T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

YOĞUN BAKIMDA SEDASYON UYGULAMASINDA DEKSMEDETOMİDİN İLE DEKSMEDETOMİDİN VE MAGNEZYUM KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI; PROSPEKTİF RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Dr. Fatih KARAKAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nazim DOĞAN

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Fatih KARAKAŞ	**Sınav tarihi:** 14 / 08 / 2023
Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Nazim DOĞAN	
Tezin Konusu : Yoğun Bakımda Sedasyon Uygulamasında Deksmedetomidin ile Deksmedetomidin ve Magnezyum Kombinasyonunun Etkinliklerinin Karşılaştırılması; Prospektif Randomize Kontrollü Çalışma	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Hazır.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Nazim DOĞAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Mehmet AKSOY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Özgür ÖZMEN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

IÇINDEKILER

IÇINDEKILER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **viii**
TEŞEKKÜR ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Yoğun Bakımda Sedasyon Protokollerinin Genel Özellikleri 5
2.2. Sedasyon Endikasyonları 7
2.3. Sedasyon Derinliğinin Değerlendirilmesi ve Monitorizasyonu 9
2.3.1. Subjektif Yöntemler 11
2.3.1.1. Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) 11
2.3.1.2. Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS) 12
2.3.1.3. Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS) 13
2.3.1.4. Motor aktivite değerlendirme skalası (MAAS) 14
2.3.1.5. Glaskow Koma Skalası (GKS) 15
2.3.1.5.1. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation(Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Skoru) (APACHE II) 17
2.3.1.5.2. The Simplified Acute Physiology Score II (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru) (SAPS II) 19
2.3.1.5.3. Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) (SOFA) 21
2.3.2. Objektif Yöntemler 22
2.3.2.1. Farmakokinetik Metodlar 22
2.3.2.2. Alt Özefagus Kontraktilitesi 22
2.3.2.3. Frontal Elektromyogram 23
2.3.2.4. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller 23
2.3.2.5. Elektroensefalogram (EEG) 23

2.3.2.6. Bispektral İndex Monitorizasyonu (BIS) 24
2.4. Yoğunbakımda Kullanılan Sedatif ve Analjezik İlaçlar 24
2.4.1. Benzodiazepinler 24
2.4.2. Barbitüratlar 26
2.4.3. Propofol 27
2.4.4. Deksmedetomidin 28
2.4.5. Opioidler 29
2.5. Magnezyum (Mg) 30
2.6. Kortizol 30
3. MATERYAL ve METOD 32
3.1. İstatistiksel Analiz 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ 52
KAYNAKÇA 54
EKLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 1. ETİK KURUL KARARI ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sedasyon uygulamalarının endikasyonları 8
Tablo 2. Ramsey Sedasyon Skalası 12
Tablo 3. Riker sedasyon-ajitasyon skalası (SAS) 12
Tablo 4. Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS) 13
Tablo 5. Motor Aktivite Değerlendirme Skalası 15
Tablo 6. Glaskow koma skalası (GKS) 16
Tablo 7. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Skoru (APACHE II skorlama sistemi) .. 18
Tablo 8. Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS II skorlama sistemi) 20
Tablo 9. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) 21
Tablo 10. Bispektral İndex değerleri- Elektroensefalogram karşılığı ve sedasyon derinliği 24
Tablo 11. Grupların demografik özellikleri ve analjezi miktarları 36
Tablo 12. Sosyodemografik, laboratauvar bulgular ve sedasyon skorlamasının gruplar arasında değerlendirilmesi 36
Tablo 13. Kalp tepe atımında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması 37
Tablo 14. Açlık kan şekeri düzeylerinde oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması 38
Tablo 15. Sistolik Kan Basıncı değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması 39
Tablo 16. Diastolik Kan Basıncı değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması .. 40
Tablo 17. Periferik oksijen saturasyonu değişikliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması 41
Tablo 18. Glaskow koma skalasının (GKS) gruplara göre değişimi. 42
Tablo 19. Motor aktivite skalası (MAAS) gruplara göre değişim 43
Tablo 20. Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS)gruplara göre değişimi 44
Tablo 21. Ramsey sedasyon skalası (RSS) gruplara göre değişimi 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GABA-A Reseptörü alt birimleri..... 25
Şekil 2. Barbiturik Asit kimyasal formülü..... 26
Şekil 3. α2 reseptör fizyolojisi..... 28
Şekil 4. Power analiz..... 35
Şekil 5. Kalp tepe atımının gruplara göre değişimi..... 37
Şekil 6. Açlık kan şekeri'nin (AKŞ) gruplara göre değişimi..... 38
Şekil 7. Non-invaziv sistolik kan basıncı'nın (SB) gruplara göre değişimi..... 39
Şekil 8. Non-invaziv diastolik kan basıncı'nın (DB) gruplara göre değişimi..... 40
Şekil 9. Periferik oksijen satürasyonu'nun (SpO2) gruplara göre değişimi. 41
Şekil 10. Glaskow koma skalasının (GKS) gruplara göre değişimi. 42
Şekil 11. MAAS'nin gruplara göre değişimi..... 43
Şekil 12. SAS'nin gruplara göre değişimi..... 44
Şekil 13. Ramsey sedasyon skalası (RSS)'nın gruplara göre değişimi..... 45

KISALTMALAR DİZİNİ

APACHE : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Skoru
ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu
BİS : Bispektral İndeks Skalası
EEG : Elektroensefalografi
EMG : Elektromyografi
GABA : Gama-aminobütirik Asit
GKS : Glaskow Koma Skalası
GKS : Glaskow Koma Skalası
İ.V. : İntravenöz
KOAH : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
KTA : Kalp tepe atımı
MAAS : Motor Aktivite Değerlendirme Skalası
Mg : Magnezyum
$MgSO_4$: Magnezyum Sülfat
RAS : Ramsay Sedasyon Skalası
SAPS II : Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru
SAS : Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası
SOFA : Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SPO_2 : Periferik Oksijen Saturasyonu
SS : Solunum Sayısı

ÖZET

Yoğun Bakımda Sedasyon Uygulamasında Deksmedetomidin İle Deksmedetomidin ve Magnezyum Kombinasyonunun Etkinliklerinin Karşılaştırılması; Prospektif Randomize Kontrollü Çalışma

Yoğun bakım üniteleri, çoklu travma hastalarından postoperatif bakım gerektiren hastalara kadar çeşitli hasta gruplarını kapsamaktadır. İleri düzey organ destek sistemleriyle öne çıkan yoğun bakım üniteleri, solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon desteği ile hayat kurtarıcı olabilmektedir. Tüm bu tedavi protokollerinin yanında anksiyete ve ajitasyon düzeylerinin minimalize edilmesi ve hastaların bu sürece uyumlarının artırılması için yoğun bakım ünitelerinde tedavi alan hastalara sedasyon uygulanması, tedavi protokollerinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Uygulanan bu sedasyon düzeyinin değerlendirilmesinde ise sübjektif ve objektif skalalar ve ölçüm metotları literatürde yerini almıştır. Kullanılan birçok sedatife rağmen halen daha yeni adjuvanların eklenmesi ile yeterli sedasyon düzeyinin sağlanması amacına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmanın primer amacı yoğun bakım ünitesindeki dahili ve cerrahi nedenli solunum yetersizliği sonucu mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda deksmedetomidin ve deksmedetomidine eklenmiş magnezyum ile sedasyon uygulanmasının subjektif klinik sedasyon ile korelasyonunun değerlendirilmesi ve sekonder amacı ise objektif bir bulgu olarak plazma kortizol düzeylerinin her iki grupta karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya dahili ve cerrahi nedenli solunum yetersizliği sonucu mekanik ventilasyon desteği almak zorunda kalan erkek ve kadın toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya mekanik ventilasyon uyumunu artıracak ancak derin sedasyon gerektirmeyecek, istenildiğinde hızlıca tekrar uyandırılabilir sedasyon düzeyleri sağlanabilen hastalar tercih edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,130). Yine gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,387). Hastaların gruplarına göre cinsiyetleri anlamlı farklı değildir (p=0,145). Sedasyon derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sübjektif

sklalardan GKS, RSS, MAAS ve SAS skorları arasında da anlamlı fark izlenmemiştir. Her ne kadar farklı zaman aralıklarında kan basıncı dalgalanmaları görülse de total istatistiksel analizde kan basınçlarında da istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Objektif olarak stres düzeyini ve sedasyon düzeyini değerlendireceği düşünülen kortizol seviyelerinde ise çalışmanın sekonder sonucu olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bu bulgulara göre klinikte hedeflenen ve istenen sedasyon düzeylerinin yakalanmasında ve hastaların yoğun bakım mekanik ventilasyon uyumlarının artırılmasında deksmedetomidine eklenen magnezyum yeterli sedasyon sağlasa bile istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dekmedetomidin, magnezyum, yoğun bakım ünitesi, sedasyon

ABSTRACT

Comparison of the Effects of Dexmedetomidine and Dexmedetomide With Magnesium Combination in Intensive Care Unit Sedation Application; Prospective Randomized Controlled Study

Intensive care units cover various patient groups, from trauma patients to patients requiring postoperative care. Intensive care units, which stand out with their advanced organ support systems, can be life-saving with mechanical ventilation support in respiratory failure. In addition to all these treatment protocols, sedation is an essential part of the treatment protocols to minimize anxiety and agitation levels and to increase patients compliance with this process. In the evaluation of this sedation level applied, subjective and objective scales and measurement methods have taken their place in the literature. Despite many sedatives used, studies are still continuing to ensure adequate sedation with the addition of newer adjuvants.

The primary aim of this study was to evaluate the correlation of sedation with dexmedetomidine and magnesium added to dexmedetomidine in patients receiving mechanical ventilation support due to internal and surgical respiratory failure in the intensive care unit, and to evaluate the correlation between subjective clinical sedation, and the secondary aim was to compare plasma cortisol levels as an objective finding in both groups. A total of 50 patients, male and female, who had to receive mechanical ventilation support due to internal and surgical respiratory failure were included in the study. Patients who would increase mechanical ventilation compliance but not require deep sedation and who could be awakened quickly when desired, were preferred for the study.

