde sedasyon uygulamaları ile ilgili olarak algoritma kullanılması yaygınlaşmaktadır. Bazı çalışmalarda algoritma kullanılmasının mekanik ventilasyon süresine etkisinin olmadığı veya negatif etkilerinin olduğu bildirilirken³⁹ bazıları ise ventilasyon süresini azalttığı bildirilmiştir⁴⁰.

Akut beyin hasarı olmayan hasta grubunda algoritma kullanılmış ve hastanın yoğun bakım ünitesine tolerans geliştirmesine yardımcı olduğu, bilinci koruduğu, mekanik ventilatörde kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir⁴¹.

Sedasyon skorum sistemlerinin bir çok değişik formu yapılmış olsa da, bunların tamamı sedasyonun kalitesi ve hastanın mental durumu hakkında bilgi vermekten yoksundur ve kullanımları sınırlıdır. ACCM ve SCMM tarafından 2002 yılında bir rehber geliştirilerek yayınlanmıştır⁴⁰⁻⁴²⁻⁴³. Bu rehberde sedasyon ve analjezinin hedefleri ve monitörizasyon yöntemleri ile bu hedefler için basamakları içeren bir algoritma tanımlanmıştır. Bu algoritma, uygun sedasyonu planlamada ve gereksinimleri saptamada kullanılabilir. (Şekil-1)



Şekil-1. ACCM ve SCMM'nin önerdiği mekanik ventilatör desteği uygulanan hastalar için sedasyon ve analjezi algoritmi⁴⁰⁻⁴³

2.3 Hastanın Değerlendirilmesi

Yoğun bakımda sedasyon, anksiyetenin (gerçek ya da tahmini bir tehlike beklentisi nedeniyle psikofizyolojik cevabın) ve ajitasyonun (bedensel hareketlerin de eşlik ettiği heyecanlanmanın) tedavisinde endikedir¹. Yoğun bakımda yatan hastaların %40'ı ağrı çektiğini, %87'si ise rahatsızlık hissettiğini söylemektedir⁴⁴. Sedatifler verilmeden önce hastalar için spesifik tedavi gerektirecek problemler düzeltilmelidir. Atlanılmaması gerekli hipoksemi, hiperkarbi gibi nedenlerle hastanın prognozunu direkt etkileyecek problemlerin düzeltilmesi hasarların oluşmasını önleyebilir ve sedatif gereksinimini azaltır.

Tablo-2. Yoğun bakım hastalarında anksiyete ve ajitasyon nedenleri⁴⁵

Hipoksemi	Uygun olmayan yatak pozüsyonu
Hiperkarbi	Yetersiz ventilatör akış hızı
Hipoglisemi ,hipotermi	Korku, konfüzyon
Endotrakeal tüp malpozisyonu	İletişim yetersizliği
Tansiyon pnömotoraks	İlaçların yan etkileri
Visseral ağrı(kardiyak,intestinal)	Uyku yoksunluğu
Santral sinir sistemi infeksiyonu	Dolu mesane, bulantı
İlaç yada alkol yoksunluğu	Defekasyon gereksinimi
Bellek kaybı,ateş	Gürültü, ışık, alarmlar

2.4 Sedasyonun hedefi

Yoğun bakımda sepsis, mekanik ventilatöre bağlı hastalar, kafa travmalı hastalar, KOAH'lı (kronik obstruktif akciğer hastalığı) hastalar farklı sedasyon düzeyini gerektirir, tedavinin farklı süreçlerinde de, ventilatörden ayırma veya invaziv işlem uygulanacağı zaman hedef yeniden planlanmalıdır. Farklı mekanik ventilasyon modları farklı sedasyon düzeylerini gerektirir. Sedasyonda kullanılan sedatif ve anjezik ajanlar; yarılanma ömürleri ve metabolizma hızları açısından hastanın genel durumu da dikkate alınarak sedasyon düzeyleri takip edilmeli uygun planlama yapılmalıdır.

Yoğun bakımda heterojen bir hasta popülasyonu vardır ve herkesin bireysel bir sedasyon skoru vardır. Hastaların herbiri için spesifik bir hedef belirlemek gerekebilir. Bunun içinde sedasyonun monitörizasyonu gerekmektedir. Belli bir amaca yönelik olarak kullanılması gereken sedasyonda, farklı hastalık grupları farklı sedasyon düzeyleri gerektirmektedir. Örneğin ARDS'li (akut respiratuar distres sendromu) hastalarda prone pozisyonu sağlamak için uygulanan derin sedasyon ile ventilatörden ayırmak için anksiyeteli KOAH'lı hastalarda uygulanan sedasyonun farklı amaçları vardır. Kafa travmalı hastalarda sedasyon yokluğu;

serebral oksijen tüketimini %150 oranında arttırmaktadır. Bu yüzden hasta modelini tanımlamak ve hastaları katagorize etmek gerekmektedir.

Hastaların ortalama hedeflenen sedasyon ihtiyacı; o anki akut hastalığına ve yapılan terapötik işlemlere bağlı olarak değişebilir. Yoğun bakımda ortalama sedasyonun hedefi; hasta ile iletişimi koruyacak düzeyde sedasyon sağlanmasıdır. Böylece hastanın değerlendirilmesi kolaylaşacak ve özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ‘‘weaning’’ uygulaması hızlandırılabilir. Ancak, bu düzeyde sedasyonun sağlanması tüm hastalarda mümkün olmayabilir. Örneğin, kafa içi basıncı artmış, düşük akciğer kompliyanslı veya şiddetli intrapulmoner şanti olan hastalarda daha derin sedasyon sağlamak amacıyla kas gevşetici ilaçların da kullanılması gerekebilir. Bu nedenle, değişik hasta grupları için değişik sedasyon protokolleri uygulanmalıdır. Ayrıca, sedasyon uygulaması sırasında, hastaya düzenli fizyoterapi ve masaj uygulanması, anksiyetenin azaltılması amacıyla çalışanlar ve hasta yakınları tarafından destek verilmesi, yeterli yiyecek ve içecek verilerek susuzluk ve açlığın önlenmesi, hastanın sıcak tutulması, uyku ritminin de korunmaya çalışılmasının da unutulmaması gereklidir. Arzulanan sedasyon seviyesi; hastanın değişen klinik durumuna göre uygun aralıklarda titre edilmeli ve takibi yapılmalıdır⁴⁵.

Çok derin sedasyon altındaki hastalarda ve kas gevşeticilerin gözlemlerimizi maskeleydiği durumlarda; hastanın sedasyon derinliğini ölçmek için objektif testlerden faydalanabiliriz. Yoğun bakım hastalarında vital bulgular (kan basıncı, nabız) sedasyonun derinliğini göstermede sensitif ve spesifik değildir. Bunun için elektroensefalografi (EEG), alt özafagus kontraktilitesi, BIS gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir ve halen kullanımları için araştırmalar devam etmektedir.

Sedasyonun bir amacı olmalıdır ve her hasta için ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Düzenli değerlendirme ve tedaviye yanıt sistemik olarak dökümanite edilmelidir.

2.5 Sedasyonun Değerlendirilmesi

Sedasyonun uygun düzeylerini sürekli olarak yakalayabilmek için sedasyonun değerlendirilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bütün bunlara rağmen sedasyonu en uygun düzeyde tutabilmek ve sürdürebilmek oldukça zordur ve yoğun bakım ünitelerinde kabul görmüş altın bir standart yoktur⁴⁶.

Sedasyonun uygun düzeyde olmasının, hasta konforunu sağlaması ve hastanın yoğun bakımda kalışını uzatması yönünden önem taşımaktadır. Bu iki uç arasında uygun bir denge sağlamak için sedasyon skalaları mutlaka kullanılmalıdır.

Sedasyon etkinliğini izlemede kullanılan metodların sınıflandırılması oldukça zordur. En sık kullanılan sınıflandırma, subjektif (direk) ve objektif (indirek) değerlendirme yapılmasıdır. Son yıllarda direk gözlem gerektiren, farklı tiplerde skorlama sistemleri ve ölçüm sistemleri kullanılarak sedasyon düzeyi saptanabilmektedir.

Direk gözlem yapılırken, hastanın konforunu değerlendirmenin en basit yolu kendisine sormaktır. Ancak, yoğun bakım servisi hastalarında iletişimi engelleyen mevcut hastalığın şiddeti, sedatif ve kas gevşetici ilaçların kullanımı, trakeal tüp ve mekanik ventilasyon uygulanması gibi faktörler nedeniyle sıklıkla iletişim tam olarak kurulamaz.

Hastanın takibi sırasında, özellikle hemodinamik sistemde gelişen fizyolojik değişiklikler yoğun bakım servisinde hasta konforu izleminde kullanılabilir. Ancak, hastanın klinik durumunda meydana gelen değişime bağlı olarak ortaya çıkan hemodinamik değişimler göz önüne alınmadan sedasyon uygulamasına devam edilmesi durumunda, hastada aşırı sedasyon ya da yetersiz sedasyon gelişebilir (Tablo 3). Bu nedenle hemodinamik değişimlerin nedeninin mutlaka saptanması, sedasyonun yeni klinik duruma göre ayarlanması gerekir⁴⁷.

Tablo 3: Yetersiz ve Aşırı Sedasyon Riskleri

Yetersiz sedasyon riskleri	Aşırı sedasyon riskleri
Ajitasyon	Uzamış sedasyon
Hipertansiyon	Hipotansiyon
Taşikardi	Bradikardi
Rahatsızlık	Koma
Hipoksi ve hiperkapni (ventilatörün hastayla senkronize olmaması)	Solunum depresyonu Artmış protein yıkımı İleus
Myokard oksijen tüketimi artar	Renal yetmezlik
Endojen katekolamin düzeyi artar	Venöz staz
Mortalite, morbidite artar	Mekanik ventilasyon süresi uzar Yoğun bakımda kalış süresi uzar Nazokomiyal enfeksiyon sıklığı artar: VAP Maliyet artar İmmünsüpresyon

2.6 Sedasyonun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

A-OBJEKTİF YÖNTEMLER: Anestezi uygulamalarında ortaya çıkan teknolojik gelişmeler ile paralel olarak gelişmiştir. Teknolojik gelişmelere rağmen bu yöntemler rutin olarak kullanılmamaktadır⁴⁶.

1-Plazma sedatif konsantrasyonu: İlaç plazma konsantrasyonu ölçülmesi amacıyla ilaçların kan düzeylerinin saptanması klinik olarak kullanılmasa da, sedasyon amaçlı ilaçların kan düzeyinin saptanması için gerekli olan laboratuvar çalışmaları olmakla birlikte rutin kullanıma girmemiştir. Yoğun bakım hastaları sürekli olarak değişen disfonksiyon nedeni ile; kullanılan sedatiflerin farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğinde değişimler görülür. Alınan kan örneğinde saptanan sedatif düzeyi ile çıkan sonuç arasında geçen sürede hastanın kliniği değişebilir. Laboratuvar sonuçlarının alınmasının belirli bir süre gerektirmesi, özellikle sürekli ilaç uygulaması yapılan hastalarda tedavi etkinliğinde azalmaya neden olacaktır. Benzodiazepinlerde olduğu gibi sedatif etkilerin kişiler arası değişimi çok fazladır. Ayrıca midazolamın yüksek konsantrasyonlarında sedasyon derinleşmesi yerine ajitasyon görülebilir. Bu nedenle sedatiflerin plazma konsantrasyonlarının ölçümü sedasyon değerlendirilmesinde önerilmemektedir^{11,12,48}.

2-Frontal elektromyogram: Yoğun bakımda sedasyonun değerlendirilmesinde duyarlı olmadığı bulunmuştur⁴⁹.

3-Alt özofajial kontraktilete: Anestezi derinliği ile peristaltik kontraktilete arasında bir ilişkinin varlığından yola çıkılarak uygulanmıştır, hastalar arası oldukça büyük değişimler gösterdiği için önerilmemektedir⁴⁵.

4-Elektroensefalografi: Elektroensefalogram (EEG) ile saptanan beynin kortikal aktivitesinde meydana gelen değişiklikler her ilaç için farklı olsa da, ilacın kan düzeyi ile paralellik göstermeyebilir. Sedatifler farklı olarak EEG'yi etkilemektedirler ve yorumlaması oldukça güçtür. EEG'nin sedasyon skorları ve sedatiflerin plazma düzeyleri ile ilişkisi yoktur. Ayrıca, klinik kullanımda kalibrasyon sorunları, elektriksel problemler ve değerlendirme hataları nedeniyle sedasyon değerlendirilmesinde kullanılması önerilmemektedir^{11,12,47}.

5-BİS monitörizasyonu: Bispektral indeks (BİS), anestetik ve sedatif uygulaması esnasında beynin durumunu ölçmeyi sağlayan, sürekli işlenmiş bir EEG parametresidir. Sedasyon düzeyinin ölçümünde yatak başında kullanılabilen ve yoğun bakım ünitesinde günümüzde sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Rutin olarak uygulamaya girmemiş olmakla birlikte kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır⁴².

6-İşitsel uyarılmış potansiyeller: En basit olarak uygulanabilen uyarılmış potansiyel türüdür. Schulte-Tamburen⁵⁰ beş sedasyon skor sistemi ile işitsel uyarılmış

potansiyelleri karşılaştırdığı çalışmada beş sedasyon skorunun da işitsel uyarılmış potansiyeller arasında korelasyonunu göstermiştir. Ancak RSS ile daha sıkı bir korelasyon olduğu derin sedasyon ile uyarılmış potansiyeller arasında ilişkinin zayıfladığı bildirilmiştir.

B -SUBJEKTİF YÖNTEMLER

1-Ramsay sedasyon skalası (RSS): (Tablo 4)

Ramsay tarafından 1974 yılında geliştirilen RSS yoğun bakım ünitelerindeki hastaların sedasyon düzeyinin değerlendirilmesinde ilk kullanılan puanlama sistemidir. Ancak orta şiddetteki bir anksiyete ya da ajitasyonu , tehlikeli ajitasyon seviyelerinden ayırt etmekte yetersiz kalabilmektedir. Bununla beraber günümüzde hala en geçerli klinik değerlendirme yöntemlerinden biridir³⁷. Bazı otörler tarafından sedasyondan ziyade bilinci değerlendirdiği düşünülmüştür⁵¹. Ancak bazıları ise sedasyon uygulamalarında başarılı olarak kullanılabileceğini bildirmiştir⁴⁶.

Tablo 4-Ramsay Sedasyon Skalası (RSS)

Düzyey	Özellik
1	uyanık, tedirgin, ajite, huzursuz hasta
2	uyanık, koopere, oryante ve sakin hasta
3	sadece emirlere yanıt veren hasta
4	uyuyan, glabellaya vurmakla hızlı yanıt veren hasta
5	uyuyan, uyarılara yavaş yanıt veren hasta
6	ağrılı uyarana yanıtız hasta

2-Riker sedasyon-ajitasyon skalası (SAS): (Tablo 5)

Riker ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır³⁷. Kolay uygulanabilir bir skora sistemi olmasına rağmen hasta ve ventilatör arasındaki ilişkiyi değerlendirmez. Tedaviyi engelleyen ajitasyon için önerilen sedasyon düzeyi 3-4 iken, mekanik ventilasyon için önerilen sedasyon düzeyi 2-3 olmaktadır. Önerilen, her hasta için her sabah vizitlerinde bir sedasyon skoru belirlenip, hastanın o sedasyon düzeyinde tutulmasıdır.

Tablo-5. Riker sedasyon-ajitasyon skalası (SAS)

Skor	Tanım	Sınıf
7	Tehlikeli ajite	Endotrakeal tüpü, kataterleri çeken, yatak kenarlarına çıkan, personele vuran hasta.
6	Çok ajite	Uyarılara rağmen sakinleşmeyen, tüpü ısırarak hasta.
5	Ajite	Tedirgin orta derecede ajite, oturmaya çalışan hasta
4	Sakin, koopere	Sakin, kolayca uyandırılabilen, emirlere uyan hasta
3	Sedatize	Zor uyandırılan, verbal uyarılarla uyanan veya Basit emirleri yerine getiren hasta
2	Çok sedatize	Fiziksel uyarılarla uyandırılan, emirlere uymayan iletişim kurulamayan, spontan hareket eden hasta
1	Yanıtsız	Ağrılı uyarılarla minimal yada yanıtsız emirlere

uymayan, iletişim kurulamayan hasta.

3-Motor aktivite değerlendirme skalası (MAAS): (Tablo 6)

SAS'dan uyarlanmış ve hastalar 7 kategoride tanımlanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde kullanımında diğer skalalarla karşılaştırıldığında güvenilir ve uygulanabilir bulunmuştur⁵².

Tablo 6- Motor aktivite değerlendirme skalası (MAAS)

Skor	Sınıf	Tanım
6	Tehlikeli ajite	Eksternal bir uyarı olmaksızın endotrakeal tüpü, kataterleri çeken,yatak kenarlarına çıkan, personele vuran hasta.
5	Ajite	Eksternal bir uyarı olmaksızın hareket eden, yatak dışına çıkmaya çalışan,emirleri emirleri dinlemeyen hasta
4	Huzursuz ve koopere	Eksternal bir uyarı olmaksızın hareket eden,yatak çarşaf larını toplayan,emirlerini dinleyen hasta.
3	Sakin ve koopere	Eksternal bir uyarı olmaksızın hareket eden,amaçlı olarak, yatak çarşafını giysilerini toplayan, emirleri

		dinleyen hasta.
2	İsmi söylendiğinde dokunulduğunda yanıt veriyor	İsmi söylendiğinde yada dokunulduğunda gözlerini açan, kaşlarını kaldıran, başını çeviren,ekstremitelerini hareket ettiren hasta.
1	Sadece ağrılı uyararla yanıt veriyor	Ağrılı uyararla gözlerini açan, kaşlarını, kaldıran, başını çeviren, ekstremitelerini hareket ettiren hasta.
0	yanıtsız	Ağrılı uyararla hareket etmeyen hasta.

4-Glaskow Koma Skalası (GKS)

Yoğun bakım hastalarında bilinç durumundaki değişikliklerin yakın takibinde kullanılan bir diğer yöntem de glaskow koma skalasıdır (GKS). GKS, 1974 yılından bu yana beyin fonksiyonlarının ve koma şiddetinin belirlenmesinde kullanılan geçerli bir puanlama sistemidir⁵³.

Göz açma, sözel ve motor yanıt olmak üzere başlıca 3 fonksiyon değerlendirilir ve puanlanır. (Tablo 7)

Tablo 7- Glaskow Koma Skalası

	<u>> 1 YAŞ</u>	<u>< 1 YAŞ</u>	<u>SKOR</u>
Göz açma	Spontan	Spontan	4
	Verbal uyarı ile açma	Yüksek sesle seslendiğinde açma	3
	Ağrı ile açma	Ağrı ile açma	2
	Cevap yok	Cevap yok	1
Motor Cevap	Emirlere uyma	Normal spontan hareket	5
	Ağrıyı lokalize etme	Dokunma ile çekme	4
	Ağrı ile çekme	Ağrı ile çekme	3
	Anormal fleksiyon	Anormal fleksiyon	2
	(Ağrı ile dekortike pozisyon)	(Ağrı ile dekortike pozisyon)	
	Anormal ekstensiyon	Anormal ekstensiyon	1
	(Ağrı ile deserebre pozisyon)	(Ağrı ile deserebre pozisyon)	
Cevap yok	Cevap yok	0	
Verbal Cevap			
	<u>0-23 ay</u>	<u>2-5 yaş</u>	<u>> 5 yaş</u>
Gülümsüyor, uygun mırıldamalar	Uygun kelimeler	Oriente	5
İrritable ağlama	Uygunsuz kelimeler	Konfüze	4
Çığlık şeklinde ağlamalar	Çığlık veya hırıldama	Uygunsuz kelimeler	3
Hırıldamalar	Hırıldamalar	Değişik sesler	2
Cevap yok	Cevap yok	Cevap yok	1

Glasgow Koma Skoru: < 7 şuurda ciddi bozukluk var
8-12 orta derece bozukluk
< 15 çok iyi

3-YOĞUN BAKIMDA KULLANILAN SEDATİF VE ANALJEZİK İLAÇLAR

Sedatif ilaçlar genellikle parenteral, tercihen de infüzyon şeklinde verilir. Aralıklı injeksiyonlar yerine sürekli infüzyon ile uygulanan sedasyon, daha sabit bir sedasyon düzeyi sağladığından, pek çok ünite de tercih edilmektedir. Ancak sürekli sedatif ilaç infüzyonunun, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini uzattığı gösterilmiştir⁵⁴. Sedasyonun günlük olarak kesildiği çalışmalarda ise; yoğun bakımda kalış süresinin kısaldığı, buna bağlı komplikasyonların azaldığı, psikolojik zarara yol açmadığı, posttravmatik stres bozukluğu semptomlarını azalttığı ortaya konulmuştur⁵⁵⁻⁵⁶.

3.1 Sedasyon ve Analjezi Uygulama Prensipleri

Yoğun bakım sedasyonunun başlıca amacı korku, anksiyete ve ajitasyonu ortadan kaldırarak hastada sakin ama çevresi ile iletişim kurabileceği bir bilinç düzeyi sağlamaktır.

Kritik hastada sedasyon için kullanılabilecek ilaç seçeneği çok fazladır. Burada ajan seçimi genellikle yoğun bakım hekiminin tecrübesi ve altta yatan hastalık sürecine bağlıdır. Yoğun bakım hastalarında ilaçların metabolizma ve eliminasyon hızları da sıklıkla değişmiştir. Bu açıdan kritik hastanın sedasyonunda spesifik ajanların seçiminde ve doze edilmesinde son derece dikkatli olunmalıdır. Yoğun bakım hastasını istenen sedatif etki açısından monitörize etmek de güçtür. Ayrıca uyarıların derecesi, ağrı ve diğer ilaçların uygulamaları da sedatif gereksinimini ve yanıtını değiştirmektedir. İlaç etkileşimleri de hastanın tedaviye duyarlılığını değiştirmektedir.

Sedatif/analjezik uygulamasında ideal olan düşük dozda başlanarak doz arttırımına gitmektir. “Overdoz” riskini azaltmak için devamlı veya düzenli aralıklarla sedatif /analjezik uygulamasında yarar vardır. Ayrıca en az her 24 saatlik aralıklarla mental statünün değerlendirilmesi önerilmektedir. Yoğun bakım hastasında sedatif ilaç uygulaması endikasyonu bulunan durumlar şöyle özetlenebilir³⁰.

Yoğun bakım hastalarında sedatif ilaç uygulama endikasyonları

1.Cerrahi İşlemler sırasında:

Yara debridmanı

Yara eksplorasyonu

Trakeostomi açılması

Toraks tüpü yerleştirilmesi

2. Analjezi uygulamasına yardımcı olmak amacıyla:

Analjeziklerle sinerjistik etki

Radyolojik işlemler sırasında

Absenin perkütanöz drenajı

Diagnostik incelemeler

3.Akut müdahale sırasında:

Kardiyopulmoner Resüsitasyon uygulaması

Kardiyoversiyon uygulaması

4.Terapötik paralizi uygulaması sırasında

5.Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında

6.Yoğun bakım psikozu durumunda

7.Uykunun düzenlenmesi amacıyla

8.Terminal dönem hastanın bakımında

3.2. YOĞUN BAKIMDA SEDASYON VE ANALJEZİNİN YAN

ETKİLERİ

Yoğun bakım hastalarında kullanılan sedatif/analjezik ilaçların en önemli yan etkileri solunum ve dolaşım sistemleri üzerine olanlarıdır^{30,57}.

Sedasyon amacıyla kullanılan çoğu ilacın solunum merkezinin karbondioksit duyarlılığına etkisi yoktur. Ancak hemen hepsi hipoksik stimulusu baskırlar. Spontan solunumu mevcut hastalarda sedasyon uygulaması sırasında acil havayolu temini için tedbir alınması doğru olacaktır. Pratikte narkotik-sedatif kombinasyonu her iki ilacın daha az miktarda ve minimal yan etki ile kullanılmalarını sağladığı tercih edilen bir yöntemdir. Ancak narkotiklerin respiratuar depresan etkilerinin sedatifler tarafından arttırıldığı da bilinmektedir. Bu sinerjik etkileşimin spontan soluyan veya mekanik ventilasyonun sonlandırılacağı hastalarda unutulmaması gerekmektedir.

Sedatif ilaçların özellikle bolus uygulamalarının arteriyel kan basıncını düşürdüğü de bir gerçektir. Hipotansiyon ilacın direkt kardiyak depresyon veya vazodilatör etkisine bağlı olabilir ancak genelde hastanın anksiyete ve bilinç düzeyindeki değişikliğe bağlı olarak azalan endojen katekolamin düzeyi de önemli bir faktördür. Söz konusu kardiyovasküler yan etkiler sedatiflerin küçük dozlarla titre edilmesi ve hipovolemiden kaçınılması ile minimale indirilebilir.

Sedatiflerin özellikle de narkotik analjeziklerin immun inflamatuar fonksiyonları etkileyerek kritik hastalarda iyileşmeyi etkileyebildiği öne sürülmektedir. Örneğin morfinin

lökositlerin bakteriyel öldürme fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Koagülasyon mediatörlerinin de ağrı tedavisinden etkilendiği hatta rejyonel anestezi uygulamasının kritik hastalık iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak bir yoğun bakım hastasında iyileşmenin birçok faktöre bağlı olduğu düşünülürse immün/inflamatuar sistem üzerine olan etkileri sedatif/analjezik endikasyonunu sınırlamamalıdır.

