

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA GÜNLÜK SEDASYON-WEANING
UYGULAMASININ MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

**THE EFFECT OF DAILY SEDATION -WEANING APPLICATION ON MORBIDITY
AND MORTALITY IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS**

Uzmanlık Tezi

Dr. Selçuk KAYIR

TRABZON - 2013

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA GÜNLÜK SEDASYON-WEANING
UYGULAMASININ MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

**THE EFFECT OF DAILY SEDATION -WEANING APPLICATION ON MORBIDITY
AND MORTALITY IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS**

Uzmanlık Tezi

Dr. Selçuk KAYIR

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Hülya ULUSOY

TRABZON – 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve her aşamasında yardımları ve desteğinden dolayı tez danışmanım Doç.Dr.Hülya ULUSOY'a; Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen KTÜ Tıp Fakültesi Anestezyoloji ve Reanimasyon AD'nin çok değerli hocalarına; birlikte çalıştığımız süre boyunca dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane-yoğun bakım hemşire ve personellerine; her zaman tüm fedakarlığı ile destekleyen aileme; hep yanımda olan ve hayatıma renk kattığı için değerli eşime

Teşekkür ederim.

Dr.Selçuk KAYIR

Trabzon 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III-IV
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII-VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Yoğun Bakımda Sedasyonun Genel Özellikleri	3
2.2 Sedasyonun Endikasyonları	4
2.3 Sedasyonun Değerlendirilmesi	4
2.3.1 Ramsay Sedasyon Skalası (RSS)	4
2.3.2 Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS)	5
2.3.3 Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MAAS)	6
2.4 Yoğun Bakımda Sedasyon Teknikleri	6
2.4.1 Farmakolojik Olmayan Yöntemler	6
2.4.2 Farmakolojik Yöntemler	7
2.5 Yoğun Bakımda Kullanılan Sedatif ve Analjezik ilaçlar	7
2.5.1 Benzodiazepinler	8
2.5.1.1 Midazolam	9
2.5.2 Propofol	11
2.5.3 Deksmetomidin	13
2.5.4 Opioidler	15
2.5.4.1 Fentanil	16
2.5.4.2 Remifentanil	17
2.5.4.3 Morfin	18
2.6 Weaning	20
2.6.1 Weaning Modları	23
2.6.1.1 T-parçası	23
2.6.1.2 PSV	23
2.6.1.3 CPAP	24

2.6.2 Weaning Başarısızlığı Nedenleri	24
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	44
7. ÖZET	45
8. SUMMARY	47
9. KAYNAKLAR	48



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sedasyon Endikasyonları.....	4
Tablo 2. Ramsay Sedasyon Skalası (RSS).....	5
Tablo 3. Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS).....	5
Tablo 4. Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MAAS).....	6
Tablo 5. Farmakolojik ajanlar.....	8
Tablo 6. Sık Kullanılan Narkotik Ajanlar ve Özellikleri.....	20
Tablo 7. Demografik Özelliklere Göre Dağılım.....	31
Tablo 8. Mekanik Ventilasyon, Yoğun Bakım ve Hastane Kalış Süreleri.....	31
Tablo 9. Weaning Başarısı, Reentübasyon, VİP, Mortalite karşılaştırılması.....	33
Tablo 10.APACHE II ve SOFA skoru karşılaştırılması.....	34
Tablo 11.Hastalarda toplam ilaç tüketimi	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Midazolam Kimyasal Yapısı	10
Şekil 2. Propofol Kimyasal Yapısı	12
Şekil 3. Deksmetomidin Kimyasal Yapısı	14
Şekil 4. Spontan Solunum Deneme Şeması	28
Şekil 5. Hasta Randomizasyon Şeması	30
Şekil 6. Mekanik Ventilasyon, Yoğun Bakım ve Hastane kalış süreleri	32
Şekil 7. İlk weaning deneme süresi karşılaştırması.....	32
Şekil 8. Gruplar arası Reentübasyon, VIP, Mortalite, Weaning Başarı karşılaştırılmaları	33
Şekil 9. Gruplar arası ve Grup içi APACHE II skoru karşılaştırılması	35
Şekil 10. Gruplar arası ve Grup içi SOFA skoru karşılaştırılması	35
Şekil 11. Gruplar arasında toplam tüketilen Fentanil dozu karşılaştırması	36

KISALTMALAR DİZİNİ

YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
MV	: Mekanik ventilasyon
RSS	: Ramsey sedasyon skalası
SAS	: Riker sedasyon-ajitasyon skalası
MAAS	: Motor aktivite değerlendirme skalası
GABA	: Gama aminobutirik asit
ng/ml	: Nanogram/mililitre
mg/kg	: Miligram/kilogram
im	: İntramuskuler
iv	: İntravenöz
µg/kg	: Mikrogram/kilogram
ADH	: Anti diüretik horman
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MAO	: Monoamin oksidaz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
M3G	: Morfin-3-glukuronid
M6G	: Morfin-6-glukuronid
PEEP	: Pozitif end-ekspiratuar basınç
PSV	: Basınç destekli mekanik ventilasyon
PaO2	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO2	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
FiO2	: İnspire edilen oksijen fraksiyonu
SpO2	: Oksijen saturasyonu
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
SSD	: Spontan solunum denemeleri

- APACHE** : Akut fizyoloji ve kronik sağlık deđerlendirmesi
- SOFA** : Sepsise bağlı organ yetmezliği skoru
- VİP** : Ventilatör ilişkili pnömöni
- SPSS** : Statistical package for social scienses
- ort±SD** : ortalama ± standart sapma



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) Mekanik Ventilatore (MV) bağlı hastaların tedavi uyumunu arttırmak, anksiyete ve ağrıyı azaltmak için sedatif ve analjezikler kullanılır (1). Hedef sedasyonun takibi gereklidir. Yetersiz veya aşırı sedasyon hasta üzerinde zararlı etkiler oluşturabilir. Yetersiz sedasyon hastalarda hipertansiyon, taşikardi, rahatsızlık, hipoksi, hiperkapni ve ventilatörle boğuşma gibi belirtiler ile kendini gösterir. Aşırı sedasyon ise hipotansiyon, bradikardi, koma, solunum depresyonu, ileus, renal yetmezlik, venöz staz ve immünsüpresyon gibi istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir (2,3). Sedasyon süresinin uzamasının ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişimi için de risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Hastaların iyileşme sürecindeki gecikmeler mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesi ve hastane yatış süresini uzatarak hastane maliyetini arttırmaktadır (4,5).

Sedatif veya analjezik ilaç uygulamasında ideal olan uygulama düşük dozda başlanarak ihtiyaca göre doz artırımına gitmektir. Aşırı doz riskini azaltmak için de düzenli aralıklarla ilaç uygulamasında ve bilinç durumunun değerlendirilmesinde yarar vardır. Ayrıca en az 24 saatlik aralıklarla bilinç durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir (6).

Ağrı, yoğun bakım hastalarında taşikardiye, miyokardın oksijen kullanımında artışa, hiperkoagülabilitateye ve katabolizmanın artmasına neden olur . Bu durum klinik olarak hastada yoğun bir anksiyete, ajitasyon ve diğer medikal sorunlara neden olabilir. Yoğun bakımda ağrı tedavisinde öncelikle narkotik ajanlar kullanılmaktadır. Fakat sıklıkla kullanılan opioid analjeziklerin yarılanma ömürleri uzundur ve istenilen analjeziyi sağlayacak dozlarda ciddi yan etkiler (histamin deşarjı, hipotansiyon, solunum depresyonu, gastrointestinal yan etkiler) oluşturabilirler. Opiodler düşük dozlarda analjezi sağlarken anksiyoliz yapamazlar, fakat yüksek dozlarda sedatif etkileri görülür (7).

Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi uygulanmakta olan hastalarda sedasyon uygulanmasında 2 yöntem kullanılmaktadır. Birinci ve en sık kullanılan yöntem; sedasyon uygulamasına gün içi ara verilerek (günlük sedasyon kesintileri yapılarak), hastanın muayenesi sonrası klinik tablosuna ve sedasyon skorlarına göre sedatif ilaç uygulanmasıdır

(5). Diğer yöntem ise doktor tarafından hazırlanan sedasyon protokolunun sedasyon skorları kullanılarak hastanın hemşiresi tarafından sedasyon uygulanmasıdır.

Bu çalışmanın amacı entübe ve mekanik ventilatöre bağlı olan yoğun bakım hastalarında günlük sedasyon kesilmesi işleminin mekanik ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi, spontan solunum denemesinin (SSD) başarısı, morbidite ve mortalite üzerine olan etkilerini incelemektir. Elde edilen bulguların sonucuna göre hastalara uygulanan günlük sedasyon kesintilerinin güvenilirliği ve yapılabilirliği ortaya konulacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakımda Sedasyonun Genel Özellikleri

YBÜ’nde tedavi edilen hastalarda mekanik ventilasyon, endotrakeal entübasyon, trakeal aspirasyon, çeşitli tanısal testler, mobilizasyon, transport gibi medikal uygulamalar sırasında gelişebilecek ağrı, korku ve anksiyetenin nöroendokrinolojik stres yanıtı şiddetlendirerek mortaliteyi ciddi olarak etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle mekanik ventilatör desteği gereken kritik hastanın bu uygulamaları tolere etmesini ve tedavi sürecini en az hatırlamasını sağlamak amacıyla sedasyon ve gerekirse analjezi uygulaması tedavi protokolünde yer alan en önemli basamaklardan biridir (8).

Sedasyon uygulanması ile korku ve anksiyetenin azaltılması, uyku bozukluklarının düzeltilmesi, ajitasyonun önlenmesi, mekanik ventilasyon ve endotrakeal tüp, trakeostomi kanülü gibi hava yolu yönetimlerine adaptasyonun kolaylaştırılması ve nöromusküler blokaj boyunca amnezi sağlanması hastanın ‘ajitasyonunu ve anksiyetesini azaltarak’ tedavisini kolaylaştırmaktadır (9,10).

Ancak uygulanan sedasyonun yetersiz veya aşırı olması, kritik hastanın tedavi sürecinde istenmeyen durumlara yol açabilmektedir. Yetersiz sedasyon anksiyete ve ajitasyonun artmasına yol açarak hastanın kendisini ekstübe etmesi, venöz ve arteriyel kateterlerini çekmesi ve kendisine zarar vermesi gibi sonuçlar doğurabilmektedir. Aşırı sedasyon ise solunum depresyonu, hipotansiyon, bradikardi, ileus ve venöz tromboemboli gibi komplikasyonlara neden olmasının yanında, nörolojik muayeneyi zorlaştırmakta ve akut nörolojik olayların fark edilmesini geciktirmektedir (11). Tüm bunların yanı sıra, yoğun bakım hastalarında hastalıkların kritik döneminin hatırlanmasına bağlı post-travmatik stres sendromu gelişmesi gibi aşırı sedasyonun uzun dönem emosyonel etkileri de görülebilir (12).

Uzun süre sedatif ve analjezik kullanımının yoksunluk sendromuna neden olabileceği, 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 artırmaktadır (13,14).

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 ajanın, uygun dozda, hastanın sedasyon düzeyinin sürekli monitörizasyonu ile düzenli olarak ayarlanması gerekmektedir.

2.2. Sedasyonun endikasyonları

Sadece anksiyolizis ve ajitasyon için değil farklı endikasyonlar için de uygulanabilmektedir. Aşırı oksijen tüketiminin azaltılması, kafa içi basınç kontrolü gibi bazı uygulamalarda sedatifler adjuvan olarak kullanılabilir.(Tablo 1)

Tablo-1. Sedasyon Endikasyonları

Analjezi
Anksiyete
Dispne
Deliryum
Hasta bakımının kolaylaştırılması
Stres yanıtın sınırlandırılması
Aşırı oksijen tüketiminin azaltılması
Amnezi
Kafa içi basınç kontrolü
Nöbetlerin sayısının azaltılması

Sedasyon uygulamalarında istenilen sedasyon düzeyine ulaşabilmek için; öncelikle hasta değerlendirilmelidir, gerekli sedasyon hedefi belirlenmelidir, analjezik ve sedatif seçimi yapılmalıdır. Uygulanan sedatiflerden sonra hastanın sedasyon düzeyi yeniden değerlendirilmeli, tedavinin seyri ve olası beklenmedik etkilere göre hareket edilmelidir.

2.3. Sedasyonun Değerlendirilmesi

Uygun sedasyon 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 yoktur (15).

2.3.1-Ramsay Sedasyon Skalası (RSS): Ramsay ve arkadaşları tarafından 1974'te tanımlanmıştır. (Tablo 2) Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan, değerlendirilmesi basit bir skora sistemidir. Bazı yazarlar tarafından sedasyondan ziyade bilinci değerlendirdiği düşünülmüştür (16). Ancak bazıları ise sedasyon uygulamalarında başarılı olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (15).

Tablo-2.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

2.3.2-Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS): Riker ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (17)

Tablo-3 Riker sedasyon-ajitasyon skalası (SAS)

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

2.3.3-Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MAAS): SAS'dan uyarlanmıştır ve hastalar 7 kategoride tanımlanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde kullanımında diğer skalalarla karşılaştırıldığında güvenilir ve uygulanabilir bulunmuştur (18) (Tablo 4).

Tablo-4-. Motor aktivite değerlendirme skalası (MAAS)		
Skor	Sınıf	Tanım
6	Tehlikeli ajite	Eksternal bir uyarı olmaksızın endotrakeal tüpü, kataterlerini çeken,yatak kenarlarına çıkan, personele vuran hasta
5	Ajite	Eksternal bir uyarı olmaksızın hareket eden,yatak dışına çıkmaya çalışan, emirleri dinlemeyen hasta
4	Huzursuz ve koopere	Eksternal bir uyarı olmaksızın hareket eden, yatak çarşaflarını toplayan,emirlerini dinleyen hasta.
3	Sakin ve koopere	Eksternal bir uyarı olmaksızın hareket eden, amaçlı olarak, yatak çarşafını giysilerini toplayan, emirleri dinleyen
2	İsmi söylendiğinde dokunulduğunda yanıt veriyor	İsmi söylendiğinde yada dokunulduğunda gözlerini açan, kaşlarını kaldıran, başını çeviren, ekstremitelerini hareket ettiren
1	Sadece ağrılı uyarılarla yanıt veriyor	Ağrılı uyarılarla gözlerini açan, kaşlarını kaldıran, başını çeviren ekstremitelerini hareket ettiren hasta
0	Yanıtsız	Ağrılı uyarılarla hareket etmeyen hasta

2.4. Yoğun Bakımda Sedasyon Teknikleri

Yoğun bakım sedasyonunun başlıca amacı korku, anksiyete ve ajitasyonu ortadan kaldırarak sakin ama çevresi ile iletişim kurabileceği bir bilinç düzeyi sağlamaktır. Temelde yoğun bakım hastasının sedasyonunda iki yöntem geçerlidir.

2.4.1-Farmakolojik olmayan yöntemler: Burada hastanın bulunduğu mekanın düzeni, renk seçimi, ışıklandırılması, sakinliği gibi çevresel faktörler son derece önemlidir.

Saat, takvim ve personelin yaklaşım biçimi yoğun bakım hastasında dezoryantasyonun üstesinden gelinmesine yardımcı olur.

Yoğun bakım personelinin özellikle hemşirelerinin hastaya karşı olan tutumları, sözlü iletişimi sürdürmeleri, davranışlarındaki hassasiyette hastanın ortama uyumu ve anksiyetesinin yatıştırılmasında son derece önemlidir. Yoğun bakım hastasının tamamen sedatize, hatta paralitık olduğu durumlarda bile algılamasının bulunabileceği unutulmamalıdır.