There was no significant difference in age between the groups in patients included in the study ($p=0.130$). Again, no significant difference was observed between the groups in terms of BMI ($p=0.387$). The genders of the patients were not significantly different according to their groups ($p=0.145$). No significant difference was observed between GCS, RSS, MAAS and SAS scores, which are subjective scales used in the evaluation of sedation depth. Although blood pressure fluctuations were

observed at different time intervals, no statistically significant difference was observed in blood pressures in the total statistical analysis. When evaluated as a secondary result of the study, there was no statistically significant difference in cortisol levels, which are thought to evaluate the level of stress and sedation objectively.

According to these findings, although magnesium added to dexmedetomidine provides sufficient sedation, it does not make a statistically significant difference in achieving the targeted and desired sedation levels in the clinic and increasing patients' compliance with intensive care mechanical ventilation.

Keywords: Intensive Care Unit, sedation, magnesium, Dexmedetomidin

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana kalem tutmayı, okuma yazmayı öğreten ve okuma sevgisini aşılayan ilkokul 1.sınıf öğretmenim canım babama, sevgisiyle beni doğduğum günden beri sarıp sarmalayan canım anneme ve canım kardeşim Ferhan'a, tüm yaşam yolculuğum boyunca yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren bana yaşama sevinci veren, hayatıma anlam ve renk katan sevgili eşim Cansu'ya teşekkür ederim.

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladığım ilk günden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, ayrıca tez konumun seçiminde ve hazırlanmasında yaptığı katkılardan dolayı kıymetli hocam, anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Nazim Doğan'a, eğitimimde katkısı olan anabilim dalımızda görevli tüm hocalarıma teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Lev Nikolayeviç Tolstoy 'un da söylediği gibi; " Tüm muhteşem hikâyeler iki şekilde başlar: "Ya bir insan bir yolculuğa çıkar ya da şehre bir yabancı gelir. " 5 yıl önce bir yabancı olarak geldiğim Erzurum'da kendimi bir an bile yabancı hissettirmeyen, bu muhteşem hikayede benden bilgi, birikim ve tecrübelerini esirgemeyip; büyük bir sabır ve özveriyle bana aktaran tüm kıdemlilerime teşekkür ederim.

Bildiklerimi öğretirken benim de kendisinden bir şeyler öğrendiğim; birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşım Dr.Yunus Emre Karapınar'a teşekkür ederim.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatış endikasyonu olan hasta grupları; çoklu travma hastalarından, postoperatif bakım gerektiren hastalara kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Yoğun bakım üniteleri temelde ileri düzey organ destek sistemleriyle ön plana çıkmaktadır. Özellikle solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon desteği hayat kurtarıcı olmakta ancak birçok sorunla da beraber gelmektedir. Her ne sebeple olursa olsun, yoğun bakım ünitelerinde tedavi almakta olan bu hasta gruplarında sedasyon uygulanması tedavi protokollerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (1).

Sedasyon, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatmakta olan kritik hastalarda endişe, ağrı, rahatsızlık hissi ve anksiyete gibi semptomları hafifletmek için yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. YBÜ'de sedasyon kullanımı, anksiyete ve ajitasyonu azaltmaya, hasta sonuçlarını iyileştirmeye ve gerekli tıbbi prosedürlerin uygulanmasını kolaylaştırmaya yardımcı olabileceğinden hem hasta hem de sağlık çalışanları için faydalı olabilmektedir (2). Yoğun bakımda sedasyonun birincil uygulamalarından biri ağrı ve ajitasyon yönetmektir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, hastalıklarının veya yaralanmalarının doğası gereği sıklıkla şiddetli ağrı ve rahatsızlık hissi yaşarlar ve bu durumu hafifletmek için sedasyon kullanılmaktadır. Ek olarak; entübasyon, mekanik ventilasyon, katater, trakeostomi, cerrahi girişimler gibi invaziv prosedürlerin uygulanmasını kolaylaştırmak için de sedasyon kullanılabilir. Sedasyon, kritik hastalarda yaygın bir problem olabilen anksiyete ve ajitasyonu azaltmak için de kullanılmaktadır (3).

Bunların yanı sıra, yoğun bakım hastalarında meydana gelen ajitasyon ve anksiyete zaten hassas hale gelmiş olan miyokard üzerindeki iş yükünü arttırmakta ve bununla beraber oksijen tüketiminin de artmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda immunsupresyon ve hiperkoagülabilite gibi sorunların da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.

Yoğun bakım hastalarında sedasyon uygulamasında önce ortadan kaldırılmak istenen ajitasyon ve huzursuzluk hissinin ana nedeni araştırılmalıdır. Ajitasyona neden olan esas unsur hipoksemi, ağrı ve metabolik bozukluklar gibi fizyolojik nedenler ise, öncelik bunların ortadan kaldırılması olmalıdır ve sonrasında devam eden ajitasyon nedenleri için sedasyon tercih edilmelidir. Tüm bu sedasyon uygulamaları yapılırken unutulmamalıdır ki sedasyonda amaç analjezi değildir. Bu nedenle ağrı kaynaklı ajitasyonlar için yoğun bakım tedavi protokollerinde muhakkak analjeziye de yer verilmelidir. Ağrı mekanik ventilasyon altındaki hastalarda, endotrakeal tüpün vermiş olduğu rahatsızlık hissine, varsa katater girişimlerine bağlı olabilmektedir. Mekanik ventilasyon desteği gereken hasta gruplarında öncelikle hipoksinin neden olduğu ajitasyonun giderilmesi gerekmektedir ancak mekanik ventilasyonun kendisinin de neden olduğu anksiyete ve ajitasyon hissi bu durumu güçleştirmektedir. Bu nedenle hastanın mekanik ventilasyonla tam uyumu için çoğunlukla sedasyon gerekmektedir (3).

Yoğun bakımda sedasyonun bir diğer önemli uygulaması hasta konforunu ve uyumunu arttırmaktır. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, hastalıklarının veya yaralanmalarının ortaya çıkardığı fizyolojik değişiklikler, yoğun bakım çalışanlarının tedavi protokolleri, monitorizasyonlara bağlı ortaya çıkan sesler gereği sıklıkla uyku bozuklukları yaşarlar ve sedasyon; uyku kalitesini iyileştirmek ve dinlenmeyi desteklemek için kullanılabilir. Dinlenme ve uyku, iyileşme süreci için gerekli olduğundan, bu durum özellikle kritik hastalar için önemli olmaktadır. Yoğun bakım konforunun artırılması kritik hastalarda nöroendokrin stres yanıtını azaltmakta ve bu sayede daha iyi bir hemodinamik stabilizasyon sağlamaktadır. Tüm bunlar da yoğun bakım yatışıyla ilişkili morbidite ve mortaliteleri azaltmaktadır.

Bununla birlikte, sedasyon kritik hastalar için yararlı olabilirken, kullanımıyla ilişkili potansiyel riskler de mevcuttur. Ana risklerden biri, solunum depresyonu ve diğer komplikasyonlara yol açabilen aşırı sedasyon potansiyelidir. Ayrıca sedasyon, yoğun bakımda kalış süresinin yaygın bir komplikasyonu olan deliryum riskini de arttırabilir. Deliryum, kritik hastalarda ortaya çıkabilen ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bir bilinç ve biliş bozukluğudur.

Sedasyonla ilişkili riskleri en aza indirmek için, Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası (RASS) veya Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS) gibi dikkatle düşünülmüş bir sedasyon protokolünün kullanılması önemlidir. Bu ölçekler, hastalarda sedasyon ve ajitasyon düzeyini değerlendirmek için kullanılır ve uygun sedasyon kullanımına rehberlik edebilir. Ek olarak, aralıklı bolus dozlama yerine sürekli infüzyon sedasyon protokolünün kullanılması aşırı sedasyon riskini azaltmaya yardımcı olabilir (4).

Sedasyon ve analjezi uygulamaları bahsedilen nedenlerden kaynaklı YBÜ tedavi protokollerinde temel bir kilit taşı rolü oynasa da klinisyenler doz aşımına neden olmadan etkin ve yeterli bir sedasyon uygulama noktasında birden fazla sorunla karşılaşmaktadırlar. YBÜ konforunu sağlayacak hastanın anksiyetesinin önüne geçecek sedatif ilaç dozları bilimsel veriler ışığında her ne kadar belirlenmiş olsa da sedatif ajanlara yanıt genellikle öngörülemez ve sedatif ajanların bireysel metabolize olma oranları değişiklik göstermektedir. Ayrıca sedasyon düzeyinin değerlendirilmesine yönelik net sedasyon hedeflerinin olmaması ve çoğunlukla klinik pratikte subjektif değerlendirme kriterlerinin kullanılıyor olması klinisyenler açısından bu durumu iyice güçleştirmektedir. Bunun üzerine bir de yoğun bakım hastalarının hiperdinamik durumlarının eklenmesi ve tedavi hedeflerinin sık sık yeniden değerlendirilmesi ve hasta durumundaki değişikliğe göre sedasyon protokollerine ara verilip devam edilmesi bu durumu daha da güçleştirmektedir (4).

Bu güçlükler zaman içerisinde klinisyenler için objektif ve sübjektif metodlar olarak sınıflandırılan farklı değerlendirme ölçekleri ortaya koymuştur. Objektif metodlar arasında en yaygın olarak bilineni sedasyonun santral sonuçlarını gösteren elektorensefalografi olmuştur. Bunun yanında plazma ilaç konsantrasyonu, alt özefagus kontraktilitesi, bispektral index (BİS) monitorizasyonu ve frontalelektomyogram objektif yöntemler arasında sayılmaktadır. Ancak sıralanan bu metodlar klinik pratik uygulamada tam anlamıyla kendilerine aktif yer edinememiştir.