Tablo 8-İdeal sedatif-analjezik ajanın özellikleri

Hızlı etki
Hipnoz oluşturmali
Analjezi sağlamali
Etki süresi tahmin edilebilmeli
Aktif metaboliti olmamali
Etkisi hızla kaybolmalı
Birikici olmamali
Çeşitli uygulama yolları olmalı
Etkisi titre edilebilmeli
Kardiyovasküler ve solunum işlevlerini çok az etkilemeli
Hepatik ve renal yetmezlikten etkilenmemeli
İlaçlarla etkileşmemeli
İnaktif metabolitlere sahip olmalı
Geniş terapötik indeksi olmalı
Pahalı olmamalı
Oda ısısında stabil olmalı ve suda çözünür olmalı

Tablo 9: Yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ilaç grupları:

Antihistaminikler	Difenhidramin
Benzodiazepinler	Midazolam, diazepam, lorazepam,klonazepam
Barbitüratlar	Fenobarbital, pentobarbital
Anestetikler	Tiopental,propofol,
Nöroleptikler	ketamin,etomidat,izofluran,enfluran,halotan,azot protoksid
Antipsikotikler	Haloperidol, droperidol
Santral alfa	Klorpromazin, torazin
agonistler	Klonidin, deksmedetomidin
Analjezikler	Opioidler (morfin, kodein, hidromorfin, fentanil, alfentanil, remifentanil)
Diğer	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve parasetamol Paraldehit, skopolamin, hipnoz

3.3.Yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ilaç grupları

3.3.1. Benzodiazepinler:

Benzodiazepinler amnestik özelliklerinden dolayı (anterograd amnezi) yoğun bakım kullanımı için oldukça uygun ajanlardır. Yoğun bakımda en fazla kullanılan benzodiazepinler; diazepam, lorazepam, midazolamdır. Bu üç benzodiazepinin ortak özellikleri lipid solubl oluşları, hepsinin karaciğerde metabolize olmaları ve idrarla atılmalarıdır. Santral sinir sisteminde nonspesifik sedasyon etkileri yanında aminobütirik asit nöronları üzerinden spesifik depresan etkiye de sahiptirler. Benzodiazepinler konvülzyon eşiğini arttırmaları ve konvülzyonun kontrolünde kullanılabilirler⁵⁸. Ayrıca kas gevşekliği sağlayıp paralizi için gerekli nöromüsküler bloker miktarını azaltabilirler. Benzodiazepinlerin mental statu üzerine etkileri anksiyeteyi azaltmaktan sedasyon ve komaya kadar uzanır. Benzodiazepin antagonisti

flumazenil bu etkilerin çoğunu geriye döndürebilir⁵⁹. Benzodiazepinlerin en önemli özelliklerinden biri amnezi oluşturmalarıdır. Düşünme performansını etkilemeden uzun-dönem hafızanın inhibisyonuna sebep olurlar⁶⁰⁻⁶¹. Bu inhibisyon özellikle yoğun bakım hastalarında hoş olmayan olayların hatırlanmaması açısından son derece önemli bir avantajdır. Benzodiazepinler REM periyodları sırasında aktivite miktarını azaltsalar da REM uykusuna çok az etkileri vardır⁶¹.

3.3.2.Midazolam:

a-Fizikokimyasal özellikleri:

Bu grubun en yeni ilacıdır, midazolamın hidroklorik tuzu şeklindedir. Kimyasal formülü 8-kloro-6-(2-florofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiyazepin hidroklorid'dir. Bu gruptaki diğer ilaçlardan farklı olarak imidazol halkası içermesi suda erime özelliği verir. Bu nedenle enjeksiyonu ağrı ve irritasyona yol açmayan kısa etkili benzodiazepindir. Büyük miktarda (%94) albumine bağlanır. Bolus midazolamın santral kompartmandan dışındaki redistribüsyona bağlı olarak yarı ömrü çok kısadır (20-30 dakika). Bu özellik midazolamın yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon olarak kullanımına olanak sağlar. İ.v. uygulaması için % 0.9 NaCl veya % 5 deksroz ile dilue edilebilir. Bolus i.v. uygulamalar en az 2 dk sürede yapılmalıdır. Uygulamadan önce dilue etmeye gerek yoktur. Yaşlılık, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar, pulmoner rezervin azalmış olması, midazolamda dozaj ve hız uygulamasının azaltılmasını gerektirir. 0.1-0.15 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda midazolam ile solunum depresyonu oluşabilir⁶¹⁻⁶².

b-Metabolizması

Özel bir yapı oluşturan, pH bağımlı açılan ve kapanan halka sistemine sahiptir. Ortam pH'sı 4'den düşük ise bu halka açılır ve suda çözünebilir, pH 4'den büyük ise halka kapanır ve lipid eriyebilirliği yüksek olur. Midazolam hidroklorür sıvı solusyonlarda stabil olduğu için, organik çözücülerle birlikte uygulamayı gerektirmez, i.m. ve i.v. uygulamaları minimal lokal iritasyon yapar. Dolayısıyla diazepamla görülen ağrı ve tromboflebit gibi komplikasyonlar az görülür⁶¹⁻⁶².

Midazolam primer olarak karaciğer mikrozomal oksidasyonla sitokrom P-450 III A4 enzimleri ile metabolize olur. Temel metaboliti alfa-hidroksi midazolamdır. Midazolamın

total dozunun %50-70'i 24 saat içinde alfa-hidroksi metabolitine konjuge olarak idrarla atılır. Metabolitlerinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık bir saattir. Diğer iki küçük metaboliti de 4-hidroksi midazolam ve alfa 4-hidroksi midazolamdır. Metabolitlerinin bir kısmı hipnotik etkili olsa da, hızla konjuge edilir ve çok az farmakolojik etkisi vardır. Yüksek lipofilite, yüksek metabolik klirens ve kısa yarılanma ömrü, etki süresinin kısa olmasına neden olur.

Tekrarlayan dozlardan sonra, ilaç etkisinin sonlanmasında eliminasyon yarı ömrü önemli rol oynar. Midazolam plasentadan geçebilir⁶²⁻⁶³.

c-Farmakokinetik Özellikleri

Midazolam, oral uygulamadan sonra tamamen ve hızla absorbe olur. İlk geçişte hepatic atılımdan etkilenmesinden dolayı biyoyararlanımı %31-72'dir. Absorbsiyondan sonra, etkinin başlaması hızlıdır, plazma pik konsantrasyonuna genellikle 15 ile 50 dk içinde ulaşır.

Midazolamın i.m. uygulamasındaki biyoyararlanım yaklaşık %91'dir. İlacın yüksek lipofilik özelliğinden dolayı i.v. uygulamadan sonraki klinik etkinin başlaması çok hızlıdır, 30-97 sn arasında kirpik refleksinin kaybı ya da sözlü iletişim kuramama uyumanın başlaması olarak tanımlanır⁶²⁻⁶³.

Diğer benzodiyazepinler gibi, midazolam da plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır, özellikle albümine bağlanma çok fazladır. Sadece %3-6 oranında serbest ilaç bulunmaktadır. Kan beyin bariyerini sadece bu serbest olanlar geçebilir. Verilen dozla ve proteine bağlanmadaki farklılıklarla birlikte anestezi ve sedasyon indüksiyonu için geçen zaman bireysel farklılıklar da gösterir⁶²⁻⁶³.

Midazolamın total metabolik klirensi, hepatic kan akımının yaklaşık %50'sidir.

Eliminasyonu, hepatic perfüzyondaki değişikliklere duyarlı olabilir. Hepatic atılım oranı 0.3-0.7 arasında olabilir ve bu oran diğer benzodiyazepinlere göre daha yüksektir. Yaşlı, yenidoğan ve karaciğer hastalığı olanlarda eliminasyon zamanı uzamaktadır⁶²⁻⁶³.

Midazolamın efektif minimum plazma konsantrasyonu 20-80 ng/mL arasındadır. 80 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda sedasyon, kas gevşemesi, ataksi, amnezi gözlenir. 100 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda uyku oluşur. Klinik etkiler midazolamın plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir⁶²⁻⁶³.

d-Etki Mekanizması

Benzodiyazepinler santral sinir sisteminde inhibitör bir mediyatör olan gamma aminobütirik asitin (GABA) etkilerini potansiyalize eder. GABAA reseptör kompleksinin 3 protein subüniti (alfa, beta ve gamma) mevcut olup benzodiyazepinlerin bağlandığı yer gamma subünitidir. GABAA reseptör aktivasyonu reseptördeki protein yapılarında değişiklikle bir iyon kanalı oluşturur. Klor iyonlarının postsinaptik hücre içine girişi sonucu normal nöronal fonksiyonu inhibe eden membran polarizasyon değişikliğine neden olur .

Sepsis veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda midazolam daha yavaş metabolize olur bu nedenle sürekli infüzyon uygulamasında yüksek serum konsantrasyonuna bağlı olarak uzamış koma görülebilir⁶²⁻⁶³. Midazolam ve diğer benzodiazepinler hemodiyaliz ile efektif olarak elimine edilemezler. Midazolamın volüm dağılımı proteine bağlanma değişikliklerine bağlı olarak kritik hastalıkta veya böbrek yetmezliğinde de artabilir^{48,64}. Bu değişim istenilen etki için daha yüksek doz uygulamasını gerektirebilir ve bu durum kritik hastalarda ilacın etki süresi ve etkinliğini etkileyebilir.

Diğer sedatiflerle karşılaştırıldığında midazolam propofol ve izofluran kadar iyi sedasyon oluşturur. Ancak 48 saatten daha fazla süren infüzyonlarda bilinç düzeyindeki iyileşme bu iki ajana göre daha yavaştır. Bazı hastalarda uyanıklık hemen oluşsa da ventilatörden ayrılma ve çevreyle kooperasyon günlerce sürebilir. Hastanın mevcut patolojisi, yaşı ve son organ fonksiyon bozukluğu da genelde sedasyonun süresi konusunda kesin bilgi veremez. Midazolam yenidoğan ve çocuklar üzerindeki etkileri tatminkardır. Farmakokinetikleri biraz değişse de devamlı infüzyon uygulamasından mükemmel sonuçlar alınmıştır. Bu yaş grubunda beklenmeyen yan etkiler henüz bildirilmemiştir^{61,65}.

Benzodiyazepinlerin, hipnotik etkiyi kalsiyum iyon akışına bağlı bir değişiklik sonucu oluşturduğu kabul edilmektedir⁶⁶.

e-Santral Sinir Sistemine Etkileri

Midazolam, düşük dozlarda anksiyolitik, amnezik ve sedatif etki oluştururken, indüksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybına neden olur. Midazolam doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketim hızını ve serebral kan akımını azaltır. Kafa içi ve göz içi basıncını düşürür.

Midazolam doza bağımlı serebral hipoksiye karşı koruyucu etkiye sahip olup bu etki tiyopentale göre daha az fakat diyazepamı göre daha güçlüdür⁶⁷.

f-Solunum Sistemine Etkileri

Midazolam doza bağımlı olarak solunum depresyonu oluşturur. Bu etki iki yolla meydana gelir. Santral sinir sisteminin depresyonuyla ve ayrıca CO₂ birikimine karşı solunumsal yanıtı baskılayarak solunum depresyonu gelişebilir. Midazolam hipnotik dozlarda karbondioksit solunumsal yanıtı ve spontan dakika ventilasyonunu azaltıcı etkiye sahiptir. Midazolamın çok düşük i.v. dozlarında dahi apne geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli bir titrasyonla kullanılmalıdır. Solunum depresyonu etkisi kronik akciğer hastalığı olanlarda daha ciddi seyredir. Opiyoidlerle eşzamanlı uygulandığında solunum üzerine sinerjistik baskılayıcı etkiler oluşturur⁶².

g-Kardiyovasküler Sistem Etkileri:

Midazolam tek başına oldukça iyi hemodinamik etki sağlar. Belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistanstaki azalmadan kaynaklanan arteriyel kan basıncındaki azalmadır. Midazolam diğer benzodiyazepinlere göre arteriyel kan basıncında önemsiz derecede azalma yaratır, hipotansif etki minimaldir ve tiyopental ile aynı görünmektedir.

Hipotansiyona rağmen midazolam ciddi aortik stenozlu hastalarda bile etkili ve güvenli bir indüksiyon ajanıdır. Midazolamın hemodinamik etkileri doza bağımlıdır. Yüksek plazma seviyeleri, sistemik kan basıncında daha fazla azalma yaratır⁶³.

h- Endokrin etkisi

Endotrakeal entübasyon ve cerrahi stres ile ilişkili katekolamin artışına etkisi minimaldir. ACTH ve beta endorfinlerin artışını anlamlı olarak önler, plazma kortizol seviyesini düşürür⁶⁸.

i- İskelet Kasına Etkisi

Polisinaptik reflekslerde ve nöronlar arası iletimde inhibitör etki gösterir. Yüksek dozlarda iskelet kas-sinir kavşağında iletimi baskılayabilir, ancak klinik kullanımda sinir-kas kavşağına etkisi saptanamamıştır. Santral yolla spastik kasları gevşetirler, bu GABA etkilerinin kolaylaştırılması yanında kısmen spinal kord düzeyinde olduğu bilinmektedir⁶⁶.

j-. Uygulama ve Dozaj

Midazolam güçlü anksiyolitik ve sedatif etkileri nedeniyle reyonel ve genel anesteziden önce premedikasyonda kullanılmaktadır. Hastaların %80-90'nda anterograd amnezi gerçekleşir. Midazolam yaygın olarak yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılmaktadır, bu amaçla dozu 2-5 mg/saat (0.03-0.2 mg/kg/saat) ve ameliyat sonrası sedasyon amacıyla 0.05 mg/kg/saattir. Bazı durumlarda midazolam yoğun bakımdaki hastalarda 10-40 mg/saat gibi yüksek dozlarda kullanılabilir⁶⁶. Bilinçli sedasyon uygulamalarında 0.01-0.7 mg/kg dozlarında intravenöz olarak kullanılabilir.

Midazolamın önemli bir sakıncası, anestezik etkisine duyarlılığın kişiden kişiye oldukça fazla değişmesidir. Bu nedenle i.v. dozunun dikkatli titre edilmesi gerekir⁶².

k- Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Sedatif dozlarda uzun süreli verildiğinde midazolamın oluşturduğu en büyük problem solunum depresyonudur. Ayrıca ağrılı enjeksiyon (%5), lokal iritasyon (%2.6), tromboflebit (%0.4), baş ağrısı (%1.5), bulantı (%2.6) ve hıçkırık (%3.6) yapabilir⁶².

Karaciğer ve renal fonksiyonu normal olan hastalarda ilaç akümüasyonu yoktur ve genellikle infüzyonun kesilmesini takiben yaklaşık 12 saat içerisinde derlenme sağlanır. Sepsis veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda midazolam daha yavaş metabolize olur bu nedenle sürekli infüzyon uygulamasında yüksek serum konsantrasyonuna bağlı olarak uzamış koma görülebilir^{62,63}. Midazolam ve diğer benzodiazepinler hemodiyaliz ile efektif olarak elimine edilemezler. Midazolamın volüm dağılımı proteine bağlanma değişikliklerine bağlı olarak kritik hastalıkta veya böbrek yetmezliğinde de artabilir^{48,62}. Bu değişim istenilen etki için daha yüksek doz uygulamasını gerektirebilir ve bu durum kritik hastalarda ilacın etki

süresi ve etkinliğini etkileyebilir. Erişkin hastalarda midazolamın sürekli infüzyon olarak rutin sedatif dozu 2-3mg/saat (0.03-0.04 mg/kg/saat)'tir. Narkotiklerle kombine kullanılmıyorsa bu doz 10-40 mg/saat kadar yükseltilebilir. Diğer sedatiflerle karşılaştırıldığında midazolam propofol ve izofluran kadar iyi sedasyon oluşturur. Ancak 48 saatten daha fazla süren infüzyonlarda bilinç düzeyindeki iyileşme bu iki ajana göre daha yavaştır. Bazı hastalarda uyanıklık hemen oluşsa da ventilatörden ayrılma ve çevreyle kooperasyon günlerce sürebilir. Hastanın mevcut patolojisi, yaşı ve son organ fonksiyon bozukluğu da genelde sedasyonun süresi konusunda kesin bilgi veremez. Midazolamın yenidoğan ve çocuklar üzerindeki etkileri tatminkardır. Farmakokinetikleri biraz değişse de devamlı infüzyon uygulamasından mükemmel sonuçlar alınmıştır. Bu yaş grubunda beklenmeyen yan etkiler henüz bildirilmemiştir^{62,64}.

Tablo 10: MIDAZOLAMIN ÖNERİLEN DOZLARI

ORAL	0.5-0.7 mgr/kg	Max doz 20 mgr
REKTAL	1.0 mgr/kg	Max doz 20 mgr
NAZAL	0.2-0.4 mgr/kg	Max doz 10 mgr
SUBLİNGUAL	0.2 mgr/kg	* Max doz 2 mgr
* Doz 3 dakikaya bir tekrarlanabilir.		
Yükleme dozu	0.025-0.1 mg/kg	
İdame infüzyon		
Yüzeysel sedasyon	0.03-0.04 mg/kg/saat	
Derin sedasyon	0.06-0.2 mg/kg/saat	
Etki başlangıcı	1-2 dakika	
Uyanma zamanı	İnfüzyon zamanıyla değişir	

4-MAGNEZYUM

Magnezyum (Mg) insan vücudunda en yaygın dördüncü, intrasellüler alanda potasyumdan sonra ikinci en önemli katyondur. Çoğunluğu, enerji metabolizması, protein ve nükleik asit sentezinde fonksiyon gören 300' den fazla enzimin kofaktörüdür.

Magnezyumun anestezi ve ağrı sendromlarında birçok klinik uygulaması bulunmaktadır. Endotrakeal entübasyonun sempatoadrenal yanıtının kontrolü, doğum sırasında ıkınmanın baskılanması, feokromasitomanın rezeksiyonu sırasında anestezi dengelenmesinde infüzyonu gibi klinik uygulamalarda yararlı bulunmuştur. Postoperatif titremenin önlenmesi gibi anestezi ile ilgili olarak da kullanılmıştır. Sıçanlarda intratekal uygulaması belirgin nörotoksisite oluşturmaksızın spinal anestezi ve sedasyon meydana getirmektedir⁶⁹⁻⁷².

Perioperatif magnezyum uygulaması entübasyona ve cerrahiye stres yanıtını azaltırken, kullanılan anestetik ve analjezik ilaçların dozunun azaltılmasını da sağlamaktadır. Ayrıca bronkodilatatör, antiaritmjenik ve antiagregan etki göstermektedir.

Magnezyumun analjezik etkinliği son yıllarda dikkat çekmiş ve bu konudaki araştırmalar yoğunlaşmıştır. NMDA reseptör antagonisti olan Mg, periferik nosiseptif stimülasyona bağlı santral duyarlanmanın indüksiyonunu önler ve önceden oluşmuş hipersensitiviteyi yok eder. Mg'un aynı zamanda doğal bir kalsiyum kanal antagonisti olması analjezik etkinliğine katkı sağlar⁷³⁻⁷⁴.

Entübasyon esnasındaki stres yanıt sonucu oluşan taşikardi ve hipertansiyon, katekolamin salınımı sonucu oluşmaktadır. Magnezyum adrenal medulla ve adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımını azaltarak bu yanıtı baskılar⁷⁵.

Magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etki süresini uzatır⁷⁶. Bu nedenle magnezyum alan hastalarda daha düşük doz nondepolarizan kas gevşetici kullanılmalıdır. Nöromüsküler blokajın geri çevrilmesinde de daha fazla antikolinesteraza ihtiyaç duyulur⁷⁵. Kas zayıflığı yaptığı için 'Lambert Eaton Sendromu', 'Miyastenia Gravis' de kullanımına dikkat edilmelidir⁷⁷.

Açık kalp cerrahisinde bazı kardiyoplejik solüsyonlarda reperfüzyon esnasında myokardı iskemiye karşı korumada MgSO₄ kullanılır. Erken dönemde iskemik myokard kasında kontraksiyonu azaltarak yararlı olur. İyon bağımlı NMDA antagonisti olduğu için suprarenal aort anevrizma cerrahisinde spinal kordu iskemiden korur.

Hem vazodilatatör (Katekolamin salınımını inhibe ederek ve sempatik blokaj yoluyla) hem de antiaritmik özellikleri ile aortik kros-klamp konan major vasküler operasyonlarda başarı ile kullanılmaktadır⁷⁸⁻⁸⁰.

Mg Na-K-ATPaz ve K kanal aktivitesini düzenler, doğal bir kalsiyum kanal blokeridir. Bu özellikler, myokard hücrelerinde, düz kas hücrelerinde vazodilatasyon ve bronkodilatasyonla sonuçlanan etkilerini açıklamaktadır. Mg'un kalsiyum üzerindeki antagonist etkisiyle nöromusküler bileşkede presinaptik asetilkolin salınımını, periferik sempatik sinirlerden ve adrenallerden epinefrin salınımını azaltmaktadır. Yoğun bakım hastalarında, alkoliklerde, ve diüretik kullanımına bağlı olarak genellikle Mg eksikliği görülmektedir. K eksikliğinin tedavisinde eş zamanlı olarak Mg uygulanması da gerekmektedir. Mg'un sistemik kullanımı akut myokard infarktüsünde mortaliteyi azaltmakla birlikte, kardiyak cerrahide koroner arterlerdeki vazodilatatör etkisine bağlı olarak aritmi oluşumunu da önlemektedir⁸¹.

Yoğun bakım hastalarında artmış insülin dozlarına karşın hiperglisemi görülebilmektedir. Magnezyum insülin için ikincil haberci gibi fonksiyon gördüğünden serum magnezyum konsantrasyonunun azaldığı durumlarda insülin rezistansı artar. Mg, glikoz metabolizmasında önemli rol oynar, özellikle de kas insülin tirozin kinazı gibi fosforilasyon reaksiyonlarında görev alan bir çok enzim için gerekli bir kofaktördür. Eksikliğinde insülinin postreseptör sinyalleşmesi üzerinde negatif bir etkisi bulunmaktadır ve bunun sonucunda insülin aracılı glikoz alımı ve glikoz tarafından indüklenen insülin sekresyonu bozulmakta, ve buna bağlı olarak da hiperglisemi oluşmaktadır⁸²⁻⁸³.

5- SEDASYON DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLER

Yoğun bakım hastalarında bilinç durumundaki değişikliklerin yakın takibi oldukça önemlidir. Bu amaçla bilinci kapalı hastalarda geleneksel olan uygulama, bilinç durumunun değerlendirilmesinde çeşitli koma ya da sedasyon skalalarının kullanılmasıdır. Klinik uygulamalarda bilinç düzeyindeki anlık değişiklikleri izlemek ve objektif olarak ölçmek her zaman mümkün olmamaktadır. Kullanım kolaylığı, sayısal sonuç elde edilebilmesi ve sürekli takibe izin vermesi açısından bispektral indeks (BİS) monitörizasyonu yoğun bakım hastalarının bilinç değişikliklerinin takibinde tercih edilebilir.

Anestezik ilaç düzeylerini optimize etmek ve bireysel farklılıkları da göz önüne alarak, istenen hipnotik durumu sağlamak için yeni monitörizasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan birisi de EEG'nin BİS versiyonudur. EEG, anestezi derinliği ve sedasyon derecesinin ölçüsü olarak kullanılan bir yöntemdir. EEG'de kaydı yapılan ritmik aktiviteler, beyin sapındaki retiküler aktivite edici sistemdeki “pacemaker” lardan yaratılır, talamik bağlantılarla düzenlenir ve yayılır^{46,49,83}.

EEG'nin (Bispectral İndeks) analizi, son 30 yıldır anestezik ve sedatif ilaçların beyine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir monitörizasyon yöntemidir. BİS; bifrontal EEG kayıtlarından elde edilmiş bütün EEG dalgaları arasında frekanslar arası eşleşmeyi ve birlikteliği belirleyen tek varyasyonlu bir parametredir. BİS'de kaydı yapılan ritmik aktiviteler, bilinci belirleyen ve subkortikal uyarı yayan merkezlerden etkilenir⁴⁹⁻⁵⁰.

BİS, EEG kaynaklı bir analizdir ve ağırlı uyarana refleks veya somatik cevabı diğer EEG ölçütlerine göre daha iyi verir. Periferik uyarana yanıt vermeme kortikal yapılardan bağımsızdır ve spinal kord anestezik etkinin primer alanıdır. Bu durumda kortikal EEG'yi monitörize etmek, subkortikal seviyede primer bir kaynak varken yararsız olacaktır. Dolayısıyla BİS diğer EEG derivatiflerinden anestezi derinliği ve sedasyonun derecesini ölçmesiyle ayrılır. BİS analizinde 0 (izelektrik) ile 100 (uyanıklık) arasındaki skala EEG'deki değişik frekansların bileşkesidir⁴⁹⁻⁵⁰.