2.4.2-Farmakolojik yöntemler: Burada söz konusu olan sedasyonun farklı farmakolojik ajanlar ile sağlanmasıdır. Kritik hastada sedasyon için kullanılacak ilaç seçeneği çok fazladır. Burada ajan seçimi genellikle yoğun bakım hekimini 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 etmekte 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 artırımına gitmektir. “Aşırı doz” riskini azaltmak için devamlı veya düzenli-aralıklarla sedatif / analjezik uygulamasında yarar vardır. Ayrıca en az 24 saat aralıklarla mental durum değerlendirilmesi önerilmektedir (19).

Aralıklı enjeksiyonlar yerine sürekli infüzyon ile uygulanan sedasyon, daha sabit bir sedasyon düzeyi sağladığından, pek çok ünite tercih edilmektedir. Ancak sürekli sedatif ilaç infüzyonunun, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini uzattığı gösterilmiştir (11). Fakat sedasyonun günlük olarak kesilip bilinç durumu ve solunum durumu değerlendirilen hastaların yoğun bakımda kalış süresinin kısaldığı, buna bağlı komplikasyonların azaldığı, psikolojik zarara yol açmadığı, post travmatik stres bozukluğu semptomlarının azaldığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (11,12).

2.5. Yoğun Bakımda Kullanılan Sedatif ve Analjezik ilaçlar

Belli standartlar oluşturulmaya çalışılsa da, her yoğun bakım ünitesi kendi yapısı ve ihtiyaçlarına göre farklı ajanlar kullanmaktadır. Uzun süreli infüzyon veya yüksek doz opioid, benzodiazepin ve propofol uygulamalarında eksiklik semptomlarının ortaya çıkabileceği

hesaba katılarak dozun azaltılarak kesilmesi gereklidir. En önemli nokta sedasyon ve analjezinin esnek ve yönlendirilebilir olması, sonlandırıldığında hastanın kullanılan ilaçların etkisinden kısa sürede çıkabilmesi, gerektiğinde tekrar kısa sürede istenen sedasyon ve analjezi düzeyine ulaşılabilmesidir. Ayrıca kullanılan ilaçların yan etkileri, diğer ilaçlarla etkileşimleri, aktif metaboliti, birikici etkisi olmamalı, ucuz ve kolay hazırlanabilir olmalıdır (20).

Bu ideal özelliklerde ilaç olmamasına rağmen, amaca göre yoğun bakımda kullanılacak ilaç grupları şöyledir;

Tablo-5 Farmakolojik Ajanlar	
İlaç Grubu	Spesifik Ajanlar
Benzodiazepinler	: Midazolam, Diazepam, Lorazepam
Barbitüratlar	: Fenobarbital, Pentobarbital
Anestetikler	: Propofol, Ketamin, Etomidat
Santral Alfa-Agonistler	: Klonidin, Deksmetomidin
Nöroleptikler	: Klorpromazin, haloperidol
Antipsikotikler	: Klorpromazin
Opioidler	: Morfin, Kodein, Fentanil, Remifentanil, Alfentanil

2.5.1. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler anksiyolitik olarak 30 yıldan fazla bir süredir kullanılan ilaçlardır. Güvenlik sınırları geniştir ve oral alımda akut doz fazlalığı nadiren klinik sonuçlar doğurur.

Benzodiazepinler minimal respiratuar depresyona neden olurlar. Opioidler ile uygulandıklarında solunum depresyonu riskleri artar.

Benzodiazepinler konvülziyon eşiğini artırırlar ve nöbet kontrolünde kullanılabilirler. Ayrıca kas gevşekliği sağlayıp paralizi için gerekli nöromuskuler bloker miktarını azaltabilirler. Benzodiazepinlerin mental durum üzerine etkileri anksiyeteyi azaltmaktan sedasyon ve komaya kadar uzanır. Benzodiazepin antagonisti *flumazenil* bu etkilerin çoğunu geriye döndürebilir (21,22).

Benzodiazepinlerin en önemli özelliklerinden biri amnezi oluşturmalarıdır. Düşünme performansını etkilemeden uzun-dönem hafızanın inhibisyonuna sebep olurlar. Bu inhibisyon

özellikle yoğun bakım hastalarında hoş olmayan olayların hatırlanmaması açısından son derece önemli bir avantajdır.

Midazolam yoğun bakım sedasyonunda sıklıkla kullanılan suda çözünürlüğü en fazla kısa-etkili benzodiazepindir. Bolus midazolamın santral kompartmandan dışındaki redistribusyona bağlı olarak yarı ömrü çok kısadır (20-30 dakika). Bu özellik midazolamın yoğun bakım ünitelerinde sürekli infuzyon kullanımına olanak sağlar (23).

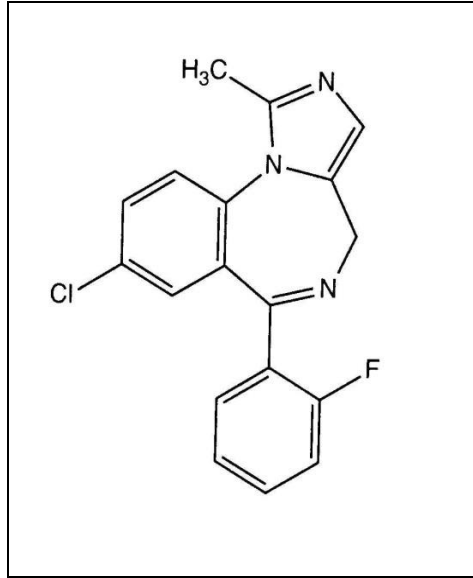
Yoğun bakım sedasyonunda midazolam dışında diğer benzodiazepinler de kullanılabilir. Diazepam ve lorazepam bunlara örnektir.

Benzodiyazepinler santral sinir sisteminde inhibitor bir mediyatör olan gama aminobütirik asitin (GABA) etkilerini potansiyalize eder. GABA reseptör kompleksinin 3 protein subuniti (alfa, beta ve gamma) mevcut olup benzodiyazepinlerin bağlandığı yer gamma subunitidir. GABA 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 . Benzodiyazepinlerin, hipnotik etkiyi kalsiyum iyon akışına bağlı bir değişiklik sonucu oluşturduğu kabul edilmektedir .

2.5.1.1. Midazolam

Midazolam; kısa etki süreli, suda eriyebilen bir benzodiyazepindir. Kullanım endikasyonları içinde premedikasyon, genel anestezi induksiyonu ve idamesi, kısa diagnostik ve endoskopik girişimler sırasında sürekli sedasyon, rejyonel ve lokal anesteziye eşlik edilen bilinçli sedasyon vardır. Yoğun bakımda midazolamın sürekli iv infuzyonu anksiyete ve ajitasyondan korumayı sağlar. Midazolam, uzamış sedatif etki gösteren uzun etkili benzodiyazepinlere (diazepam, klordiyazepoksid, lorezepam) tercih edilmektedir (24,25).

Kimyasal formulu 8-kloro-6-(2-florofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiyazepin hidroklorid'dir.



Şekil 1. Midazolamın Kimyasal Yapısı

Midazolam primer olarak karaciğer mikrozomal oksidasyonla sitokrom P-450 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, plasentadan geçebilir. Yaşlı, yeni doğan ve karaciğer hastalığı olanlarda eliminasyon zamanı uzamaktadır. Midazolamın etkili 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 ilişkilidir (26,27).

Midazolam, düşük dozlarda anksiyolitik, amnezik ve sedatif etki oluştururken, induksiyon 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 diazepam göre daha güçlüdür.

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. Çok küçük midazolamın düşük iv dozlarında dahi apne geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli bir titrasyonla kullanılmalıdır. Solunum depresyonu etkisi kronik akciğer hastalığı olanlarda daha ciddi seyreder (27,28).

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. Hipotansiyona rağmen midazolam ciddi aortik stenozlu hastalarda bile etkili ve güvenli bir indüksiyon ajanıdır (27,28).

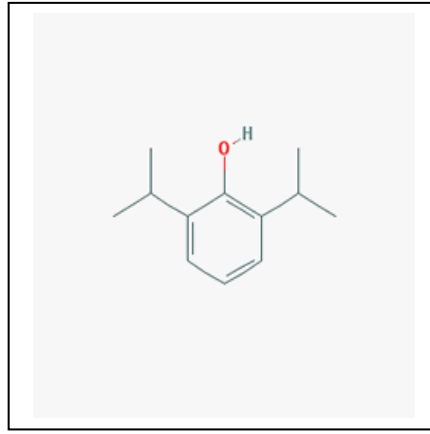
Midazolam yaygın olarak yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılmaktadır, bu amaçla dozu 2-5 mg/saat (0.03-0.2 mg/kg/saat)'dır. Bazı durumlarda midazolam yoğun bakımdaki hastalarda 10-40 mg/saat gibi yüksek dozlarda kullanılabilir. Bilinçli sedasyon uygulamalarında 0.01-0.7 mg/kg dozlarında intravenöz olarak kullanılabilir. Midazolamın önemli bir sakıncası, anestezi etkisine duyarlılığın kişiden kişiye oldukça fazla değişmesidir. Bu nedenle iv dozunun dikkatli titre edilmesi gerekir. Yaşlılık, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar, pulmoner rezervin azalmış olması, midazolamda dozaj ve hız uygulamasının azaltılmasını gerektirir. Midazolam 0.1-0.15 mg/kg 'ın üzerindeki dozlarda solunum depresyonu oluşturabilir (26).

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) yapabilir (26).

2.5.2. Propofol

Hızlı metabolize olan, kısa etkili intravenöz genel anestezi ajanıdır. 1970 yılında, fenol derivelerinin hipnotik etkileri ile yapılan çalışmalarda 2-6 izopropofol geliştirilmiş ve suda çözünmemesi nedeni ile, başlangıçta Cremophor EL solusyonu içinde hazırlanmıştır. İlk kez 1977 yılında klinikte kullanılmıştır. Cremophor EL solusyonu, alerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için, 1983 yılında %10 soya yağı içindeki %1'lik solusyonu hazırlanmıştır. Bu solusyonu nötral pH'dadır ve enjeksiyonu kolaydır. Propofol oda ısısında yağ şeklinde bulunur ve herhangi bir koruyucu içermez. Propofol enjeksiyonu ile ağrı oluşabilir. El sırtındaki venlerin tercih edilmeyerek daha geniş venlerin kullanılması, enjeksiyon öncesi lidokain kullanılması veya propofol solusyonuna lidokain eklenmesi ile bu ağrı önlenir (29).



Şekil 2. Propofolün Kimyasal Yapısı

Propofol, primer olarak hipnotik etkilidir. Propofolun etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, gama-aminobutirik asid üzerinden inhibitor nörotransmisyonu hızlandırma yolu ile etkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek lipid eriyebilirliği nedeni ile, intravenöz enjeksiyonun başlangıcından sonra, bir kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 saniye içinde hipnotik etkisi başlamaktadır (30).

Propofol, karaciğerde glukuronid ve sulfat ile konjugasyon sonrasında, suda çözünebilen ve idrarla atılan inaktif bileşiklere çevrilir. Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, propofolun farmokokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmaması nedeni ile her iki grup hastada da güvenle kullanılabilir (31).

Propofolun kardiyovasküler sistem üzerine olan yan etkilerinin başında sistemik vasküler rezistansta, kardiyak outputta ve ön yükte azalmaya bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşme gelir. Bunlara ilave olarak propofol, sempatik aktivitede azalmaya neden olarak ve düz kas hücresinde kalsiyum metabolizmasına direkt etki ederek vazodilatasyona neden olmaktadır (32).

Barbitüratlara benzer olarak propofol de ciddi solunum depresyonuna neden olmaktadır. Propofolun indüksiyon dozu sonrasında sıklıkla tidal volüm azalmakta, takipne ve %20-30 oranında apne gelişmektedir. Propofol laringeal refleksleri iyi derecede deprese etmekte ve buna bağlı olarak laringospazm, öksürük ve hıçkırık görülmemektedir (33).

Propofol, 2,5 mg/kg dozunda verildiğinde 90-100 saniye sonra hipnotik etkisi pik düzeye ulaşır. Hipnotik etkisi 2-2,5 mg/kg sonrasında 5-10 dakika devam eder. Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi yapar. Cerrahi prosedürlerde tek ajan olarak kullanılması halinde farkında olma görülebilir (32).

Propofol, serebral kan akımını, serebral metabolizmayı ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı yüksek olan hastalarda, serebral perfüzyon basıncında ciddi azalmalara neden

olabilir. Tiyopentale benzer olarak akut iskemide serebral koruyucu etkiye sahiptir. Bu durumun antioksidan özelliğinden ileri gelmekte olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikoz metabolizmasını yavaşlatır ve özellikle diyabetik hastalarda laktat birikimini azaltarak nöron hasarını önleyebilir (33).

İntraokuler basıncı %30-40 oranında azaltır. Subhipnotik dozlarda antiemetik etkilidir. Postoperatif bulantının önlenmesinde 10 mg'lık bolus uygulaması başarılı sonuç vermiştir. Propofol, non-depolarizan veya depolarizan nöromusküler ilaçların, nöromusküler blok yapıcı etkilerini güçlendirmez (33,34).

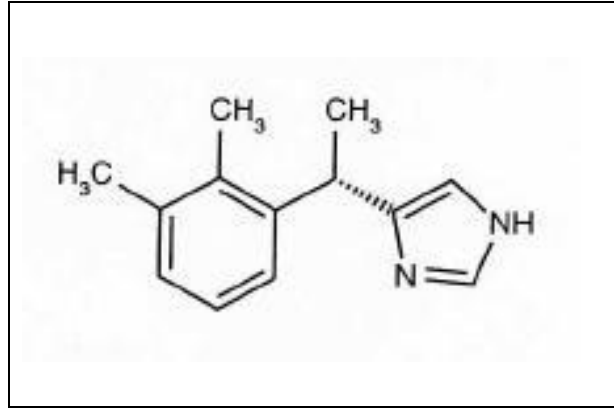
Yan Etki ve Kontrendikasyonları

Enjeksiyon yerinde ağrı ve nadiren tromboflebit, myoklonik kasılmalar, solunum depresyonu ve apne, arteriyel kan basıncında azalma görülebilir. Propofol enjeksiyon ağrısı, orta zincirli yağ içeren yeni preparatlarla daha az olmakla birlikte, enjeksiyon için geniş bir ven kullanılması, propofolden önce %1'lik intravenöz lidokain, opioid, kallikrein inhibitörü verilmesi ile önlenabilir. Hipotansiyon önemli yan etkilerden biridir. Aşırı doz kullanımında propofol kesilir ve semptomatik tedavi uygulanır. Antidodu yoktur. Propofol subjektif olarak kendini iyi hissetme ve öforiye neden olabildiğinden, ilacın kötüye kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (34).

2.5.3. Deksmetomidin

Deksmetomidin, a₂-reseptörlere klonidenden daha yüksek afinitesi olan lipofilik yeni bir a-metilol derivativesidir. Perioperatif dönemde görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır.

Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçer. Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezi gereksinimini azaltması, postoperatif yoğun bakım ünitesi ve diğer yoğun bakım ünitelerinde yapay ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olarak kullanılmaktadır (35).



Şekil 3. Deksmetomidin Kimyasal Yapısı

Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid şeklinde düzenlenmiştir. Ampirik formülü C₁₇H₁₆N₂-HCl şeklindedir. Yapısal formülü yukarıda gösterilmiştir (36).