Objektif yöntemlere kıyasla kullanımı daha kolay ve pratik olarak görülen ve klinik pratikte kendine daha çok yer bulan sübjektif yöntemler arasında ise, Riker

Sedasyon Ajitasyon Skalası, Richmond Sedasyon Ajitasyon Skalası, Ramsay Sedasyon Skalası ve Motor Aktivite Skalası sayılabilir.

Bu çalışmada, primer olarak yoğun bakım ünitesinde dahili ve cerrahi nedenli solunum yetersizliği sonucu mekanik ventilasyon desteği almak zorunda kalan erkek ve kadın hastalar deksmedetomidin ve deksmedetomidine eklenmiş magnezyum ile sedasyon uygulanmasının subjektif klinik sedasyon skorlarından Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS), Motor Aktivite Skalası (MAAS), Glaskow Koma Skalası (GKS) ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sekonder amaç; objektif bir bulgu olarak plazma kortizol düzeylerinin her iki grupta karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakımda Sedasyon Protokollerinin Genel Özellikleri

Sedasyonda ana hedef hastanın verilen tedavi protokolüyle tam kooperasyonunun sağlanması, gerektiğinde en erken şekilde iletişim kurulabilecek, koopere olunabilecek duruma geri döndürülebilmesi, hasta konforunun sağlanması ve yeterli anksiliyolitik etkinin elde edilmiş olmasıdır. Bu amaç doğrultusunda sürekli sedasyon derinliğinin takip edilmesiyle gerektiğinde doz artırımı veya azaltılmasıyla ve devamlı bir izlem içinde sedasyon protokolleri yönetilmelidir.

Yoğun bakımda sedasyon yönetiminde analjezinin ilk basamak olduğu söylenmektedir. Tedavisi tam olarak ve zamanında yapılmamış ağrı kronik ağrıya dönüşebilir ve ağrı sonucunda salınan katekolaminlerin kardiyovasküler yanıtı arttırdığı ve buna bağlı kritik hastalardaki oksijen sunumunda değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda bu durum taşikardiye sebep olarak miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaktadır. Yine tedavi edilmeyen ağrının diyafram hareketlerini azalttığı, tidal volümde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Ağrının neden olduğu tüm bu sonuçlar yoğun bakım sedasyon protokollerinde analjezinin neden bu kadar önemli olduğunu göstermektedir (5).

Analjeziden sonra yoğun bakım hastalarında fizyolojik sürecin sürdürülebilmesi için ikinci önemli unsur uyku ve diurnal ritmin korunmasıdır. Uyku düzeninin korunmasının önemi, bozulmuş uyku düzeninde mekanik ventilasyonun sonlandırılmasında güçlük ve yoğun bakım yatış süresinin uzamasıyla ilişkilendirilmiştir (6).

Yoğun bakım tedavi yönetimleri arasında organ destek sistemleri temel endikasyonları oluşturmaktadır. Bu organ sistem tedavileri kullanılırken hastalarda iletişimsizlik ve huzursuzluğa bağlı olarak ortaya çıkan anksiyete fizyolojik değişikliklerle sorunlara neden olur. Bu değişiklikler sempatik tonus artışı, protein katabolizmasında artış, katekolamin düzeylerinin artışına bağlı olarak organ iskemisi, sıvı-elektrolit bozuklukları gibi çeşitli sonuçlar doğurmaktadır. Sedasyonda tedavi

protokollerinin genel özellikleri bunların önüne geçilmesi temeline dayanmaktadır (7, 8).

Yeterli analjezi ve anksiyoliz sağlandıktan sonra uyku düzeni de sağlanmış bir hastada tedavi protokolleri başarıyla tamamlanacaktır ancak; yoğun bakım tedavisi burada sonlanmamaktadır. Amnezinin sağlanması yoğun bakım hastalarında bu noktada önem kazanmaktadır. Tedavi sürecinde yeterli sedasyon sağlanmayan veya sağlansa bile sedasyon olmayan tedavi dönemlerinde hastalar yaşadıkları korku ve rahatsızlık hislerini hatırlamak istemezler. Yoğun bakım tedavi sürecinde yeterli amnezi sağlanamayan hastalarda taburculuk sonrasında post-travmatik stres bozukluğunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (9). Bunun yanında tam amnezi sağlanan hasta grubunda uygulanan sedasyonun uzun dönem psikolojik problemlere neden olduğu söylenmektedir (10).

Yoğun bakımda uygulanacak sedasyonun bir diğer temel özelliği ise yeterli sedasyon derinliğinin sağlanması olmalıdır. Çünkü yetersiz sedasyon kullanımında veya herhangi bir sedasyon kullanılmadığında ortaya çıkan komplikasyonların yeterli sedasyon ile önüne geçilebileceği gösterilmiştir. Yetersiz sedasyonda ortaya çıkan hormonal ve nöroendokrin yanıtlar hipertansiyon, hipermetabolizma, sodyum ve su retansiyonu, hipoksi, hiperkapni ve ventilatör uyumsuzluğu gibi birçok soruna neden olmaktadır. Gereksiz uygulanan aşırı sedasyon ise hipotansiyon, bradikardi, koma, renal yetmezlik, venöz staz ve immunsupresyon gibi ciddi komplikasyona neden olmaktadır (11).

Sedasyon protokollerinin genel özelliklerinin yanında sedatif ilaçların sadece anksiyolitik etkilerinden yararlanılmadığı aynı zamanda çeşitli sistemler üzerindeki diğer etkilerinden de zaman zaman yararlanıldığı akla getirilmelidir. Örneğin; miyokardın oksijen tüketiminin azaltılması, solunum iş yükünün azaltılması, kafa içi basıncının azaltılması, nöbet eşiğinin yükseltilmesi ve nöronal deşarjların önüne geçilmesi, amnezi, deliryumun önüne geçilmesi, hasta bakımının kolaylaştırılması bu etkiler arasında sayılabilir (12).

Yoğun bakımda sedasyon tercihinde uygun hastalarda ilk tercih non-farmakolojik yöntemler olmalıdır. Bu non-farmakolojik tedavi yöntemleri; hastanın bulunduğu ortama sözel olarak oryantasyonunun sağlanması, zamanın ve günün belirtilmesi bu sayede diurnal ritminin sağlanmasını, çevresel uyaranların minimalize edilmesini, hasta güvenliğini tehlikeye atmayacak düzeyde monitör seslerinin ve alarmların seslerinin azaltılmasını, enfeksiyon önlemlerine dikkat edilerek hasta ve aile arasında iletişime izin verilmesini kapsamaktadır (13).

Tüm bu amaçlar doğrultusunda kullanılacak farmakolojik tedavide istenen temel özellikler ise etki başlangıcının hızlı olması, diğer dokularda birikimine bağlı ortaya çıkacak etkilerinin minimal olması, sedasyon sağlarken diğer sistemler üzerinde (kardiyovasküler, respiratuvar) depresan etki oluşturmaması, ilaç kesildiğinde etkisinin hızla ortadan kalkması, uygulama yolunun kolaylığı ve maliyet etkin bir yöntem olmasıdır (1).

Sonuç olarak amaç hastanın altta yatan primer patolojisine göre derin veya yüzeyel sedasyonunun sağlanması, korku, anksiyete ve ajitasyonun ortadan kaldırılması ve gerektiğinde hızlı derlenmesinin sağlanmasıdır. Bu amaçla kullanılacak uygun sedatif ajanla, hastanın sedasyon düzeyinin sürekli monitörizasyonu ve dozun düzenli olarak ayarlanması ile bunlar mümkün olacaktır.

2.2. Sedasyon Endikasyonları

Sedasyona başlamak için yoğun bakım ünitelerinde birden fazla endikasyon olabilir. Medikal ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, hemodinamik stabilizasyonun sağlanması ve katekolamin deşarjını azaltmak, endotrakeal entübasyon yanıtını azaltmak ve konforu artırmak, intravasküler kateter yerleştirilmesi, hipoksemili hastalarda oksijen ihtiyacını azaltmak, pulmoner patolojilere sekonder dispneyi azaltmak gibi birçok nedenle sedasyon ihtiyacı doğmaktadır (14). Bu endikasyonlar nörolojik hastalarda da görülebilse de bunlara ek olarak ciddi sayıda intrakraniyal patoloji de kendine has sebeplerle sedasyon gerektirmektedir. İntrakraniyel basıncın ve buna bağlı olarak serebral perfüzyon basıncının kontrolü ve serebral oksijen ihtiyacının azaltılması, dirençli epileptik nöbet durumlarında, travmatik beyin

hasarında ve madde kullanımı ve/veya herhangi bir sebepten kaynaklı ajitasyonu olan hastalarda da yoğun bakım personelinin hizmet sağlama becerisini verimli tutabilmek için sedasyon uygulaması gerekebilmektedir (15).

Yoğun bakım ortamı, yukarıda belirtilen durumlar için sedasyon gerektirse de bunlarla birlikte yeterli bilinç düzeyine sahip çoğu hasta için rahatsız edici olabilmektedir. Sedasyon başlanmasından önce anksiyete, ajitasyon ve sempatik yanıttaki artışın bir nedeninin de ağrı olabileceği akılda tutulmalı ve sedasyonun bir parçası olarak yeterli analjezi sağlanmalıdır. Çoklu travma hastalarının, postoperatif cerrahi ağrıların, radikülar ağrıların, endotrakeal tüp, invaziv hat ve diğer girişimlerden kaynaklı ağrıların ve enfeksiyonlara sekonder ağrıların giderilmesi gerekmektedir. Genel hatlarıyla sedasyon endikasyonları Tablo 1'de sedasyon uygulamalarının endikasyonları başlıklı tabloda özetlenmiştir. Sedasyon uygulamaları temelde anksiyolitik etkileri ve tedavi uyumunu artırmak için tercih edilmekte olsa da sedasyon endikasyonları geniş bir yelpazede dağılmaktadır (16).