BİS, anestetik ve sedatif uygulaması esnasında beynin durumunu ölçmeyi sağlayan, sürekli işlenmiş bir EEG parametresidir. Genel olarak anestezi derinliğini ölçmede kullanılır. 1985 yılında Aspect medikal sistemleri tarafından geliştirilen BİS, aynı yıl 5000'den fazla hastada intraoperatif dönemde, 1000 saatten fazla, değişik anestezik ilaçların ve tekniklerin kullanımı sırasında EEG'leri kaydedilmiş ve EEG sinyalleri saniye saniye ayrıştırılarak, hipnoz ve sedasyon için seçilen EEG özellikleri birleştirilip, istatistiksel modelleme teknikleri kullanılarak bilgisayarlar yardımı ile BİS analizleri yapılmıştır. EEG'nin bispektral analizi, SSS üzerine anestezi etkilerinin farmakodinamik ölçümü olarak ileri sürülen bir veya daha fazla anestezik ilaç alan hastalardan alınan geniş EEG kayıtlarına dayanan sinyal işleme tekniği olarak geliştirilmiştir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenlerinin ilişkilerini veya eşleşmelerini inceleyen, EEG'deki geleneksel amplitüd ve frekans parametreleri ile senkronizasyon düzeyini ölçen bir analiz yöntemidir. Böylece kompleks EEG dalgalarının daha iyi tanımlanmasını sağlar⁸⁴.

EEG üzerinde hipnotikler ve sedatifler, EEG frekansında azalma ve ortalama güçte artışa yol açarlar. Matematiksel olarak EEG dalga formundan elde edilen bu veri, güç spektrumu olarak adlandırılır. Bütün güç spektrumu genellikle tek bir sayıya indirgenir ve bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için kullanılır. EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan güç spektral analiz (fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açıları ve amplitüdlerinin histogramı olan frekans spektrumunu üretir⁸⁵. Bispektral analiz; fourier analizinin farklı frekansları arasındaki faz korelasyonunu karakterize eder.

Faz korelasyonları beyindeki bağımsız EEG pacemaker'larının sayısıyla bağlantılıdır. BİS bu faz korelasyonlarını sayısal olarak gösterir. Böylece BİS'in kullanımı, EEG parametrelerini tespit etmekte kullanılmak üzere, fourier analizinden elde edilen bilginin daha kıyaslanabilir bir tanımlayıcı olmasına izin verir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki korelasyonları inceleyen bir analiz metod olup, özgül olarak bispektral EEG'deki senkronizasyon düzeyini sayısal olarak gösterir⁸⁵.

BİS, üç analiz adımının kombinasyonu kullanılarak eş zamanlı hesaplanmıştır. İlk adım, hareket, elektromyografi (EMG) veya elektrokataterle oluşan parazitleri içeren segmentleri saniye saniye EEG sinyalinde ayıran ve işaretleyen bir EEG önizlemcisidir. İkinci adım; önceden tanımlandığı şekilde geliştirilmiş algoritma kullanılarak, seçilmiş EEG özelliklerinin kombinasyonu yoluyla hipnoz-sedasyon indeksinin hesaplanmasıdır. Üçüncü adımda; hipnozsedasyon indeksi, EEG'deki baskılanmanın düzeyini daha iyi yansıtacak şekilde modifiye edilmiştir. Baskılanma oranı; parazitsiz verilerdeki EEG yüzdesi şeklinde hesaplanmıştır⁸⁶.

BİS 1985'den bu yana geliştirilmekte olan kompleks, tescilli bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir şeklini, beyindeki anestezik etkinin göstergesi olarak 1996'da 'Food and Drug Administration'(FDA) tarafından onaylanmış olup bu endikasyon için onay almış olan tek cihazdır. Bu oluşum; EEG verilerinin alınması, parazitlerin uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılmasını içerir. BİS indeksi, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerin bileşiminden oluşan kompleks bir indekstir⁸⁷. BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir (Tablo-11). Bu bilgiler ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmekte ve sayılı bir BİS değerinin devamı sağlanmış

olmaktadır. Aynı zamanda sedatif durumda ani değişikler olduğunda da BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir⁸⁸.

Tablo 11- BİS indeksinin elde edilmesi

BİS düzeyi	Klinik durum	EEG'nin esas özelliği
100	uyanıklık senkronize	yüksek frekans aktivite
60	hafif hipnotik	düze normal düşük frekans aktivite
40	derin hipnotik	düze EEG'de bir miktar baskılanma
0	izoelektrik EEG	EEG'de total baskılanma

BİS indeksinin yorumlanmasında üç temel özellik bilinmelidir;

1-Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir.

2-BİS istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.

3-BİS, beynin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer, belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Alın ve temporal bölgeye uygulanan elektrodu dışında cilt altı iğne elektrodları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılar. BİS monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (Supression ratio, SR), elektromyografi aktivitesi (EMG) ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler daha iyi sinyali belirtir. Sinyal kalite indeksinin %50 üzerinde olması yeterli EEG transmisionunu gösterir ama pek çok çalışmada sinyal kalite indeksinin %80 üzerinde olması hedeflenmiştir. SR önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında SR 0 olarak görüntülenmektedir. Elektromyografik güç BİS yükselişlerine EMG etkisini gösterir. Örneğin 40-50 desibelin üstünde olması BİS de ciddi etkileşime sebep olabilir^{46-50,84}.

5.1. BİS İndeksi

BİS indeksi, beynin metabolik aktivitesi hakkında direk ölçüm yapmayı sağlar, belirli bir ilaç konsantrasyonu hakkında bilgi vermez. Örneğin, BİS index değerleri, anestezi ajan alımında olduğu gibi, normal uyku sırasında da azalmaktadır⁸³.

BİS indeks değerleri birçok hipnotik ajanın beyin metabolik aktivitesinde oluşturduğu azalmayı yansıtmaktadır. Positron emilsüyon tomografisinin (PET) kullanımı ile BİS indeks değerleri ile beynin metabolik aktivitesindeki azalma arasındaki belirgin korelasyon ölçülmüştür⁸³.

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezi ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile koreledir. 100 civarında BİS değerleri hastanın uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS değeri 70'in altına indikçe hatırlama olasılığı dramatik olarak düşer.

BİS indeksi 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür.

BİS indeks değerleri 40'ın altına indiğinde anestezi etkisinin EEG üzerinde daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, BİS indeks değerlerinin genel anestezi sırasında 40-60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir⁸⁴. Yeterli sedasyon düzeylerinde BİS indeks değerlerinin >70 olduğu gözlenebilir, ancak bilinçlilik ve hatırlama olasılığı daha yüksektir.

Tablo-12'de BİS ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon görülmektedir⁸⁹.

Tablo 12-BİS ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon

BİS	Sedasyon düzeyi
86-100	Uyanık
66-85	Yüksek sesli uyarana cevap var
41-85	Uyaranlara minimal cevap, hatırlama düşük olasılık
20-40	Ağrılı uyarana cevapsız derin sedasyon
<20	EEG'de supresyon
1	Beyin aktivitesi yok

5.2. BİS İndeksini Etkileyen Faktörler

BİS indeks değeri 15-30 saniye önceki EEG datasından elde edilir. Bu nedenle ölçümden hemen önceki bir durumun göstergesidir. Klinik ortamda, örneğin cerrahi sırasında kararlı ve sabit bir ortam yoktur. İntraoperatif BİS indeks değerleri, beyindeki anestezi konsantrasyonu, analjezi seviyesi, cerrahi stimülasyon gibi birçok değişkene bağlıdır. Bu dinamik değişkenlerle BİS indeksi tarafından ölçülen beynin durumu değişiklik gösterir. Yine de BİS indeksi yüksek oranda beynin bu yeni durumlara yanıtının net etkisini gösterebilir⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁸³.

BİS indeks değerleri doğal uykuda da düşmektedir. Fakat bu düşüş propofol, tiyopental veya volatil anesteziğin meydana getirdiği kadar fazla değildir. BİS indeks değerleri birçok hipnotik ajan tarafından meydana getirilen azalmış serebral metabolik hızı yansıtmaktadır. Bir çalışmada pozitron-emisyon tomografisi kullanılarak BİS indeks değerleri ile tüm beynin metabolik aktivitesinin azalması arasında belirgin korelasyon bulunmuştur⁸³.

EEG ve dolayısı ile BİS nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi, hipotermi, genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları, EMG, sedasyonun cinsi ile de değişebilir (örneğin ketamin kullanıldığında EEG aktive olup, BİS yüksek olabilir). Aminofilin, katekolaminler, BİS'i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır⁸³.

Tablo 13-BİS ENDEKSİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Beyindeki anestezi konsantrasyonu
- Analjezi seviyesi
- Cerrahi stimülasyon
- Nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi
- Hipotermi
- Genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları
- Sedasyonun cinsi (Ketamin kullanıldığında EEG aktive olup BİS yüksek olabilir.)
- Aminofilin ve katekolaminler BİS'i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır.
- BİS indeksinin elektromiyogramdan (EMG) etkilendiği bildirilmiştir.
- Kas gevşetici verilmesi BİS indeksini ve EMG aktivitesini belirgin düşürür.

Anestetik Ajanların Paradoksal Etkileri

- N₂O Kesilmesi: Paradoksal BİS azalması (Delta ve teta dalgaları artar)
- Ketamin : Paradoksal BİS artışı (Beta artarken, delta dalgaları azalır)
- Isofluran: Paradoksal BİS artışı (Alfa ve Beta dalgaları artar)
- Halothan: Yüksek BİS (Değişik Kortikal Etki)

Elektrikli Aletlerin BİS ile Etkileşimi

- Atrial Pacer: BİS artışı (Elektrik interferans)
- Isıtıcı Battaniye: BİS artışı (Hava titreşimi)
- Endoskopik shaver: BİS artışı (Shaver osilasyonları)

- Elektromagnetik sistem: BİS artışı (Elektromagnetik interferans)

Değişik Klinik Durumlarda BİS

- Hipoglisemi: BİS azalması (Delta ve teta artar, alfa dalgaları azalır)
- Kardiyak arrest : BİS azalması (Serebral perfüzyon azalır)
- Hipovolemi: BİS azalması (Serebral perfüzyon azalır)
- Hipotermi: BİS azalması (Anestetik ajanların etkisinin artışı)

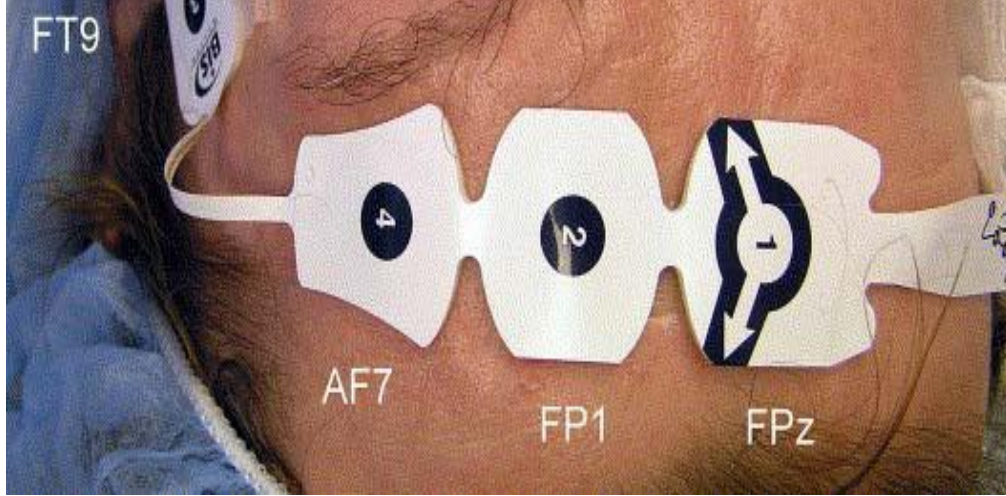
Anormal EEG Paternleri Nedeniyle BİS' in Etkilenmesi

- Postiktal dönem: Düşük BİS (Delta dalgaları artar)
- Alzheimer : Düşük BİS (Beta dalgaları azalır)
- CP (Cerebral Palsy): Düşük BİS (Anormal mental fonksiyon)
- Hipotermi
- Genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları (Düşük voltajlı EEG)
- Ağır beyin hasarı Düşük BİS (Nörolojik hasar)
- Beyin ölümü BİS=0 (izoelektrik hat)
- Sedasyonun cinsi (Ketamin kullanıldığında EEG aktive olup BİS yüksek olabilir)
- Aminofilin ve katekolaminler BİS'i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır.
- BİS indeksinin eletromiyogramdan (EMG) etkilendiği bildirilmiştir.
- Kas gevşetici verilmesi BİS indeksini ve EMG aktivitesini belirgin düşürür.

BİS indeksinin EMG'den bu denli etkilenmesi yanlış değerlendirmeye yol

açabilir⁸³.

Resim 1.Hastaların BİS değerleri 'BIS Monitor Aspect A 2000 TM, USA'ile izlendi.



Resim 3. BIS ile Monitörize Edilmiş Bir Hasta Örneği

6-MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Mayıs 2009-Ağustos 2009 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesinde hastane etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Çalışmaya 18-82 yaş arasında; dahili ve cerrahi nedenli solunum yetersizliği sonucu mekanik ventilasyon desteği almak zorunda kalan erkek ve kadın toplam 50 hasta dahil edildi. Hastalara standart bir sedasyon protokolü uygulandı.

Derin sedasyon yerine sadece mekanik ventilasyona uyum gerektirecek düzeyde, gereğinde uyandırılabilir bir hasta için; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi dahili hastalıklar ya da abdominal ve pelvik cerrahi sonrasında gelişen olaylara bağlı solunum yetmezliği nedeniyle cerrahi hastalar ve zehirlenme olguları, kardiyak arrest sonrası bilinci kapalı olgular seçildi (Tablo 14). Serebral iskemisi, önceden bilinen nörolojik hastalığı olan, kas gevşetici ya da opiyoid analjezik verilen olgular, klinik ölçüm yöntemlerini etkileyeceği için, derin sedasyon ihtiyacı olanlar, kraniyal cerrahi uygulanmış olgular çalışma dışı bırakıldı. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgulara standart yoğun bakım monitörizasyonu uygulandı. Ölçümler sırasında olguların vücut ısılarının normal sınırlarda olmasına dikkat edildi.

Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. 1. Gruba (midazolam grubu) 0.03-0.3 mg/kg bolus olarak yükleme dozu yapıldıktan sonra 0.03-0.2 mg/kg/st doz aralığında midazolam infüzyonu yapıldı; 2. Gruba (midazolam + magnezyum grubu) 30 dakikada 2 gr bolus yapıldıktan sonra 16 mg/24 saat dozunda magnezyum infüzyonu ve 0.03-0.2 mg/kg/st doz aralığında midazolam infüzyonuna başlandı. Her 2 gruptaki hastaların kullandıkları toplam midazolam miktarları kaydedildi. Hastalarda analjezi ihtiyacı olduğunda tramadol uygulanarak uygulanan miktarlar ve saat kaydedildi.

Hastalar 48 saat süre boyunca takip edildi. Bu süre içerisinde hastalara ek sedatif ajan ya da kas gevşetici bir ajan uygulanmadı.

Hastaların sedasyon düzeyleri Ramsay Sedasyon Skoru, Sedasyon Ajitasyon Skalası, Motor Aktivite Skalası ile takip edildi. Ramsay Sedasyon Skoru (RSS) 2-4 (Tablo 4), Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS) 3-4 (Tablo 5), Motor Aktivite Skalası (MAAS) 1-3 (Tablo 6) arasında olacak şekilde sedasyon uygulandı. Eş zamanlı olarak hastaların Glaskow Koma Skalaları (GKS) (Tablo 7) kaydedildi.

Berberinde EEG'den elde edilmiş, 0-100 arası sayısal skalası olan BIS monitörizasyonu (BiS ASPECT Medical Systems) (Tablo 12) uygulandı. Bunun için hastaların supin pozüsyonda yatıyor olmasına dikkat edildi.

Hastaların BIS değerleri 'BIS Monitor Aspect A 2000 TM, USA' ile izlendi. BIS cihazının parçaları, A 2000 gösterge monitörü, sekonder komputer, ara kablo ve BIS sensöründen oluşur (Şekil-2). A 2000 gösterge monitöründe dört ana pencere bulunup, biz bu pencerelerden sadece birinden, anestezik düzeyin rakamsal temiz olması sağlandıktan sonra, sensör paketinden çıkarıldı. Alın bölgesi alkol ile temizlendikten sonra sensör aşağıda belirtildiği üzere bölgeye yerleştirildi. Sensördeki 4 halkadan 1 no'lu olanı burun kökünden yaklaşık 2-3 cm yukarıda olacak şekilde alın ortasına yerleştirildi. 4 no'lu halka kaşa paralel olacak şekilde, 3 no'lu halka da gözün lateral köşesi ile saç çizgisi arasına, her bir halkaya 5'er saniye olmak üzere, elle bastırılarak cilt ile sensör arasındaki ilişki sağlandı (Şekil 4). Gösterge monitöründen açılan pencerelerden biri olan SQI (signal quality index) göstergesindeki barın sağa doğru ilerleyip onay vermesi beklendikten sonra, BIS monitörizasyonu sağlandı (Şekil-3).

Hastalar; 48 saat boyunca, 30 dakika aralıklarla takip edildi ve istatistiksel hesaplamalar her 2 saatte bir değerler alınarak yapıldı. Hastaların BIS değerleri kaydedildikten sonra, Ramsay Sedasyon Skoru, Sedasyon Ajitasyon Skalası ve Motor Aktivasyon Skalası, Glaskow Koma Skalası kaydedildi.

Hastaların aynı anda SpO₂, etCO₂, kalp tepe atımı (KTA), non-invaziv arterial basınçları (sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı) kaydedildi. APACHE-II ve SOFA skorları hesaplandı. Hastaların giriş ve çıkış üre, kreatinin, Na, K, AST, ALT gibi biyokimyasal parametrelerine bakıldı, kan şekeri, 48 saat süresince ihtiyaç duyulan insülin miktarı, 48 saat süresince yapılan analjezik miktarı takip edilerek kaydedildi. Magnezyum uygulanan gruptaki hastaların yoğun bakıma giriş ve sedasyonun kesildiği dönemdeki magnezyum düzeyleri kaydedildi.

Mekanik ventilatör desteği alan hastalarda T parçasına geçiş zamanı, ekstübasyon zamanı ile hipotansiyon, kaşıntı, bradikardi, apne, tolerans gibi yan etkiler kaydedildi. Ek sedasyon gerektiğinde (ilaç infüzyon hızı belirlenen üst sınıra yükseltildiği halde; RSS 4 ve üstü olduğunda) midozolam 2-5 mg bolus uygulandı.

Tablo 14:Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Nedenleri

Dahili nedenler	Hasta sayısı	Cerrahi nedenler	Hasta sayısı
KOAH	12	Major abdominal cerrahi cerrahi sonrası gelişen postop. solunum yetmezliği	6
Status astmaticus	3	Major abdominal pelvik cerrahi sonrası gelişen postop. solunum yetmezliği	1
İntoksikasyon	8	Abdominal cerrahi sonrası gelişen batın kaynaklı sepsis	2
Kalp Yetmezliği	3		
Pulmoner Ödem	4		
Koronar arter hastalığı	4		
Status epilepticus	1		
Pnömoni	5		
Kas hastalıkları (Gullian Barre sendromu)	1		

7-İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Grup içi değerlendirmelerde Paired Sample t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Yapılan Power analizi sonucunda; BİS ölçümleri ortalamasına göre yapılan değerlendirmede farkı 13 ve standart sapmasını 14 aldığımızda Power : 0.90 ve $\alpha:0.05$ için tespit edilen gruplardaki örneklem sayısı $n: 25$ olarak saptandı.

8-BULGULAR

Çalışma 10.05.2009 - 10.08.2009 tarihleri arasında yaşları 18 ile 88 arasında değişmekte olan, 21'i (%42) kadın ve 29'u (%58) erkek olmak üzere toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları 50.98 ± 21.43 'tür. Olgular 25'er kişilik iki gruba ayrılmıştır. Midozolam uygulanan olgular "Grup I", Magnezyum+Midozolam uygulanan olgular "Grup II" olarak tanımlanmıştır.

Tablo 15: Demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	⁺ <i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	48,76±21,42	53,20±21,65	0,470
Kilo	78,80±9,73	79,76±21,59	0,840
Boy	170,12±7,65	167,60±21,03	0,576

		n (%)	n (%)	⁺⁺ p
Cinsiyet	Kadın	10 (%40)	11 (%44)	0,774
	Erkek	15 (%60)	14 (%56)	

⁺ Student t test ⁺⁺ Ki-kare testi

Gruplara göre olguların yaş, kilo ve boy ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 16: APACHE-II ortalamaları ve SOFA skorlarının değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
Giriş APACHE-II	13,32±3,83	12,76±3,75	0,604
SOFA	4,52±0,96	4,28±1,27	0,456

⁺ Student t test

Gruplara göre olguların giriş APACHE-II ortalamaları ve SOFA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

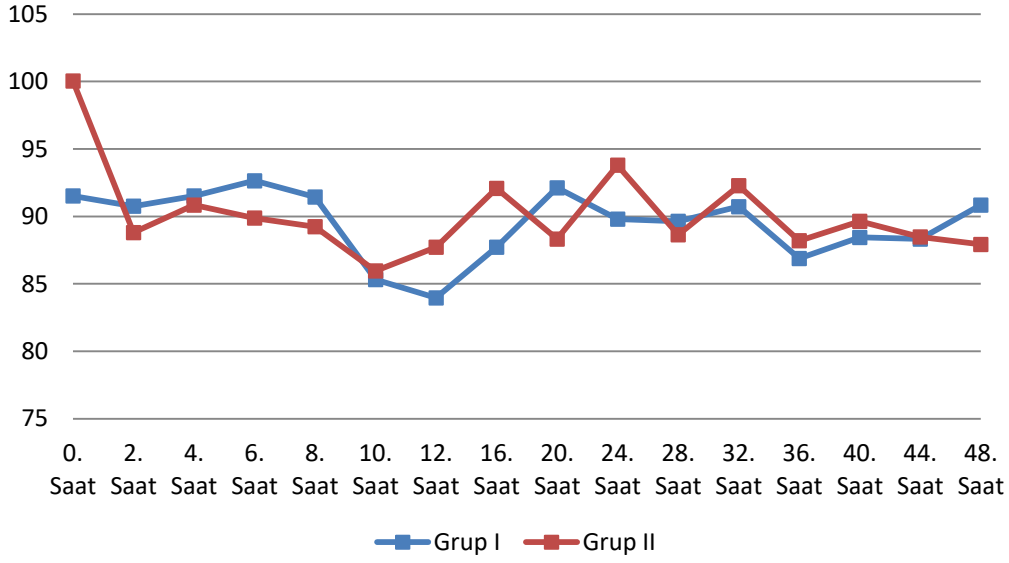
Tablo 17: Ortalama Arter Basıncı (OAB) değerlendirilmesi

OAB	Grup I	Grup II	⁺ <i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
0. Saat	91,52±17,05	100,04±65,27	0,531
2. Saat	90,76±14,81	88,80±14,49	0,638
4. Saat	91,52±14,95	90,84±10,09	0,851
6. Saat	92,64±15,50	89,88±12,83	0,496
8. Saat	91,44±17,98	89,24±15,94	0,649
10. Saat	85,32±15,90	85,96±15,65	0,887
12. Saat	83,96±14,48	87,72±15,25	0,376
16. Saat	87,72±13,87	92,08±17,06	0,327
20. Saat	92,12±15,12	88,32±17,72	0,419
24. Saat	89,80±12,34	93,80±16,12	0,330
28. Saat	89,64±11,86	88,64±12,93	0,777
32. Saat	90,72±12,33	92,28±14,21	0,680
36. Saat	86,88±10,13	88,20±13,27	0,694
40. Saat	88,44±10,48	89,64±10,24	0,684
44. Saat	88,32±12,81	88,48±11,16	0,963
48. Saat	90,84±12,23	87,92±9,41	0,349

⁺ Student t test

Gruplara göre olguların başlangıç, 2. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 10. saat, 12. saat, 16. saat, 20. saat, 24. saat, 28. saat, 32. saat, 36. saat, 40. saat, 44. saat ve 48. saat ortalama arter basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

OAB



Şekil 2: OAB grafiği

Tablo 18: SpO₂ değerlendirilmesi

SPO ₂	Grup I	Grup II	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
0. Saat	95,64±3,35	94,76±5,54	0,500
2. Saat	95,20±3,40	95,36±4,29	0,884
4. Saat	95,36±3,34	95,72±3,88	0,727
6. Saat	95,64±2,99	96,0±3,60	0,703
8. Saat	95,52±3,76	96,60±3,34	0,289
10. Saat	95,80±3,50	96,96±2,44	0,180
12. Saat	95,84±2,91	97,32±1,97	0,041*