İlacın fazla miktarda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça azdır. Subkutan veya im verilmiş sonrasında deksmetomidin hızla absorbe edilir. Tek doz im verdikten sonra biyoyararlanım iv dozun yaklaşık % 60'dır.

Presinaptik α 2-adrenoseptörler uyarılması sempatik sinir sonlarında norepinefrin salınımını inhibe eder. Postsinaptik reseptörlerin α 2 agonistler tarafından aktivasyonu santral sinir sistemindeki sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Bu etki mekanizması ile sedasyon ve anksiyoliz oluşturma özellikleri açıklanır. Deksmetomidin spinal kordaki α 2-adrenoseptörlere bağlanarak analjezi oluşturur. Periferdeki α 2B reseptörleri orta boy kan damarlarının vasküler düz kaslarında bulunmaktadır. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvıların sekresyonu kısmen α 2-adrenoseptörler tarafından düzenlenmektedirler. Bu reseptörlerin uyarılması sodyum ve sıvı salınımını artırır. Bu etki diürezis, hemostazis ve sıvı dengesini de içeren α 2-adrenerjik agonistlerin etkilerinden biridir. Bu etkiler; renin ve antidiüretik hormon salınımının inhibisyonu, atriyal natriuretik faktör salınımının uyarılması, adrenal steroid sentezinin engellenmesi ile birlikte (35).

Deksmetomidin kontrollü infuzyon cihazı kullanılarak uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve arzulan klinik etkiye göre titre edilmelidir. Yetişkin hastalar için 5 veya 10 dk boyunca 1 μ g/kg 'lık bir yükleme infuzyonu ile başlatılmalı, ardından 0.2-0.7 μ g/kg/saat'lik bir idame dozu verilmelidir. Deksmetomidine uygulama öncesi % 0.9'luk sodyum klorür solusyonu ile sulandırılmalıdır. Sulandırmadan sonra hemen kullanılmalı ve 24 saat geçmişse atılmalıdır (37).

Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir. Deksmetomidine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmetomidin 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği açıklanmamıştır (37).

2.5.4. Opioidler

"Opioid", "Narkotik analjezik", "Narkotik anestezi" terimleri spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır (40,41).

Opioidlerin 5 tip reseptörü vardır:

- 1) Mü (μ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
- 2) Kappa (κ) reseptörü: Spinal analjezi, myozis ve sedasyondan sorumludur.
- 3) Sigma (ζ) reseptörü: Disfori ve halisünasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.
- 4) Delta (δ) reseptörleri: Motor etkiler ve idrar retansiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.
- 5) Epsilon (ϵ) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır (40,41).

Histamin salınması, sempatik tonusta azalma, vagal uyarı ve miyokard depresyonu sonucu hemodinamik etkiler ortaya çıkar. Doza bağımlı olarak medulladaki vagus çekirdeklerini uyarır ve bradikardiye neden olur, bu atropinle bloke edilebilir. Bradikardi, venöz dilatasyon ve azalmış sempatik reflekse bağlı olarak arter kan basıncı sıklıkla düşer. Koroner arter hastalarında ve miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda oksijen tüketimini, sol ventrikül diastol sonu basıncını ve dolayısıyla kalbin işini azaltır (40,41).

Mü (μ) reseptör agonisti olan opioidler doza bağımlı olarak solunumda depresyona neden olurlar. Bu etki opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin karbondioksite cevap verme yeteneğini azaltırlar, bunun sonucu olarak da apneik eşik ve istirahat end-tidal karbondioksit seviyesini arttırlar (40,41).

Opioidler kas tonusünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonusundaki progresif artmayla karakterizedir. Hızlı veya bolus enjeksiyon, yüksek doz ve ileri yaş kas rijiditesi olasılığını arttırır. Rijiditenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır, ancak kaudat çekirdekte dopamin yapımında artma olabileceği

belirtmiştir. Kas gevşeticileri ile azaltılır ya da önlenebilir olması kas liflerinde direkt etkiyle oluşmadığını göstermektedir. Genelde ilk bulgusu el bileğinde fleksiyonudur (39,41,42).

Morfin plazma ADH ve renin salgısını arttırarak idrar çıkışını azaltır. Fentanil sufentanil ve alfentanil’de bu etki görülmez. Tüm opioidler genitoüriner sistem düz kaslarında kasılmaya neden olarak, detrusor kası ve sfinkter tonusunun artmasıyla idrar retansiyonuna neden olabilirler (40-42).

Opioidler kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek emetik etki gösterirler. Gastrointestinal sistem (mide, pankreas ve barsaklar) salgılarını, mide ve barsak motilitesini azaltır. Hem sistik kanal hem de oddi sfinkterinin tonusunu arttırarak safra boşalmasını güçleştirirler. Safra yollarındaki basınç artışı naloksan ile kolayca antagonize edilir (42).

Bütün opioidler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı hiçbir zaman tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin en iyi belirtisidir (39,42).

Tekrarlanan dozlarda kullanıldığında fiziksel bağımlılık gelişebilir, ilacın ani kesilmesi veya antagonistinin verilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioidlere karşı şiddetli ilaç alma tutkusu ile karakterize psikolojik bağımlılık da gelişebilir (40,41).

Kontrendikasyonları

1) Tam agonist bir opioidin agonist-antagonist özellikteki opioidle birlikte kullanılması

2) Kafa travmaları

3) KOAH ve Status astmatikus

4) Hipovolemi

5) Karaciğer yetmezliği

6) Endokrin yetmezlikler

7) MAO inhibitörü alanlar

8) Akut kolesistit, Prostat hipertrofisi, Glokom

9) Gebelik

2.5.4.1. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil- 4-piperidil) propionanilid“dir. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (39,43).

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür.

Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (44,45).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar (46).

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatic kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar. Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir.

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı - kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (44,47).

Fentanil düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anesteziikleri birlikte, 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır.

2.5.4.2. Remifentanil

Klinik kullanımı, 1996'da ABD'de onaylanan sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir µ opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (48). Böylece analjezi gereken ortamlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca, intraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır..

Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin µ opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, ζ ve κ reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (50,52). Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (50). Remifentanilin major metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan

remifentanil asittir (51). Remifentanil asit de aynı şekilde μ , ζ , κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır.

İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8- 40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir (52,53). Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir.

Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (54).

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayanıklı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir.

Remifentanil etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'dır. Ancak 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin bir rijidite gelişmiştir. Birçok hastada da gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek zor olmuştur. Sonuçta opioid duyarlılığında büyük farklılık olduğundan ve bu ilaçlarla ilişkili yan etkilerden ötürü, yalnızca opioidle anestezi indüksiyonu kısıtlı kalmaktadır. Remifentanil dozunun artırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu %30 oranında azaltmıştır (55). İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi, bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona dek remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür (55).

2.5.4.3. Morfin

Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak alınır (56). Morfinin analjezik etkinliğinin yanısıra geniş klinik deneyim, doz esnekliği, formülasyon ve veriliş yollarının çeşitliliği morfin için tercih nedenidir. Bağımlılık, tolerans gelişimi ve respiratuar depresyonla ilgili endişeler önceleri abartılmış olup, şu an doğru kavramlar yerleşmiştir. Morfin doğru kullanıldığında güvenli ve etkili bir ajandır (57). Maksimum etkiye intravenöz yoldan

uygulandığında yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulandığında ise 45–90 dakikada ulaşılır (56).

Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi şeklinde sıralanabilir. Morfinin hem düşük hem de anestetik dozları ile derin bir hipotansiyon oluşabilir. Morfinin neden olduğu hipotansiyon, H1 veya H2 histamin reseptör antagonistinin önceden verilmesi, ilacın yavaş enjeksiyonu, yeterli sıvı yüklenmesi ve trandelenburg pozisyonu ile minime indirilir veya ortadan kaldırılabilir.

Morfin solunum depresyonuna yol açabilir. Morfin kullanımında solunum depresyonu, fentanile göre çok daha geç başlar ve daha uzun sürer. Bu da morfinin lipid eriyebilirliğinin daha az olmasına bağlıdır.

Morfin glukuronidasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Glukuronidasyonun %30'u ise böbreklerde gerçekleşir. UDP glukuronozil izoenzim UGT2B7 esas morfini metabolize edici enzimdir. Majör 3 metabolit; normorfin, morfin-3- glukuronid (M3G), morfin-6- glukuronid (M6G) oluşur. M3G opioid reseptörlerine bağlanamaz. M3G'nin analjezik aktivitesi yoktur, morfin veya M6G'nin analjezik ve respiratuar depresan etkilerini antagonize etmez. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfinden 10–60 kat daha potenttir (57).

Morfin; dozlaması hepatic yetmezlikten en az, renal yetmezlikten fazla etkilenen opioidlerden biridir. Kreatinin klirensi ile morfin, M3G ve M6G'nin renal klirensi arasında lineer bir ilişki mevcuttur (58). Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise morfin dozları çok dikkatli titre edilmelidir.

Tablo 6. Sık Kullanılan Narkotik Ajanlar ve Özellikleri			
	<u>Morfin</u>	<u>Fentanil</u>	<u>Remifentanil</u>
Yarılanma Ömrü	3-7 saat	1.5-6 saat	3-10 dk
Metabolik Yol	Glukuronidasyon	Oksidasyon	Plazma Estrazları
Aktif Metabolit	Var	Kendisi birikiyor	Yok
Yan Etkileri	Histamin Salınımı	Rijidite	Rijidite
Aralıklı Doz	0.01-0.15 mg/kg IV 1-2 saatte bir	0.35-1.5 µg/kg IV 0.5-1 saatte bir	
İnfüzyon	0.07-0.5 mg/kg/saat	0.7-10 µg/kg/saat	0.6-15 µg/kg/saat

2.6. Weaning

Tedavide ilerleme sağlanması ve solunum desteği endikasyonunun ortadan kalkması ile birlikte mekanik ventilatör desteğinin sonlandırılmasına mekanik ventilatörden ayırma, diğer bir tanımla “weaning” ismi verilmektedir (59,60). Ventilatör tedavisinin temel prensiplerinden biri hastanın olabildiğince çabuk şekilde ventilatörden ayrılmasıdır. Mekanik ventilatör desteği altındaki hastaların her gün ventilatörden ayrılma kriterlerine sahip olup olmadıkları değerlendirilmeli ve invaziv mekanik ventilasyona neden olan sebep ortadan kalktığında hastanın mekanik ventilatörden ayrılmaya hazır olabileceği düşünülmelidir. Mekanik ventilasyonun gereksiz yere uzatılmasının yanı sıra mekanik ventilasyonun erken sonlandırılmasının da kendine özgü komplikasyonları vardır. Mekanik ventilasyonda geçen tüm sürenin yaklaşık %43’ünü weaning oluşturmaktadır (61).

Weaning işleminin başlatılması için hemodinamik stabilitenin sağlanmış olması, kas gevşetici ve sedatiflerin etkisinin kalkması, arteriyel kan gazındaki bozuklukların düzelmiş olması, artmış katabolizmanın dengelenmesi, hiperglisemi gibi durumlar ile birlikte altta yatan patolojik durumun düzelmiş olması gerekmektedir. Mekanik ventilasyon desteğinin nedeni ortadan kalktığında hastaların %70-80’i kolayca ventilatörden ayrılabilir (62).

Hastanın mekanik ventilatörden ayrılmasında en önemli ayırma başarısı göstergesi hastanın spontan solunum denemesini başarması olarak kabul edilebilir (59). Ventilatörden ayırma işlemi birkaç aşamada gerçekleşir:

- Pozitif basınçlı ventilasyondan ayırma
- Pozitif end-ekspiratuar basınçtan ayırma
- Endotrakeal tüpten veya trakeotomiden ayırma
- Oksijen desteğinden ayırma

Mekanik ventilasyon desteğini 24 saatten fazla alan hastada mekanik ventilasyon desteğine devam etme veya hastayı ventilatörden ayıramama sebepleri birkaç başlık altında toplanabilir:

- Spontan solunum sırasında satürasyonun düşmesi,
- Kardiyovasküler instabilite,
- Psikolojik bağımlılık,
- Talep ve solunum kas kapasitesi arasındaki uyumsuzluk.

Hastanın spontan ventilasyonu ve oksijenasyonu devam ettirip ettiremeyeceğini değerlendirmede pek çok kriter öne sürülmüştür. (60). Yine de belki de en önemli weaning başarısı göstergesi hastanın spontan solunum denemesini başarması olarak kabul edilebilir.

Hastanın spontan solunum denemesine uygun olduğuna karar vermek için şu kriterler olmalıdır;

- Oksijenasyon yeterli olmalı (FiO_2 %40-50'den düşük ve PEEP 5-8 cmH₂O iken PaO_2 'nin 60 mmHg ve üzeri olması, PaO_2/FiO_2 oranının 150-200 üzerinde olması),
- Hasta hemodinamik olarak stabil olmalı,
- Şuuru açık olmalı,
- Mekanik ventilasyon desteği gerektiren durum ortadan kalkmaya başlamış olmalı,
- Elektrolit ve metabolik dengesi sağlanmış olmalı,
- Ateşi olmamalı,
- Yeterli hemoglobin düzeyi olmalı (8-10 g/dl üzeri),
- Yeterli nutrisyonel destek alıyor olmalıdır.

Desteksiz solunum denemesi, solunumu devam ettirme yeteneği açısından kısa fakat çok güvenilir bir yöntemdir. Bu deneme ya 'klasik T-tüp' ile ya da ventilatör sisteminde herhangi bir destek olmaksızın solunum ile yapılır. Spontan solunum denemesine sabah

başlanmalıdır. Deneme sırasında hasta yarı oturur pozisyonda veya oturur pozisyonda olmalı, FiO₂ %10 oranında arttırılmalı, orofarinks ve hava yolları temizlenmelidir. Spontan solunum denemesinin ilk 20 dakikası içinde; kalp hızı, kan basıncı, tidal volüm, solunum hızı, saturasyonu ve hastanın rahatı çok yakından takip edilmeli ve hasta sıkıntıda gibi görünüyorsa yorulmasına ve emosyonel sıkıntıya girmesine izin verilmeden hemen tekrar ventilatöre bağlanmalıdır. Spontan solunum denemesinin başarılı olduğunu kabul etmek için şu bulguların olması gerekir:

- Kabul edilebilir gaz değişimi bulguları olmalı (SpO₂>%85-90, PaO₂>50- 60 mmHg, pH>7.32, PaCO₂'deki artış<10 mmHg)
- Hemodinamik olarak stabil olmalı
 - ✓ Kalp hızı<120-140 atım/dk
 - ✓ Kalp hızı %20'den fazla artmamış
 - ✓ Sistolik kan basıncı<180-200 ve >90 mmHg
 - ✓ Kan basıncı değişimi %20'nin altında
 - ✓ Vazopressör kullanımı gerekmiyor
- Solunum paterni stabil olmalı
 - ✓ Solunum hızı<30-35/dk
 - ✓ Solunum hızı %50'den fazla artmamış
- Mental durumunda değişiklik yok, hasta huzursuz görünmüyor
- Solunum is yükünün arttığına dair bulgu yok

Hasta 30-120 dk spontan solunumu devam ettirdiğinde akut kötüleşme artık beklenmez ve kontrendikasyon yoksa hasta ekstübe edilir. İlk 48 saat içinde hastanın tekrar entübe edilmesi gerekmedikçe weaning işleminin başarılı olduğu kabul edilir ve bundan sonra tekrar entübasyon gerekliliği yeni gelişmiş farklı bir durum olarak kabul edilir.