Tablo 1. Sedasyon uygulamalarının endikasyonları (3)

Analjezinin oluşturulması
Anksiyetenin giderilmesi
Amnezi oluşturulması
Ventilatör uyumunun sağlanması
Dispne
Deliryumun engellenmesi
Kafa içi basıncın azaltılması
Nöbetlerin kontrolü
Hasta bakımının kolaylaştırılması
Stres yanıtının azaltılması
Aşırı oksijen tüketiminin azaltılması
Analjezi

2.3. Sedasyon Derinliğinin Değerlendirilmesi ve Monitorizasyonu

Kritik hastalarda uygulanan sedasyon, hastaların yapılan invaziv girişimlere toleransını artırmakta ve bu girişimlere bağlı meydana gelen ve tedavi sürecindeki gidişatı olumsuz etkileyen hemodinamik dalgalanmaların baskılanması ve ortaya çıkması beklenen nöroendokrin yanıtın köreltilmesi sağlanmaktadır. Hastalarda yeterli bir anksiyoliz oluşturan ve yoğun bakım yatışını tolere etmelerini sağlayacak yeterli ve uygun dozda bir sedasyon hem yapılacak girişimsel işlemleri kolaylaştırmakta hem de işlem sırasında oluşacak komplikasyonları azaltmaktadır; ayrıca özellikle solunum desteğine ihtiyaç duyan mekanik ventilasyon altındaki hastaların ventilasyon uyumunu artırmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde sürekli sedatif ilaç infüzyonlarının mekanik ventilasyona bağlı kalma süresinde uzamaya, bunun bir sonucu olarak da mekanik ventilasyon ilişkili komplikasyonları artırdığı bilinmektedir (12). Bu yüzden aşırı veya yetersiz sedasyon düzeyleri her iki şekilde de yoğun bakım morbidete ve mortalitesinde artışa neden olmaktadır.

Bilinci açık yoğun bakım hastalarında genellikle ajitasyonun temel nedenleri arasında yoğun bakımda hayatlarını tehdit eden bir durumla karşı karşıya olduklarının farkında olmaları, yeterli iletişim kuramamaları ve monitör ve ventilatörlerin neden olduğu çevresel uyaranlar yer almaktadır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunan bu hasta grubunda gerekli sedasyon derinliği altta yatan primer patolojiye göre değişmektedir, öyle ki ciddi pnömoni, ağır Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), aspirasyon pnömonisi gibi durumlarda invaviz mekanik ventilasyon gerekmekte ve uzun sürecek tedavi ve entübasyon gerekliliği bilinci açık hastalarda ciddi anksiyete yaratmaktadır (17). Buna karşın kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut atağıyla yoğun bakıma başvuran hasta grubunda non-invaziv mekanik ventilasyon desteğinin yeterli olacağı hasta grubunda da benzer şekilde anksiyete ortaya çıkacaktır. Ancak bu iki hasta grubunun ilkinde zaman zaman prone pozisyon gerekliliği, daha fazla invaziv girişimlerin gerekliliği nedeniyle daha derin bir sedasyon gerekecek iken; ikinci hasta grubunda invaziv mekanik ventilasyon gerekse bile daha kısa süreli olacağından veya noninvaziv mekanik ventilasyon ve erken

invaziv ventilasyondan erken weaning için daha yüzeyel bir sedasyon gerekecektir. Farklı hasta profillerinde gerekecek farklı sedasyon düzeyleri ve yetersiz veya fazla sedasyona bağlı meydana meydana gelecek komplikasyonların engellenmesi için sedasyonun derinliğinin değerlendirilmesi önemlidir (18).

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

Tüm bu komplikasyonların önüne geçmek için sedasyon yüzeyinin yeterli olduğunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle yeterli ama doz aşımı olmadan uygulanabilecek sedasyon dozlarının ayarlanması için çeşitli skalalar geliştirilmiştir. Geliştirilen tüm bu skalalar objektif veya sübjektif metotlara rağmen halen daha yoğun bakım sedasyon düzeyinin değerlendirilmesinde kabul gören ve altın standart olarak gösterilen bir yöntem bulunmamaktadır (19).

Sedasyon düzeyinin takibinde şu an güncel olarak kullanılan subjektif ve objektif metotlar bulunmaktadır. Subjektif metotlar arasında; Ramsey Sedasyon Skalası, Glasgow Koma Skalası, Sedasyon Ajitasyon Skalası, Richmond Ajitasyon - Sedasyon Skalası (RASS), Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası, Yoğun Bakım Ortamına Adaptasyon Skalası (ATICE) ve pediatrik hastalar için Comfort Skalası gibi skalalar en sık kullanılan subjektif metotlardandır (18).

Sedasyonla ile birlikte kas gevşeticilerinde kullanıldığı durumlarda veya çok derin sedasyon altında olan hastalarda sübjektif sedasyon skalaları yanlış yorumlamalara neden olabilmektedir. Bu nedenle bu gibi durumlarda daha objektif sedasyon değerlendirme kriterlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu noktada yoğun bakım hastalarında kullanılacak nabız, arteriyel kan basıncı gibi vital bulgular altta yatan diğer patolojilerden de etkileneceği için yine bir yanlış yorumlamaya neden olabilir. Kullanılabilecek objektif yöntemler ise plazma ilaç konsantrasyonunu, alt özefagus kontraktilitesini, elektroensefalografiyi, bispektral indeks monitorizasyonunu ve işitsel uyarılmış potansiyelleri içermektedir.

2.3.1. Subjektif Yöntemler

2.3.1.1. Ramsey Sedasyon Skalası (RSS)

Ramsey Sedasyon Skalası, hastaların anestezi veya sedasyon sırasındaki düzeylerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Hastaların uyandırılabilirliğini değerlendirmek için ortaya konan ilk skorlama sistemidir. Skala, hastaların uyanıklık düzeylerini değerlendirmek ve gereken tedbirleri almak için kullanılır. Skala, hastanın sedasyon seviyesini şiddetli ajitasyondan derin komaya kadar değişen altı kategoriye ayırarak değerlendirmektedir. İlk kez 1974 yılında Ramsey ve arkadaşları tarafından geliştirilen sedasyon derinliği skorlama sistemi halen daha yoğun bakım ünitelerinden yaygın bir kullanıma sahiptir ve detaylı skorlama sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir (20). Yaygın kullanımına rağmen bu sedasyon skalasının kompleks vakalarda eksiklikleri ön plana çıkmaktadır. Hasta başında hem uzman sağlık personeli hem de yardımcı sağlık personeli tarafından kolayca uygulanabilmektedir; ancak bazı durumlarda hasta farklı sedasyon seviyelerindeymiş gibi değerlendirilebilir. Bir hasta glabeller uyarıya uyanıklık durumuna geçebilir ve aynı zamanda ajite ve huzursuz olabilir. Bu nedenle bu hasta RSS'e göre hem 1 hem de 4 olarak değerlendirilebilir.

2022 yılında Mondello E. ve ark. tarafından yapılan BIS ve RSS korelasyonuna ilişkin bir çalışmada RSS skorunun 6' ya eşit olmasının yaklaşık olarak BIS 62 değerine karşılık geldiğini ortaya koymuşlardır (21). Yoğun bakım sedasyonu için uygun bir RSS değeri söylemek ise mümkün görünmemektedir. Yoğun bakım hastaları bir grubun derin sedasyon (ve hatta kas gevşemesi) gerekliliğine karşı diğer bir grubun hemodinamik ve farmakodinamik parametreler ışığında daha yüzeyel bir sedasyon gerektirmesi optimum sedasyon düzeyini bireyselleştirmektedir (22).

Tablo 2. Ramsey Sedasyon Skalası (20)

1. Hasta endişeli, ajite veya huzursuzdur.
2. Hasta koopere, oryante ve sakindir.
3. Hasta yalnız emirlere uymaktadır.
4. Hasta uyumakta ancak alnına vurmakla ve seslenmekle uyanmaktadır.
5. Hasta uyumakta alnına vurmaya ve seslenmeye zayıf yanıt vermektedir.
6. Hasta uyumakta alnına vurmaya ve seslenmeye zayıf yanıt vermemektedir.

2.3.1.2. Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS)

Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılan iki sedasyon skorlama sistemi mevcuttur. Bunlarda ilki biraz önce bahsettiğimiz RSS ve ikincisi ise Riker ve ark. tarafından 1994 yılında tanımlanan SAS'dır (Riker sedasyon-ajitasyon skalası (SAS)'dır) (23). RSS değerlendirmede daha basit ve doğrudan hastanın yanıtlarına dayanmaktadır ve daha yalın bir haldedir. SAS ise RSS'den farklı olarak ajitasyon derinliğini farklı sınıflara ayırmaktadır. Ajistasyon ve sedasyon düzeylerindeki bu detaylandırma klinisyenin tehlikeli ajitasyon seviyeleri hakkında uyarmak için özellikle tasarlanmıştır. Riker ve ark. tarafından tanılanan ve zaman içinde değişen skorlama sisteminin güncel hali Tablo 3' de yer almaktadır.

Tablo 3. Riker sedasyon-ajitasyon skalası (SAS) (23)

Skor	Sınıf	Tanım
7	Tehlikeli ajite	Endotrakeal tüp, katater ve nazogastrik sondayı çeken, yatak kenarlarına çıkan ve sağlık personeline vuran hasta
6	Çok ajite	Sözel uyarı ve telkinlere rağmen sakinleşmeyen, tüpü ısıran hasta
5	Ajite	Orta derece de ajite, oturmaya ve kalkmaya çalışan hasta
4	Sakin, koopere	Sakin, kolayca uyandıralabilen ve uyanınca motor komutlara tam olarak uyan hasta
3	Sedatize	Zor uyandırılan, sözel uyaranlarla uyanan ve basit motor komutları yerine getiren hasta
2	Çok sedatize	Fiziksel uyaranlarla uyandırılabilir, emirlere uymayan, iletişim kurulamayan, uygunsuz hareketleri olan hasta
1	Yanıtsız	Ağrılı uyaranlara minimal yanıt ya da yanıtsızlık durumu

2.3.1.3. Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS)

YBÜ'de yatan hastaların yoğun bakım uzmanları tarafından yönetilmesi zor ve önemli bir konudur. Hastaların ağrı, sedasyon ve ajitasyon düzeyleri, uygun tedavi planlaması için doğru bir şekilde ölçülmelidir. RASS bu amaçla kullanılan bir araçtır.