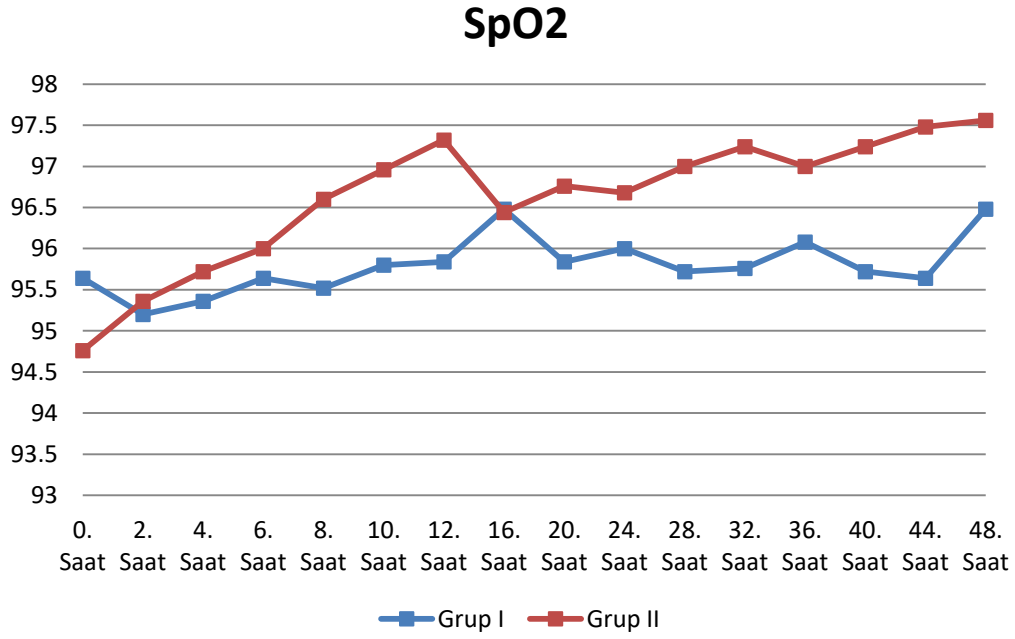
16. Saat	96,48±2,78	96,44±3,21	0,963
20. Saat	95,84±2,39	96,76±3,29	0,264
24. Saat	96,0±2,56	96,68±3,59	0,315
28. Saat	95,72±2,62	97,0±2,34	0,075
32. Saat	95,76±2,49	97,24±1,98	0,024*
36. Saat	96,08±2,87	97,0±1,84	0,184
40. Saat	95,72±2,39	97,24±1,88	0,016*
44. Saat	95,64±2,76	97,48±1,42	0,005**
48. Saat	96,48±2,02	97,56±1,42	0,034*

⁺ Student t test

* p<0.05

** p<0.01

Grup II'nin 12. saat, 32. saat, 40. saat ve 48. saat SpO₂ (periferik oksijen saturasyonu) düzeyleri, Grup I'den anlamlı düzeyde yüksekken (p<0.05); 44. saat SpO₂ düzeyleri ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01). Diğer zamanlardaki SpO₂ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 3: SpO₂ grafiği

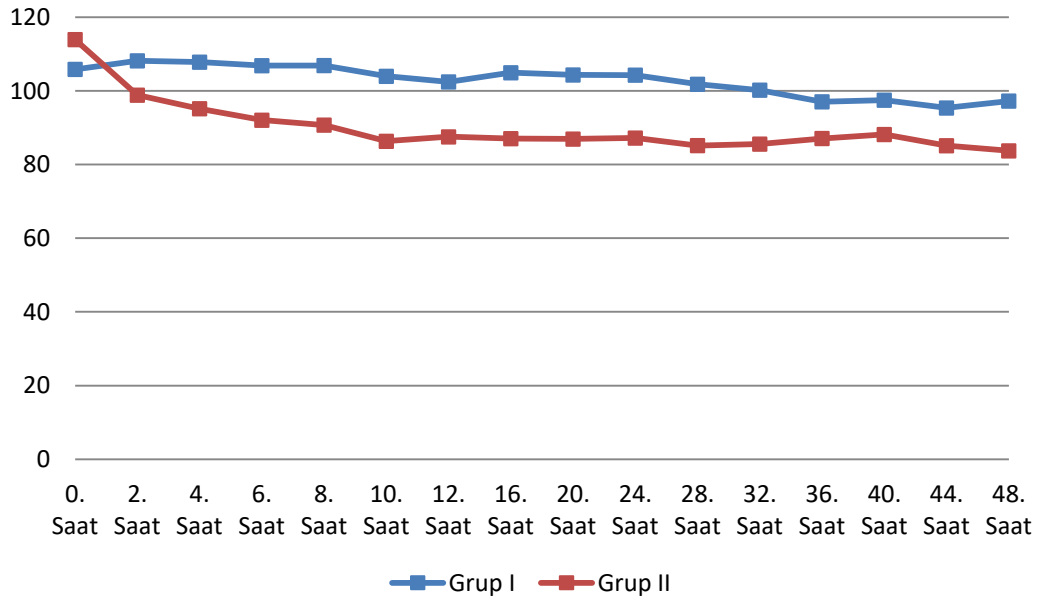
Tablo 19: Kalp tepe atımı değerlendirilmesi

KTA	Grup I	Grup II	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
0. Saat	105,84±17,98	113,92±9,85	0,055
2. Saat	108,16±15,13	98,84±11,54	0,018*
4. Saat	107,80±12,73	95,16±9,42	0,001**
6. Saat	106,84±11,32	92,04±9,35	0,001**
8. Saat	106,88±13,08	90,72±11,10	0,001**
10. Saat	103,96±13,23	86,32±11,50	0,001**
12. Saat	102,44±14,53	87,52±10,43	0,001**

16. Saat	104,92±12,19	87,04±14,23	0,001**
20. Saat	104,32±15,95	86,92±8,73	0,001**
24. Saat	104,28±14,05	87,20±9,67	0,001**
28. Saat	101,80±15,30	85,16±11,42	0,001**
32. Saat	100,20±13,79	85,56±11,72	0,001**
36. Saat	97,04±13,79	87,08±12,80	0,011*
40. Saat	97,48±14,35	88,16±14,23	0,025*
44. Saat	95,36±11,94	85,12±9,94	0,002**
48. Saat	97,24±21,29	83,72±8,73	0,005**
⁺ Student t test	* p<0.05	** p<0.01	

Başlangıç kalp tepe atımı (KTA) ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); Grup I'in 2. saatten 48. saate kadar olan tüm ölçümlerindeki KTA ortalamaları, Grup II'den anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$; $p<0.01$).

KTA



Şekil 4: KTA grafiği

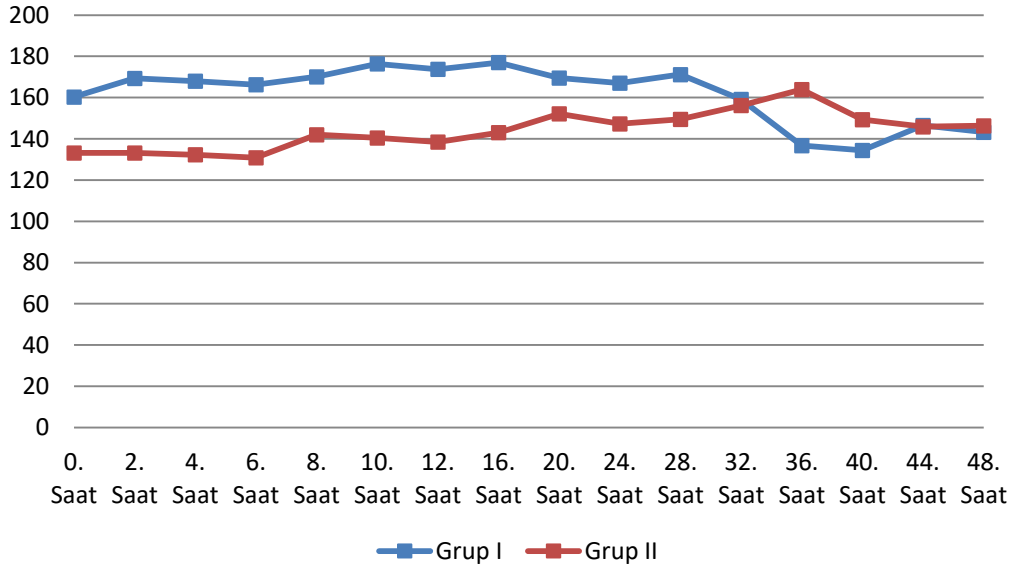
Tablo 20: AKŞ değerlendirilmesi

AKŞ	Grup I	Grup II	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
0. Saat	160,28±47,31	133,16±31,05	0,021*
2. Saat	169,32±50,79	133,16±31,05	0,004**
4. Saat	168,0±51,84	132,32±30,77	0,005**
6. Saat	166,28±42,93	130,84±30,91	0,002**
8. Saat	170,08±49,29	142,0±38,86	0,030*
10. Saat	176,40±50,51	140,44±40,53	0,008**
12. Saat	173,76±49,76	138,48±31,55	0,004**

16. Saat	177,04±53,75	143,04±36,82	0,012*
20. Saat	169,52±44,84	152,16±35,92	0,137
24. Saat	167,04±45,49	147,28±34,18	0,089
28. Saat	171,16±49,19	149,48±41,53	0,099
32. Saat	159,16±49,89	156,20±52,94	0,839
36. Saat	136,72±41,07	163,92±52,51	0,047*
40. Saat	134,40±33,33	149,32±44,20	0,184
44. Saat	146,52±44,87	145,84±41,17	0,956
48. Saat	143,20±45,77	146,32±41,73	0,802
⁺ Student t test	* p<0.05	** p<0.01	

Grup I'in başlangıç, 2. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 10. saat, 12. saat, 16. saat ve 36. saatlerdeki AKŞ düzeyleri Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.05; p<0.01). Diğer ölçüm zamanlarındaki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

AKŞ



Şekil 5: AKŞ grafiği

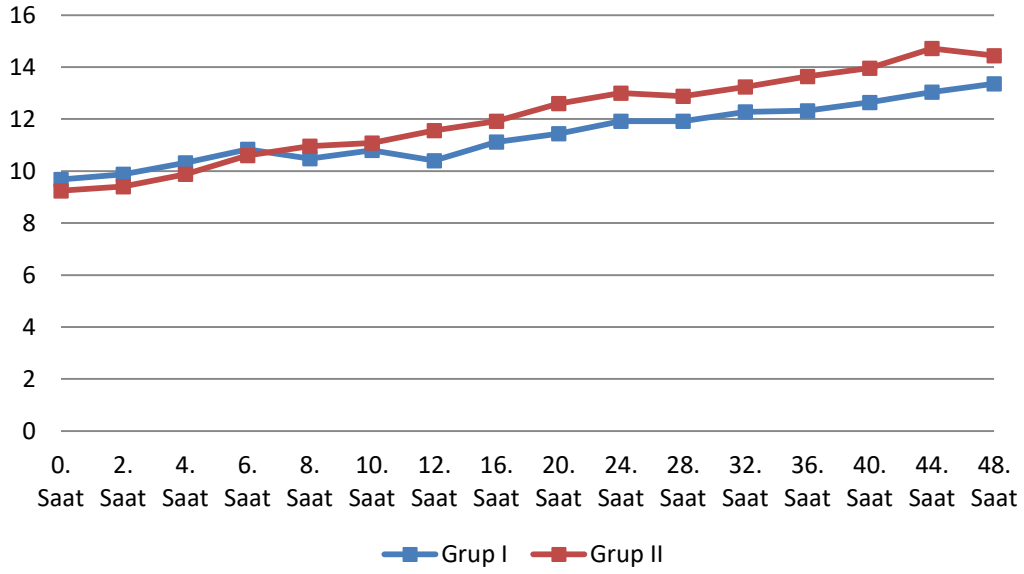
Tablo 21: GKS değerlendirilmesi

GKS	Grup I		Grup II		p
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
0. Saat	9,68±2,79	9	9,24±2,14	10	0,659
2. Saat	9,88±2,77	10	9,40±2,23	10	0,543
4. Saat	10,32±2,67	10	9,88±2,10	10	0,563
6. Saat	10,84±2,72	11	10,60±2,39	11	0,681
8. Saat	10,48±2,65	11	10,96±2,35	11	0,610
10. Saat	10,80±2,34	11	11,08±2,72	11	0,738
12. Saat	10,40±3,05	11	11,56±2,31	12	0,235

16. Saat	11,12±2,40	10	11,92±2,36	12	0,298
20. Saat	11,44±2,27	12	12,60±1,96	13	0,075
24. Saat	11,92±1,99	12	13,00±1,63	13	0,075
28. Saat	11,92±1,99	12	12,88±1,54	13	0,117
32. Saat	12,28±2,05	13	13,24±1,16	13	0,180
36. Saat	12,32±2,86	13	13,64±1,07	14	0,047*
40. Saat	12,64±2,14	13	13,96±0,98	14	0,023*
44. Saat	13,04±2,03	14	14,72±2,28	14	0,012*
48. Saat	13,36±1,80	14	14,44±0,77	15	0,011*
•Mann Whitney U test		* p<0.05			

Grupların başlangıçtan 32. saate kadar olan GKS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); Grup II'nin 36. saat, 40. saat, 44. saat ve 48. saat GKS düzeyleri Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

GKS



Şekil 6 : GKS grafiği

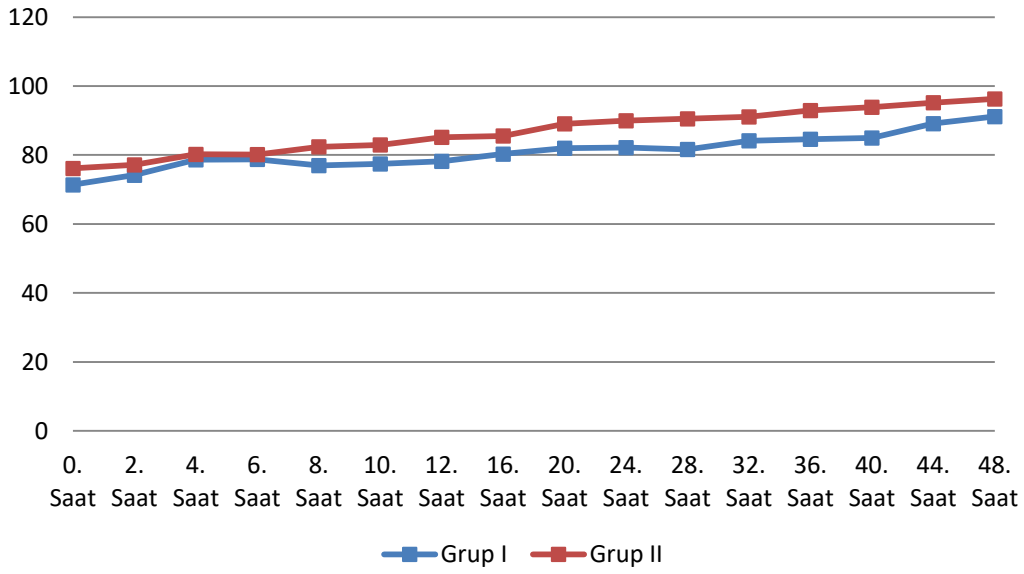
Tablo 22: BIS değerlendirilmesi

BIS	Grup I	Grup II	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
0. Saat	71,36±16,55	76,12±12,97	0,263
2. Saat	74,16±16,60	77,16±11,85	0,466
4. Saat	78,64±13,83	80,20±10,38	0,654
6. Saat	78,76±17,07	80,16±12,49	0,742
8. Saat	76,96±17,02	82,40±9,22	0,166
10. Saat	77,44±14,84	82,96±10,40	0,134
12. Saat	78,20±13,16	85,16±8,57	0,032*
16. Saat	80,28±13,98	85,56±11,51	0,151

20. Saat	82,00±14,11	89,08±7,53	0,033*
24. Saat	82,16±15,78	89,96±6,74	0,030*
28. Saat	81,64±14,08	90,52±7,14	0,008**
32. Saat	84,16±11,49	91,08±5,99	0,011*
36. Saat	84,60±15,28	92,92±3,91	0,014*
40. Saat	84,96±14,20	93,88±3,32	0,005**
44. Saat	89,12±11,02	95,20±2,83	0,013*
48. Saat	91,16±9,73	96,28±1,92	0,016*
<hr/>			
⁺ Student t test	* p<0.05	** p<0.01	

Grupların başlangıç, 2. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 10. saat ve 16. saat BIS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin diğer ölçüm zamanlarındaki BIS düzeyleri Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.05$; $p<0.01$).

BIS



Şekil 7: BIS grafiği

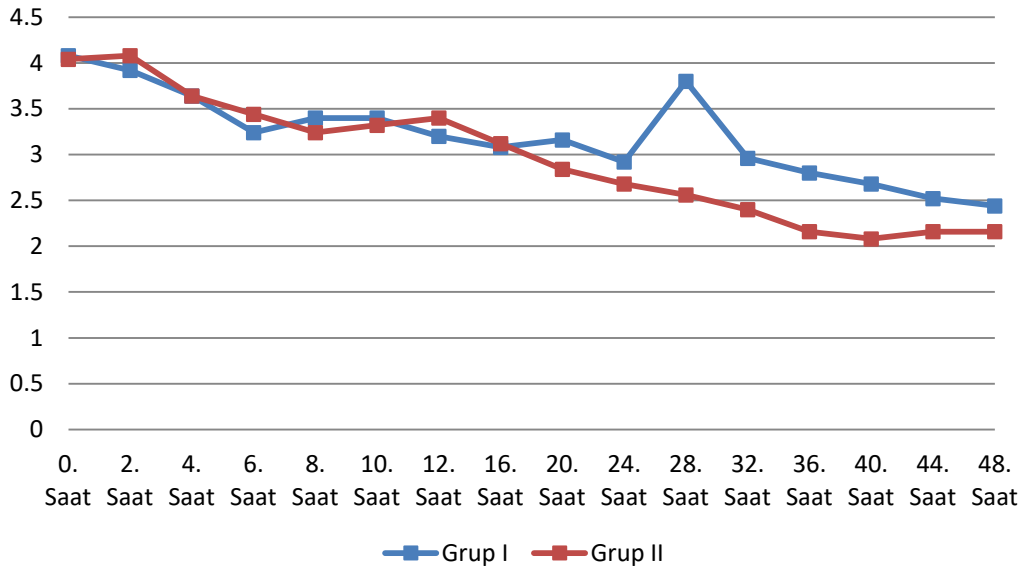
Tablo 23: RSS değerlendirilmesi

RSS	Grup I		Grup II		p
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
0. Saat	4,08±1,22	5	4,04±0,98	4	0,704
2. Saat	3,92±1,22	4	4,08±1,78	4	0,952
4. Saat	3,64±1,11	4	3,64±1,07	4	0,967
6. Saat	3,24±1,13	3	3,44±1,12	4	0,448
8. Saat	3,40±1,08	4	3,24±0,97	3	0,625
10. Saat	3,40±0,87	4	3,32±1,07	3	0,789
12. Saat	3,20±1,08	3	3,40±1,0	4	0,548

16. Saat	3,08±1,15	3	3,12±1,21	3	0,920
20. Saat	3,16±1,25	3	2,84±0,89	3	0,368
24. Saat	2,92±1,07	3	2,68±0,85	3	0,485
28. Saat	3,80±4,0	3	2,56±0,87	2	0,120
32. Saat	2,96±1,31	3	2,40±0,82	2	0,147
36. Saat	2,80±1,12	3	2,16±0,62	2	0,015*
40. Saat	2,68±1,11	2	2,08±0,57	2	0,029*
44. Saat	2,52±0,96	2	2,16±0,55	2	0,075
48. Saat	2,44±0,92	2	2,16±0,55	2	0,173
•Mann Whitney U test		* p<0.05			

Grup I'in 36. saat ve 40. saatlerdeki RSS düzeyleri, Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0.05$); diğer ölçüm zamanlarındaki RSS düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

RSS



Şekil 8: RSS grafiği

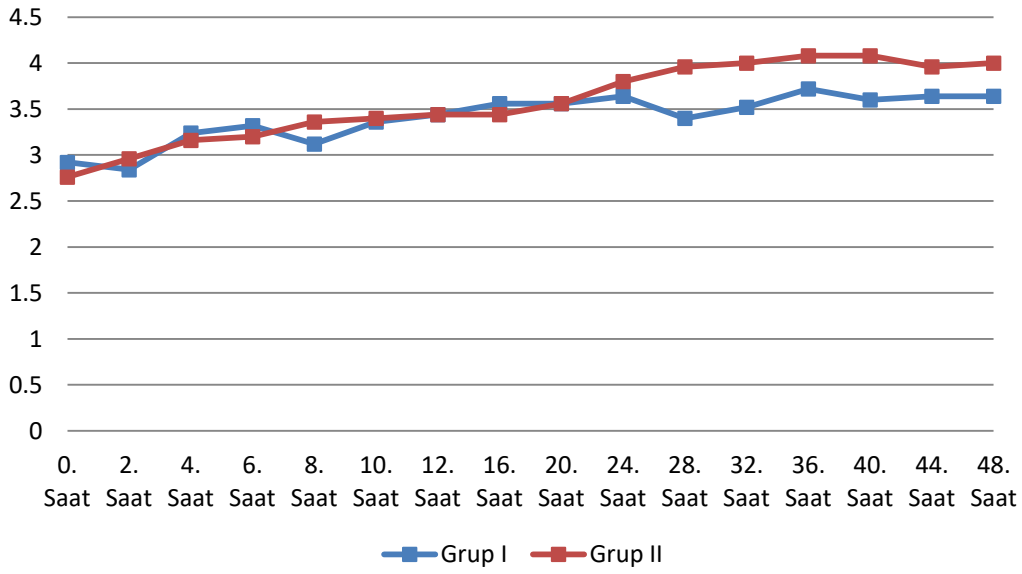
Tablo 24: SAS değerlendirilmesi

SAS	Grup I		Grup II		p
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
0. Saat	2,92±0,95	3	2,76±1,05	3	0,611
2. Saat	2,84±1,10	3	2,96±1,09	3	0,785
4. Saat	3,24±0,97	4	3,16±1,03	3	0,752
6. Saat	3,32±0,85	3	3,20±0,76	3	0,513
8. Saat	3,12±0,88	3	3,36±0,81	3	0,481
10. Saat	3,36±0,75	3	3,40±0,82	3	0,908
12. Saat	3,44±0,77	4	3,44±0,77	4	1,000

16. Saat	3,56±0,82	4	3,44±0,92	4	0,583
20. Saat	3,56±0,77	4	3,56±0,65	4	0,937
24. Saat	3,64±0,70	4	3,80±0,71	4	0,262
28. Saat	3,40±1,04	4	3,96±0,73	4	0,028*
32. Saat	3,52±0,87	4	4,00±0,50	4	0,033*
36. Saat	3,72±0,89	4	4,08±0,28	4	0,033*
40. Saat	3,60±0,76	4	4,08±0,28	4	0,005**
44. Saat	3,64±0,81	4	3,96±0,20	4	0,110
48. Saat	3,64±0,64	4	4,00±0,00	4	0,005**
<hr/>					
•Mann Whitney U test		* p<0.05		** p<0.01	

Grup II'in 28. saat, 32. saat, 36. saat,40. saat ve 48. saatlerdeki SAS düzeyleri, Grup I'den anlamlı düzeyde yüksekken (p<0.05; p<0.01); diğer ölçüm zamanlarındaki SAS düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

SAS



Şekil 9: SAS grafiği

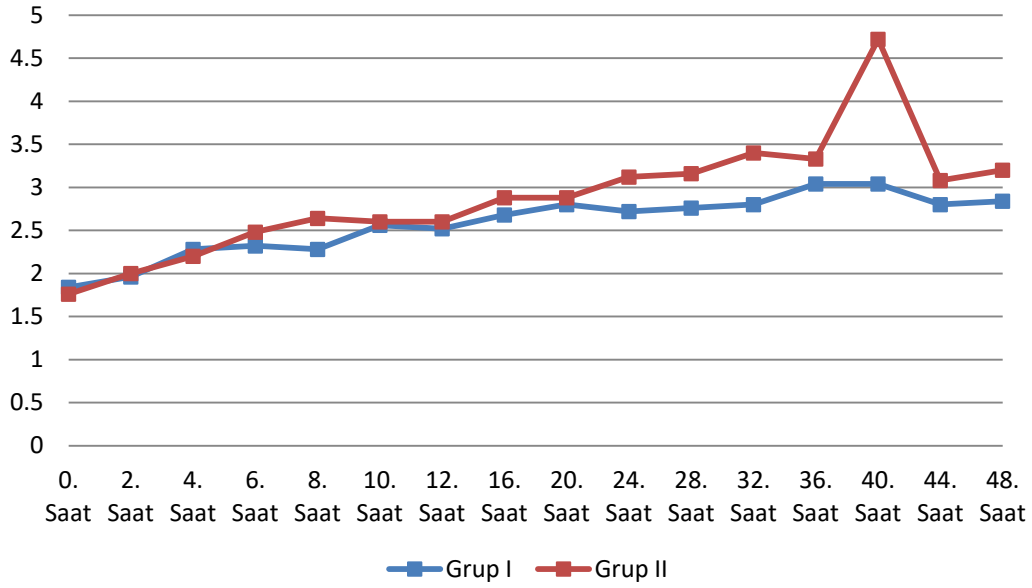
Tablo 25: MAAS değerlendirilmesi

MAS	Grup I		Grup II		p
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
0. Saat	1,84±0,89	2	1,76±0,77	2	0,843
2. Saat	1,96±0,88	2	2,00±1,11	2	0,828
4. Saat	2,28±0,97	2	2,20±1,04	2	0,500
6. Saat	2,32±0,80	2	2,48±1,08	2	0,805
8. Saat	2,28±0,73	2	2,64±1,07	3	0,241
10. Saat	2,56±0,96	2	2,60±0,86	3	0,700
12. Saat	2,52±0,91	3	2,60±0,70	3	0,658

16. Saat	2,68±0,94	3	2,88±0,88	3	0,635
20. Saat	2,80±0,91	3	2,88±0,75	3	0,768
24. Saat	2,72±0,67	3	3,12±0,75	3	0,053
28. Saat	2,76±1,05	3	3,16±0,86	3	0,101
32. Saat	2,80±0,91	3	3,40±0,70	3	0,012*
36. Saat	3,04±1,09	3	3,33±0,70	3	0,420
40. Saat	3,04±1,01	3	4,72±5,93	3	0,044*
44. Saat	2,80±0,81	3	3,08±0,40	3	0,238
48. Saat	2,84±0,55	3	3,20±0,40	3	0,012*
•Mann Whitney U test		* p<0.05			