Weaning kriterleri (63):

A- Klinik durumun değerlendirilmesi

- 1.Mekanik ventilasyon gerektiren durumun düzeltilmiş olması
- 2.Vücut ısısının 38 derece ve altında olması
3. Hemoglobin düzeyinin 8.5 g/dl ve üstünde olması
- 4.Vazoaktif ya da sedatif ajanlara ihtiyacın olmaması

B- Ventilasyon Kriterleri

- 1.pH'm normal sınırlar içinde ve PaCO₂'nin 50mmHg ve altında olması (KOAHI hariç)
- 2.Vital kapasitenin 10-15 ml/kg ve üzeri olması

3. Spontan solunum vital kapasitesinin 5-8 ml/kg ve üzeri olması

4. Spontan solunum frekansının 35/dk ve altında olması

C- Oksijenasyon Kriterleri

1. $FiO_2 \leq 0.40$ iken $PaO_2 \geq 60$ mmHg olması

2. $FiO_2 \leq 0.40$ iken $SaO_2 \geq \%90$ olması

3. Şantın $\leq \%20-30$ olması

4. $FiO_2 1.0$ iken $P(A-a)O_2 \leq 350$ olması

5. $PaO_2/FiO_2 \geq 200$ olması

D- Pulmoner rezervin ölçülmesi

1. Maksimum istemli ventilasyonun, dakika ventilasyonunun 2-3 katı olması

2. Maksimum inspiratuar basıncın < -20 cmH₂O olması

E- Pulmoner kapasitenin ölçülmesi

1. Statik kompliyansın ≥ 30 ml/cmH₂O olması

2. Havayolu direncinin normal sınırlarda olması

3. Ölü boşluk/tidal volüm ≤ 0.6 olması

2.6.1. Weaning Modları

2.6.1.1. T-parçası

En eski geleneksel weaning yöntemidir. Hasta ventilatörden ayrılarak spontan solunuma bırakılır. Sistem, endotrakeal tüpe ya da trakeostomi kanülüne T şeklindeki bir adaptör yardımı ile nemlendirilmiş oksijenin verilmesiyle sağlanır. Nemlendirilmiş oksijen T-parçasının bir koluna bağlanır. Gelişebilecek oksijen düşüklüğünü engellemek için ventilatörde ayarlanmış FiO_2 'nin %10'dan daha fazlası T-parçası ile ventilasyonda ayarlanmalıdır. Bu sistemde herhangi bir alarm sistemi olmadığı için hastaların çok yakından takip edilmesi gerekmektedir.

2.6.1.2. Basınç Destekli Ventilasyon (Pressure Support Ventilation: PSV)

Önceleri mekanik ventilasyon modu olarak kullanılmakta olan bu yöntem daha sonra weaning modu olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Spontan solunumda hastanın tetiklediği her inspiriyum ayarlanan basınç düzeyi ile ventilatör tarafından desteklenirken solunum frekansı, tidal volüm ve inspiratuar zaman hasta tarafından belirlenir (64). Weaning sürecinde basınç desteği adım adım azaltılarak solunum işini hastanın üstlenmesi sağlanır. Bazı araştırmalarda düşük seviyeli basınç desteğinin spontan solunumu uyardığı öne sürülmektedir.

Uygulanacak en düşük basınç desteğinin endotrakeal tüpün ve ventilatörün oluşturduğu direnci yenecek, fakat hastanın ventilasyon desteğine en az seviyede katkı sağlayacak şekilde olması önerilmektedir (65,66).

2.6.1.3. CPAP

Spontan solunumda hem inspiryum hem de ekspiryumda ayarlanan pozitif basıncın sürdürülmesidir. Solunum siklusu boyunca havayolu basıncının sabit kalmasını sağlar. Fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırarak ve şanti azaltarak hipokseminin düzeltilmesini sağlar, alveollerin açılmasını ve açık kalmasını sağlayarak kompliyansı arttırır.

2.6.2. Weaning Başarısızlığı Nedenleri;

Weaning başarısızlığı spontan solunum denemesi başarısızlığı veya ekstübasyon sonrası ilk 48 saat içinde reentübasyon ihtiyacı olması olarak tanımlanır (67,68). Ekstübasyon sonrası ilk 48 saat içinde ölüm de yine weaning başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır.

Hastayı ventilatörden ayırma güçlüğü sıklıkla artmış solunum işiyle yetersiz solunum kas gücünün dengesizliğini yansıtır. Bunun belirtisi tipik olarak takipne ve düşük tidal volümdür (69).

Mekanik ventilasyondan ayırmada başarısızlığın nedenleri;

- Solunum kas güçsüzlüğü
 - ✓ Elektrolit bozukluğu
 - ✓ Kritik hastalık polinöropatisi
 - ✓ Yetersiz dinlenme
 - ✓ Uzamış paralizi veya miyopati
- Azalmış ventilatuar dürtü
 - ✓ Hipotiroidizm
 - ✓ Sedatif ya da opiatların aşırı kullanımı
- Artmış solunum yükü
 - ✓ Artmış rezistans: bronkospazm, sekresyonlar, endotrakeal tüp tıkanması
 - ✓ Azalmış akciğer kompliyansı: Pulmoner ödem, ARDS
 - ✓ Azalmış göğüs duvarı kompliyansı: plevral sıvı, abdominal distansiyon ve obesite
 - ✓ Artmış dakika ventilasyonu: ölü boşluk ventilasyonunda yükselme, ateş ve aşırı beslenme
 - ✓ İntrensek PEEP

- Kardiak sorunlar
 - ✓ Sol ventrikül disfonksiyonu
 - ✓ Koroner iskemi

Ventilatörden ayrılması güç olan hastalarda yapılan elektromiyografi sonucunda solunum kaslarının maksimum relaksasyon oranında yavaşlama olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler yalnızca weaning başarısızlığı olan hastalarda saptanmıştır ve mekanik ventilasyona döndüğünde bu bulguların ortadan kalktığı görülmüştür (70). Weaning aşamasında yorgunluk izlendiğinde solunum kaslarının istirahati ve solunum yükünün azaltılması gerekmektedir.

Solunum kas yorgunluğuna yol açan olası nedenler;

- Nutrisyonel ve metabolik eksiklikler
 - ✓ Hipokalemi
 - ✓ Hipomagnezemi
 - ✓ Hipokalsemi
 - ✓ Hipofosfatemi
 - ✓ Hipotiroidizm
- Kortikosteroidler
- Kronik böbrek yetmezliği
- Sistemik hastalıklar (azalmış protein sentezi, artmış yıkım, azalmış glikojen depoları)
- Hipoksemi ve hiperkapni
- Solunum işinin uzun süreli artışı (hastalık, ventilatör)
- Kardiyovasküler sistemin yetmezliği
- Nöromusküler disfonksiyon, hastalıklar (ilaçlar, kronik hastalık miyopatisi)

Ventilatörden ayrılmada başarısız olan hastalarda kas güçsüzlüğünün nedenleri arasında farmakolojik ve metabolik faktörler en sık görülenler arasında yer alır. Sedatif, narkotik, trankilizan ve hipnotik ajanlar solunum dürtüsünü baskılar. Aminoglikozit ve lityum gibi ajanların yan etkileri nedeni ile paralitık durumlarla karşılaşılabilir. Ayrıca hipofosfatemi, hipomagnezemi, hipopotasemi, hipokalsemi ve hipotiroidi de kas zayıflığına neden olmaktadır.

Uzun süre mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan hastalarda kasları kullanmamaya bağlı atrofi gelişmektedir ve bu hastalarda solunum egzersizlerinin yapılması ventilatörden ayrılmayı kolaylaştırmaktadır (71). Yeterli beslenmeyen tüm hastalarda solunum kaslarında zayıflama görülür. Özellikle kritik hastalığın stresi altındaki hastalarda yetersiz beslenme kas

ve yağ yıkımına neden olur. Kas gücünün yeniden kazanılması için beslenme ve egzersiz önemlidir.

Weaning başarısızlığının bir diğer sebebi de altta yatan ve solunum yetmezliğine neden olan patolojinin tam olarak tedavi edilememesi sebebi ile yeterli gaz değişiminin sağlanamaması sonucu akciğerlerin etkin gaz değişimi fonksiyonunu yerine getirememesidir.



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı kapsamında klinik retrospektif (geriye dönük) tasarımı bir araştırma olarak yapıldı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onay alındıktan sonra (2013/51) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2008 - Ocak 2013 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen hastaların verileri incelendi.

Çalışmaya aşağıdaki kriterlere uyan her iki grupta 50'şer hasta dahil edildi. Hastalar Grup P (sedasyon protokolü) ve Grup D (Daily Awakening-Günlük Uyandırma) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya kabul kriterleri;

- 2 gün ve üzerinde Mekanik Ventilasyon uygulanan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar

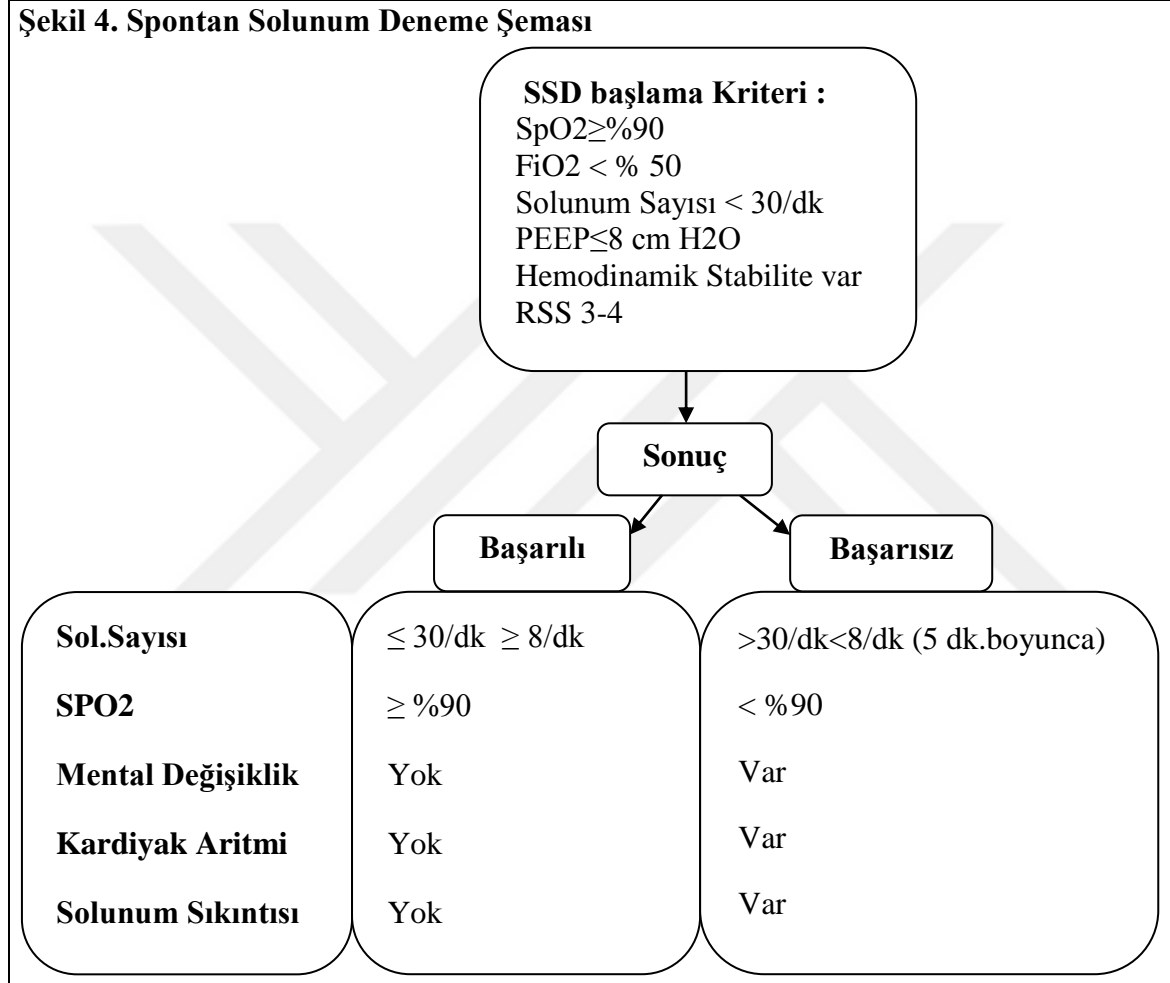
Hariç bırakılma kriterleri;

- Mekanik Ventilasyon uygulanmayan,
- MV nin ilk iki gününde ekstübe olan,
- Kardiyak Arrest gelişen,
- Extübe edilmeden ölen
- 18 yaş altı,
- YBÜ çıkışında evde MV ihtiyacı olan ,
- Trakeostomi açılmış olan ,
- İntrakranial hadise geçirmiş olan
- 24 saatten uzun süre kas gevşetici alan
- Yoğun Bakım öncesi dış merkezde 24 saatten uzun süre sedatif infüzyonu alan hastalar

Yukarıdaki kriterleri karşılayan, yoğun bakım ünitesindeki konvansiyonel sedasyon protokolüne göre sedasyon-analjezi infüzyonu alan hastalar Grup P'ye dahil edildi. Yine sedasyon protokolüne göre infüzyon alan fakat sedatif infüzyonuna her sabah ara verilerek (günlük uyandırma; daily awakening) değerlendirilen hastalar Grup D'ye dahil edildi. Kliniğimizin rutin uygulamalarına göre her iki grubun da sedasyon derecelendirilmesi Ramsay Sedasyon Skoruna (RSS) göre değerlendirilmişti. RSS'na göre hastaların aldığı ilaç

dozları titre edilmişti. Yapılan değerlendirmeler sonucu eğer hasta ajite (RSS=1) ise; sedatif ve opioid ilaçlar ile ek intavenöz bolus enjeksiyonlar yapılmış ve infüzyon dozu artırılmış idi. Eğer hastanın RSS >3 ise verilen infüzyon dozu azaltılmış ve RSS=3 ise verilen sedatif-opioid dozu aynı dozdan devam edilmişti.

Benzer şekilde kliniğimizin rutin uygulamalarına göre her iki grup hastaya da aşağıdaki tabloya göre spontan solunum deneme (SSD) çalışmaları başlatılmıştı.