RASS, 1990'larda YBÜ'nde çalışan bir grup klinik uzman tarafından geliştirilmiştir. Bu skala, hastaların ajitasyon, sedasyon veya uyanıklık düzeylerinin doğru bir şekilde ölçülmesine yardımcı olmak için tasarlanmıştır. RASS, diğer ajitasyon sedasyon skalalarından farklı olarak, aynı skala üzerinde iki ayrı değerlendirme yapabilme yeteneği ile birlikte, ayrıca herhangi bir sedatif veya sedatif olmayan ilaç tedavisi sırasında kullanılabilir (24).

RASS, -5 ile +4 arasında bir ölçeği kullanır, burada -5, hastanın en aşırı sedasyon halini, +4 ise en aşırı ajitasyon halini ifade eder. Skala, 10 dakikada bir ya da daha az sıklıkla, hastanın durumunu değerlendirmek için kullanılmalıdır. RASS, hastanın gözlerinin açıklığı, yanıt verme düzeyi, kas tonusu ve huzursuzluk seviyesi gibi faktörlere dayanarak skorlanır, skorlama sisteminin açık hali Tablo 4'de yer almaktadır (25).

Tablo 4. Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS) (24)

Skor	Sınıf	Tanım
+4	Hırçın	Personel için tehlikeli olabilecek düzeyde
+3	İleri derecede ajite	Endotrakeal tüpü ve kateterini çekiştiriyor
+2	Ajite	Sıklıkla amaçsız hareketler ve ventilatör uyumsuzluğu
+1	Huzursuz	Endişeli
0	Uyanık ve sakin	
-1	Uykulu	Sözel uyaranlara kısa süreli göz açma
-2	Hafif Sedasyon	Sözel uyaranlara kısa süreli göz açma
-3	Orta Dereceli Sedasyon	Sözel uyarı ile gözlerini açar ancak göz teması kuramaz
-4	Derin Sedasyon	Sözel uyarı ile yanıtsız ancak fiziksel uyaranlarla göz açar
-5	Uyandırılmaz	

RASS hem mekanik ventilasyonlu hem de mekanik ventilasyonsuz hastalarda kullanılabilir. Mekanik ventilasyonlu hastalarda, RASS değerlendirmesi sırasında hastanın mekanik ventilasyondan bağımsız solunum yeteneği değerlendirilir. Mekanik ventilasyonsuz hastalarda ise RASS, uygun sedatiflerin ve dozlarının belirlenmesine yardımcı olabilir.

RASS, hastaların ajitasyon, sedasyon veya uyanıklık düzeylerinin doğru bir şekilde ölçülmesine yardımcı olan, kolay ve güvenilir bir skala olarak kabul edilir. Yoğun bakım uzmanları, hastaların durumunu değerlendirirken ve tedavi planı oluştururken RASS kullanarak doğru tedaviyi sağlayabilirler. Ancak, RASS'ın doğru bir şekilde kullanılması için, eğitimli ve deneyimli bir sağlık ekibi gereklidir.

2.3.1.4. Motor aktivite değerlendirme skalası (MAAS)

MAAS, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kullanım için onaylanmış geçerli ve güvenilir gözlemsel bir değerlendirme ölçeğidir (26). Bu ölçek 1999 yılında Devlin ve arkadaşları tarafından yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon ve ajitasyonun düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla SAS'dan esinlenilerek geliştirilmiş yüksek geçerlik- güvenilirlikte kabul edilen bir skaladır (27). (Tablo 5). skorlama sisteminin açık halini belirtmektedir. MAAS skorlara sistemi 0 ile 6 arasında yer alan 7 bölümlük bir puanlama ölçeğidir. 0 hastanın aşırı ağrılı uyarana rağmen yanıtsız olduğu derin sedasyon durumunu ifade ederken 6 hastanın ajite, katater, endotrakeal tüp gibi girişimsel ekipmanları çekiştirdiği ve iş birlikçi olmayan tavrını nitelendirmektedir.

Tablo 5. Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (27)

6	Tehlikeli ajite	Endotrakeal tüpü (ET) ve kataterleri çeker, yataktan kalkmaya çalışır ve debelenir, çalışanlara saldırır.
5	Ajite	ETT ısırır, sık sözlü uyarılara rağmen sakinleşmez, fiziksel müdahale gerektirir.
4	Huzursuz koopere	Uyarıya gerek yoktur, hasta çarşafla veya tüple oynar, üzerini açar, emirlere uyar.
3	Sakin koopere	Uyarıya gerek yoktur, hasta örtü ve giysilerini amaçlı olarak düzeltebilir, emirlere uyar.
2	Dokunma ve isimle seslenildiğinde yanıt veren	Dokunulduğunda ve adı ile seslenildiğinde gözlerini açar veya kaşlarını kaldırır veya başını uyarının geldiği tarafa çevirir veya ekstremitelerini hareket ettirir.
1	Sadece aşırı ağrılı uyarana yanıt veren	Sadece aşırı uyarı ile gözlerini açar veya kaşlarını kaldırır veya başını uyarının geldiği tarafa çevirir veya ekstremitelerini hareket ettirir.
0	Yanıtsız	Aşırı uyarıya rağmen yanıt yoktur.

2.3.1.5. Glaskow Koma Skalası (GKS)

Glasgow Koma Skalası (GKS), akut tıbbi durumları ve travması olan her tür hastada bilinç bozukluğunun düzeyini objektif olarak tanımlamak için kullanılan bir ölçektir. Ölçek, hastaları göz açma, motor ve sözel yanıt vermeye dayalı olarak değerlendirir. Skorlama sisteminin göz açma, motor ve sözel yanıt için verdiği puanlama ve tanımlamaları Tablo 6 ile açıklanmıştır. Ölçeğin her bileşeni tek başına ele alındığında yeterli bir açıklama sağladığı düşünülse de elde edilen toplam skor tüm klinisyenler arasında hastanın bilinç durumu ve prognozu hakkında daha iyi bilgi sağladığı kabul edilmektedir.

Glasgow Koma Skalası ilk olarak 1974 yılında beyin cerrahisi profesörleri Graham Teasdale ve Bryan Jennett tarafından Glasgow Üniversitesi'nde tanımlanmıştır (28). Skorlama hastaları yanıt verebilirliklerinin üç yönüne göre

değerlendirir: göz açma, motor ve sözel tepkiler. Bu skorların her birinin ayrı ayrı bildirilmesi, bir hastanın durumunun daha net ve anlaşılabilir bir resmini sağlar.

Ölçeğin her bir bileşenindeki bulgular, daha az ayrıntılı bir açıklama sağlayan ancak genel ciddiyetin faydalı bir "kısa yol" özetini sağlayabilen toplam bir Glasgow Koma Skorunda toplanabilir (29).

Glasgow Koma Skalası ile değerlendirme, kafa travması veya başka türden akut beyin hasarı olan hastaların erken tedavisine rehberlik etmek için yaygın olarak kullanılır. Daha ciddi hastalardaki kararlar, hava yolunun güvenliğini sağlama ve hasta transferini belirlemek için triyaj gibi acil yönetim için sıklıkla kullanılmaktadır. Bunların yanında Glasgow Koma Skalası çok sayıda kılavuza ve değerlendirme skalasına da dahil edilmiştir. Bunlar arasında travma kılavuzları (İleri Travma Yaşam Desteği gibi), Beyin Travması Vakfı (şiddetli TBI kılavuzları), yoğun bakım puanlama sistemleri (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, Sequential Organ Failure Assessment Score) ve İleri Kardiyak Yaşam Desteği yer almaktadır (30).

Tablo 6. Glaskow koma skalası (GKS) (29)

Gözler	1	Yanıtsız, açmıyor
	2	Ağrılı uyaran ile açabiliyor
	3	Sözle açabiliyor
	4	Spontan açık ve normal olarak hareketli
Verbal	1	Ses yok
	2	Anlamsız kelime ve sesler çıkartıyor
	3	Uygun olmayan kelimeler ancak kelimeler tek tek seçilebiliyor
	4	Sorulara konfüze bir biçimde yanıt verebiliyor
	5	Oryante, koopere ve yeterli cevaplar verebiliyor
Motor	1	Hareket yok
	2	deserebre postür, ekstansor yanıt
	3	Dekortike postür, anormal fleksiyon
	4	Ağrılı uyarandan çekerek yanıt verir
	5	Ağrılı uyaran veren ekstremiteyi hareket ettirerek ağrıyı lokalize eder
	6	Komutlara uyarak ekstremitelerini hareket ettirir

2.3.1.5.1. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation(Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Skoru) (APACHE II)

APACHE sistemi yoğun bakım kabulünde ilk 24 saat içerisindeki en kötü parametrelerin dikkate alınmasıyla oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. Skorlama sistemi 34 fizyolojik parameteden oluşmaktadır (31). Bu kadar fazla parametrenin değerlendirilmesini içeren bir skorlama sisteminin kullanımın zor ve karmaşık olması bir sadeleşme ihtiyacı doğurmuş ve Kanus ve ark. tarafından APACHE II skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bu sistemden 34 fizyolojik parametre 12 parametreye indirgenmiştir. BUN, serum bikarbonatı gibi parametreler alternatifleriyle değiştirilmiş ve prognoz üzerine etkilerine göre mümkün olan en kullanışlı parametreler kullanılmıştır. Sonuç olarak aynı sonuca ulaşılabilecek minimum veri sayısı elde edilmiştir (32). APACHE II skorlama sisteminde nörolojik hasarın boyutunun da belirlenmesi ve skorlama sisteminin multisistemik olması için Glaskow koma skoruna da yer verilmiştir. Bunun yanı sıra yaş ve kronik hastalık için de farklı kategoriler eklenerek skorlama sistemi genişletilmiştir (33). Tüm bunları içeren APACHE II skorlama sistemi aşağıdaki Tablo 7'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 7. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Skoru (APACHE II skorlama sistemi) (34)