Grup II'in 32. saat, 40. saat ve 48. saatlerdeki MAS düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0.05$); diğer ölçüm zamanlarındaki MAS düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

MAS



Şekil 10: MAAS grafiği

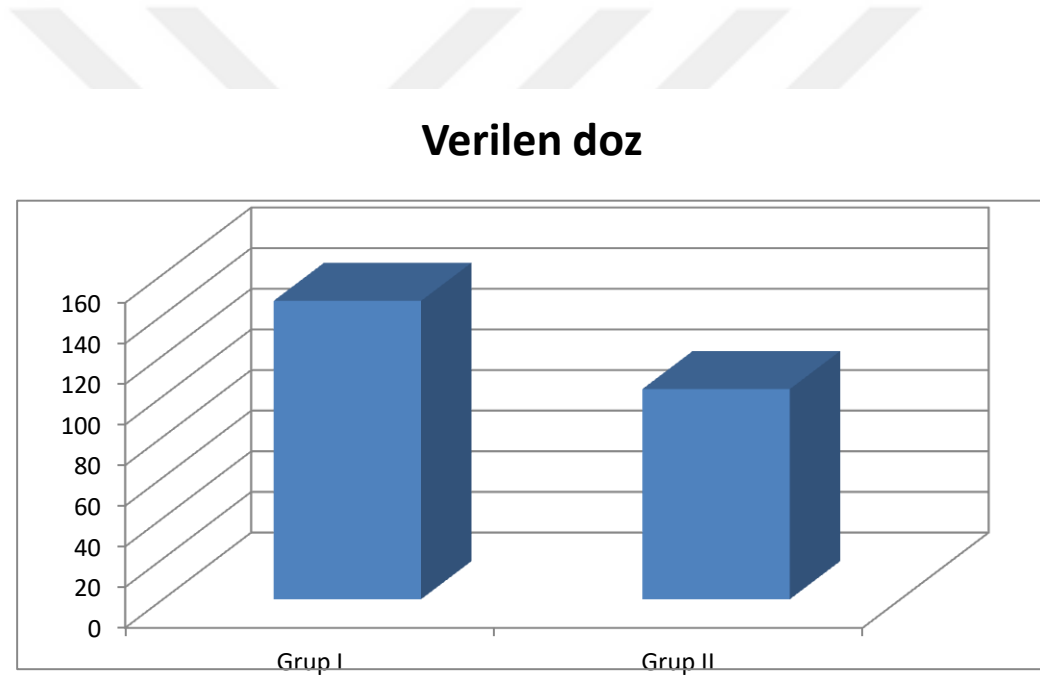
Tablo 26: Toplam tüketilen midazolam miktarı; T-parçasına geçiş zamanı; Ekstübasyon zamanı; 48 saatlik insülin ihtiyacı; toplam kullanılan ek analjezi miktarı

	Grup I	Grup II	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
Toplam verilen midazolam dozu (mg)	146,88±49,32	103,44±18,97	0,001**
T-parçasına geçiş zamanı (saat)	26,80±10,98	15,61±10,58	0,004**
Ekstübasyon zamanı (saat)	30,80±12,14	18,95±10,86	0,004**

48 saatlik insülin ihtiyacı (ünite)	45,00±27,25	21,72±12,32	0,016*
Ek analjezi ihtiyacı (mg)	79,23±42,51	65,00±31,16	0,424

⁺ Student t test * p<0.05 ** p<0.01

Grup I'e verilen toplam midazolam doz ortalaması, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

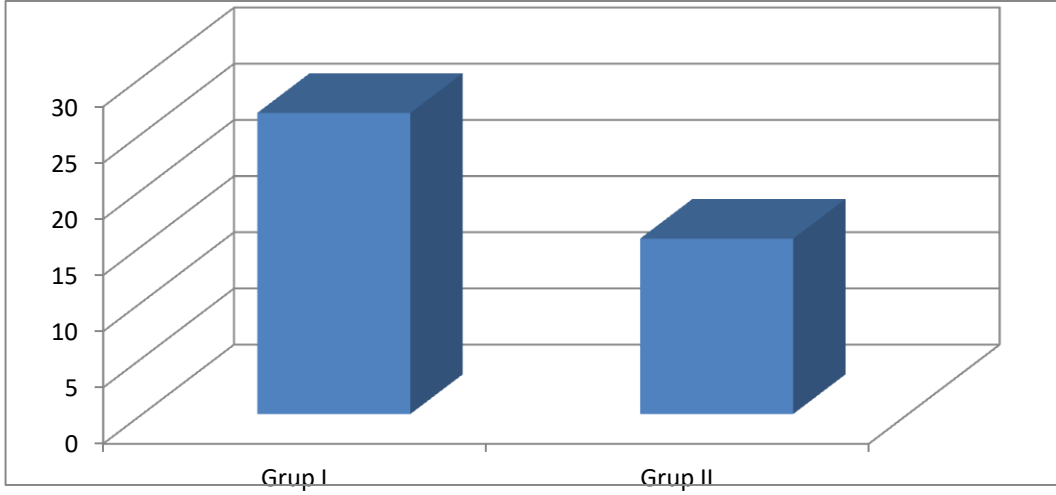


Şekil 11: Gruplara göre verilen toplam midazolam doz dağılım grafiği

Grup I'in T-parçasına geçiş zamanı, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı uzundur (p<0.01).

T-parçasına

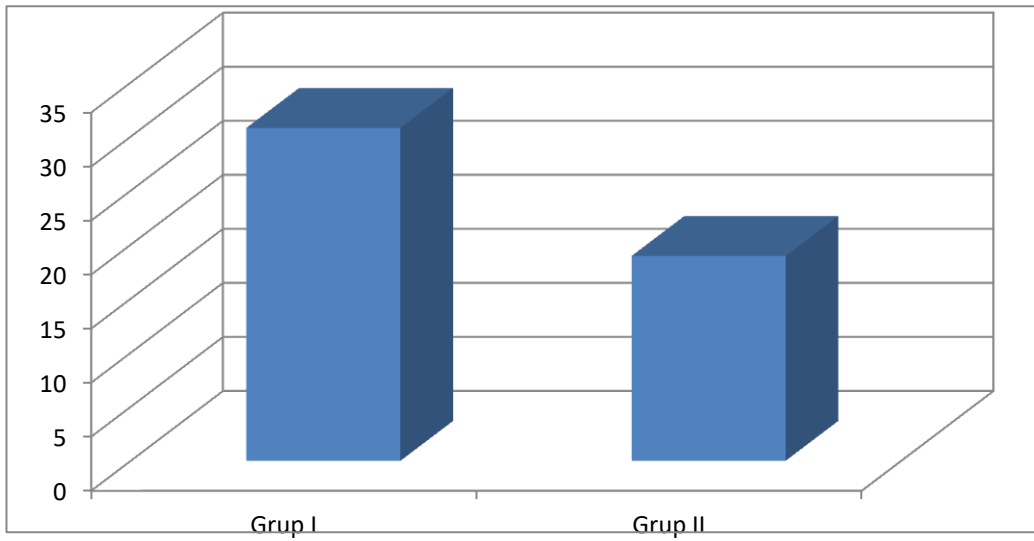
Geçiş zamanı



Şekil 12: Gruplara göre T-parçasına geçiş zamanı dağılım grafiği

Grup I'in extübasyon zamanı, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı uzundur ($p < 0.01$).

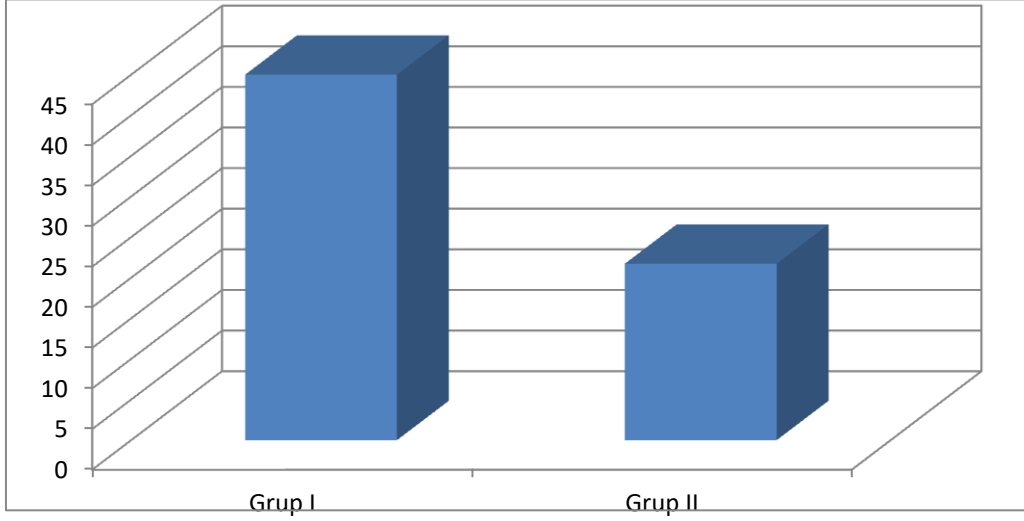
Extübasyon zamanı



Şekil 13: Gruplara göre extübasyon zamanı grafiği

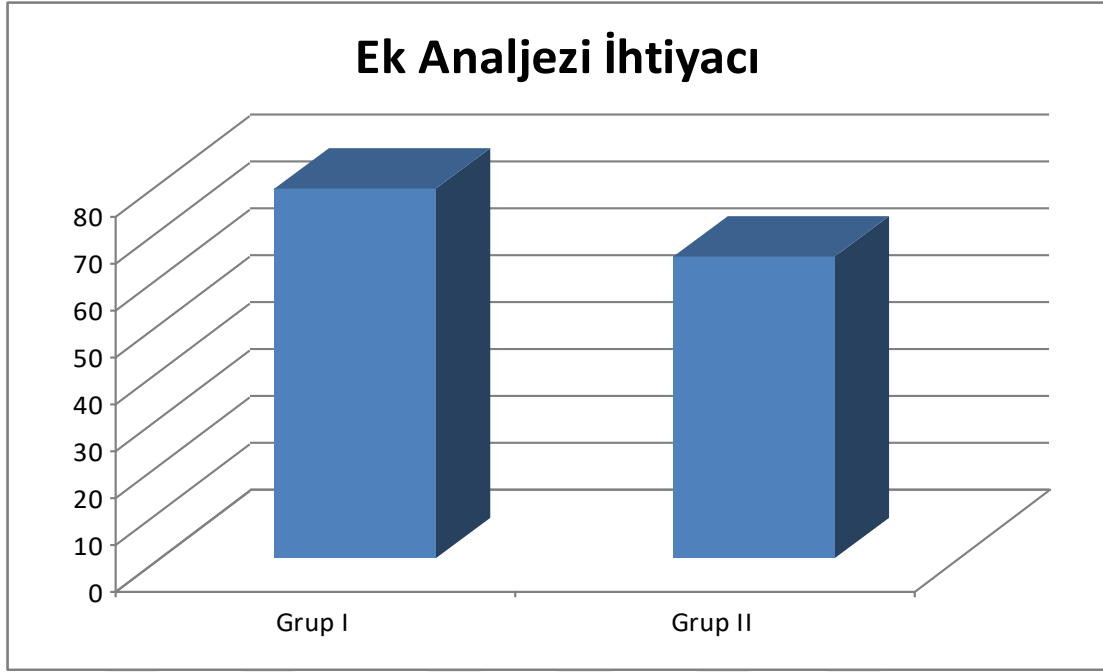
Grup I'in 48 saatlik insülin ihtiyacı, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

48 saatlik insülin ihtiyacı



Şekil 14: Gruplara göre 48 saatlik insülin ihtiyacı grafiği

Ek analjezi ihtiyacına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 15: Gruplara göre ek analjezi ihtiyacı grafiği

Tablo 27: BIS ve RSS korelasyonu

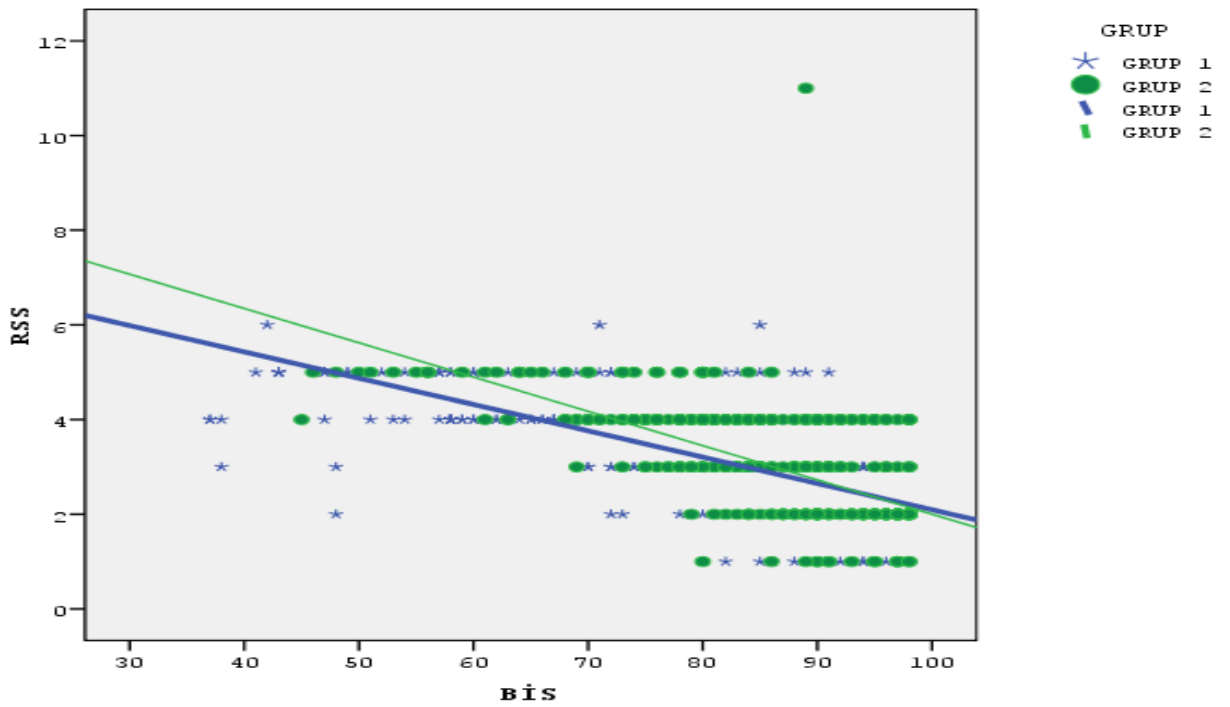
BIS-RSS	Grup I		Grup II	
	r	P	r	p
0. Saat	-0,738	0,001**	-0,512	0,009**
2. Saat	-0,617	0,001**	-0,453	0,023*
4. Saat	-0,782	0,001**	-0,608	0,001**
6. Saat	-0,528	0,001**	-0,640	0,001**
8. Saat	-0,585	0,001**	-0,726	0,001**
10. Saat	-0,488	0,013*	-0,789	0,001**
12. Saat	-0,729	0,001**	-0,709	0,001**

16. Saat	-0,869	0,001**	-0,689	0,001**
20. Saat	-0,650	0,001**	-0,422	0,036*
24. Saat	-0,566	0,003**	-0,544	0,005**
28. Saat	-0,484	0,014*	-0,448	0,025*
32. Saat	-0,703	0,001**	-0,265	0,200
36. Saat	-0,614	0,001**	-0,099	0,638
40. Saat	-0,661	0,001**	0,181	0,386
44. Saat	-0,690	0,001**	0,010	0,961
48. Saat	-0,663	0,001**	-0,348	0,089

Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı

** $p < 0.05$*

*** $p < 0.01$*



Şekil 16: BIS ve RSS korelasyonu

Grup I'de; başlangıç BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %73.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 2. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %61.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 4. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %78.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 6. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %52.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 8. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %58.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 10. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %48.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 12. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %72.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 16. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %86.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 20. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %65 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 24. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %56.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 28. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %48.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 32. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %70.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 36. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %61.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 40. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %66.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 44. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %69 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 48. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %66.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Grup II'de; başlangıç BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %51.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 2. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %45.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 4. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %60.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 6. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %64 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri

düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 8. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %72.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 10. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %78.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 12. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %70.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 16. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %68.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 20. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %42.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 24. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %54.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 28. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında negatif yönlü, %44.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 32. Saat, 36. Saat, 40. Saat, 44. Saat ve 48. saat BIS ve RSS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 28: BIS ve MAAS korelasyonu

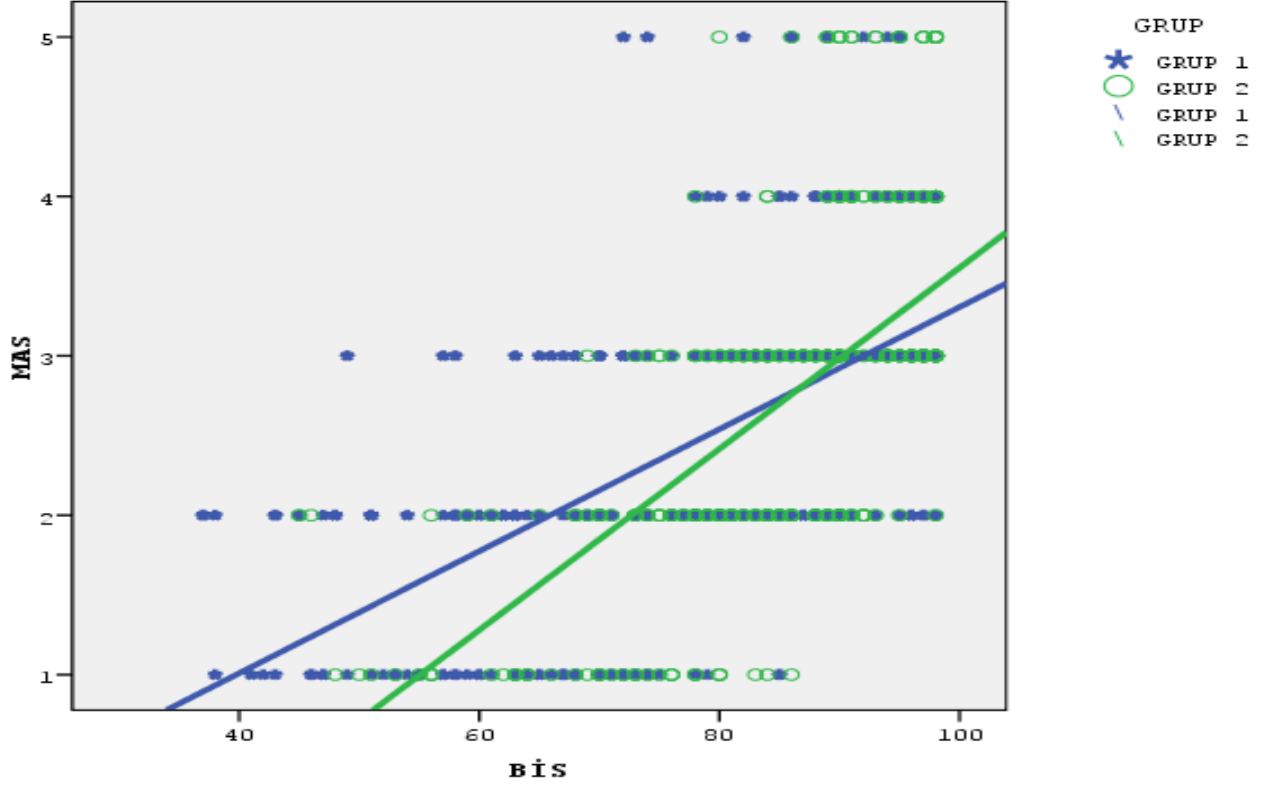
BIS-MAS	Grup I		Grup II	
	r	P	r	p
0. Saat	0,734	0,001**	0,601	0,002**
2. Saat	0,570	0,003**	0,505	0,009**
4. Saat	0,580	0,002**	0,632	0,001**
6. Saat	0,690	0,001**	0,661	0,001**
8. Saat	0,610	0,001**	0,700	0,001**
10. Saat	0,535	0,006**	0,622	0,001**

12. Saat	0,750	0,001**	0,587	0,002**
16. Saat	0,645	0,001**	0,613	0,001**
20. Saat	0,713	0,001**	0,368	0,070
24. Saat	0,548	0,005**	0,177	0,398
28. Saat	0,510	0,009**	0,328	0,117
32. Saat	0,469	0,018*	0,387	0,056
36. Saat	0,477	0,016*	0,560	0,004**
40. Saat	0,377	0,063	0,051	0,807
44. Saat	0,308	0,134	0,342	0,094
48. Saat	0,472	0,017*	0,129	0,540

Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı

** $p < 0.05$*

*** $p < 0.01$*



Şekil 17: BIS ve MAAS korelasyon grafiği

Grup 1'de; başlangıç BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %73.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 2. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %57 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 4. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %58 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 6. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %69 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 8. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %61 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 10. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %53.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 12. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %75 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 16. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %64.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak

ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 20. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %71.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 24. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %54.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 28. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %51 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 32. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %46.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 36. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %47.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 40. ve 44. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). 48. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %47.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Grup II'de; başlangıç BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %60.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 2. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %50.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 4. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %63.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 6. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %66.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 8. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %70 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 10. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %62.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 12. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %58.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 16. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %61.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 20. saat, 24. saat, 28. saat, 32. saat, 40. saat, 44. Saat ve 48. Saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). 36. saat BIS ve MAAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %56 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

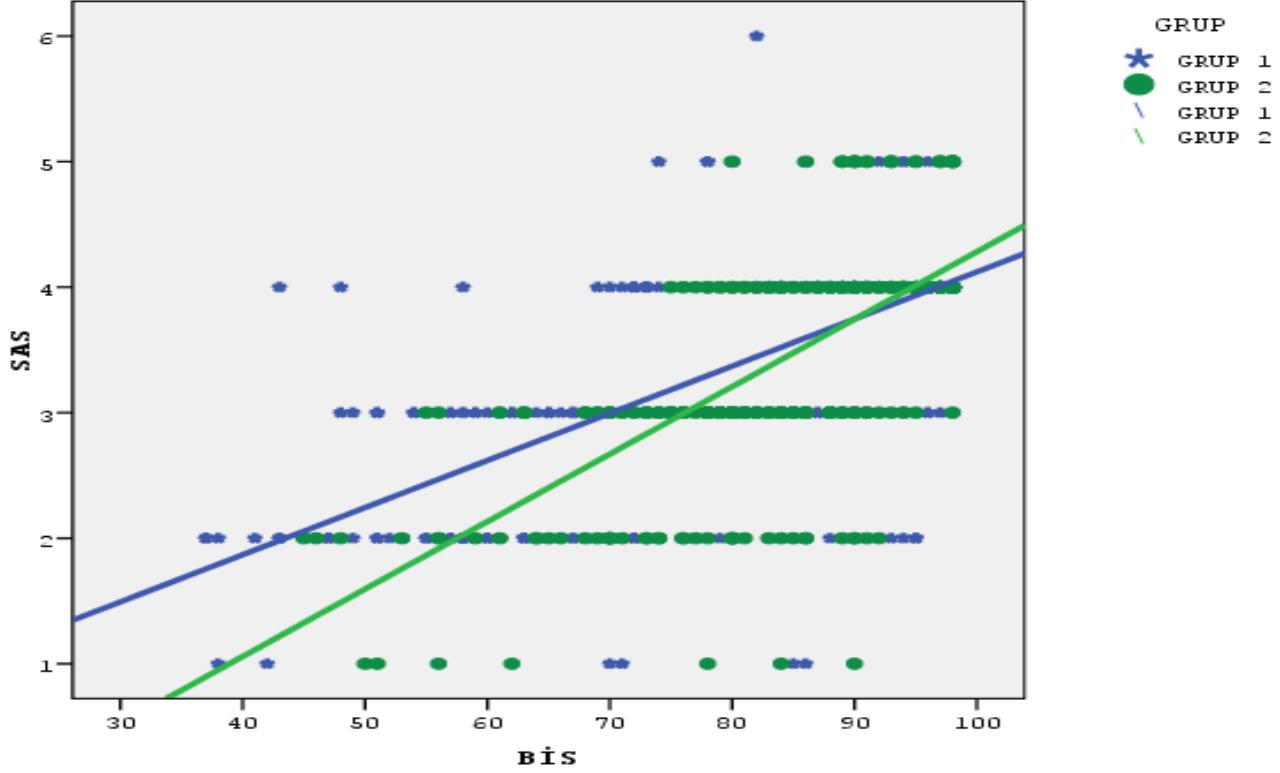
Tablo 29: BIS ve SAS korelasyonu

BIS-SAS	Grup I		Grup II	
	r	P	r	p
0. Saat	0,736	0,001**	0,633	0,001**
2. Saat	0,665	0,001**	0,555	0,004**
4. Saat	0,709	0,001**	0,540	0,005**
6. Saat	0,581	0,002**	0,647	0,001**
8. Saat	0,826	0,001**	0,597	0,002**
10. Saat	0,605	0,001**	0,837	0,001**
12. Saat	0,845	0,001**	0,749	0,001**
16. Saat	0,705	0,001**	0,666	0,001**
20. Saat	0,729	0,001**	0,379	0,062
24. Saat	0,376	0,064	0,530	0,006**
28. Saat	0,699	0,001**	0,350	0,086
32. Saat	0,688	0,001**	0,478	0,016*
36. Saat	0,489	0,013*	0,155	0,461
40. Saat	0,551	0,004**	-0,340	0,096
44. Saat	0,414	0,040*	0,244	0,239
48. Saat	0,484	0,014*	-	-

Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$



Şekil 18: BIS ve SAS korelasyon grafiği

Grup 1'de; başlangıç BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %73.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 2. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %66.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 4. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %70.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 6. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %58.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 8. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %82.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 10. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %60.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 12. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %84.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 16. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %70.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 20. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %72.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). 24. saat BIS ve SAS düzeyleri anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). 28. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %69.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri

düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 32. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %68.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 36. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %48.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 40. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %55.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 44. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %41.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 48. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %48.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Grup II'de; başlangıç BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %63.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 2. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %55.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 4. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %54 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 6. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %64.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 8. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %59.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 10. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %83.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 12. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %74.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 16. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %66.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 20. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). 24. saat BIS ve SAS düzeyleri pozitif yönlü, %53 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). 28. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). 32. saat BIS ve SAS düzeyleri arasında pozitif yönlü, %47.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). 36. Saat, 40. Saat ve 44. Saat BIS ve SAS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

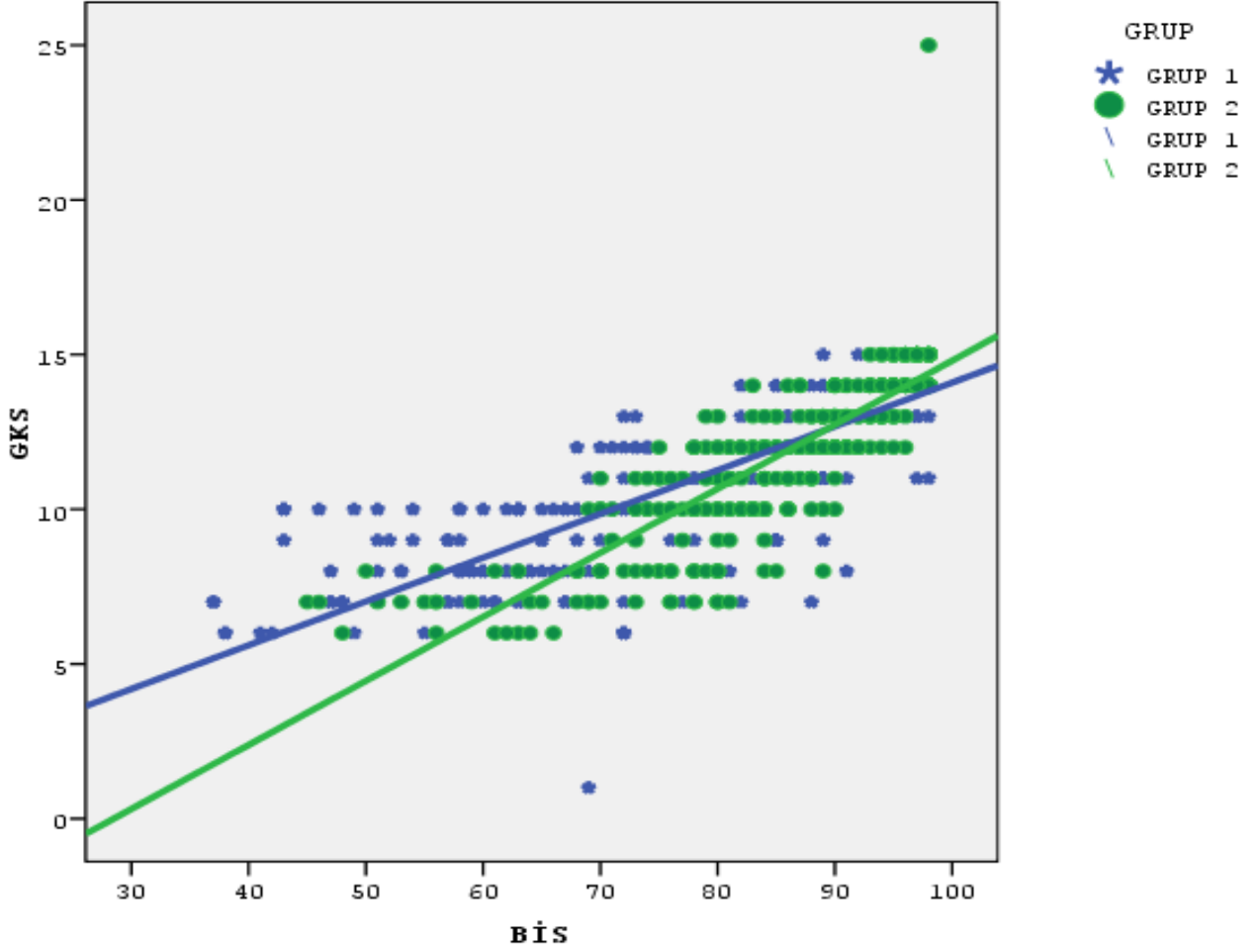
Tablo 30: BIS ve GKS korelasyonu

BIS-GKS	Grup I		Grup II	
	r	p	r	p
0. Saat	0,843	0,001**	0,698	0,001**
2. Saat	0,805	0,001**	0,758	0,001**
4. Saat	0,808	0,001**	0,813	0,001**
6. Saat	0,823	0,001**	0,836	0,001**
8. Saat	0,841	0,001**	0,841	0,001**
10. Saat	0,825	0,001**	0,862	0,001**
12. Saat	0,891	0,001**	0,880	0,001**
16. Saat	0,804	0,001**	0,844	0,001**
20. Saat	0,786	0,001**	0,831	0,001**
24. Saat	0,854	0,001**	0,835	0,001**
28. Saat	0,826	0,001**	0,860	0,001**
32. Saat	0,832	0,001**	0,745	0,001**
36. Saat	0,852	0,001**	0,732	0,001**
40. Saat	0,797	0,001**	0,730	0,001**
44. Saat	0,796	0,001**	0,795	0,001**
48. Saat	0,824	0,001**	0,811	0,001**

Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$



Şekil 19: BIS ve GKS korelasyon grafiği

Grup I'de; başlangıçtan 48.saate kadar her saatte BIS ve GKS düzeyleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). En düşük düzeyde görülen ilişki ki bunun da çok iyi düzeyde olduğu görülmekte % 78,6 olarak saptanmıştır.

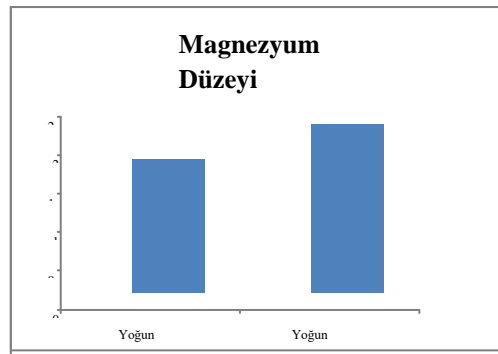
Grup II'de; başlangıçtan 48.saate kadar her saatte BIS ve GKS düzeyleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). En düşük düzeyde görülen ilişki ki bunun da çok iyi düzeyde olduğu görülmekte % 73,0 olarak saptanmıştır.

Tablo 31: Grup II'nin sedasyon başlangıcındaki ve sonundaki magnezyum düzeyi

Magnezyum Düzeyi	Grup II	⁺ <i>p</i>
	Ort±SD	
Yoğun Bakıma Giriş	1,74±0,23	0,001**
Yoğun Bakımdan Çıkış	2,19±0,39	

⁺ Paired sample t test ** p<0.01

Grup II'deki olguların yoğun bakıma girişteki magnezyum düzeyine göre yoğun bakımdan çıkıştaki magnezyum düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01)



Şekil 20: İkinci gruptaki Mg düzeyleri

9-TARTIŞMA

Yoğun bakıma kabul edilen hastaların takip ve tedavilerinde en önemli konulardan biri bilinç durumları ve sedasyon gereksinimlerinin yakından izlenmesidir. Bilinci kapalı, komadaki hastaların beyin fonksiyonlarındaki değişikliklerin yakın takibi, uygulanan tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz açısından son derece önemlidir. Ayrıca bu hastalarda ventilatör ile uyum sağlanması, öksürük refleksinin baskılanması, trakeal aspirasyon, kateterizasyon ve benzeri girişimlerin rahat yapılabilmesi için sedasyon uygulanması gerekebilmektedir. Yoğun bakım hastalarında sedasyon, endotrakeal entübasyona ve invaziv girişimlere toleransı artırması, aşırı hemodinamik yanıtları baskılaması ve anksiyeteyi azaltması nedeniyle faydalıdır. Ancak yoğun bakım hastaları genel olarak hemodinamik ve metabolik açıdan stabil olmayan hastalardır. Bu nedenle bu hastaların sedasyonunda kullanılan ilaçların seçim ve uygulama tekniği önem taşımaktadır.

Günümüzde sedasyonda kullanılan ilaçlar; benzodiazepinler, propofol, opioidler kardiyopulmoner depresyona yol açmadan uygun sedasyon sağlayabilmektedirler. Midazolam hızlı etki başlama ve kısa etki süresine sahip, yoğun bakımda uzun süreli sedasyonda sıklıkla kullanılabilen suda çözünürlüğü en fazla kısa etkili benzodiazepindir⁶³.

Anestezi uygulamalarında ve yoğun bakımda giderek kullanımı yaygınlaşan magnezyum (Mg) entübasyon esnasındaki stres yanıtını önlemekte, perioperatif uygulamasıyla anestezi ve analjezik ilaçların miktarında önemli derecede azalmaya neden olmakta, düz kas kontraksiyonlarını önleyerek bronkodilatatör etki göstermekte, ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etki süresini uzatmaktadır.

Magnezyumun endotrakeal entübasyona karşı gelişen taşikardi ve hipertansiyonu baskılanması, feokromasitoma cerrahisi esnasındaki hipertansiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olması, antiaritmik ve antiagregan özelliğinin olması, reperfüzyon hasarını önleyici etkisinin olması, bronkodilatatör etkiye sahip olması, anestezi ve analjezik ilaçların kullanımında azalma yapması gibi nedenlerle son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımı dikkati çekmektedir.

Magnezyum entübasyon esnasındaki stres yanıtı önlemektedir. Perioperatif uygulamasıyla anestezi ve analjezik ilaçların miktarında önemli derecede azalmaya neden olmaktadır. Analjezik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kalsiyum kanallarının ve

NMDA reseptörlerinin antagonizasyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir⁹⁰⁻⁹⁴. Bu reseptörler, glutamat gibi eksitator amino asitler için pozitif modulator bölgelere (NMDA bağlanma bölgeleri), ketamin ya da magnezyum için ise, negatif modulator bölgelere (fensiklidin bağlanma bölgesi) sahiptir. Magnezyum, voltaja bağlı tarzdaki NMDA-kaynaklı akımları bloke eder⁹⁵. Mg'un analjezik etkisiyle ilgili bir çok çalışma yapılmıştır, ancak sonuçlar çelişmektedir. Bazı çalışmalarda Mg'un postoperatif analjezik tüketimini %20-40 azalttığı^{73-74,94-96} ve cerrahiye bağlı endokrin yanıtı baskılayabildiği bildirilmiştir⁹⁷.

Tramer ve ark.'nın⁹⁴ çalışması, MgSO₄'ün perioperatif uygulamasının postoperatif dönemde daha düşük analjezik gereksinimi, daha az huzursuzluk hissi ve daha iyi uyku kalitesine yol açtığını ve hiçbir yan etkisinin bulunmadığını gösteren ilk klinik çalışmadır.

Özcan ve ark.⁹⁸ torakotomi yapılan hastalarda postoperatif ağrı yönetiminde magnezyum sülfatın rolünü araştırdıkları çalışmada magnezyumun postoperatif opiyoid tüketimini azalttığını göstermişlerdir. Ancak Mg'un postoperatif analjeziye katkısı olmadığını ifade eden araştırmalar da mevcuttur⁹⁹⁻¹⁰⁰. Zarauza ve ark.¹⁰¹ yaptığı çalışmada gruplar arasında analjezik tüketimi bakımından fark saptamazken; Bhatia ve ark.¹⁰² yaptığı çalışmada Mg'un postoperatif morfin dozunu azaltmadığını saptamışlardır. Biz de çalışmamızda analjezi ihtiyacına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlamadık (p>0.05); bununla birlikte grup II'de kullanılan analjezik miktarı grup I'e oranla daha fazlaydı. Ancak bu çalışmada bazı kısıtlamalar vardır. Öncelikle, power analizi ile doğrulanmasına rağmen, hasta sayısı nispeten azdı; ikincisi, farklı dozlarda magnezyum kombinasyonlarının etkileri karşılaştırılmamıştır. Daha yüksek dozlarda magnezyum infüzyonu analjezi tüketiminde azalma sağlayabilir. Farklı dozlarda magnezyum infüzyonlarının analjezik ihtiyacına olan etkisini araştırmak amaçlı daha geniş serili çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Magnezyum opiyoid türü analjeziklerin kullanımlarını ve yan etkilerini azaltmaktadır⁷⁵. Yapılan çift kör prospektif bir çalışmada, postoperatif analjezide magnezyumun morfine adjuvan olarak eklenmesinin morfine olan gereksinimi azalttığını ve yalnızca morfin alan hastalarda görülen solunum depresyonuna rastlanmadığını gözlemişlerdir⁹⁵.

Thompson ve ark.¹⁰³ ratlarda magnezyum infüzyonu ile halotanın minimal alveoler konsantrasyonunun (MAC) % 60 azaldığını göstermişlerdir. Telci ve ark.¹⁰⁴ total intravenöz anestezide, bispektral indeks (BIS) ile anestezi derinliğini ölçerek yapmış oldukları çalışmalarında, perioperatif MgSO₄ uygulaması ile propofol, remifentanil ve vekuronyumun miktarında önemli derecede azalma saptamışlardır. Altan ve ark.¹⁰⁵ ise total intravenöz

anesteziye hastalara indüksiyon öncesi 30 mg/kg bolus ve operasyon süresince 10 mg/kg/saat MgSO₄ infüzyonu uygulayarak, propofol tüketiminin azaldığı ve entübasyona hemodinamik yanıtın baskılandığını bulmuşlardır.

Choi ve ark.¹⁰⁶ propofol-azotprotoksit anestezisinde, 50 mg/kg bolus ve 8 mg/kg /saat MgSO₄ infüzyonu uygulamışlar, propofol tüketiminde önemli derecede azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.

Durmuş ve ark.¹⁰⁷, sabit %7 sevofluran ve 6 L/dk %100 O₂ kullanarak indüksiyon uyguladıkları hastalarda değişik dozlarda MgSO₄'ın endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyon esnasındaki MAC değerlerine ve hemodinamik yanıtı etkilerine bakmışlar. Sonuçta MAC açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığını, yalnızca cerrahi insizyon esnasında 50 mg/kg bolusu takiben 10 mg/kg/saat infüzyon uygulanan grupta kontrol grubuna göre MAC değeri istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak, hem entübasyon, hem de cerrahi insizyon esnasındaki taşikardi ve hipertansiyonun MgSO₄ gruplarında kontrol altına alındığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda, Grup I'de ihtiyaç duyulan toplam midazolam ortalaması, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptanmış (p<0.01); midazolama adjuvan olarak eklenen magnezyumun Grup II'deki toplam midazolam ihtiyacını azalttığı görülmüştür.

Koening⁹⁵ ve Tramer⁹⁴ de magnezyumun analjezik katkısını inceledikleri çalışmalarında, çalışmamızdakine benzer dozlar kullanmışlar ve serum magnezyum düzeylerinde, kontrol gruplarında belirgin düşüş ve magnezyum gruplarında belirgin artış saptamışlardır. Her iki araştırmacı da, bu düşüşü artan analjezik gereksinimi ile açıklamışlardır. Kas gevşeticilerin etkisinin uzaması ve sistemik vasküler rezistansın azalması gibi istenmeyen etkileri bulunan magnezyumun, normal böbrek fonksiyonuna sahip olgularda, hızlıca eliminasyona uğrayarak, istenmeyen etkilerinin kolaylıkla engellendiği ve teröpatik düzeyin üzerinde bile sıklıkla klinik bulgu görülmediği belirtilmiştir⁹⁴. Ancak böbrek fonksiyonu sınırlı olgularda kullanımı risklidir.

Yaptığımız çalışmada, weaning sürecinde Grup I'in T-parçasına geçiş zamanı ve extübasyon zamanı Grup II'den ileri düzeyde anlamlı uzun (p<0.01) saptanmıştır. Magnezyum kullandığımız grupta her ne kadar kullanılan analjezik düzeyi magnezyumun kullanılmadığı Grup I ile benzerlik gösterse de; Grup II'de adjuvan olarak eklenen magnezyum weaning sürecini hızlandırmış ve kullanılan midazolam dozunu belirgin olarak azaltmıştır.

Grupların başlangıç, 2. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 10. saat ve 16. saat BIS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$), Grup II'nin diğer ölçüm zamanlarındaki BIS düzeyleri Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$). Grup II'de kullanılan midazolama eklenen magnezyum tüketilen toplam midazolam dozunu azaltarak midazolamın hipnotik ve amnestik etkilerinin azalmasıyla hastalardaki BIS düzeyinin artmasını sağlamış, uyanık ve daha konforlu sedasyon sağlanmasına olanak tanımıştır.

Entübasyon esnasındaki stres yanıt sonucu oluşan taşikardi ve hipertansiyon, katekolamin salınımı sonucu oluşmaktadır. Magnezyum adrenal medulla ve adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımını azaltarak bu yanıtı baskılar⁷⁵. James MF ve ark.⁶⁹ yaptıkları bir çalışmada, tiyopental ve süksinilkolinle indüksiyon uygulanan hastalarda, entübasyon öncesi i.v. 60 mg/kg magnezyum verilerek, entübasyona bağlı gelişen kalp hızı ve kan basıncındaki artışın kontrol grubuna göre daha az olduğu bulmuş, aynı çalışmada plazma adrenalin ve noradrenalin düzeylerinin de daha düşük seyrettiğini göstermişlerdir.

Puri ve ark.¹⁰⁸ koroner kalp hastalarında indüksiyon ve entübasyondaki hemodinamik yanıtı magnezyum ve lidokainin etkilerinin karşılaştırdıkları çalışmalarında, magnezyumun kardiyak outputta azalma yapmadan sistemik vasküler rezistans ve ortalama arteriyel basınçtaki artışı azalttığını göstermişlerdir.

Feokromasitoma cerrahisinde magnezyum kullanımının temeli, adrenal medulladan katekolamin geri alımının inhibisyonu ve adrenerjik reseptörlerin sensitivitesini azaltması esasına dayanır⁷⁵. Endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı gibi katekolamin salınımını indirekt uyaran durumlarda magnezyum etkili olurken, tümörün manipulasyonu sırasında oluşan katekolaminin dolaşıma katılmasının oluşturduğu direkt uyaranları etkileyememektedir. Bu olgularda magnezyum sülfat ($MgSO_4$) 40-60 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 g/saat infüzyon halinde verildiğinde entübasyona ve cerrahi uyarana stres yanıtı baskıladığı bildirilmektedir⁷⁰. Biz de yapmış olduğumuz çalışmada, başlangıç kalp tepe atımı ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamazken ($p>0.05$); Grup I'in 2. Saatten 48. Saate kadar olan tüm ölçümlerindeki KTA ortalamalarının, Grup II'den anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. ($p<0.05$; $p<0.01$).

Yoğun bakım hastalarında artmış insülin dozlarına karşın hiperglisemi görülebilmektedir. Magnezyum insülin için ikincil haberci gibi fonksiyon gördüğünden serum magnezyum konsantrasyonunun azaldığı durumlarda insülin rezistansı artar. Artmış insülin rezistansına

neden olan hipomagnezemi erişkinlerde tip 2 diyabet riskinde artışa neden olmaktadır. Magnezyum eksikliğinin insülin rezistansına yol açma mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Magnezyum, karbonhidrat metabolizmasında görev alan bir çok enzimin kofaktörüdür. Hipomagnezemi, insülin rezistansına neden olabilen artmış intrasellüler kalsiyum seviyesi ile birliktedir. Eritrositlerdeki düşük magnezyum seviyesi, membran mikroviskozitesini arttırarak insülinin reseptörlerine bağlanmasını önlemektedir⁸³. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, magnezyumdan fakir diyetle beslenen ratlarda kaslardaki insülin reseptörlerindeki tirozin kinaz aktivitesinde azalma görülmüştür⁸². Yağ dokusunda azalmış magnezyum seviyesine bağlı olarak insülin uyarısıyla doku içine glikoz alımı azalmıştır⁸³. Çalışmamızda, Grup I'in başlangıç, 2. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 10. saat, 12. saat, 16. saat ve 36. saatlerdeki AKŞ düzeyleri Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup ($p<0.05$; $p<0.01$) buna bağlı olarak da Grup I'in 48 saatlik insülin ihtiyacı, magnezyumun eklendiği Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Kas gevşeticilerin etkisinin uzaması ve sistemik vasküler rezistansın azalması gibi istenmeyen etkileri bulunan magnezyumun, normal böbrek fonksiyonuna sahip olgularda, hızlıca eliminasyona uğrayarak, istenmeyen etkilerinin kolaylıkla engellendiği ve teröpatik düzeyin üzerinde bile sıklıkla klinik bulgu görülmediği belirtilmiştir⁹⁴. Ancak böbrek fonksiyonu sınırlı olgularda kullanımı risklidir. Çalışmamıza böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dahil edilmemiş olup hastalarda herhangi bir komplikasyona rastlanılmamıştır. Çalışmamızda grup II'deki olguların sedasyon başlangıcındaki plazma magnezyum düzeylerine göre sedasyon sonlandırılmasından sonraki plazma magnezyum düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), ancak terapötik sınırlar içinde olmuş ve yan etki görülmemiştir.

Yoğun bakımda sedasyon için sürekli infüzyon ile istenilen düzeye ulaşmak daha kolayken, bolus dozlarla daha zordur¹⁰⁹. Sakarya ve arkadaşları¹¹⁰ 20 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada uygun sedasyon düzeyini oluşturmada ve ani hemodinamik etkilerin engellenmesinde bolus ilaç uygulamasının uygun olmadığını bildirmişlerdir. Weinbroum¹¹¹ ile Roekaerts¹¹² de propofolün bolus doz verilmesini takiben hipotansiyon oluştuğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da bütün gruplarda ilaçlar yalnızca infüzyon şeklinde uygulandı ve ani kan basıncı değişikliklerine rastlanmadı.

Sedasyon hastaların yoğun bakımda kalışları esnasında konforlarını sağlarken, aşırı sedasyon solunum depresyonuna, weaning güçlüğüne, metabolik anormalliklere, immünolojik depresyona neden olabilir. Ayrıca bazı fizyolojik süreçleri maskeleyebilir. Günümüzde benzodiazepinler, opioidler kardiyopulmoner depresyona yol açmadan uygun sedasyon sağlayabilmektedirler. Midazolam; amnezik özelliği de bulunan, ekonomik, yoğun bakımlarda kullanımı eskiye dayanan bir ajandır⁶³.

Shafer¹¹³, midazolamın kardiyovasküler etkilerinin minimal olmasına rağmen, hipovolemik hastalarda hipotansiyon görülebileceğini bildirmiştir. Midazolamın özellikle 3 gün üzerindeki kullanımlarında tolerans gelişimi olabileceği ifade edilmiştir. Biz çalışmamızda hiçbir hastada tolerans gelişimi gözlemedik ancak bizim çalışma süremiz 48 saat ile sınırlanmıştı. Shafer¹¹³, midazolamın yüksek dozda uzun süre kullanımı ile çekilme sendromu bildirmiştir, ancak biz hastalarımızda yüksek dozda ve uzun süre kullanmadığımızdan tolerans gelişimi ya da çekilme sendromuna rastlamadık.

Sedasyon uygulamasında, hasta ile iletişimi koruyacak düzeyde sedasyon sağlanması asıl amaç olmalıdır. Böylece hastanın değerlendirilmesi kolaylaşacak ve özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda "weaning" uygulaması hızlandırılabilir. Ancak, bu düzeyde sedasyonun sağlanması tüm hastalarda mümkün olmayabilir. Örneğin, kafa içi basıncı artmış, düşük akciğer kompliyanslı veya şiddetli intrapulmoner şanti olan hastalarda daha derin sedasyon sağlamak amacıyla kas gevşetici ilaçların bile kullanılması gerekebilir. Bu nedenle, değişik hasta grupları için değişik sedasyon protokolleri uygulanmalıdır.

Hastaların analjeleri sağlanınca ve düzeltilebilen fizyolojik parametreler düzeltildiğinde, sedasyon skorları kritik hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan Riker sedasyon ajitasyon skalası (SAS) ile değerlendirilebilir³⁴. Tedaviyi engelleyen ajitasyon için önerilen sedasyon düzeyi 3-4 iken, mekanik ventilasyon için önerilen sedasyon düzeyi 2-3 olmaktadır. Önerilen, her hasta için her sabah vizitlerinde bir sedasyon skoru belirlenip, hastanın o sedasyon düzeyinde tutulmasıdır. SAS skalası dışında, Ramsay sedasyon skalası ve Motor aktivasyon skalası da yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde sık kullanılan skalalardandır. Sedasyonun bir protokol ile verilmesi, mekanik ventilasyon süresini, YBÜ ve hastanede kalış sürelerini, sürekli i.v. sedasyon süresini ve masrafları azaltmaktadır. Sedasyon başladıktan sonra tüm hastalar hemodinamik etkiler [sistolik, diyastolik kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı (SS), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂)] ve sedasyon skoru açısından yakın takip edilmelidir. Ayrıca, sedasyon sırasındaki yan etkiler de kaydedilmelidir. Hipotansiyon (bir

dakikadan uzun süre sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması), bradikardi (bir dakikadan uzun süre kalp hızının < 40 /dakika olması), apne (SS < 6 /dakika) ve SpO₂ ($< \%90$) kaydedilmelidir. Konfüzyon, halüsinasyon, kas rijiditesi, sertliği, bulantı, kusma, konstipasyon ve enteral nütrisyon tolerasyonu gibi yan etkiler kaydedilmelidir³⁵.