Not: İlk Spontan Solunum Denemelerine başlanmasından itibaren 7 gün içinde extübe edilemeyen hastaların ventilatörden ayırma girişimi başarısız olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan bütün hastaların verileri mortalite gerçekleşinceye veya hasta yoğun bakım ünitesinden çıkıncaya kadar incelendi. Bu hastaların dosyalarından alınan;

- Demografik veriler; cinsiyeti, yaşı, yatış nedeni, giriş APACHE II ve SOFA puanları
- Hastanın hastaneye giriş tarihi
- Hastanın yoğun bakım ünitesine giriş tanısı ve tarihi

- Mekanik Ventilatör desteği alış süresi (gün)
- Hastanın yoğun bakımda kalış süresi (gün)
- Hastanın hastanede kalış süresi (gün)
- İlk Weaning başlangıç zamanı
- Weaning başarısı
- Reentübasyon sıklığı
- VİP gelişip gelişmediği
- Toplam tüketilen sedatif ajan dozları
- Toplam tüketilen ek-doz sedatif ajan dozları
- Toplam tüketilen analjezik ve ek doz analjezik dozları
- Toplam tüketilen bolus nöromuskuler bloker ajan kullanımı
- Girişte ve tedavi seyri boyunca APACHE II skoru ve SOFA skorları 0'ıncı gün, 4'üncü gün, 7'nci gün, 14'üncü gün
- Mortalite gelişip gelişmediği, kayıt altına alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde “Statistical Package for Social Scienses” (SPSS) for Windows Release 13.0.1 paket programı kullanıldı. (Lisans no: 9069727)

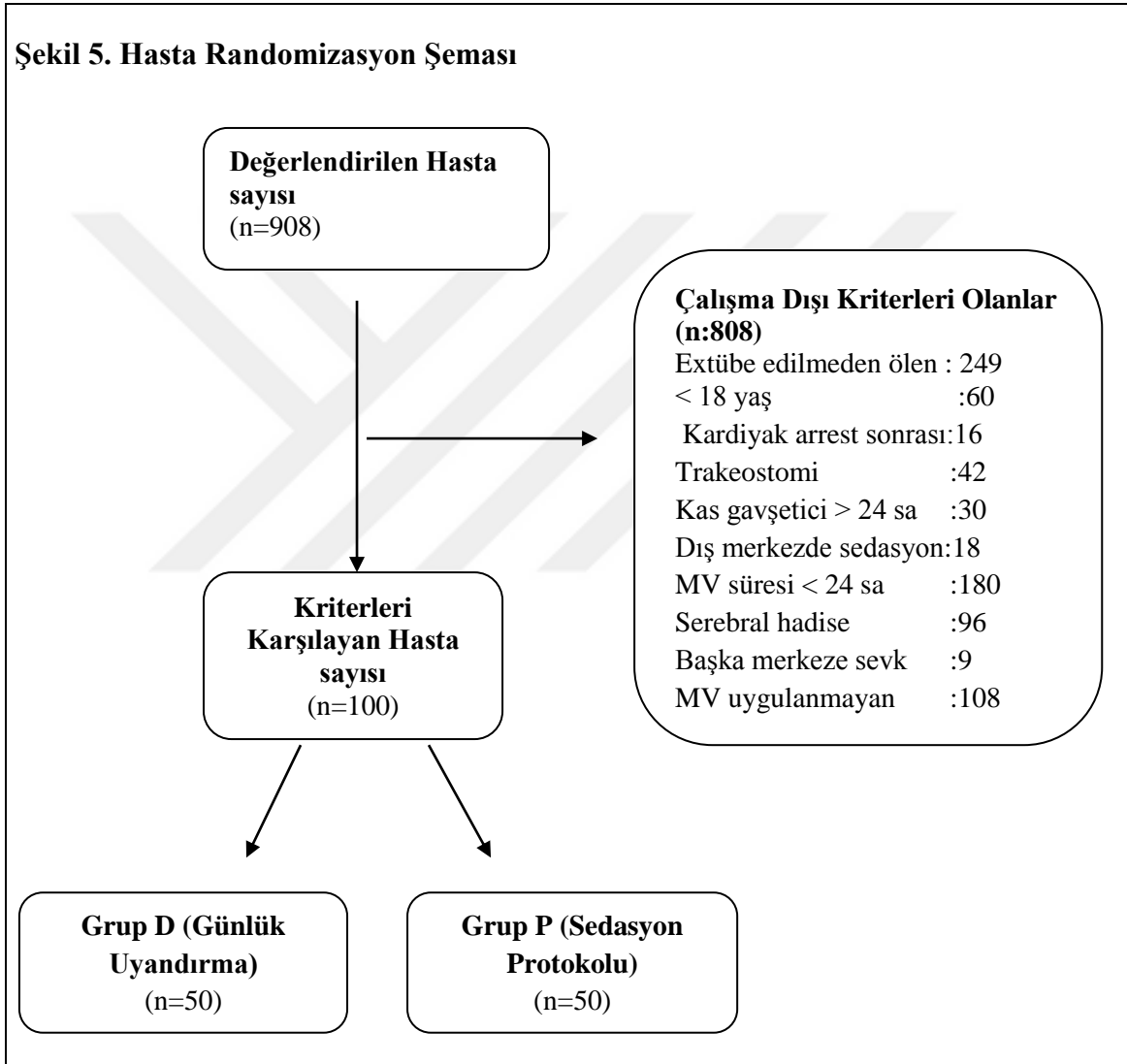
Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov Smirnov testi* ile incelendi. Ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda *student-T testi*, normal dağılıma uymayanlarda *Mann-Whitney U testi* kullanıldı.

Niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında *ki-kare testi* kullanıldı. Grupların kendi içinde tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc olarak *Paired t testi*) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, yetmezlikteki organ sayıları verileri ortanca, sayımla elde edilen veriler (%) olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2008-Ocak 2013 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi görmüş ve çalışma kriterleri dışında kalan hastalar dahil edildi.



Kriterleri karşılayan toplam 100 hastanın 41 (%41)'i kadın, 59 (%59)'u erkek olup yaş ortalaması 47.2 ± 20.19 (ort \pm SD) idi. Hastaların yoğun bakım yatış nedenleri arasında en sık Travma neden olurken diğer yatış nedenleri aşağıdaki tablodaki gibidir. Hastaların

genelinde; reentübasyon 13 hastada, VIP 24 hastada geliştiği gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastaların 10'unda exitus gerçekleşti.

Gruplar arasında giriş APACHE II skoru dışında demografik veriler açısından anlamlı fark tespit edilmedi. ($p > 0.05$)

Tablo 7. Demografik Özelliklere Göre Dağılım

	Grup P (n=50)	Grup D (n=50)	p değeri
Yaş	48,52±20,72	45,88±19,76	0,516
Cinsiyet			
Erkek	30	29	0,977
Kadın	20	21	0,971
Giriş			
APACHE II	17,16±3,99	14,76±4,19	0,004*
SOFA	5,9±3,53	5,44±2,86	0,393
YBÜ Yatış Nedeni			>0.05
Travma	22	17	
Postop	11	16	
Sepsis	2	1	
İntoksikasyon	4	1	
Solunum Yetmezliği	11	15	

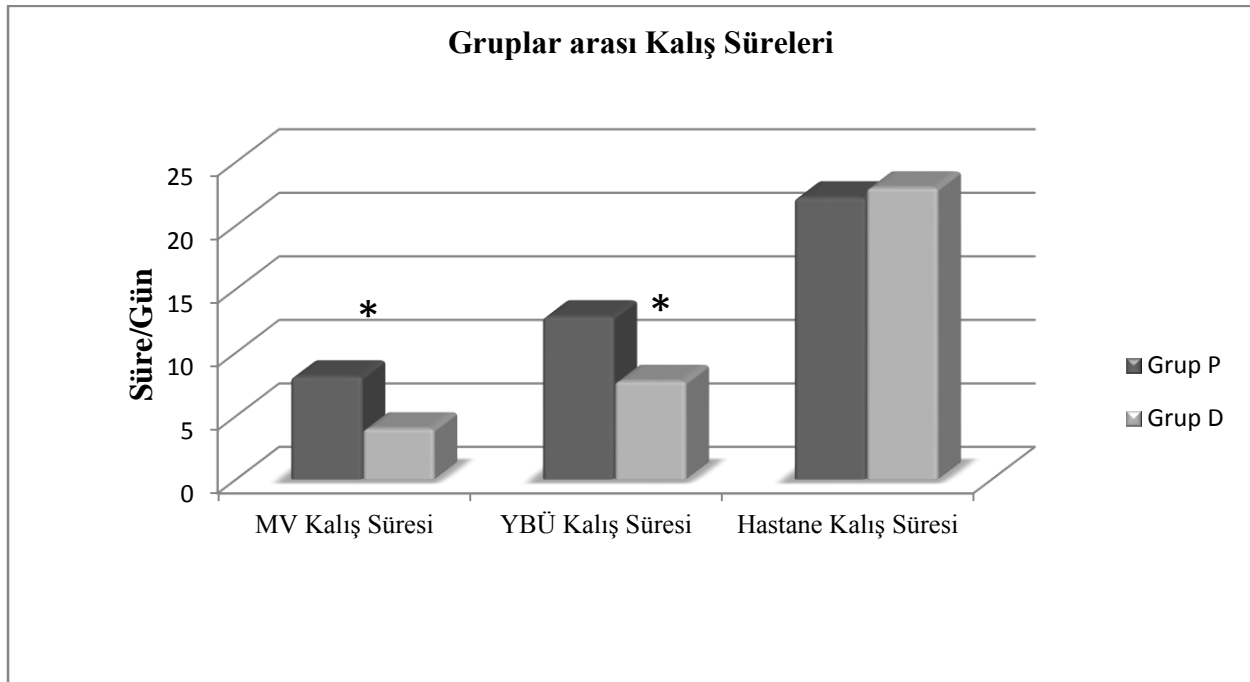
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

Hastaların mekanik ventilatör (MV) süre, yoğun bakım kalış süresi, hastane kalış süreleri Tablo 8.'de gösterildi. İki grup arasındaki MV kalış süresi karşılaştırıldığında Grup D'de Grup P'den anlamlı olarak kısa bulundu ($p < 0.001$). İki grup arasındaki YBÜ kalış süresi karşılaştırıldığında Grup D'de Grup P'den yine istatistiksel olarak anlamlı olarak kısa bulundu ($p < 0.001$). İki grup arasındaki hastane kalış süresinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 8. Gruplar arası Mekanik Ventilatör, Yoğun Bakım ve Hastane kalış süreleri

	Grup P (n=50)	Grup D (n=50)	p değeri
MV Kalış Süresi (gün)	8,1±4,9	4,02±3,71	<0,001*
YBÜ Kalış Süresi (gün)	12,82±6,08	7,74±4,5	<0,001*
Hastane Kalış Süresi (gün)	22,18±12,84	22,96±21,68	0,183

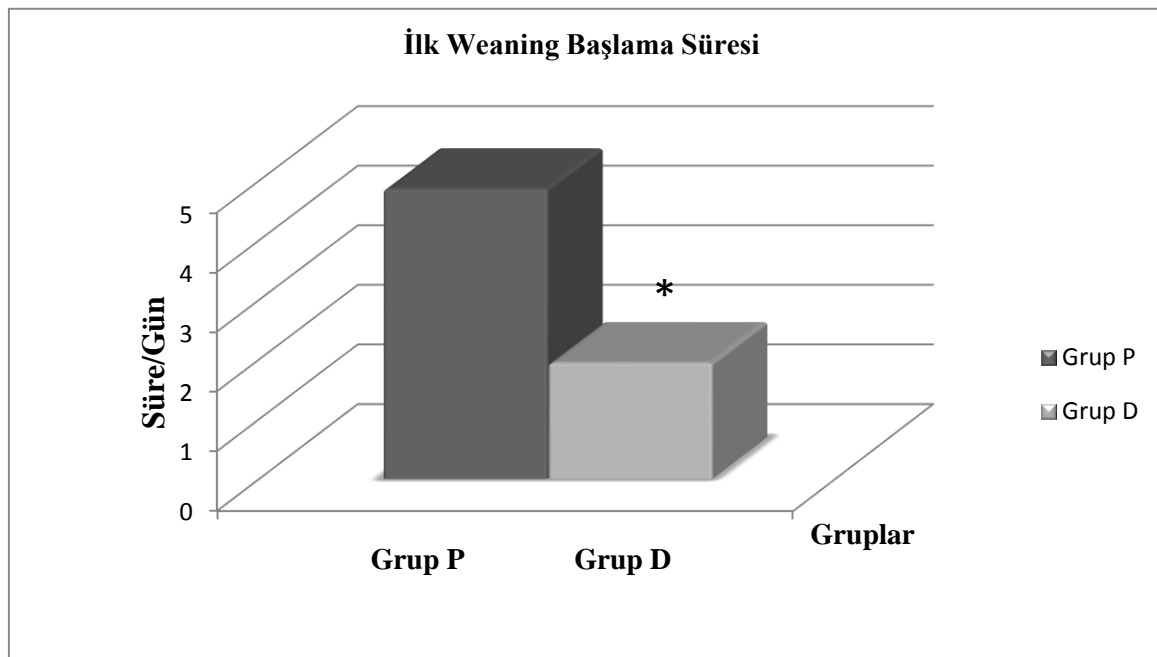
* : Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır ($p < 0,05$)



*: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.001$)

Şekil 6. Gruplar arasında Mekanik Ventilatör, Yoğun Bakım ve Hastane kalış süreleri

Gruplar arasında ilk weaninge başlama süresine bakıldığında; Grup P'de ilk weaninge başlama süresi 4.86 ± 3.98 gün iken, Grup D'de ilk weaning başlama süresi 1.94 ± 2.64 gün olarak bulundu. Gruplar arası bu karşılaştırmada ilk weaninge başlama süresi Grup D'de ; Grup P'ye göre istatistiksel olarak anlamlı erken bulundu. ($p < 0.05$)



*: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$)

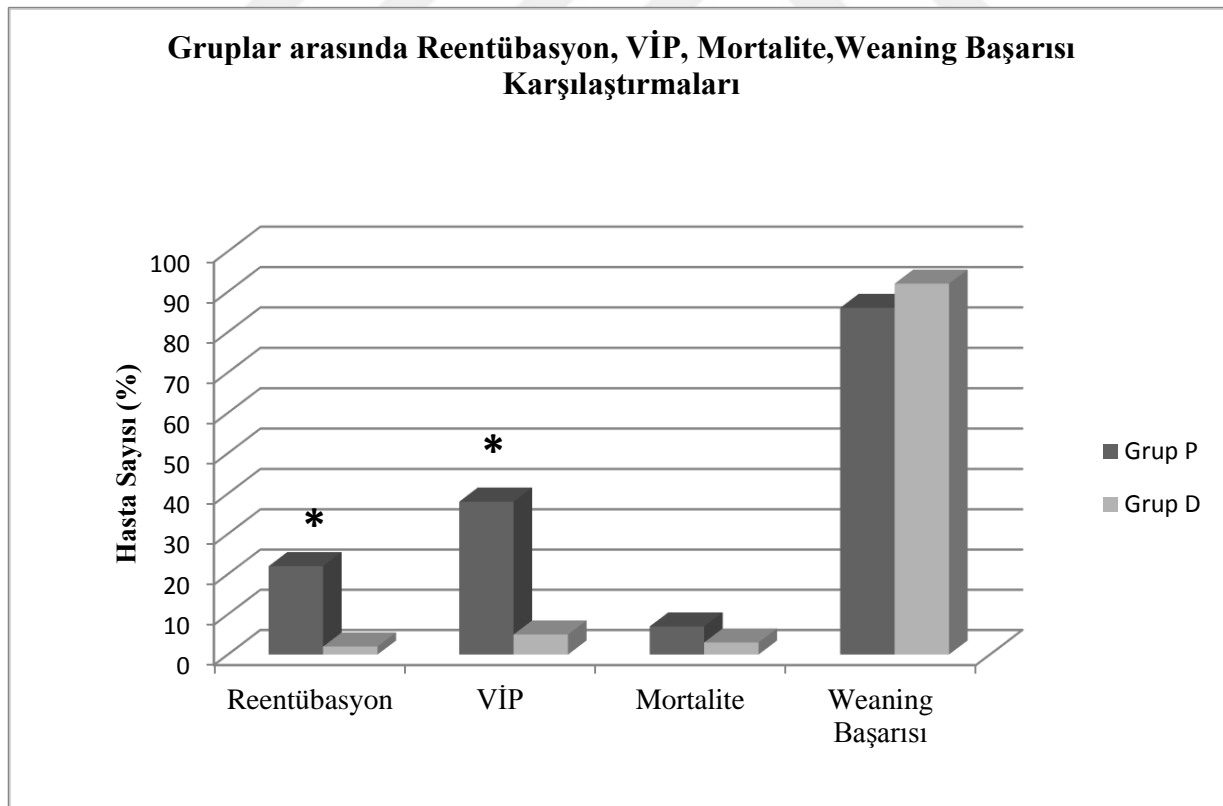
Şekil 7. Gruplar arasında ilk weaninge başlama süresi karşılaştırması

Her iki grupta weaning başarısı, reentübasyon olup olmadığı, VİP gelişip gelişmediği ve mortalite gerçekleşip gerçekleşmediği karşılaştırılıp Tablo 9’da gösterilmiştir. Gruplar arasında weaning başarısında istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ($p=0.523$). Gruplar arasında Grup D’de; Grup P’ye göre reentübasyonun istatistiksel olarak daha az yapıldığı görüldü ($p<0.05$). Gruplararası VİP gelişimi karşılaştırıldığında Grup D’de Grup P’ye göre daha az görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). İki grup arasındaki mortalite oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı ($p=0.317$).