Fizyolojik Değişkenler	Yüksek Değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı(rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49	
Kalp hızı (atım/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Solunum hızı (/dakika)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
Oksijenizasyon $FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arterial gradient DO_2	≥500	350-499	200-349		<200					
$FiO_2<0.5$ ise PaO_2					>70	61-70		55-60	<55	
Arteryel Ph	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15	
Venöz HCO_3 (mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110	
Potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5	
Serum Kreatinin (Mg/dL) Akut renal yetmezlik x2	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20	
Lökosit (/mm^3x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1	
Glaskow Koma Skoru										15-GKS

A. Toplam akut fizyoloji skoru
B. Yaş puanı (yıl) < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte angina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, immünsüpresyon: immünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda)

2.3.1.5.2. The Simplified Acute Physiology Score II (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru) (SAPS II)

1981 yılında tanımlanan APACHE skorlama sisteminin ardından 1984 yılında buna alternatif bir skorlama sistemi olarak SAPS II skorlama sistemi ortaya konulmuştur. (Tablo 8). APACHE ile aynı şekilde yatışın ilk 24 saatinde elde edilen fizyolojik parametrelerden sapma oranına göre verilen 0-4 arasındaki puanlamaya göre elde edilen bir skordur (35). APACHE skorlama sistemine göre kullanılabilirliği daha yüksek, uygulaması daha kolay bir skorlama yöntemidir ancak APACHE II skorlama sisteminde yer alan kronik hastalık tablosu için yapılan puanlamanın SAPS II'de yer almaması bir dezavantajdır (34).

Tablo 8. Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS II skorlama sistemi) (34)

Geliş özelliği		**Kronik hastalık**		**Glasgow koma Skoru**	
Cerrahi-planlanmış	**0**	Yok	**0**	14-15	**0**
Medikal	**6**	Metastatik karsinom	**9**	11-13	**5**
Cerrahi-acil	**8**	Hematolojik malignite	**10**	9-10	**7**
		AIDS	**17**	6-8	**13**
				<6	**26**
Yaş		**Sistolik kan basıncı (mmHg)**		**Kalp atım hızı/dk**	
<40	**0**	<70	**13**	<40	**11**
40-59	**7**	70-99	**5**	40-69	**2**
60-69	**12**	100-199	**0**	70-119	**0**
70-74	**15**	≥200	**2**	120-159	**4**
75-79	**16**			≥160	**7**
≥80	**18**				
Vücut ısısı °C		***PaO_2/FiO_2 (mmHg)**		**İdrar çıkışı L/24 saat**	
<39	**0**	<100	**11**	≥1	**0**
≥39	**3**	100-199	**9**	0.5-0.999	**4**
		≥200	**6**	<0.5	**11**
Serum üre/BUN (Mg/dL)		**Lökosit sayısı /mm^3**		**Potasyum (mEq/L)**	
<28	**0**	<1000	**12**	3	**3**
28-83	**6**	1000-19.000	**0**	3-4.9	**0**
≥84	**10**	≥20.000	**3**	≥5	**3**
Sodyum (mEq/L)		**HCO_3 (mEq/L)**		**Bilirubin (Mg/dL)**	
≥145	**1**	≥20	**0**	<4	**0**
125-144	**0**	15-19	**3**	4-5.9	**4**
<125	**5**	<15	**6**	≥6	**9**

*Mekanik ventilasyon uygulanıyorsa

2.3.1.5.3. Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) (SOFA)

İlk olarak 1996 yılında sepsise bağlı organ yetmezliğinin değerlendirilmesi için ortaya konulan SOFA skorlama sistemi zaman içerisinde sepsise bağlı olmayan organ yetmezliklerinde de geçerliliğinin olduğunun ortaya konulmasıyla sepsise bağlı organ yetmezliği değerlendirmesi adı ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru olarak değiştirilmiştir. Santral sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, renal sistem, koagülasyon ve karaciğer olmak üzere temel olarak 6 farklı organ sisteminin değerlendirilmesi esasına dayanan SOFA skoru 1 ile 4 arasında puanlandırılarak maksimum 24 olacak şekilde en yüksek puanı almaktadır. (Tablo 9) Diğer skorlama sistemleri gibi son 24 saat içindeki en kötü skorlara göre hesaplama yapılır ve 3 ve üzerinde bir puan alması halinde organ yetmezliği tanısı alınmaktadır (36).

Tablo 9. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) (34)

	1*	**2**	**3**	**4**
Solunum				
PaO_2/FiO_2 mmHg	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 MV var	≤100 MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB<70 mmHg	Dopamin ≤5 ve dobutamin**	Dopamin >5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da Noradrenalin ≤0.1**	Dopamin ≥5 ya da adrenalin > 0.1 ya da Noradrenalin >0.1**
Karaciğer				
Bilirubin Mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagülasyon				
Trombosit $10^3/mm^3$	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek				
Kreatinin Mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤500 mL/gün	>5 Debi ≤200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	<6

*Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.
**En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru

2.3.2. Objektif Yöntemler

Sedasyon derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemleri derin sedasyon seviyeleri arasında ayrım yapılamaması, kategoriler arasında net ayrımların olmaması gibi birtakım endişeleri de beraberinde getirmektedir. Bu karışıklıkları gidermek için skorlama sistemlerinin yanında daha objektif ve monitorizasyonlara dayanan teknikler geliştirilmiştir. Özellikle elektroensefalogramın (EEG), bispektral indeks, entropi monitorizasyonu ön plana çıkmıştır (37).

2.3.2.1. Farmakokinetik Metodlar

Farmakokinetik teknikler, uygulanan hipnotik ve sedatif ilaçların farmakodinamik etkilerine sekonder terapotik aralıklarındaki bilgilere dayanmaktadır. Kan ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesine dayanan bu yöntemlere ilişkin klinik laboratuvar çalışmalar yapılıyor olsa bile güncel klinik kullanımda pratik ve maliyet etkin olmaması nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir. Ayrıca kullanılan sedatiflerin metabolizması kritik hastalarda önemli ölçüde değiştiğinden bireysel düzeyde farmakokinetikleri ve dinamikleri farklılık göstermektedir (38). Sürekli ilaç uygulaması yapılan bu hasta grubunda anlık olarak kan örneği alınması ve hızlıca sonuç elde edilmesi de mümkün olmadığından bu tekniğin kullanımı sadece klinik araştırmalarla sınırlı kalmıştır (39).

2.3.2.2. Alt Özefagus Kontraktilitesi

1984 yılında Evans JM (40) tarafından genel anestezi altındaki bir hastada anestezi derinliğinin kontrolü için kullanımıyla ortaya çıkan bu teknik çeşitli cerrahi prosedürler ve anestezi teknikleri için anestezi derinliğinin doğru bir monitörü olduğu gösterilmiştir. İlerleyen yıllarda yine Evans JM tarafından yapılan çalışmalarla hastalar arasında elde edilen sayısal parametreler açısından ciddi farklılıklar olması ve önemli ölçüde farklılıklar görülmesi deneyimle klinik kullanımı önerilmemektedir (41).

2.3.2.3. Frontal Elektromyogram

Anestezi uygulaması ile birlikte frontal kas hareketlerine dayanan ve "Responsiveness Index" (42) olarak tanımlanan bir algoritmaya dayanan bu teknik genel anestezi altındaki hastalarda kullanılmış ancak kas gevşemesi ile birlikte yanıt alınamaması genel anestezi altında ve yoğunbakım ünitelerinde kullanıma uygun olmadığını göstermiştir. Günümüz klinik pratiğinde bu teknik kendine yer bulamamıştır (39).

2.3.2.4. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller

Kulaklık aracılığıyla verilen seslerin yerleştirilen skalp elektrodları tarafından oluşan işitsel uyarılmış potansiyelleri algılaması esasına dayanan bu yöntem Schulte Tamburen ve arkadaşları tarafından 5 ayrı sedasyon skorlama sistemi ile korelasyonu açısından değerlendirilmiştir (43). Sedasyon derinliğinin artmasına bağlı olarak elde edilen uyarılmış potansiyellerinde latenslerinin arttığı ifade edilmiştir. Yapılan bu korelasyon çalışmasından tüm skorla sistemlerinin işitsel uyarılmış potansiyellerle korele olduğu ancak RSS'nın korelasyonunun en iyi olduğu ortaya konulmuştur. Klinik sedasyon skorlama sistemlerindeki daha derin sedasyon seviyelerinin ayrımının güç olması ve bir dezavantaj olarak karşımıza çıkması sorununun ise işitsel uyarılmış potansiyeller ile bir sorun olmaktan çıktığı görülmüştür (39).

2.3.2.5. Elektroensefalogram (EEG)

1940'lı yıllarda klinik uygulamaya giren EEG spontan nöronal deşarjların skalp üzerinden kaydedilmesi ilkesiyle çalışan ve nörolojik tanımlamalarda devrim niteliğinde görülen bir gelişmedir. Kullanılan hipnotik ve sedatif ilaçlarında da oluşan bu EEG dalgaları üzerinde yüksek amplitüde ve düşük frekanslar meydana getirmek suretiyle değişikliklere neden olduğu ortaya konulmuştur (44). Ancak elde edilen dalgalar kullanılan herhangi bir ilaca veya ilaç plazma konsantrasyonuna paralellik göstermemektedir. Ayrıca elde edilen dalga formasyonları da sedasyon derinliğiyle korelasyon göstermediğinden günlük hayatta sedasyon derinliğinin takip ve monitorizasyonunda kullanışlı bir teknik olarak karşımıza çıkmamaktadır.