Yoğun bakımlarda izlenen kritik hastalarda sedasyon için öncelikle farmakolojik olmayan yöntemler denenmelidir. Hastaların sık sık oryante edilmeleri gereklidir. Uyku/uyanıklık döngüsünün sağlanması, çevre ısısının stabil olması, yatakbaşı alarmlarının da sebep olduğu gürültünün kontrolü (kulak tıkaçları) gereklidir. Ailenin çağırılması, gevşeme egzersizleri, müzik tedavisi, sırt masajı, hastanın yataktan sandalyeye alınması gibi yöntemler de hastanın anksiyete ve ajitasyonunun kontrolünde önemlidir^{4,29}.

Yoğun bakımda sedasyonun değerlendirilmesinde sıklıkla hastanın görünümü, uyarılara cevabı ve fizyolojik parametrelerin değerlendirildiği sayısal sedasyon skalaları kullanılmaktadır. Bunlar geçerlilik ve güvenilirlikleri yoğun bakım hastaları için özel olarak tanımlanmış sedasyon skalalarıdır. Klinik sedasyon skorları sedasyon ve ajitasyon olup olmadığını göstermede kullanışlıdır fakat fizyolojik parametreler yoğun bakımda uygulanan tedaviye bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Kas gevşetici kullanılan ve derin sedasyon ihtiyacı olan hastalarda bu skalalar yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız Sedasyon Ajitasyon Skalası ve Motor Aktivite Skalası ajitasyon düzeylerini daha ayrıntılı olarak tanımlayabilmekte, derin sedasyonda; aşırı sedasyon olup olmadığı hakkında fikir verememektedir. Ramsay Sedasyon Skorunda ise ajitasyon düzeyi RSS 1 olarak tek bir seviyede gösterilmektedir. Yine derin sedasyon düzeylerinde aşırı sedasyonu gösterememektedir. Çalışmamızda hedeflediğimiz; sözel ya da verbal uyarılarla uyandırılabilen ve basit emirlere uyan, sakin ve koopere hasta; kullandığımız üç sedasyon skalasında da ancak bir veya iki seviye ile belirlenebilmektedir. Subjektif yöntemlerden olan klinik sedasyon skalalarında bir başka sorun ise; hasta, uyuyor olmasına rağmen bir takım fiziksel uyarılarla uyandığında yeterli sedasyon düzeylerine sahip olmalarına rağmen aşırı tepki verebilmeleri ve bunun hemşire tarafından uyanık olarak kaydedilip sedasyon miktarlarının artırılmasına neden olunmasıdır. Uygulayıcı kaynaklı olan klinik izlem skalaları kısa ve kolay uygulanabilir olmalarına karşın uygulayıcılar arasında farklı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle her zaman gerçek sonuç veremeyebilmektedir. Bu yüzden sedasyon ve bilinç düzeyini değerlendirmede genel olarak makine kaynaklı ölçümlerin daha kesin ve güvenilir sonuçlar verdiği kabul edilir. Bunlar BİS, power spectral ölçüm ve işitsel uyarılabilir

potansiyellerdir⁸⁵. BİS; EEG sinyallerinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir.

Objektif sedasyon materyallerinin kullanımı aşırı sedasyonun önlenmesinde ve kas gevşetici ajan kullanımında sedasyon seviyelerinin belirlenmesi açısından avantajlıdır. BİS uygulaması sedasyonun değerlendirilmesinde klinik skalalara göre objektiftir ve kişiye özel sedasyon uygulamasına izin verebilir.

Bilinç düzeyinin takibinde uygulayıcıdan bağımsız, objektif ölçüme dayalı bir yöntem olan BİS günümüzde değer kazanmaktadır. BİS ilk olarak anestezi derinliğinin belirlenmesi için geliştirilmiş olup, günümüzde yoğun bakım hastalarında sedasyon düzeyinin takibinde kullanılmakta olup bu yönde yapılan araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır^{36,84,90-91}.

BİS'in kullanıma girmesi yetişkenlerde anestezi sırasında bilinç durumunu ölçmek için olmuştur. Karakteristik olarak BİS pratik, kesin, non-invaziv ve yatak başında kullanılabilen bir metoddur. BİS index değerleri birçok hipnotik ajan tarafından meydana getirilen azalmış serebral metabolik hızı yansıtmaktadır. Bir çalışmada pozitron-emisyon tomografisi kullanılarak BİS indeks değerleri ile tüm beynin metabolik aktivitesinin azalması arasında belirgin korelasyon bulunmuştur⁹².

Biz de bu çalışmamızda yoğun bakım ünitesine interne edilen, 18-82 yaş arasında; dahili ve cerrahi nedenli solunum yetersizliği sonucu mekanik ventilasyon desteği almak zorunda kalan erkek ve kadın toplam 50 hastaya iki ayrı sedasyon protokolü uygulayarak bu olgularda eş zamanlı sedasyon skorları ve BİS değerleri karşılaştırılarak BİS değerleri ile sedasyon skorları arasındaki korelasyonu araştırdık. Rastgele iki eşit gruba ayrılan hastalardan 1. Gruba (midazolam grubu) 0.03-0.3 mg/kg bolus olarak yükleme dozu yapıldıktan sonra 0.03-0.2 mg/kg/st doz aralığında midazolam infüzyonu ile; 2. Gruba (midazolam + magnezyum grubu) 30 dakikada 2 gr bolus yapıldıktan sonra 16 mg/24 saat dozunda magnezyum infüzyonu ile sedasyon uygulandı. Her 2 gruptaki hastaların kullandıkları toplam midazolam miktarları kaydedildi. Hastalarda analjezi ihtiyacı olduğunda tramadol uygulanarak uygulanan miktarlar ve saat kaydedildi. Hastalar; 48 saat boyunca, 30 dakika aralıklarla takip edildi ve istatistiksel hesaplamalar her 2 saatte bir değerler alınarak yapıldı. Hastanın BİS değerleri kaydedildikten sonra, Ramsay Sedasyon Skoru, Sedasyon Ajitasyon Skalası ve Motor Aktivasyon Skalaları kaydedildi.

Hastaların aynı anda SpO₂, etCO₂, kalp tepe atımı (KTA), non-invaziv arterial basınçları (sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı) kaydedildi. APACHE-II ve SOFA skorları hesaplandı. Hastaların giriş ve çıkış üre, kreatinin, Na, K, AST, ALT gibi biyokimyasal parametrelerine bakıldı, kan şekerleri, 48 saat süresince ihtiyaç duyulan insülin miktarı, 48 saat süresince yapılan analjezik miktarı takip edilerek kaydedildi.

Mekanik ventilatör desteği alan hastalarda T parçasına geçiş zamanı, ekstübasyon zamanı ile hipotansiyon, kaşıntı, bradikardi, apne, tolerans gibi yan etkiler kaydedildi Ek sedasyon gerektiğinde (ilaç infüzyon hızı belirlenen üst sınıra yükseltildiği halde; RSS 4 ve üstü olduğunda) midazolam 2-5 mg bolus uygulandı.

BİS'in doz bağımlı anestezi ve yoğun bakım sedasyon düzeyleri ile korele olduğunu gösteren erişkin grubundaki çok sayıdaki literatürden biri, Simmons ve ark.'nın¹¹⁴ yapmış olduğu ve yoğun bakımda ventilasyon desteği alan medikal, cerrahi, kardiyak cerrahi, travma hastalarından oluşan heterojen bir grupta SAS ve BİS seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmadır. Her hastaya uygun değişik sedatif ajanlar kullanılmış ve farklı sedasyon seviyeleri istenmiştir. Çok derin sedasyon gerektiren hatta aralıklı nöromusküler blokaj yapılan akciğer travmalı hastalar da bu çalışmada yer almaktadır. BİS seviyelerine bakılırken bazal, stimulus sonrası ve ortalama olarak üç ayrı grup oluşturulmuştur. Ortalama BİS değerinin SAS ile korele olduğu gösterilmiştir. En çok korelasyonunda travma hastalarında olduğunu bildirmiş ve bunun nedeninin ne olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır¹¹⁴. Biz çalışmamızda bazal BİS değerini; cerrahi ve dahili hastalarda RSS, SAS, MAAS olmak üzere üç adet klinik sedasyon skalası ve GKS ile karşılaştırdık. Hastaların, mekanik ventilasyona uyumunu ve uyandırılabilir hasta düzeyi hedeflediğimiz için hasta gruplarımızı buna göre belirledik (Tablo 14). Derin sedasyon ihtiyacı olan ve 24 saatten kısa süreli mekanik ventilasyon desteği gereken hastaları çalışmaya almadık. Midazolam ve magnezyum ile standart bir sedasyon rejimi uyguladık. Dahili ve cerrahi hastaların her ikisinde de istenilen hedef sedasyon düzeyinde bazal BİS değerleri ile klinik sedasyon skalaları arasında korelasyon tespit ettik. (Şekil 19, Şekil 20, Şekil 21, Şekil 22).

BİS monitörizasyonunun sedasyon puanlarıyla uyumunun araştırıldığı pek çok çalışmada BİS ve sedasyon puanları arasında anlamlı bağlantı tespit edilmiştir. Riker ve ark.³⁶ kardiyak cerrahi sonrası yoğun bakıma alınan 39 olgu ile yaptıkları çalışmada BİS ile SAS ve VAS arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Kullanılan değerlendirme yöntemlerinin subjektif olmasının, hastaya uyarı verilmesi ve uyandırılmasının objektif bir

değerlendirme olan BİS ile karşılaştırmada sorun olabileceği düşünülerek bu sorunun en aza indirgenmesi amacıyla BİS monitörizasyonu değerleri sürekli olarak bir bilgisayara kaydedilmiştir. Bu verileri değerlendiren araştırmacıdan farklı araştırmacılar tarafından olguların VAS ve SAS değerleri dört farklı zamanda ölçülüp kaydedilmiştir. Böylece SAS ve VAS ile “bağımsız subjektif değerlendirme” ve “BİS ile objektif monitörizasyon” verileri arasında yakın bağlantı olduğu bulunmuştur. Gilbert ve ark.’nın¹¹⁵ sedasyon uygulanmayan 31 yoğun bakım olgusunda yaptıkları bir araştırmada olguların hastalık şiddeti “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation” (APACHE III) ile değerlendirilmiş, bilinç düzeylerinin değerlendirmesinde GKS, modifiye Ramsay sedasyon skalası (MRSS) ve “Reaction Level Scale” (RLS) puanlama sistemleri kullanılmıştır. Yüksek BİS değeri gösteren olguların nörolojik fonksiyonlarının da daha iyi olduğu, ayrıca BİS’in ağır hasta grubunda sedasyonun değerlendirmesinde kullanılabilirliğine ve prognoz için ölçüt olup olamayacağına karar vermek için ileri araştırmalar gerektiği sonucuna varılmıştır. Haug ve ark.¹¹⁶ acil ünitesinde kafa travması nedeniyle takip edilen sedasyon uygulanmamış olgularda BİS ve GKS değerlerini kaydederek olguların sağkalım ve nörolojik sekel oranlarını BİS ve GKS değerlerine göre incelemişlerdir. Travma sonrasında sedatif ilaçlar uygulanmadan elde edilen BİS puanının, travmatik beyin hasarının tahmin edilmesinde ve ayrıca hastaların hastaneden çıkışlarındaki nörolojik sonuçlarının değerlendirilmesinde faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Fabregas ve ark.¹¹⁷ ise şiddetli beyin hasarı olan 25 yoğun bakım olgusunda bilinç durumunu BİS ile takip etmişler, BİS monitörizasyonunun ağır beyin hasarlı olguların bilinç durumlarının düzelmesini öngörmede yararlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Deogaonkar ve ark.¹¹⁸ nöroşirürji yoğun bakım ünitesine kabul edilen kafa travmalı ve bilinci kapalı 30 hasta ile yaptıkları çalışmada BİS monitörizasyonu uyguladıkları hastaların bilinç durumlarını RASS, SAS ve GKS ile altı saat boyunca her saat başı olacak şekilde değerlendirmişlerdir. BİS ile RASS, GKS ve SAS verileri arasında yakın ilişki bulunduğunu, bu ilişkinin olgulara sedasyon uygulandığı durumlarda da devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu açıdan kafa travmalı hastaların sedasyon olsun ya da olmasın bilinç düzeylerinin BİS ile takibinin yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda BİS ile GKS ve RSS, SAS, MAAS arasındaki uyumluluğu araştırdık. Çalışmamızın sonuçlarında, benzer çalışmalarla uyumlu olarak her iki grupta da BİS ve RSS arasında negatif yönlü; BİS ile MAS ve SAS değerleri arasında pozitif yönlü ileri düzeyde anlamlı ilişki gözlemledik. Aynı zamanda yine her iki grupta BİS ile GKS düzeyleri arasında pozitif yönlü ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunduğunu gözlemledik.

Gill ve ark.'nın¹¹⁹ yaptıkları bir çalışmada acil ünitesinde sedasyon uygulanan hastalarda BİS ile RSS arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Gill ve ark.¹²⁰ yaptıkları bir başka klinik çalışmada BİS ve GKS arasında korelasyon bulmuşlar, ancak bilinç durumundaki bozulmayı değerlendirmede GKS'daki ufak değişimlere BİS ölçümlerinde daha geniş sayısal değişimler karşılık gelmiştir. Buna dayanarak BİS'in, bilinç durumundaki bozulmayı kesin olarak değerlendirmede yetersiz kaldığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca hipotermide, serebral iskemide, hatta normal uykuda dahi düşük değerler verebilmektedir¹²⁰. Çalışmamızda bilinç düzeyinin takibinde BİS ve MGKS arasında istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın Gill ve ark.'nın çalışmasından farklı yönü ölçüm yapılan olguların yatış endikasyonlarının benzer olmasıdır. Bu durumun BİS ile MGKS arasında ileri düzeyde ilişki bulunmasına neden olduğu düşüncesindeyiz.

De Deyne¹²¹ ve arkadaşları, derin sedatize edilen, 18 cerrahi yoğun bakım hastasına BİS monitorizasyonu uygulamış ve RSS ile arasındaki korelasyonu değerlendirmiş; RSS 6 olduğunda BİS ortalama değerini 61.7 olarak bulmuştur. BİS değeri < 60 olduğunda aşırı sedasyon riskinin arttığını belirtmiştir. Biz çalışmamızda RSS 5 iken BİS ortalama değerini 45, SAS 1 iken BİS ortalamasını 45, ve MAS 1 iken de BİS ortalamasını 45, ve sedasyon skorları bu değerlerde iken GKS'yi de 6-7 bulduk. Hastaların yoğun bakım ünitesine interne edilmesinin ve sedasyonun başlangıcında BİS değerlerinin düşük olması GKS ile açıklanabilmekte; hastalarda GKS değeri yükseldikçe BİS değerleri de bununla pozitif yönde ileri düzeyde anlamlı olarak yükseltmedir. Sonuçlarımıza göre; BİS değerini 60-70 arasında yoğun bakım hastaları için yeterli sedasyon seviyesi olarak kabul ettik. 45-60 arasında derin sedasyon ve <45 olduğunda aşırı sedasyon olmaktadır. Klinik sedasyon skorları ile derin sedasyon ile aşırı sedasyon arasındaki ayrımı sağlayamazken, BİS ile bu mümkün olmaktadır.

Dirk Frenzel ve ark.¹²² mekanik ventilasyondaki yoğun bakım hastalarının sedasyon derinliğini bilmenin mortalite ve morbidite oranlarını azalttığını belirtmiştir. Derin sedasyonda klinik sedasyon skorlarının yetersiz kaldığını, BİS indeksi ile daha iyi bir değerlendirme yapılabileceğini söylemiş fakat bununla birlikte korelasyonlara bakıldığında BİS değerlerinin çok geniş aralıklarla varyasyonlu çıktığını bildirmiştir⁴⁸. Bizim çalışmamızda ise tek tek sedasyon skalaları ile BİS indeksinin puanlaması değerlendirildiğinde geniş varyasyonlara rastladık; fakat 50 vakayı, 48 saat süreyle ve 2 saat aralıklarla takip ettiğimiz için 1344 adet birim değerimiz oldu ve istatistiksel olarak ortalamalar alındığında korelasyon saptadık (Şekil 19, Şekil 20, Şekil 21, Şekil 22). Bizim çalışmamızda,

hedeflenen klinik sedasyon düzeyine göre BİS değerleri 60-80 arasında seyreden hasta sayısı %62 olmuştur. Geri kalan %48 hasta bu değerlerin altında ya da üstünde kalmıştır. Bu da hedef değerlerin geniş bir aralıkta seyretmemesine ve daha stabil bir sedasyon uygulanmasına olanak sağlamıştır.

Subjektif bir skora ile BİS arasındaki uyumsuzluğun bir nedeni de BİS ölçümünün zamanlamasıdır. Klinik değerlendirmeler için hastalar sözel ya da ağırlı uyarı ile uyarılıp skorlanır. Bu uyarılma sırasında BİS değerleri 50'den 80-90'a kadar kadar yükselebilir³⁶. Ölçülen BİS değerinin uyarıdan önce mi sonra mı olduğu klinik skora ile yapılan korelasyon değerlendirmesini belirgin değiştirir¹²³⁻¹²⁴. Çalışmamızda da, aynı şekilde uyarılarla BİS değerleri yükselmekte idi, bu nedenle uyarı vermeden bazal BİS değerlerini kaydettik. Ardından klinik sedasyon skorlarının değerlendirilmesini yaptık. Böylece hastaların mevcut sedatize hallerini gösteren bazal BİS değerlerini ölçmüş olduk ve korelasyonu bu haliyle değerlendirdik.

BİS indeksinin analjezi düzeyi ile değil hipnoz seviyesi ile korele olduğu bilinmektedir. Ancak yoğun bakım hastalarında trakeal aspirasyon gibi nosiseptif uyarılara BİS'in duyarlı olduğu, trakeal aspirasyonla kan basıncı ve kalp hızının yükselmesi gibi BİS indeksinin de yükseldiği ve bu yükselmenin 15 mcg/kg alfentanil bolusu ile önlenilebileceği gösterilmiştir¹²⁵. Trakeal aspirasyon sonrası bu yükselmenin santral noradrenerjik bir uyarılmanın kortikal bir uyanıklığa sebep olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Trakeal aspirasyon nedeniyle oluşan bu kortikal uyarılma sırasında Ramsey Sedasyon Skorunda bir değişiklik saptanmamıştır. Sedasyon rejimimizde sadece midazolam infüzyonu kullandığımız için, ölçümlerimizi etkileyebileceğinden; değerlerin kaydı esnasında hastaya ağrı verebilecek herhangi bir uyarı olmamasına özen gösterdik. BİS indeksinde uyarı olmadan ölçülen bazal değerleri dikkate aldık.

Değişik sedatif ilaçların (benzodiazepin veya opioid) BİS üzerine etkisi farklı olabilmektedir. İntravenöz ajanların bolus uygulanması, beta bloker, alfa 2 agonist ilaçlar ile kas gevşetici ajanların uygulanması BİS değerlerinde düşüşe neden olmaktadır. Anestezide hipnotik ilaçlar kullanıldığında BİS; cerrahi insizyonla yüksek korelasyon gösterirken, opioidler eklendiğinde bu ilişkinin bozulabildiği anlaşılmıştır¹²⁵. Benzer şekilde propofol anestezisine alfentanil eklenmesi bazal BİS değerlerine etki göstermezken, ağırlı uyarılarla olan BİS yükselişini baskılayabilmektedir¹¹⁵. BİS değerleri ve dolayısıyla BİS ile klinik sedasyon skalaları arasındaki korelasyonun farklı ilaçlarla değişik şekilde etkilenebileceğini

düşünerek sedasyonun tek bir ajanla (midazolam) olmasını sağladık ve analjezik ihtiyacını da non-steroid anti-inflamatuarlarla giderdik.

BİS indeks değeri EMG aktivitesinden de etkilenebilmektedir¹²⁶. Kas gevşetici verilmesi BİS indeksini ve EMG aktivitesini belirgin olarak düşürmektedir. BİS indeks değerinin EMG'den etkilenişi yanlışlıkla yetersiz sedasyon değerlendirilmesi yapıp, klinisyenlerin aşırı sedasyon uygulamalarına neden olabilir. Çalışmamızda hastalarımıza belli bir standartı sağlamak için kürarizasyon yapmadık, kürar infüzyonu yapılması gereken hastaları çalışma dışı bıraktık.

BİS indeksinin EMG aktivitesinden etkilenen BİS XP versiyonu 46 postoperatif yoğun bakım hastasında klasik BİS ile karşılaştırılmış, iki versiyonda benzer performans göstermiş, yeni versiyon BİS XP bir üstünlük sağlamamıştır¹²⁷. Kas gevşetici ajan yoğun bakım hastalarında BİS ile sedasyonun izlenmesinin uyanıklığı %18'den %4'e düşürdüğü bildirilmiştir¹²⁸. Kas gevşetici ajan yoğun bakım hastalarında BİS monitorizasyonunun yeri zaman içinde kesinleşecek gibi görünmektedir. Sonuçta; EMG aktivitesi düşük olan hastalarda, derin sedasyon uygulandığında BİS faydalı olabilir.

Berkenbosch JW¹²⁹ ve ark. derin sedasyon ihtiyacı olan ve nöromusküler alan hastalar için, objektif yöntemlerden BİS'i avantajlı bulmuştur. Bununla birlikte yoğun bakımda nöromusküler blokaj alan sedasyonlu hastalarda belirlenen ideal bir BİS seviyesi yoktur. Bu çalışmaya göre; SAS 1-2 değerine karşılık gelen ortalama BİS skoru 61-73 (ortalama 66) arasında bulunmuştur. SAS ve BİS arasında korelasyon vardır denilmektedir. Ve BİS monitörü; yanlışsız, üretken, pratik, non-invaziv, pahalı olmayan, düşük riskli, açıkları kapatan ideal bir monitör olarak tanımlanmaktadır. BİS'in kayıtlı örneğinin oluşu ve SAS'ın farklı araştırmacılar tarafından değerlendirilişi korelasyon şansını azaltmaktadır. Bu çalışmaya göre; BİS hipnotik ilaçların etkinliğini, ameliyathanede ve subjektif skalalarla korele olarak yoğun bakımda iyi bir şekilde ölçmektedir. Yalnız ya da diğer teknik argumanlarla gelecekteki çalışmalarda yoğun bakımda sedasyon ve nöromusküler blokaj seviyesini ölçmek için komplike hastalarda iyi bir yöntemdir denilmektedir¹²⁹.

M. L. Riess¹³⁰ ve arkadaşları ise cerrahi hastalarında BİS'in güvenilirliğine bakmıştır. Kas aktivitesinin ve vücut sıcaklığının BİS değerlerini değiştirebileceği söylenmiştir. Kas aktivitesi BİS değerini yükseltebilmektedir. Yoğun bakım hastalarında düşük kas aktivitesi, ideal vücut sıcaklığı ve titrememe ideal olandır ve korelasyonu artırırlar. Hastalarda hipotansiyon, bradikardi, anoksi, hipoglisemi beyin aktivitesinde azalmaya neden

olurken BİS değerlerinde de dūşmeye neden olabilmektedir. Bu özellikle derin sedasyon altındaki hastalarda önemli hale gelmektedir. BİS ile EMG arasındaki paralellik en sık derin sedatize edilmiş hastalarda görülmekte olup, bu da BİS'in EMG değişikliklerinden etkilendiğini göstermektedir. Major cerrahiden sonra yoğun bakım ünitesine getirilen hastalardan çoğunda vücut sıcaklığı düşük ve titremede olduğu için EMG aktivasyonu artmıştır.

Kafa travması, nörolojik hastalıklar gibi serebrovasküler olaylara bağlı anormal beyin yapısı ve fonksiyonları olan hastalarda BİS ölçüm değerleri yanlış sonuç verebileceğinden bu hasta gruplarını çalışma dışı bıraktık.

BİS ölçümünde EMG parametreleri; ölçümün bir parçasıdır. Bu yüzden EMG aktivitesi, EMG'nin dalga sıklığı BİS ölçümünü deęiőtirebilir. Sonuçta klinik olarak derin sedasyon sağlanmış olmasına rağmen kas aktivitesine bağlı yüksek çıkan BİS değerleri, sedasyonun ölçütünü deęiőtirebilir ve morbidite ve mortalite riskini artırabilir. Bu yüzden BİS ölçümlerinde EMG artefaklarını önlemek gerekir.

Yoğun bakımda BİS sinyallerinin kalitesi terleyen, ödemli, hareket eden bir hastada, ya da hastanın çevresindeki elektrikli yataklar, infüzyon pompaları, ventilatör, aspiratör cihazları, pacemakerlar, defibrilatörler, ısıtıcılara bağlı elektriksels etkileşim nedeniyle deęişebilir¹²³. BİS sinyalleri ile karışan dıő aletlerin neden olduğu artefakları bulabilmek için bu aletlerin kullanımına, mümkün olabilirse, belirli bir süre ara vermek bu farklı sinyalleri ortaya çıkarmada faydalı olabilir. Pacemakerlardan gelen sinyaller yüksek amplitüdü ve düzenlidir; ve BİS sistemi tarafından doğrudan artefakt olarak algılanarak EEG sinyalleri olarak kaydedilmez. Biz de BİS için artefakt oluşturabilecek metal stabilizatörü olan servikal travmalı hastaları çalışmaya almadık. Terleme nedeniyle birden fazla elektrot kullanmak zorunda kaldığımız durumlar oldu.