Tablo 9. Gruplar arası Weaning başarısı, Reentübasyon, VİP, Mortalite, Karşılaştırmaları

Parametreler	Grup P(n=50)	Grup D(n=50)	p değeri
Weaning Başarısı	43(%86)	46(%92)	0,523
Reentübasyon	11(%22)	2(%4)	0,017 *
VİP	19(%38)	5(%10)	0,002 *
Mortalite	7(%14)	3(%6)	0,317

*=Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır ($p<0.05$)



*=Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır ($p<0.05$)

Şekil 8. Gruplar arası Reentübasyon, VİP, Mortalite, Weaning Başarısı Karşılaştırmaları

Her iki grubunda APACHE II ve SOFA skorlarının 0.gün, 4.gün, 7.gün, 14.gün değerleri gruplar arası ve grup içi Tablo 10 'da gösterildi. (Tablo 10) (Şekil 9,10)

Tablo 10. Her iki grup APACHE II ve SOFA skorları Karşılaştırılması

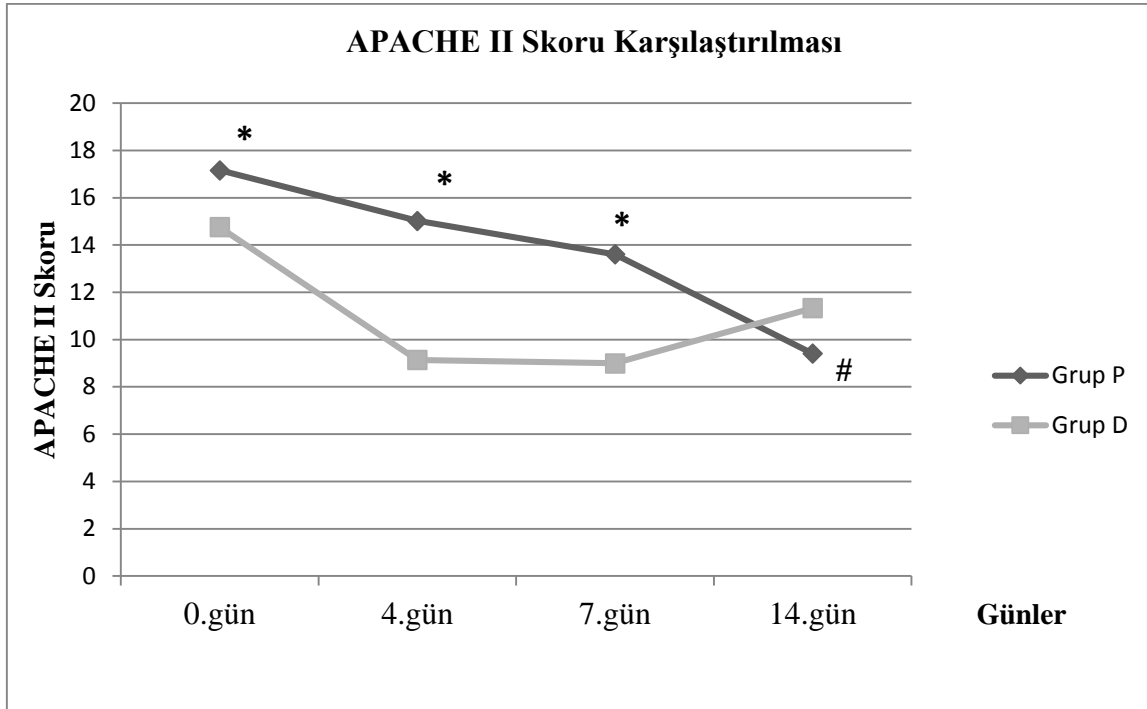
	Grup P (n=50)	Grup D (n=50)	p değeri
APACHE II			
0.gün	17,16±3,99	14,76±4.19	0,004*
4.gün	15,02±4.48	9,14±4,19	<0,001*
7.gün	13,61±6,17	9,00±3,64	0,002*
14.gün	9,41±3.53	11,33±4,93	0,420
SOFA			
0.gün	5,9±2,47	5,44±2,86	0,393
4.gün	5,12±2,95	1,92±2,14	<0,001*
7.gün	4,36±4,21	1,52±2.41	<0,001*
14.gün	1,24±1,09	3,00±4,35	0,866

*=Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır ($p<0.05$)

Yukarıdaki tabloda gruplar arasında APACHE II skorlarında 0'ıncı gün,4'üncü gün ve 7'inci gün, SOFA skorlarında 4'üncü gün ve 7'inci gün istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grup P'de APACHE II skorlarında 0'ıncı güne göre karşılaştırmalarda 4'üncü gün ve 7'inci günde fark yok ($p>0.05$) iken 14'üncü gün skoru anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup P'de SOFA skorları 0'ıncı güne göre karşılaştırılmasında 4'üncü gün ve 7'inci günde fark yok iken ($p>0.05$) 14'üncü gün skoru anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

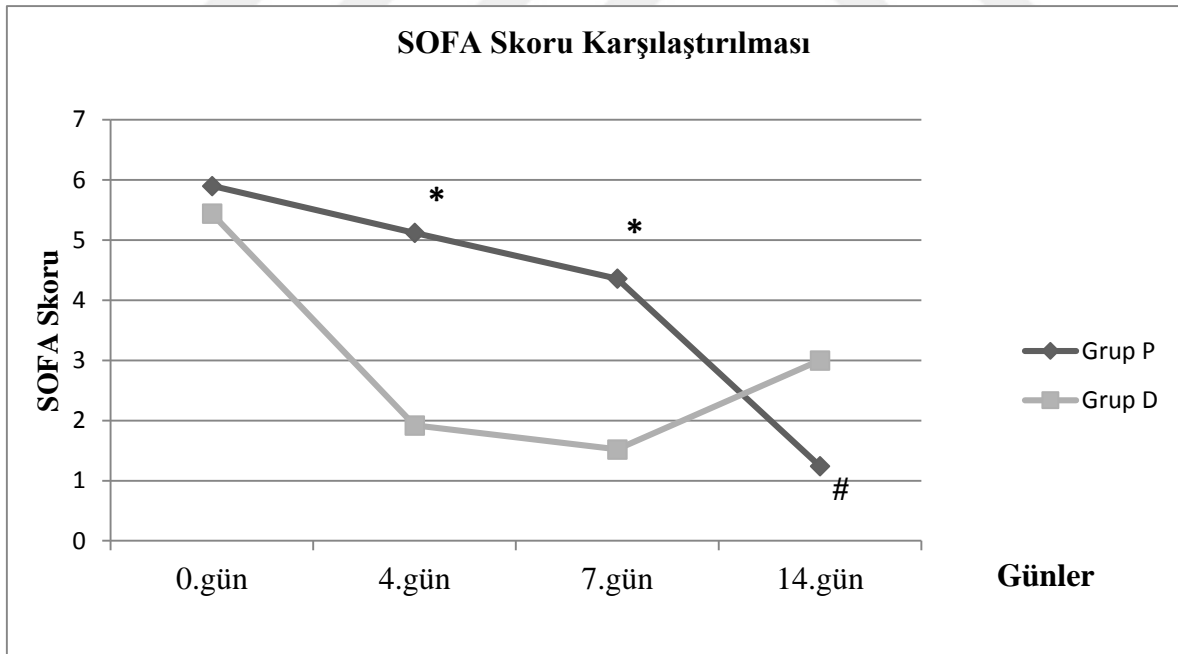
Grup içi değerlendirmede; Grup D'de APACHE II skorlarında ve SOFA skorlarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



*=Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır. ($p<0.05$)

#=Grup içinde 0.güne göre istatistiksel olarak anlamlılık vardır. ($p<0.05$)

Şekil 9. Gruplar arası ve Grup içi APACHE II Skoru Karşılaştırılması



*=Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır. ($p<0.05$)

#=Grup içinde 0.güne göre istatistiksel olarak anlamlılık vardır. ($p<0.05$)

Şekil 10. Gruplar arası ve Grup içi SOFA skoru karşılaştırılması

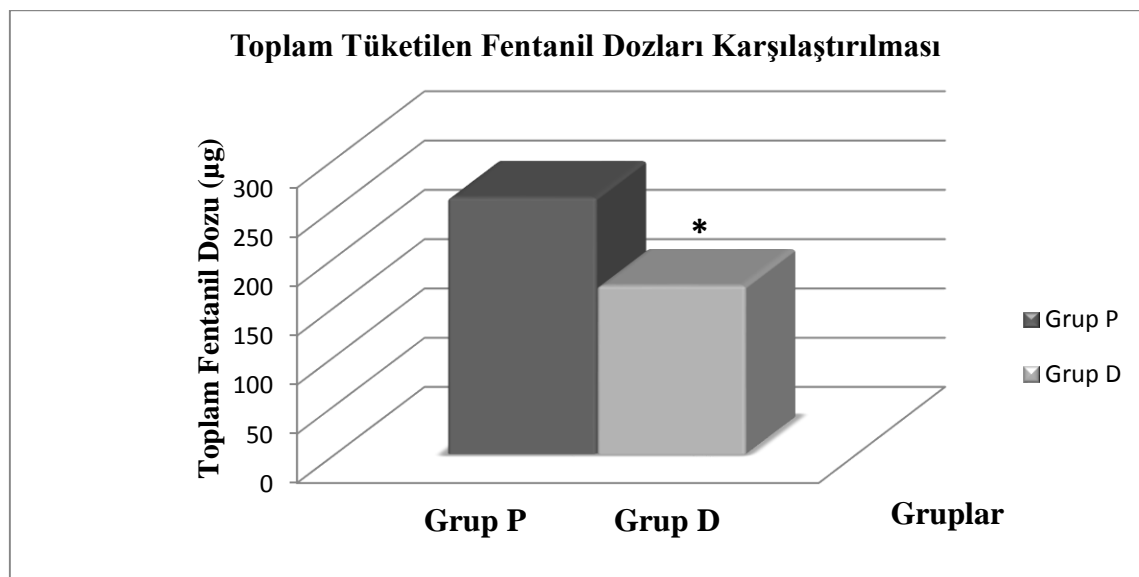
Her iki grup hastalarda toplam tüketilen sedatif, opioid analjezik ve kas gevşetici tüketimi değerlendirildi. Yoğun bakım ünitemizde sedatif ajan olarak; midazolam, propofol, tiyopental ve deksmedetomidin kullanıldığı, opioid analjezik olarak; fentanil ve morfin, kas gevşetici ise cis-atrakuryum kullanıldığı görüldü.

Gruplar arası toplam tüketilen sedatif ilaç dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Opioid analjezi dozlarında hastalarda tüketilen toplam fentanil dozları Grup D’de, Grup P’ye göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p=0.04$) toplam tüketilen morfin dozlarında anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Toplam tüketilen kas gevşetici dozlarında da istatistiksel olarak anlam tespit edilemedi ($p>0.05$).

Tablo 11.Hastalarda Toplam İlaç Tüketimi Karşılaştırması

	Grup P (n=50)	Grup D (n=50)	p değeri
	Doz	Doz	
Sedatif Ajan			
Midazolam (mg)	30,18±26,05 (n=46)	18,92±12,3(n=38)	0,11
Propofol (mg)	330,5±211,49 (n=8)	343,26±221,26(n=5)	1
Tiyopental (mg)	771,23±771,83(n=3)	740,66±490,03(n=3)	0,827
Deksmedetomidin (µg)	167,41±249,08(n=5)	109,90±86,49(n=4)	0,462
Opioid Ajan			
Fentanil (µg)	260,64±152,79(n=36)	171,19±83,97(n=31)	0,04 *
Morfin (mg)	25,02±17,15 (n=14)	32,06±15,75(n=9)	0,457
Kas Gevşetici			
Cis-Atrakuryum (mg)	1,34±1,21 (n=11)	2,13±1,51(n=8)	0,227

* :Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır ($p<0.05$)



* :Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık vardır ($p<0.05$)

Şekil 11. Gruplar arasında toplam tüketilen Fentanil doz karşılaştırması

Çalışmada Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak (r); İlk Weaning Süresi ile MV süresi, YBÜ kalış süresi ,VİP gelişimi, toplam tüketilen midazolam dozu ve toplam tüketilen fentanil dozu arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı.

İlk weaning süresi ile MV süresi arasında ($p<0.001$, r katsayısı=0.877) güçlü pozitif korelasyon görüldü. İlk weaning süresi ile YBÜ kalış süresi arasında ($p<0.001$, r kasayısı=0.755) güçlü pozitif korelasyon görüldü. İlk weaning süresi ile VİP gelişimi arasında ($p<0.001$, r katsayısı=0.597) zayıf pozitif korelasyon görüldü. İlk weaning süresi ile toplam tüketilen midazolam dozu arasında ($p<0.001$, r katsayısı=0.590) zayıf pozitif korelasyon görüldü. İlk weaning süresi ile toplam tüketilen fentanil dozu arasında ($p<0.001$, r katsayısı=0.495) zayıf pozitif korelasyon olduğu görüldü.



5.TARTIŞMA

Yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık 1/3'ünde mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmakta ve sıklıkla analjezi ve sedasyon gereksinimi olmaktadır. Klinik yönden belirgin faydalı etkilerine rağmen sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinin olması, klinisyenler açısından ilaç ve doz tercihini zorlaştırmaktadır (72).

Yoğun bakımlarda sedasyon ve analjezi için pek çok endikasyon bulunsa da en önemli sırayı ağrının azaltılması almaktadır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıklıkla altta yatan hastalık ve yoğun bakıma ait rutin işlemlere ait ağrı ortaya çıkmakta, ağrının artmış endojen katekolamin aktivitesi, anksiyete, deliryum gibi önemli yan etkileri de olmaktadır (73). Bu hastaların yoğun bakım süresince yaşadıkları kötü tecrübelerin post travmatik stres bozukluğuna yol açabildiği bilinmektedir. Özellikle kas gevşetici kullanılan hastalarda sedasyon ihtiyacı artmaktadır (74).