2.3.2.6. Bispektral İndex Monitorizasyonu (BIS)

EEG monitorizasyonundan elde edilen dalga verilerinin yorumlanmasında güçlük bu verilerin yorumlanmasını ve işlenmesini ortaya çıkarmıştır. EEG de elde edilen dalga formlarının çeşitli parametlerle işlenmesi ve sayısal bir değerin ortaya konulması BIS Monitorizasyonunu ortaya çıkarmıştır (45). EEG'ye kıyasla sayısal bir değer vermesi ve yorumlanmasının kolay olması klinik kullanımdan bu monitorizasyon tekniğini ön plana çıkarmıştır. Ayrıca verdiği sayısal değerin sedasyon derinliğiyle korelasyonuda güncel anestezi pratiğinde kullanımını giderek yaygınlaştırmaktadır. 0 ile 100 arasında sağladığı değer ile anestezi ve sedasyon derinliğinde sayısal parametrelerle kolay yorumlanabilirlik sağlamaktadır. Tablo 10'da BIS değerlerinin EEG karşılığı ve sedasyon derinliği karşılıkları gösterilmiştir. Henüz yoğun bakım pratiğinde yaygınlaşmamış olsa da giderek kullanıma girmektedir (46).

Tablo 10. Bispektral İndex değerleri- Elektroensefalogram karşılığı ve sedasyon derinliği (47)

100	Yüksek frekans aktivitesi	Uyanıklık
60	Düşük frekans aktivitesi	yüksek sesli uyaranlara yanıt
40	EEG'de supresyon başlangıcı	ağrılı uyaranlara yanıtsızlık, derin sedasyon
20	EEG' de supresyon	derin koma
0	İzoelektirik EEG, supresyon	Total beyin aktivitesi yok

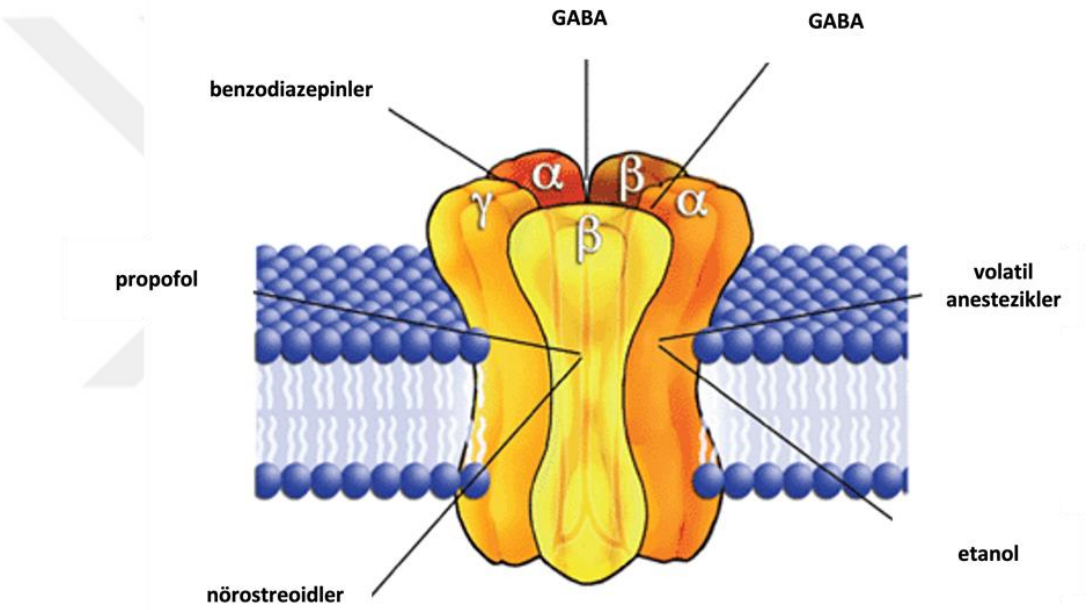
2.4. Yoğunbakımda Kullanılan Sedatif ve Analjezik İlaçlar

2.4.1. Benzodiazepinler

Klinik pratikte hipnotik-sedatifler sınıfında olan benzodiazepinler (BZD) 1960'lardan itibaren kullanımdadırlar. BZD'ler kendilerinden daha eski kullanıma sahip olan hipnotik-sedatiflerden olan barbitüratlara kıyasla daha güvenli bulundukları için sedasyon, anksiyoliz, nöbetler, çekilme ve ajitasyon gibi durumlarda sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bunların yanı sıra diğer ilaçlarla kombinasyon halinde

kullanımlarıyla prosedürel sedasyon işlemleri içinde sıklıkla kullanıldıkları bilinmektedir (48).

Kimyasal formülü “benzen” ve “diazepine” halkalarının birleşmesiyle oluşan benzodiazepinler, etkilerini gamma-aminobuturik asit A (GABA-A) reseptör modülasyonu üzerinden gösterirler (49). GABA, santral sinir sisteminin temel inhibitör nörotransmitteri olarak bilinmektedir. GABA-A reseptörü ligand kapılı bir iyon kanalıdır ve aynı zamanda farklı şekillerde düzenlenmiş beş alfa, beta ve gama alt biriminden oluşmaktadır bu da Şekil 1 ile gösterilmiştir (50-53).



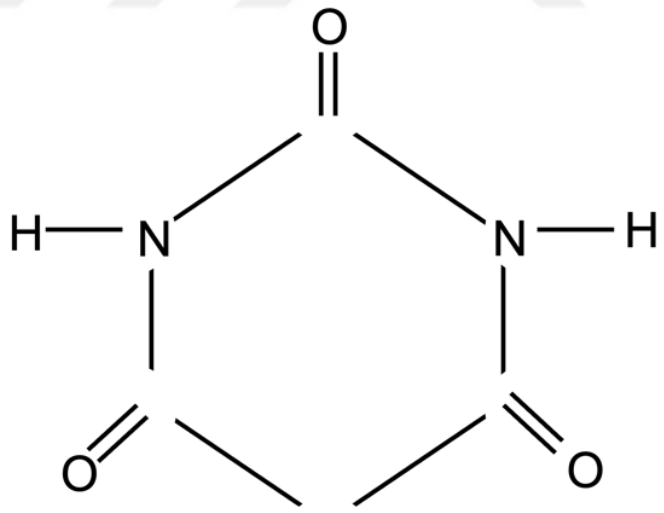
Şekil 1. GABA-A Reseptörü alt birimleri (54)

BZD'ler, alfa ve gama alt birimlerinin buluştuğu alana bağlanır. Buraya bağlandıklarında, GABA-A reseptörünü, GABA'ya daha duyarlı hale getiren bir şekle kilitlerler. BZD'ler, GABA'nın nasıl yapıldığını, salındığını veya parçalandığını değiştirmez. Bunun yerine, inhibe edici etkilerini daha güçlü hale getirmek için GABA reseptörlerinin bağlanmasını arttırırlar. Bu bağlanma, klorür iyonlarının GABA iyon kanalından akışının daha sık olmasını sağlar. Bu, postsinaptik potansiyelin yükselmesine neden olur ve bir aksiyon potansiyeli başlatmayı zorlaştırır (53).

BZD'ler çoğunlukla karaciğerde, çoğunlukla sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) ve sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimleri tarafından metabolize olurlar. CYP3A4 hem alprazolamı hem de midazolamı parçalar. Hem CYP3A4 hem de CYP2C19, diazepamı metabolize edebilir. Oksazepam, temazepam ve lorazepam, böbrek tarafından atılan inaktif, suda çözünür bir glukuronid metabolitine doğrudan bağlıdır. Klordiazepoksit, diazepam ve flurazepam, daha sonra diğer maddelerle birleşerek vücuttan atılan aktif metabolitlere metabolize olur (55).

2.4.2. Barbitüratlar

Barbitüratlar, barbitürik asitten (şekil 2'de gösterilmiştir) kimyasal olarak türetilen santral depresan etkili ilaç sınıfıdır. Kullanım alanları arasında anksiyolizis, hipnotik ve antikonvülsan etkileri yer almaktadır, ancak diğer olası yan etkilerin yanı sıra fiziksel ve psikolojik bağımlılık potansiyeli ve aşırı doz potansiyeli vardır. Barbitüratlar, antikonvülsan ve serebral koruyucu özellikleriyle birlikte doza bağlı sedatif, hipnotik veya anestetik etkiye sahip santral etkili ilaçlardır (56).



Şekil 2. Barbiturik Asit kimyasal formülü (çizim Dr. Fatih Karakaş tarafından yapılmıştır.)

Rutin uygulamada, özellikle anksiyete bozuklukları ve insominia tedavisinde kullanılan barbitüratların yerini büyük ölçüde benzodiazepinler almıştır , çünkü doz

aşımı riskinin önemli ölçüde daha düşük olması ve barbitürat doz aşımı için bilinen herhangi bir antidot olmaması dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Nöroloji ve Nöroşirurji yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan barbitüratlar fenobarbital, pentobarbital ve sodyum tiyopentaldir. İnhibitör GABA-A iyon kanallarında klorür iletimini kolaylaştırarak merkezi sinir sistemi depresyonu sağlamaktadırlar (14).

Barbitüratların en yaygın kullanımı, nöbetlerin tedavisidir, çünkü etkilenen hastalarda nöbet eşiği tahmin edilebileceği gibi yükselir. Fenobarbital ve mefobarbital, seçici antikonvülsan etkilere sahiptirler (kimyasal yapılarından dolayı). Grand mal nöbetlerinin barbitüratlar kullanılarak sonlandırılması, çok daha güvenli olan benzodiazepinlerin lehine terk edilmiştir, çünkü sedatif etkileri barbitüratlarla benzodiazepinlerden daha belirgindir (57).