Sedasyon titrasyonunda; BİS protokolünün kullanılması ile ilgili yapılan az sayıda çalışmadan birinde; daha az sedatif ilaç kullanımı, azalmış ilaç masrafı ve olumsuz yoğun bakım deneyimlerinin hastaların dört kez daha az hatırlamalarını saęlamıştır³⁶. Yoğun bakımda BİS kullanımı ile bizim çalışmamızda hastaların ortalama midazolam ihtiyacı 3-3.5 mg/sa infüzyon olmuştur.

10-SONUÇ:

Çalışmamıza; yoğun bakım ünitesinde interne edilen ve mekanik ventilatör destek ihtiyacı olan 50 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrılarak Grup I'e midazolam infüzyonu; Grup II'ye magnezyum + midazolam infüzyonu yapılarak 48 saat süreyle sedasyon sağlanmıştır. Olguların ortalama yaşları Grup I'de 48,76±21,42; Grup II'de 53,20±21,65 olup, olguların 29'u erkek, 21'i kadındır. Olguların ortalama boyları Grup I'de 170,12±7,65; Grup II'de 167,60±21,03; ortalama kiloları Grup I 78,80±9,73; Grup II'de 79,76±21,59 olarak bulunmuştur. APACHE II skorları Grup I'de 13,32±3,83; Grup II'de 12,76±3,75; SOFA skorları Grup I'de 4,52±0,96; Grup II'de 4,28±1,27 bulunmuştur.

Dahili hastalar %82'sini, cerrahi hastalar da %18'ini oluşturmaktadırlar. Hastalara konforlu bir mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süreci sağlanması hedeflenerek; aynı zamanda derin sedasyon yerine sadece mekanik ventilasyona uyum gerektirecek düzeyde, gereğinde uyandırılabilir bir hasta için, hastalara midazolam ve midazolama + magnezyum infüzyonu verilerek RSS (Ramsey Sedasyon Skoru), SAS (Sedasyon Ajitasyon Skoru), MAAS (Motor Aktivasyon Skoru) olan üç adet klinik sedasyon skalası ve MGKS (modifiye glaskow koma skalası) ile BİS indeks değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi; midazolam ve midazolama eklenmiş magnezyumun etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu şekilde hastaların; RSS'leri 2-3, SAS'leri 3-4, MAS'leri 2-3, GKS 8-12 arasında ortalama olarak seyretmiştir. BİS ise ortalama olarak 68-85 değerleri arasında değişmiştir. RSS, SAS, MAS, GKS klinik sedasyon skorları ile BİS ölçümleri arasında, dahili ve cerrahi hastaların her ikisinde ve her iki grupta da ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$). (Şekil 13, Şekil 14, Şekil 15). BİS değeri 60-70 arasında yoğun bakım için yeterli sedasyon seviyesini göstermektedir.

Bu bulgulara göre, klinikte hedeflenen sedasyon düzeyleri ile uyumlu BIS değerlerinin korelasyon gösterdiği ölçüm sayısı tüm ölçümlerin neredeyse tamamı kadardır. Tüm bu sonuçlar ışığında BİS, yoğun bakımlarda özellikle nöromusküler blok ya da derin sedasyon düzeyleri gereken durumlarda uygulayıcıdan bağımsız, gözleme dayanan bir yöntem olması nedeniyle avantaj ve hatta sedasyon düzeyi takibinde tek seçenek gibi görülebilir.

Grup I'in 2. Saatten 48. Saate kadar olan tüm ölçümlerindeki KTA ortalamaları, Grup II'den anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$; $p<0.01$).

Grup I'de T-parçasına geçiş zamanı 26,80±10,98 saat; Grup II'de 15,61±10,58; ekstübasyon zamanı Grup I'de ortalama 30,80±12,14 saat; Grup II'de 18,95±10,86 saat bulunmuştur. 48 saatlik insülin ihtiyacı Grup I'de ortalama 45,00±27,25; Grup II'de

21,72±12,32 bulunmuştur. Ek analjezi ihtiyacı Grup I'de ortalama 79,23±42,51; Grup II'de 65,00±31,16 olarak bulunmuştur. Grup I'de tüketilen toplam midazolam 146,88±49,32; Grup II'de 103,44±18,97 olarak bulunmuştur. Magnezyumun eklendiği Grup II'de weaning sürecinde T-parçasına geçiş ve ekstübasyon zamanının Grup I'den daha erken olması; Grup II'de tüketilen toplam midazolam miktarının Grup I'den belirgin olarak daha az olması magnezyumun yoğun bakım ünitelerinde sedasyon uygulamalarında rahatlıkla kullanılabilmesini, daha stabil bir hemodinami sağladığını göstermektedir.

Yoğun bakımda sedasyon uygulamalarında magnezyumun farklı dozlarının kullanıldığı daha geniş serili çalışmaların yapılması, magnezyumun yararları ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilirliği konusunda daha ayrıntılı fikirler verecektir.

Standartlar geliştirilip, gelecekte BİS ile ilgili çalışmaların yapılarak yorumlanması ve karşılaştırılması en doğru yaklaşım olacaktır.

11-ÖZET:

Sedasyon uygulamasında, hasta ile iletişimi koruyacak düzeyde sedasyon sağlanması asıl amaç olmalıdır. Böylece hastanın değerlendirilmesi kolaylaşacak ve özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda "weaning" uygulaması hızlandırılabilir. Ancak, bu düzeyde sedasyonun sağlanması tüm hastalarda mümkün olmayabilir. Örneğin, kafa içi basıncı artmış, düşük akciğer kompliyansı veya şiddetli intrapulmoner şanti olan hastalarda daha derin sedasyon sağlamak amacıyla kas gevşetici ilaçların bile kullanılması gerekebilir. Bu nedenle, değişik hasta grupları için değişik sedasyon protokolleri uygulanmalıdır.

Sedasyonun uygun düzeyde olmasının, hasta konforu sağlanması ve hastanın yoğun bakımda kalışını uzatması yönünden önem taşıdığı görülmektedir. Bu iki uç arasında uygun bir denge sağlamak için sedasyon skalaları mutlaka kullanılmalıdır. Özellikle mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda kullanımı daha avantajlı olmaktadır. Sedasyon, koma ve bilinç düzeyinin belirlenmesinde kullanılan puanlama sistemlerinin büyük kısmı yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağlı hastalar için oluşturulmuştur. Bu amaçla RSS, SAS, MAAS ve GKS sıklıkla kullanılan klinik değerlendirme yöntemleridir.

Çalışmamızın amacı; midazolam ile midazolam + magnezyum infüzyonlarının yoğun bakımda sedasyon uygulanmasında etkinliklerinin karşılaştırılması; objektif yöntemlerden

olan BİS monitörizasyonunu subjektif klinik sedasyon skalalarıyla karşılaştırarak aralarındaki korelasyonu değerlendirmek ve BİS indeksinin yoğun bakımda sedasyon alan hastalar için kullanımının uygun olup olmayacağını incelemektir.

Çalışmaya 18-82 yaş arasında; solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilasyon destek ihtiyacı olan erkek ve kadın hastalar alınmıştır. Bilinç durumunu ve sedasyon ihtiyacını etkileyebilecek nörolojik ve metabolik patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar iki gruba ayrılarak Grup I midazolam, Grup II midazolam + magnezyum infüzyonu ile sedatize edilerek 48 saat boyunca takip edildiler. Çalışmada; Ramsey Sedasyon Skorunu (RSS) 2-4, Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS) 3-4, Motor Aktivite Skalası (MAAS) 1-3 arasında tutarak, konforlu bir mekanik ventilasyon desteği sağlamak hedeflendi. Hastaların BİS değerleri 'BIS Monitor Aspect A 2000 TM, USA' ile izlendi. Hastanın BİS değerleri kaydedildikten sonra, GKS, RSS, SAS ve MAAS Skalalarına bakıldı.

Bu şekilde hastaların ortalama olarak RSS'ları 2 -3, SAS'ları 3-4, MAAS'ları 2-3 arasında seyrederken BİS ise 70-82 değerleri arasında değişti. GKS, RSS, SAS, MAAS klinik sedasyon skorları ile BİS ölçümleri arasında istenen sedasyon seviyelerinde, dahili ve cerrahi hastaların her ikisinde ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($p<0.01$). BİS ile yoğun bakımda aşırı, yeterli ve yetersiz sedasyon ayrımının yapılabileceği görüldü.

Grup I'de T-parçasına geçiş ve extübasyon zamanı Grup II'den ileri düzeyde anlamlı uzun; kullanılan toplam midazolam miktarı ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($P>0.01$). Grup I'in 2. Saatten 48. Saate kadar olan tüm ölçümlerindeki KTA ortalamaları ($p<0.05$; $p<0.01$), 48 saatlik insülin ihtiyacı Grup II'den anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Yoğun bakımlarda sedasyon uygulanmasında sıklıkla kullanılan midazolama magnezyumun eklenmesi daha konforlu sedasyon sağlamakla birlikte weaning sürecini hızlandırmış, hastaların ek uyarılar sırasındaki strez yanıtı önleyerek daha stabil bir hemodinami sağlamış, hastaların toplam insülin ihtiyacının azalmasını sağlamıştır.

Bu bulgularla birlikte yoğun bakım ünitelerine magnezyumun kullanımının artırılması, bununla birlikte magnezyumun analjezik etkinliğinin ve diğer etkilerinin ortaya konmasında daha kesin sonuçlar elde edilebilmesi için farklı dozlarda magnezyumun kullanıldığı daha geniş serili çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Benzer çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; BİS'in aralıksız ölçüm yapabilmesi, bilinç düzeyindeki ani değişimlerin yakın takibinde kullanılabilmesi ve

uygulayıcıdan bağımsız sayısal sonuçlar elde edilebilmesi nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde klinik değerlendirme yöntemleriyle birlikte kullanımı en doğru yaklaşım olacaktır.

12-KAYNAKLAR

1. Ostermann ME, Keenan AP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in intensive care unit. JAMA 2000; 283:1451-9.
2. Muellejans B, Lopez A, Cross MH, et al. Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, doubleblind controlled trial. Crit. Care 2004; 8:R1-R11.
3. Schelling G, Richter M, Roozendaal B, et al. Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health related quality of life outcomes after cardiac surgery. Crit. Care Med 2003; 31:1071-9.
4. Devlin JW, Fraser GL, Kanji S, Riker RR. Sedation assessment in critically ill adults. Ann Pharmacother 2001; 35:1624-32.
5. Louvelle JM. Sedation in the intensive care unit: an overview. Can J Hosp Pharm 1995; 48 (6): 344-7.
6. Esener Z. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 1997; 704-6.

7. Çakar N. Yoğun Bakımda Sedasyon. (ed) Kutlay O, TARK 97 Özet Kitabı, Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi 1997; 45-51.
8. Lee TS. Intensive care anesthesia & analgesia. In: Bongard FS, Sue DY, (eds) Critical Care Diagnosis & Treatment, Norwalk, Appleton & Lange 1994; 214-34.
9. Levine R.L.: Pharmacology of intravenous sedatives and opioids in critically ill patients. In Critical Care Clinics 1994; 10: 709-730.
10. Yıldız H, Tokmak Y. Magnezyum'un Anestezide Kullanımı. MJAU 2006; 38: 29-32.
11. Thontorn C, Barowcliffe MP, Konieczko KM. The auditory evoked response as an indicator of awareness. Br J Anaesth 1989; 63: 113-5.
12. Thontorn C, Konieczko KM, Knight AB. The effect of propofol on the auditory evoked response as an indicator of awareness. Br J Anaesth 1989; 63: 411-7
13. Johansen JW. Development and clinical application of electroencephalographic bispektrum monitoring. Anesth 2000; 1337-42.
14. Bergbom-Engberg I, Haljamäe H. Assessment of patients' experience of discomforts during respirator therapy. Crit Care Med 1989; 7: 1068-72.
15. Bennett HL, Davis HS, Giannini JA: Non-verbal response to intraoperative conversation. Br J Anaesth 1985; 57: 174-179.
16. Durbin CG, Jr, MD. Sedation in the critically ill patient. New Horizons 1994; 2: 64-74.
17. Sanders KM, Cassem EH. Psychiatric complications in the critically ill cardiac patients. Tex Heart Inst J 1993; 20: 180-7.
18. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. Crit Care Clin. 1999; 15: 17-33.
19. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA et al. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. Am J Hosp Pharm. 1994; 51: 1539-54.
20. Mangano DT, Silician D, Hollenberg M et al. Postoperative myocardial ischemia; therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. Anesthesiology. 1992; 76: 342-53.
21. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM et al. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Crit Care Med. 1995; 23: 1954-61.
22. Crippen DW: The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. Crit Care Clin 1990; 6: 369-392.
23. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA et al. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equi-sedative concentrations. Anesthesiology. 1997; 87: 749-64.

24. Wagner BK, O'Hara DA, Hammond JS. Drugs for amnesia in the ICU. *Am J Crit Care*, 1997; 6:192-201
25. Wagner BK, Zavotsky KE, Sweeney JB et al. Patient recall of therapeutic paralysis in a surgical critical care unit. *Pharmacotherapy*. 1998; 18:358-63.
26. Roth-Isigkeit A, brechmann J, Dibbelt L et al (1998) Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest* 21:12-19.
27. Micek St, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH (2005) Delirium as detected by the CAM – ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 33: 1260-1265.
28. Granberg AI, Malmors CW, Bergbom IL, Lunberg DB (2002) Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment 46(6): 726-731.
29. Akçabay M. Yoğun bakım ünitesinde sedasyon ağrı kontrolü ve paralizik ilaç kontrolü. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002; 2:151-61.
30. Park G, Sladen RN: Sedation and analgesia in critically ill. 1 st ED. Blackwell Science Oxford. New Horizons 1995: 3-60.
31. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, De Gaudio A.R. Bispektral index compared to Ramsey score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anestesiol* 2006;72: 329-36.
32. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the result of European survey. *Br J Anaesth* 2001;87:186-192.
33. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical Practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care med* 2002;30(1): 119-141.
34. Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L, et al. A multicenter evaluation of remifentanyl for early postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1996; 83:1292-7.
35. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (G187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79:881-92.
36. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the sedation-agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patient after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27:853-858.
37. Fraser GL, Prato S, Berthiaume D et al. Evaluation of agitation in ICU patients: incidence, severity, and treatment in the young versus the elderly. *Pharmacotherapy*. 2000; 20:75-82.
38. Conti J, Smith D. Haemodynamic responses to extubation after cardiac surgery with and without continued sedation. *Br J Anaesth*. 1998; 80:834-6.
39. Devlin JW, Holbrook AM, Fuller HD. The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *Ann Pharmacother*. 1997; 31:689-695.

40. Brook AD, Ahrens TS, Schaif R et al. Effect of a nursing implemented sedation protocol on a duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27: 2609-2615 56
41. Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 120-127.
42. Jacobi J, Fraser GL, Coursin D B et al. Clinical Practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30(1):119-141.
43. Armstrong RF, Bullen C, Cohen SL, Singer M, Webb AR. Critical care algorithm: sedation, analgesia and paralysis. *Clin Intensive Care* 1992; 3:284-7.
44. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746-52.
45. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolic IG. (1987). Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and surgery in man. *Br. J Anaesth* 59: 1346-1355
46. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000;4: 217-225.
47. Bion JF, Ledingham IMcA (1987) Sedation in intensive care postal survey. *Intensive Care Med* 13: 215-216.
48. Shelly MP, Mendel L, Park GR (1987) Failure of critically ill patients to metabolise midazolam *Anaesthesia* 42. 619-626.
49. Edmons HL, Paloheimo M (1985). Computerised monitoring of the EMG and EEG during anaesthesia: an evaluation of the anaesthesia and brain function monitor. *Intensive Clin Comput* 1:201-210.
50. Jonghe B, Cook D, Griffith L et al. Adaptation to the intensive care environment (ATICE): Development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 2003; 31: 2344-2354.
51. Hansen-Flaschen J. Beyond the Ramsey scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the ICU. *Crit. Care Med* 1994;22: 732- 733.
52. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M et al. Motor activity assessment scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27: 1271-1275.
53. Fabregas N, Gambus PL, Valero R. Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury?. *Anesthesiology*. 2004 Jul;101(1):43-51.
54. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentico D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.

55. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32: 1272-1276.
56. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 1457-1461.
57. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, et al: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66:729-736.
58. Kumar A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20: 483-488.
59. Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA: effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm* 1993; 12: 483-487.
60. Ghoneim MM, Mewaldt SP: Benzodiazepines and human memory: A review. *Anesthesiology* 1990; 72: 926-938.
61. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Holcomb H, et al. Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects, *Psychopharmacology* 1987; 91: 30-33.
62. Nordt, S.P. and R.F. Clark, Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*, 1997; 15:3, 357-65.
63. Fragen, R.J., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther*, 1997; 19:3, 405-19; discussion 367-8.
64. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, et al: Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 537-544.
65. Hartving S, Roth B, Theisohn M: Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 784-788.
66. JG, R. and G. PSA, *Clinical Anaesthesia. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics*, ed. M. RD. 1994, USA. 247-89.
67. Galletly, D.C. and P.D. Larsen, Coupling of spontaneous ventilation to heart beat during benzodiazepine sedation. *Br J Anaesth*, 1997; 78:1, 100-1.
68. Eleonora L. Swart, K.P.Z., Joost de Joost, Meindert Danhof, Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003; 57:2, 135-145.
69. James MF, Beer RE, Esser JD: Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth Analg* 1989; 68: 772-776.

70. James MF: Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anaesth* 1989; 62: 616-623.
71. Kizilirmak S, Karakas SE, Akca O ve ark.: Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering. *Ann NY Acad Sci* 1997; 813: 799-806.
72. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-320.
73. Kara H, Fiahin N, Uluhan V ve ark.: Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 52-56.
74. Tekin İ, Alıncak H, Ok G, Erbüyün K. Peroperatif Analjezi Amaçlı Magnezyum Uygulamasında Plazma Magnezyum Düzeyi Değişiklikleri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2001; 29: 519-523
75. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003; 50:732-746.
76. Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 723-729.
77. James MF. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74:129-136.
78. Seller RH, Cangiano J, Kim KE, Mendelssohn S, Brest AB. Toxicity and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1970;79:57-68.
79. Specter MJ, Schweizer E, Goldman RH. Studies on magnesium's mechanism of action in digitalis-induced arrhythmias. *Circulation* 1975; 52: 1001-1005
80. Zaloga G, Eisenach JC. Magnesium, anesthesia and hemodynamic control. *Anesthesiology* 1991;74: 1-2.
81. Dlhumeau A, Granry JC, Monrigal JP, et al: Indications for the use of magnesium in anesthesia and intensive care. *Ann fr Anesth-Reanim* 14:406-416, 1995.
82. Suarez A, Pulido N, Casla A, et al. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia* 1995; 38:1262–1270.
83. Kandeel FR, Balon E, Scott S, Nadler JL. Magnesium deficiency and glucose metabolism in rat adipocytes. 1996; 45:838–843.
84. Scott D. Kelley, M.D. Monitoring level of consciousness during anaesthesia and sedation. A clinician's guide to the bispectral index.
85. Sigl JC, Chamoun NC. An introduction to bispectral analysis for the EEG. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.
86. Todd MM. EEG Processing and the Bispectral Index. *Anesthesiology* 1998; 980-1002.

87. Abke J, Nahm W, Stockmanns Get al. Detection of inadequate anesthesia by EEG power and bispectral analysis. *Anesthesiology* 1996; 85: (suppl 3A): A477.
88. Veselis RA, Reinsel R, Wranski M. Analytical Methods to differentiate similar EEG spectra: Neural network and discriminant analysis. *J Clin Monit* 1995; 83 (suppl 3A): A 503.
89. Trope RM, Silver PC, Sagy M. (2005). Concomitant assessment of depth of sedation by changes in BIS and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest* 128: 303-307.
90. O'Connor M.F, M.D., Suanne, M. Daves M.D., Tung A, M.D., Richard I. Cook, M.D. BIS Monitoring to Prevent Awareness during General Anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94:520-2
91. Zeus T. Der Bispektral-Index™ in der Intensivmedizin. www.uniklinikduesseldorf.de/img/ejbfile/BIS.ppt?id=1608
92. Alkire MT. Quantative EEG correlations with brain glucose metabolic rate doring anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 323-33.
93. Iseri LT, French JH: Magnesium: nature's physiologic calcium bloker. *Am Heart J* 1984; 108:188-93.
94. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K: Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:340-7.
95. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N: Magnesium sulfate reduced intra and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87:206-10.
96. Tekin İ, Erbüyün K, Oruç S, Toprak V, Alıncak H: Mg sülfatın postoperatif analjeziye etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2000; 28:389-92.
97. Bayar MK, Önal A, İlhan N: Postoperatif analjezide Mg sülfatın yeri. *Anestezi Dergisi* 1998; 6:131-4.
98. [Ozcan PE](#), [Tugrul S](#), [Senturk NM](#), [Uludag E](#), [Cakar N](#), [Telci L](#), [Esen F](#): Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Dec;21(6):827-31. Epub 2007 Feb 7.
99. Wilder-Smith CH, Knopfli R, Wilder-Smith OH: Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1023-7.
100. Ishizaki K, Sasaki M, Karasawa S: The effect of intrathecal magnesium sulphate on nociception in rat acute pain models. *Showamachi* 1999; 54:241-5.
101. Zarauza r, Saez Fernandez AN, Iribarren MJ, et al: A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine, and madnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 91:938-943,2000.
102. Bhatia A, Kashyap L, Pawar DK, et al: Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy. *J Clin Anesth* 16:262-265, 2004.

103. Thompson SW, Moscicki JC, Difazio CA. The anesthetic contribution of magnesium sulphate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth Analg* 1988; 20:1273-1275
104. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth.* 2002; 89:594-8.
105. Altan A, Turgut N, Yildiz F, Turkmen A, Ustun H. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 438-41.
106. Choi JC, Yoon KB, Um DJ, Kim C, Kim JS, Lee SG. Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N₂O anesthesia: part I: comparing propofol requirements according to hemodynamic responses: part II: comparing bispectral index in control and magnesium groups. *Anesthesiology* 2002 ; 97:1137-41.
107. Durmus M, But AK, Erdem TB, Ozpolat Z, Ersoy MO. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 54-59.
108. Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1998; 87: 808-811.
109. O'Sullivan G, Park G. The assessment of sedation. *J Clin Int Care* 1990; 1: 116-121.
110. Sakarya M, Aşkar F, Derbent A ve ark. Miyokard revaskülarizasyonu sonrası propofol ve midazolam ile sedasyon. *Türk Anest Rean Cem Mec* 1999; 27: 171-176.
111. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Int Care Med* 1997; 23: 1258-1263.
112. Roekaerts PMHJ, Huygen FJPM, de Lange S. Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 142-147.
113. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998; 26: 947-56.
114. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. (1999). Assessing sedation during ICU mechanical ventilation with the BIS and the Sedation Agitation Scale. *Crit. Care Med.* 27(8): 1499-504.
115. Gilbert TT, Wagner MR, Halukurike V, Paz HL, Garland A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1996-2000.
116. Haug E, Miner J, Dannehy M, Seigel T, Biros M. Bispectral electroencephalographic analysis of head-injured patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 349-352.

117. Fabregas N, Gambus PL, Valero R, Carrero EJ, Salvador L, Zavala E, Ferrer E. Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? *Anesthesiology* 2004; 101: 43-51.
118. Deogaonkar A, Gupta R, Degeorgia M, Sabharwal V, Gopakumaran B, Schubert A, Provencia JJ. Bispectral index monitoring correlates with sedation scale in brain-injured patients. *Crit Care Med* 2004;32: 2403-2406.
119. Gill M, Green SM, Krauss B. A study of the bispectral index monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department. *An Emerg Med* 2003; 41: 234-241.
120. Gill M, Green SM, Krauss B. Can the bispectral index monitor quantify altered level of consciousness in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 174-179.
121. De Dyne C, Struys M, Decruyenaere J, et al. (1998) Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess the depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 24; 1294-1298.
122. Frenzel D, Greim CA, Sommer C et al. (2002). Is the Bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients?. *Intensive Care Med.* 28: 178-183.
123. Bard JW (2001) The BIS Monitor: a review and technology assessment. *AANA J* 69:477-483.
124. Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, et al. (2002). BIS variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of alfentanil bolus. *Intensive Care Med* 28: 211-213.
125. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. (1997). A multicenter study of bispectral EEG analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 84: 891-899,60.
126. Vivien B, Di Maria S, Outtara A, et al. (2003). Over-stimulation of BIS in sedated ICU patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 99:9-17.
127. Toner PH, Wei C, Bein B et al. (2005). Comparison of two BIS algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 33. 580-584.
128. Kaplan L, Bailey H. (2000). BIS monitoring of ICU patients on continuous infusions of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilization and cost. *Crit Care* 4: S110.
129. Berkenbosch JW, Christopher R., Fichter M., et al. (2002). The correlation of the BIS with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth and Analg* 94: 506-11.
130. Reiss ML, Graefe UA, Goeters C., et al. (2002). *EEuropean Journal of Anaesth.* 19: 18-22.