Bu ihtiyaçlarla birlikte bir kısım sorunlar da ön plana çıkmaktadır. Yoğun bakımda sedasyon uygulamalarında kullanılan ilaçların farmakokinetikleri kısa süreli kullanımları için bilinmekle birlikte aynı ilaçların, kritik hastalarda uzun dönem infüzyonları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Aktif metabolitler, çoklu kompartmanlarda doku saturasyonu, ilaç-ilaç etkileşimleri, böbrek veya karaciğer yetmezlikleri beklenmeyen etkilere yol açabilir (75). Özellikle yaşlı hastalarda veya karaciğer yetmezlikli hastalarda devamlı infüzyonlarla aşırı sedasyon riskinin arttığı gösterilmiştir (76). İlaç seçimi kadar ilaçların verilmiş yöntemi yani sedasyon yöntemi de mekanik ventilasyon ve YBÜ'de yatış süresini etkilemektedir. Kullanılacak ilaçlar hem aralıklı bolus doz hem de devamlı infüzyon olarak uygulanabilmektedir. Ajitasyonu önlemek ve yoğun bakım şartlarına adaptasyonu sağlamak için yoğun bakım hastalarının birçoğunun agresif sedasyon tedavisine ihtiyacı olmakta ve sıklıkla devamlı sedatif infüzyonu tercih edilmektedir (11). Ancak son yıllarda, sedatif infüzyonuna gün içi ara verilerek veya belirlenmiş belli bir protokole dayalı uygulanan sedasyonun devamlı sedatif ilaç uygulanarak yapılan sedasyon uygulama yöntemine göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (5,11,77). Devamlı sedasyonun mekanik ventilasyon süresini, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini, organ yetmezliği ve reentubasyon oranını artırdığı bilinmektedir.

APACHE II (Akut fizyolojik ve kronik sağlık skoru) ve SOFA (Sepsise bağlı organ yetmezliği skoru) skoru yoğun bakım hastalarında tedavilerinin takibinde ve prognozlarının tahmininde kullanılan skorlama sistemlerindedir. Tedavinin başlangıcından itibaren skorların düşüşü tedavinin olumlu yönde ilerlediğini gösterir (78). Kliniğimizde YBÜ yatan hastaların takibinde APACHE II ve SOFA skorları kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki hasta gruplarında

bakılan APACHE II skorlarının 0. gün, 4. gün, 7. gün'lerde sedasyon kesilen grupta anlamlı olarak düşük seyrettiği görüldü. SOFA skorunun ise 4. gün ve 7. günlerde sedasyon kesilen grupta anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen skorlar arasındaki farkın düşük olmasının klinik olarak bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi.

Strom ve ark.'nın yaptığı randomize-kör çalışmalarında mekanik ventilasyonda kalma, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi açısından sedasyon kullanılmayan grubun daha avantajlı olduğunu göstermişlerdir (79). Devamlı sedasyonun ventilatörle ilişkili pnömoni ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalarda da bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (80). Bizim çalışmamızda gün içi ara verilen sedasyon grubunda VİP görülme oranının devamlı sedatif infüzyonu alan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin günlük sedasyon kesintileri alan hastaların süre olarak daha az Mekanik Ventilatör'de kalması ve buna bağlı olarak VİP gelişiminde daha az görüldüğü düşüncesindeyiz.

Wunsch ve ark.'nın yaptıkları retrospektif çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde 171 YBÜ'de mekanik ventilasyon uygulanan 109,671 hastanın %51,5 'inin bir veya daha fazla sedatif infüzyonu aldığını, sedatif kullanımının 2001 yılında %39,7 iken, 2007'de %66,7'ye çıktığını, sedatif alanların %81'inin propofol, %31'inin benzodiazepin, %34'ünün deksmedetomidin aldığını, 96 saat üzerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda propofolün daha fazla kullanıldığını bildirmişlerdir (81). Salluh ve ark. 1015 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Brezilya'lı yoğun bakım doktorlarının sedasyon ve deliryum uygulamalarını incelemiş ve katılımcıların % 88,3'unun sedasyon skorumu sistemlerini uyguladığını fakat % 62,8' inin sedasyon hedeflerinden bahsetmediğini, %68,3'ünün günlük sedasyon kesintilerinden söz etmediğini bildirmişlerdir. Katılımcıların yarısından fazlasının sedasyon protokolü uyguladığı, sedatif olarak midazolam (97.8%), fentanil (91.5%), ve propofolün (55%) yaygın olarak kullanıldığını belirtmişlerdir (82). Bizim yoğun bakım ünitemizde ağırlıklı olarak kontrendikasyon yoksa benzodiazepin infüzyonu ve analjezik olarak da fentanil infüzyonu tercih edilmektedir. Hastanın klinik durumuna ve sedasyon skalalarına göre eğer aldığı sedatif ve analjezi ajanı hedef skorlarına göre yetersiz kalıyorsa bolus doz ile infüzyon dozu arttırılmakta, gerekirse aynı grup başka bir ajana geçiş yapılmaktadır .

Reschreiter ve ark. yaptıkları çalışmada İngiltere'deki yoğun bakım ünitelerinin %88'inde sedasyon skorumu sistemlerinin kullanıldığını bununda sıklıkla Ramsay sedasyon skoru olduğunu (%66,4), % 80'inde sedasyon kılavuzlarının uygulandığını, bunun da

%78'inde gün içinde sedasyon uygulamasına ara verildiğini belirtmişlerdir. Kısa dönem için sedasyon amacıyla yaygın olarak propofol ve alfentanil, uzun dönem için ise propofol, midazolam ve morfinin tercih edildiğini bildirmişlerdir (83). Ülkeler arasında benzerliklerle birlikte farklı uygulamaların olduğu da görülmekle birlikte ülkemizde de önce mevcut uygulamayı tespit eden ardında da kalite ve standardizasyonu arttırmaya yönelik çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Schweickert ve ark.'nın 128 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, gün içi ara vererek sedasyon uygulandığında mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinin anlamlı olarak kıaldığını göstermiş ayrıca komplikasyonlarda da azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Sedatif infüzyonuna gün içi ara verilmesi sedatif ilaç birikimini önlemekte, ilaç dozlarının titre edilmesine olanak sağlamakta böylece ideal sedasyon seviyesine daha kolay ulaşılmakta ve hafif sedasyon düzeyi ile daha sık karşılaşılmaktadır. Gün içi ara verilen grupta sedatif ilaç birikiminin daha az olmasından dolayı bu gruptaki hastaların spontan solunum çabaları devamlı sedasyon infüzyonu alan hastalara göre daha kısa sürede gerçekleşmektedir. Bunun sonucunda da eğer altta yatan herhangi bir engel yok ise bu hastaların weaninge başlama süreleri diğer gruba göre daha erken gerçekleştiği sonucuna varmışlardır (84). Nitekim bizim çalışmamızda gün içi sedasyon kesintisi olan grupta ilk weaninge başlama süresi, devamlı sedasyon infüzyon alan gruba göre anlamlı olarak daha kısa bulundu.

Sedasyon uygulamasına gün içi ara verilmesinin en büyük dezavantajı hastaların istemsiz ajite olarak uyanmasıdır. Ajite hastada mekanik ventilasyona uyumsuzluk, damar yolu, nazogastrik tüp veya endotrakeal tüpün hasta tarafından çıkarılması gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir (85). Bizim çalışmamızda sedatif infüzyonuna gün içi ara verilen grupta olguların kendilerini ekstübe etme sıklığı ve buna bağlı reentübasyon gibi komplikasyonların daha az sıklıkta olduğu belirlendi. Bunun nedeninin hastaların ajitasyonunun yoğun bakım ekibi tarafından erken fark edilmesi ve hızla sedasyon düzeyinin titre edilmesinden olabileceği kanısındayız. Böylece uygulanan ek ilaçlar ile hastalarda istenen sedasyon düzeyi yeniden elde edilmişti.

Sangeeta ve ark.'nın yaptığı çift kör, randomize ve çok merkezli günlük bir çalışmada sedasyon kesintileri yapılan hasta grubu ile sedasyon protokol grubu karşılaştırılmış. Gruplararası hastane kalış süresi, MV süresi, YBÜ kalış süresi ve mortalite arasında herhangi bir farklılık bulunmazken kullanılan toplam midazolam infüzyon dozu günlük sedasyon kesintileri yapılan grupta anlamlı düzeyde düşük gözlenmiş. Ek verilen sedatif ve opioid dozlarında fark görülmemiş (86). Bizim çalışmamızda ise hastalara verilen fentanil

dozunun günlük uyandırma grubunda anlamlı düzeyde düşük ve verilen midazolam infüzyonunda farklılık olmamasına rağmen daha düşük dozlarda kullanıldığı gözlemlendi. Sedatif infüzyonuna gün içi ara verilmesi sedasyon düzeyini hafifleterek hem sedasyon süresinin hemde mekanik ventilatör süresinin kısalmasına neden olabilir. Yine Sangeeta ve ark. yaptığı bu çalışmada Kanada YBÜ çalışma anketinde hastaların sadece %29'unda sedasyon/analjezi protokolü kullanıldığı belirlenmiş ve bunlardan sadece %40'ına günlük kesintiler yapıldığı bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde ise %64 hastaya sedasyon/analjezi protokolü uygulandığı belirlenmiş ve bunların sadece %40'ına günlük sedasyon kesintileri yapıldığı rapor edilmiştir. Günlük sedasyon kesintilerinin az yapılmasının nedenleri arasında da; günlük kesinti yapabilen hemşire azlığı, sedatif ajanların kesilmesi hakkındaki endişeler ve hasta rahatsızlığı olduğu belirtilmiştir.

Brattebo ve ark. cerrahi YBÜ'de mekanik ventilatör desteği alan hastalarda skorlama sistemlerinin ve sedasyon protokollerinin etkilerini araştırmışlar; sedasyon protokolü ve motor aktivite değerlendirme skalasının kullanılması ile mekanik ventilasyon ve YBÜ yatış süresinin kısalacağını saptamışlardır. Bunun nedeni olarak sedasyon protokolünün ve skorlama sistemlerinin kullanıldığı hasta grubunda ilaç birikiminin daha az olması ve bunun sonucunda da bu tür hastaların derlenmesinin daha erken gerçekleşmesi bildirilmiştir (87). Biz de yoğun bakım ünitemizde Ramsay Sedasyon Skoru'nu kullanarak hastaların sedasyon düzeyini ayarlıyoruz. Bunun da bize hastalarda ilaç birikimini önlemede yardımcı olduğunu düşünüyoruz. Anifantaki ve ark. yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada YBÜ'nde mekanik ventilasyona bağlı 97 hasta değerlendirilmiş. Günlük sedasyon kesintileri yapılan ve devamlı infüzyon alan hastalar karşılaştırılmış. Her iki grupta da mekanik ventilasyonda kalma süresi, hastanede kalma süresi, YBÜ kalış süresi ve mortalite de değerlendirilmiş ve benzer olduğu görülmüş. Yine her iki grupta tüketilen toplam sedasyon, analjezi ve kas gevşetici dozları da benzer bulunmuş. Bunun sonucunda günlük sedasyon kesintilerinin hastalara negatif etkisinin olmadığı bu gruptaki hastaların daha erken uyanma belirtileri gösterdiği avantaj olarak belirtilmiştir (88).

Kollef ve ark. yaptığı prospektif gözlemsel çalışmasında aralıklı bolus sedasyon uygulanan hastalar ile devamlı sedatif infüzyonu uygulanan hastaları karşılaştırmışlar ve devamlı sedasyon uygulamanın mekanik ventilasyon süresini, yoğun bakım ve hastane yatış süresini uzattığını, organ yetmezliği ve reentübasyon oranını artırdığını saptamışlardır. Araştırmacılar sedatif infüzyon dozunun, hastanın yaşına ve hastalığının şiddetine göre ayarlansa bile, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresini artırdığını ileri sürerek; sedasyon protokolleri kullanımının da araştırılmasını önermişlerdir (11).

Kress J ve ark. yaptığı bir çalışmada yoğun bakım hastalarında günlük sedasyon kesintisi yapılan hastaların uzun dönem psikolojik etkilerini devamlı sedasyon infuzyonu alan hastalar ile karşılaştırmışlar. Bu karşılaştırmayı yaparken hastaların psikolojik ve fizyolojik durumlarını gösteren skalalar kullanmışlar. Bunun sonucunda günlük sedasyon kesintilerinin yoğun bakımda yatan hastalarda olumsuz psikolojik sonuçlara yol açmadığı bulunmuş. Ayrıca sedasyon kesintileri yapılan hasta grubunda post travmatik stres bozukluğu oranı daha düşük bulunmuş. Post travmatik stres bozukluğuna bağlı semptomların günlük kesinti yapılan grupta daha az görülmesi ile ilişkilendirilmiş. Yine aynı çalışmada sedasyona gün içi ara vermenin derin sedasyonu engellediğini, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresini kısalttığını ve kullanılan sedatif ilaç dozunda azalmaya yol açtığını saptamışlardır (12). Timothy ve ark. 336 hasta üzerinden yaptıkları randomize kontrollü çalışmada günlük uyandırma yapılan hasta grubu ile devamlı sedasyon alan hasta grubu karşılaştırılmış. Her iki grup hastaya da spontan solunum denemeleri yapılmış. Bunun sonucunda; günlük uyandırma yapılan hastalarda ventilatör süresi, YBÜ kalış süresi ve hastane kalış süresi anlamlı olarak düşük bulunmuş. 28 günlük mortalitede anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen herhangi bir anda bakılan 1 yıllık mortalitede günlük uyandırma grubunda daha düşük mortalite olduğu gözlenmiş. Her iki grupta da kullanılan sedasyon/analjezi dozlarında benzerlik görülmüş. Günlük uyandırma grubunda self ekstübasyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına rağmen self ekstübasyon sonrası reentübasyon oranı her iki grupta da benzer olarak görülmüş (89). Bizim çalışmamızda devamlı sedasyon alan grupta reentübasyon oranı daha yüksek olarak gözlemlendi.

Yılmaz ve ark. yaptığı bir çalışmada doktorlar tarafından hazırlanmış belli bir protokole dayalı hemşire kontrollü sedasyon ile sedasyon uygulamasına gün içi ara verilerek uygulanan doktor kontrollü sedasyonun mekanik ventilasyon süresine etkisi karşılaştırmış. Her iki grupta YBÜ yatış süresi ve mortalite oranları benzer bulunurken, sedasyon ve MV süresi gün içi ara verilen grupta anlamlı olarak daha kısa bulunmuş (90). O'Conner ve ark. yaptıkları çalışmada 1995 ile 2006 tarihleri arasındaki 8 çalışmayı (3 randomize kontrollü çalışma, 2 kohort çalışması, 3 tanımlayıcı çalışma) tekrar gözden geçirmişler ve aralıklı sedasyon ile ventilasyon süreleri, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, komplikasyonlarda ve post travmatik stres sendromunda azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir (91). Bizim çalışmanın sonucunda da gün içi sedasyona ara verilen hasta grubunda hem MV' de kalma süresi hem de YBÜ'nde kalış süresi anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Kress JP ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmasında mekanik ventilatöre bağlı 128 hasta değerlendirilmiş. Mekanik ventilasyon tedavisi sırasında devamlı sedasyon uygulanan ve sedasyon uygulamasına gün içi ara verilen hasta grupları karşılaştırılmış ve sedasyona gün içi ara

vermenin derin sedasyonu engellediğini, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresini kısalttığını ve kullanılan sedatif ilaç ve analjezi dozunda azalmaya yol açtığını saptamışlardır (5).

Weisbrodt ve ark. yaptığı çift kör randomize kontrolü bir çalışmada MV'ye bağlı hastalarda günlük kesinti yapılan sedasyon protokolünün güvenliği ve yapılabilirliği karşılaştırılmış. Bakılan her iki grupta MV süresi, YBÜ ve hastane kalış süreleri, mortalite oranlarının benzer olduğu görülmüş. Kullanılan sedasyon, opioid dozlarında anlamlılık bulunmamasına rağmen günlük kesinti yapılan grupta daha az dozlarda ilaç tüketimi görülmüş. Bunun sonucunda da günlük kesintinin güvenli ve uygulanabilir olduğu belirtilmiştir (92).

6. SONUÇ

Kliniğimizde Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitemizdeki mekanik ventilatöre bağlı hastalarda sedasyon tekniklerini retrospektif olarak inceledik. Çalışmamızda Grup P; sedasyon protokolüne göre devamlı sedatif infuzyonu alan hastalar, Grup D; günlük sedasyon kesintileri (günlük uyandırma) yapılarak sedatif infuzyonu alan hastalar olarak iki gruba ayırdık. Günlük sedasyon kesintisi yapılan grupta;

- 1- Daha kısa mekanik ventilatör süresi,
- 2- Ventilatör ilişkili pnömoni sıklığının daha az görülmesi,
- 3- Yoğun bakım ünitesinde daha kısa kalış süresi,
- 4- Toplam tüketilen opioid dozunun daha az olması,
- 5- Hastalarda ilk weaninge başlama süresinin daha erken olduğu,
- 6- APACHE II ve SOFA skorlarının daha düşük gözlemlendiği bulgularını elde ettik.

Sonuç olarak; bu çalışmada günlük sedasyon kesintileri yapılan grubun devamlı sedasyon alan gruba göre üstün olduğu görülmektedir. Bu yüzden mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında günlük sedasyon kesintilerin yapılmasının, tercih edilmesi gereken sedasyon tekniği olduğu kanısındayız.

7. ÖZET

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA GÜNLÜK SEDASYON-WEANİNG UYGULAMASININ MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Mekanik ventilasyon desteği gören yoğun bakım hastalarında sedasyonun sağlanması yoğun bakım tedavisinin önemli komponentlerinden biridir. Sedasyon ve analjezi uygulamaları sonucunda yoğun bakım ünitesinde konforlu bir süreç ve kolay uyandırılabilir hasta amaçlanmaktadır. Çalışmamızın amacı yoğun bakım hastalarında kullanılan gün içi sedasyon kesintilerinin etkilerini göstermektir.

Ocak2008-Ocak2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitemizde mekanik ventilatöre bağlı olarak takip ve tedavi edilen 100 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar Grup P; devamlı sedatif infüzyonu alan ve Grup D; günlük sedasyon kesintileri (günlük uyandırma) yapılan grup olarak ikiye ayrıldı.

Hastaların demografik verileri, mekanik ventilatör süresi, yoğun bakım kalış süresi, hastane kalış süresi, ilk weaning başlama zamanı, weaning başarısı, VİP, toplam tüketilen ilaç dozları, reentübasyon sıklığı, APACHE II, SOFA skorları ve mortalite oranları karşılaştırıldı. Sedasyon düzeyinin değerlendirmede RSS kullanıldı. İdeal sedasyon düzeyi RSS ile ‘‘3’’ olarak kabul edilerek, RSS <3 hafif sedasyon, RSS >3 ise derin sedasyon olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik verileri açısından fark bulunamadı. Gruplar arasında bakılan Mekanik ventilatör süresi Grup P’de Grup D’den anlamlı uzun bulundu ($p<0.001$). İki grup arasındaki YBÜ kalış süresi karşılaştırıldığında Grup P’de Grup D’den yine istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ($p<0.001$). İki grup arasındaki hastane kalış süresinde ise istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada ilk weaninge başlama süresi Grup P’de ; Grup D’ye göre istatistiksel olarak anlamlı geç bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında bakılan weaning başarısı, mortalitede istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında bakılan reentübasyon sıklığında Grup D’de Grup P’ye göre anlamlı olarak daha az gözlendi ($p<0.05$). VİP gelişimi karşılaştırıldığında Grup P’de Grup D’ye göre daha fazla görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arası toplam tüketilen sedatif ilaç dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Opioid analjezi dozlarında hastalarda tüketilen toplam fentanil dozları Grup P’de, Grup D’den anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0.04$) toplam tüketilen morfin dozlarında

farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Toplam tüketilen kas gevşetici dozlarında da istatistiksel olarak fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

Sonuç olarak; günlük uyandırma yapılan sedasyon tekniğinin devamlı infuzyon yapılan sedasyona göre üstün olduğu görüldü. Buna göre yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda günlük uyandırmanın kullanılmasının olumlu katkıları olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler; Yoğun bakım, sedasyon, günlük uyandırma, weaning



8. SUMMARY

Sedation is one of most important components of intensive care (critical care) in patients who are mechanically ventilated at intensive care conditions. As a result of sedation and analgesia in the intensive care unit, the patient is to be awakened a comfortable and easy process. Aim of the study is to demonstrate effects of day time sedation interruptions in intensive care patients.

We made retrospective review of 100 patients, who were monitored, mechanically ventilated and treated at our intensive care unit between January 2008 and January 2013. Patients were divided into two groups, including Group P (continuous infusion of sedative agent) and Group D (daily sedation interruptions - daily recovery).

Demographics, mechanical ventilation time, stay at intensive care unit, hospitalization period, time of first weaning, success of weaning, VIP, total doses of drugs, re-intubation frequency, APACHE II, SOFA scores and mortality rates of patients were compared. RSS was used to evaluate level of sedation. Considering that ideal sedation level is "3" with RSS, $RSS < 3$ is considered as mild sedation, while $RSS > 3$ is considered as deep sedation.

There was no difference between demographics of patients. Mechanical ventilation period was significantly longer in Group P than Group D ($p < 0.001$). When stay at ICU unit was considered, ICU stay was significantly longer in Group D than Group D ($p < 0.001$). No statistically significant difference was found between two groups with respect to hospitalization period. In inter-group comparison, time to start first weaning was significantly late in Group P than Group D ($p < 0.05$). There was no difference between groups in terms of frequency of success of weaning and mortality rate ($p > 0.05$). In inter-group comparison the frequency of reintubation viewed in Group D was significantly less than in Group P ($p < 0.05$). Considering development of VIP, it was significantly more common in Group D in comparison with Group D ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between groups in terms of doses of sedative agents ($p > 0.05$). Considering doses of opioid analgesics, total dose of phentanyl was significantly higher in Group P than Group D ($p = 0.04$), while no difference was found for doses of morphine ($p > 0.05$). Again, no statistical difference was found in doses of muscle relaxant agents ($p > 0.05$).

In conclusion, it was observed that the sedation technique with daily interruption is superior to continuous infusion of sedatives. Accordingly, we believe that daily weaning will make positive contributions to patients who are mechanically ventilated at intensive care unit.

Key words: intensive care, sedation, daily awakening, weaning

9. KAYNAKLAR

1. Mehta S, Burry L, Fischer S, et al: Canadian Critical Care Trials Group: Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34:374–380.
2. 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; 31:1071-1079.
3. Devlin JW, Fraser GL, Kanji S, Riker RR. Sedation assessment in critically ill adults. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1624-1632.
4. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factor for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-440.
5. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-1477.
6. Walder B, Borgeat A, Suter PM, Romand JA. Propofol and midazolam versus propofol alone for sedation following coronary artery bypass grafting: a randomized, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:171-178.
7. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001; 87:186-192.
8. Walder B, Tramer MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss Med Wkly* 2004;134:333-146.
9. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32 [Suppl.]: 554-561.
10. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000;26:275-285.
11. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.
12. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JS. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457-1461.
13. Micek St, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH Delirium as detected by the CAM – ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005 33: 1260-1265
14. Granberg AI, Malmors CW, Bergbom IL, Lunberg DB Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment 2002; 46(6): 726-731
15. Carrasco G Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000; 4: 217-225.

16. Hansen-Flaschen J. Beyond the Ramsey scale: need for a validated measure of a sedating drug efficacy in the ICU. *Crit. Care Med* 1994; 22: 732- 733.
17. Fraser GL, Prato BS, Riker RR et al. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU *Pharmacotherapy* 2000; 20:75-82.
18. 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
19. Park G, Sladen RN: Sedation and analgesia in critically ill. 1 st ED. Blackwell Science Oxford. New Horizons 1995: 3-60.
20. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit Care Med* 2002 30 (1 Sopl Management) S97-123; quiz S124-25.
21. Kumar A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20: 483-48
22. Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA: effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm* 1993; 12: 483-487
23. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Holcomb H, et al. Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects, *Psychopharmacology* 1987; 91: 30-33.
24. Kayhan, Z, Klinik Anestezi. Yogun bakımda sedasyon ve analjezi. Vol. 3. 2004: Logos Yayıncılık. 851-855. İstanbul
25. Jonh P. Kress, A.S.P., Jesse B. Hall, Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002; 166,1024-1032
26. Nordt, S.P. and R.F. Clark, Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*, 1997; 15:3, 357-365
27. Fragen, R.J., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther*, 1997; 19:367-368.
28. JG R. and G. PSA, *Clinical Anaesthesia. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics*, ed. M. RD. 1994; USA. 247-289
29. Smith I, White PF, Nathanson M. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043
30. Hasdoğan M. Hedef Kontrollu infuzyon Yontemi ile Total intravenoz Anestezi Uygulanan Hastalarda Rocuronium Bromidin Kronofarmakolojisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. 2006
31. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J. Mayo Clin. Proc* 1988; 63:381.
32. Smith I, White PF, Nathanson M. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043
33. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Propofol. In: *Clinical Anesthesiology*. 3th edition, New York: Mc Graw-Hill, 2002: 173-174.
34. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy DM. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 317-378.
35. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedativeanalgesic agent. *BUMC Proceedings*, 2001; 14, 13-27

36. Riku Aantaa R.V., Dexmedetomidine, a novel alpha 2adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drug of the Future*, 1993; 18:1,49056.
37. Bhana N, Goa KL, McClellan K.J. Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000; 59:2,263-268.
38. Miller RD: *Anaesthesia* 5th edition. Churcill Livingstone NY 2000; Vol. 1, 273-277
39. Stoelting RK. Opioid Agonist And Antagonist. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 3 th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia 1999;77-111
40. Kayaalp O.Narkotik(Opioid) Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji*. Altıncı baskı, 1992 cilt 2; 1987-2030
41. Erdine S.Opioid Analjezikler. *Ağrı* 2000; 494-509
42. Morgan GE, Mikhail MS.: *Nonvolatil Anesthetic Agents*. *Clinical Anaesthesiology* 2 th ed Apleton& Lange, Stamford,1996;137-41
43. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the peroperative period. *Br J Anesth*. 1998; 81: 38-50
44. Derbyshire DR. Chimelewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anesthesia* 1993; 55: 855-859.
45. Shepard L.C, Gelman S,Reves J.G. Humoral response of hypertensive patients to laryngoscopy. *Anesth. Analg*. 1981; 60: 276-277
46. Collins VJ. *Intravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents*. *Principles of Anesthesia*; 3 th edition, Lea-Febirger, Philedelphia,1993;Vol.1,Second 26: 701-747
47. James M.K, Vuong A, et al. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort acting - opioid analgesic, in anesthetised dogs. *J.pharmacol Exp. Ther*. 1992; 263:84-91
48. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-sensitive halftime in multicompartmet pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334-341
49. James M.K, Feldman PI, Shuster SV, et al. Opioid reseptör activity of 6187084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *Journal of Pharmacolgy and Exp.Ther* 1991; 259:712-718
50. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology* 1993; 79: A1203
51. Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79:893-903
52. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, etal. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 ; 79:881-892
53. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil (6187084B). *Anesth Analg*.1993; 77:1031-1040
54. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comperative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281:226-232
55. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL,et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87:253-259

56. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology*, 2003; 42:40-52
57. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*, 2002; 10:13-35.
58. Milne RW, Nation RL, Somogy AA, Bochner F, Griggs WM. The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol*, 1992; 34:153-159.
59. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW. Evidence Based Guidelines for Weaning and discontinuing ventilatory support. *Chest* 2001; 120: s.375-395.
60. Marini JJ, Wheeler AP. Weaning from mechanical ventilation. In *Critical Care Medicine: The Essentials*. Second Edition. Williams & Wilkins. Pennsylvania 1997; 173- 195.
61. Esteban A, Alia I, Ibanez J ve ark. Modes of mechanical ventilation and weaning: a national survey of Spanish hospitals. *Chest* 1994; 106: 1188-1193.
62. Alia I, Esteban A. Weaning from Mechanical Ventilation. *Crit Care* 2000; 4: 72-80.
63. Torres A, Gatell JM, Anzar E. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-141.
64. Brochard L, Pluskwa F, Lemaire F. Improved efficacy of spontaneous breathing with inspiratory pressure support. *Am Rev Dis* 1987; 136: 411-415.
65. Carrasco G, Molina R, Costa J. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients: A cost-benefit analysis. *Chest* 1993; 103: 557-564.
66. DRG Instruments (Marburg, Almanya), Total IgE kiti kullanım klavuzu
67. Bender Medsystems (Viyana, Avusturya), Human Th1/Th2 11plex Flow Cytomix Multiplex, Product Manual. http://www.bendermedsystems.com/bm_products/MAN/810FF.pdf
68. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 1995; 333: 817-822.
69. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-1935.
70. Ely EW, Evans GW, Haponik EF. Mechanical ventilation in a cohort of elderly patients admitted to an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1999; 131:96-104.
71. P.H. Yang, J.Y. Hung, C.J. Yang. Successful Weaning Predictors In A Respiratory Care Center In Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* February 2008; Vol 24 No 2 , s.85-91.
72. Brush DR, Kress JP. Sedation and analgesia for the mechanically ventilated patient. *Clin Chest Med*. 2009; Mar;30(1):131-141
73. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin*. 1999; Jan;15(1):17-33
74. Weinert CR, Sprenkle M. Post-ICU consequences of patient wakefulness and sedative exposure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(1):82-90.

75. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007; Mar;27(3):389-398
76. 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; Jan;30(1):119-141
77. Brook AD, Ahrens TS. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609-2624
78. Kayhan Z. Yoğun Bakımda Enfeksiyon ve Diğer Tehlikeler In: Klinik Anestezi. 3. baskı, İstanbul; Logos yayıncılık 2004; 899-903.
79. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010; Feb 6;375(9713):475-480.
80. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; Jun;159(6):1742-1748.
81. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med*. 2009; Dec;37(12):3031-3039.
82. Salluh JJ, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care*. 2009; Dec;24(4):556-562
83. Reschreiter H, Maiden M, Kapila A. Sedation practice in the intensive care unit: a UK national survey. *Crit Care*. 2008; 12(6):R152. Epub 2008 Dec 1
84. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:1272-1276.
85. Kress JP, Pohlman AS, Hall JB. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1024-1032.
86. Sangeeta M, Lisa B, J. Carlos Martinez-Motta, Thomas E, David H. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol. *Crit Care Med* 2008; Vol. 36, No. 7
87. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *Qual Saf Health Care* 2004; 13:203-208
88. Stella A, Georgios P, Efsevia V, Victoria K, Stella M, Antonios S, Georgia T, Eleni T. Daily interruption of sedative infusions in an adult medical-surgical intensive care unit *Journal of Advanced Nursing* 2009; 65(5), 1054-1060.
89. Timothy D Girard, John P Kress, Barry D Fuchs, Jason W W Thomason. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial) *Lancet* 2008; 371: 126-134
90. Yılmaz C, Girgin N, Özdemir N, Kutlay O The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16 (6):521-526

91. O'Connor M, Bucknall T, Manias E. A critical review of daily sedation interruption in the intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2009 May;18(9):1239-1249
92. Leonie W, Sharon M, Andrea P. M, Louise C, M. S, Anthony D. Daily Interruption of Sedation in Patients Receiving Mechanical Ventilation *Am J Crit Care* 2011;20:e90 e98