2.4.3. Propofol

Propofol iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur. Yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan ultra kısa etkili bir genel anestezik ajandır. Düşük dozlarda bile sedatif ve hipnotik aktivite göstermektedir ve benzodiazepinlere benzer amnestik özelliklere sahiptir. Yapısal olarak farklı olmasına rağmen, klinik etkileri ve serebral aktivite ve intrakraniyal dinamikler üzerindeki etkileri, kısa etkili barbitüratlara çok benzemektedir (58).

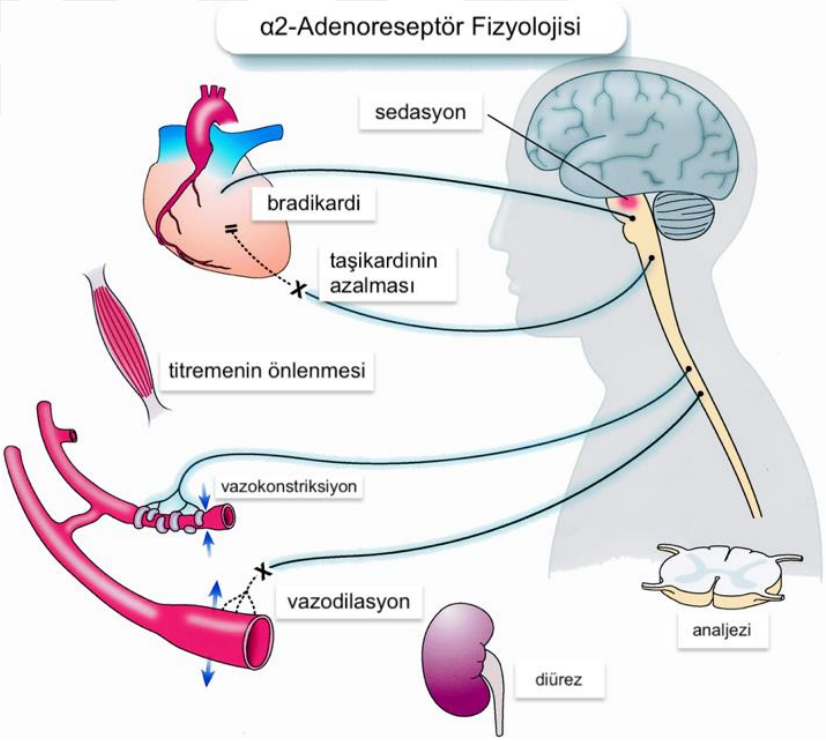
YBÜ'si hasta sedasyonuyla ilgili en önemli endişelerden biri her zaman sağlık personelinin, bakımı sırasında hastanın sedasyon seviyesini kolayca düzenleme yeteneği olmuştur. Hastalar gün boyunca hemodinamik parametrelerinde ve anksiyete düzeylerinde geniş dalgalanmalar göstermektedirler ve sedatif ajanların kan düzeylerinde hızlı değişikliklere ihtiyaç duyabilirler. Propofol, benzersiz profili sayesinde yoğun bakımda yaygın kullanım alanına sahip bir ajandır (57).

Aynı zamanda sedasyon için kullanıldığında kafa içi basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Bu amaçla kullanıldığında dikkatli doz titrasyonu yapılması gerekmektedir çünkü ortalama arter basıncı üzerinde de ciddi düşüşlere neden

olabilmektedir. Deneysel fokal iskemi çalışmalarında tiyopental ile eş değer düzeyde serebral koruma sağladığı belirtilmektedir (59).

2.4.4. Deksmedetomidin

Deksmedetomidin, anksiyolitik, sedatif ve bazı analjezik etkileri olan oldukça seçici, merkezi etkili bir alfa-2-agonisttir (60). En yeni sedatif ajanlardan biri olan deksmedetomidin, GABA reseptörü üzerine etki eden geleneksel ajanlardan (benzodiazepin, propofol) farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve seçici bir α2-adrenerjik reseptör agonisti olarak etki etmektedir (61). α2-adrenerjik reseptörün birçok alt tipi mevcuttur; α2A, α2B, α2C gibi (62). Deksmetomidinin özellikle, terapötik etkilerini α2A reseptörü aracılığıyla oluşturduğu düşünülmektedir. α2 adenoreseptörlerin fizyolojik etkileri Şekil 3 ile verilmiştir.



Şekil 3. α2 reseptör fizyolojisi (63)

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar için sedasyon kriterleri en son yayınlanan Amerika Yoğun Bakım Derneği (SCCM) kılavuzları ardından günlük hastaların nörolojik, bilişsel ve solunum fonksiyonların değerlendirilebilmesi için hafif

sedasyonu önermektedir (2). Klinik pratikte sıklıkla kullanılan benzodiazepinler ve propofolun aksine deksmedetomidinin sağladığı uyanık sedasyonun bu kriterleri daha iyi karşıladığı düşünülmektedir (64).

Deksmedetomidin, yoğun bakım sedasyonunda kullanılan klasik ilaçlarla karşılaştırıldığında kullanılan ajana da bağlı olarak mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresini azaltmak üzerinde de anlamlı fark yarattığı ortaya konulmuştur (65, 66). Yoğun bakım yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresindeki bu anlamlı kısalma maliyet yönetimi açısından da değerlendirildiğinde, yoğun bakım yatış süresini uzatmadan toplam yoğun bakım kalış süresinin azaltarak diğer sedatiflerden daha uygun maliyetli olabileceği öne sürülmektedir (67).

2.4.5. Opioidler

Yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli opioid kullanımının ana nedenleri arasında ventilatör uyumu ve hasta konforu belirtilmektedir (68). Hasta konforunun en temel parçası ise yeterli analjezinin sağlanmasıdır. Santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini dört ana reseptör üzerinden göstermektedirler. Santral opioid reseptörleri arasında Mü, Kappa, Delta ve Sigma reseptörleri yer almakta ve opioidler bunlara bağlanarak etkilerini göstermektedirler.

Endotrakeal tüp, idrar sondası, nazogastrik sonda ve yapılan katater, rutin periferik venöz erişim ile kan örneklemesi gibi işlemlerden kaynaklanan ağrı ve huzursuzluk hissinin giderilmesi için morfin, fentanil, hidromorfon ve remifentanil kritik hastalarda ağrıya bağlı ajitasyonların yönetilmesinde en sık kullanılan intravenöz ajanlardır. Bu ajanlar arasında remifentanil hepatik ve renal fonksiyondan bağımsız olarak hızlı etki başlangıcı ve hızlı klirensi nedeniyle avantajlı bir konuma sahiptir (69). Buna karşın tüm opioidlerin eşdeğer dozlarda uygulandığında birbirine benzer analjezik ve sedatif özellikler sergilerken hiçbirinin amnestik özelliğinin olmadığı akılda tutulmalıdır (70, 71).

2.5. Magnezyum (Mg)

Magnezyum, non-kompetetif bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü antagonistidir ve enerji metabolizması ve protein sentezinde yer alan birçok enzimin aktivasyonu dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik aktiviteye sahiptir (72). Ayrıca magnezyumun hayvan ve insan modellerinde ağrı çalışmalarında antinosiseptif etkileri de gösterilmiştir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında temel olarak hücre içine kalsiyum akışının düzenlenmesine yani "doğal fizyolojik kalsiyum antagonizmasına" ve NMDA reseptörünün antagonizmasına dayanmaktadır (72-75). Buradan yola çıkarak literatürde magnezyum ve analjezi üzerine birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Yalnızca postoperatif analjezi için değil magnezyum sülfatın hem intravenöz hem de intratekal yolla uygulandığında spinal anestezide de yararlı bir rol oynayabileceğini öne sürülmüştür (76) Magnezyum, bir NMDA reseptör antagonisti olarak, NMDA reseptörlerini voltaja bağlı bir şekilde bloke ederek, spinal etki bölgesinde periferik nosiseptif uyaranlardan merkezi duyarlılığın indüklenmesini önleyebilmektedir ve bu sayede analjezi sağlamaktadır (77).

Başka bir deneysel modelde ise benzer mekanizmalar üzerinden, intratekal magnezyum sülfat enjeksiyonu, sedasyon ve spinal anestezi sağlamıştır (76). Tek başına uygulamalar mevcut olduğu gibi çoğunlukla genel anestezi sırasında veya postoperatif analjezi yönetiminde adjuvan olarak kullanılabilen magnezyumunun kas gevşetici, analjezik, antinosiseptif ve sedatif etkileri üzerine çalışmalar devam etmektedir.

2.6. Kortizol

Kortizol, kolesterolden sentezlenen steroid yapılı bir hormondur. Adrenal kortekste zona fasikülatadan salınan ana glukokortikoid olan ve vücudunun stress hormonu olarak bilinen kortizolün birçok farklı fonksiyonu vardır (78). Vücutta stres yanıtına aracılık etme, metabolizmayı düzenleme, inflamatuar yanıt ve bağışıklık gibi birçok işleve sahiptir (79).

Stress yanıt durumlarında sempatik sinir sistemi (SSS) aktive olmakta ve “fight or flight” “kaç ya da savaş” olarak bilinen ve hormonal ve fizyolojik kaskattan tetiklenen yanıtın ortaya konulmasını sağlamaktadır. Amigdala ise korku ve duygusal uyaranları işlemekten sorumlu ve uygun yanıtın belirlenmesinden sorumlu olan merkezdir. Gereklilik durumunda amigdala hipotalamusa stres sinyali göndermektedir. Hipotalamus ise sonrasında SSS'ni aktive etmekte ve adrenal glandlardan epinefrin gibi bir katekolamin salgılanmasını sağlamaktadır. Eğer stress uyaranı devam ederse hipotalamo-hipofizo-adrenal aks tetiklenir ve adrenal korteksten kortozil salınır (80, 81).

Deliryum gelişimi üzerine etkili birçok risk faktörü üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu faktörler arasında dikkat çekici olanlardan biri de kan kortizol düzeyidir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinden sentezlenen ve salgılanan kortizolun stress yanıt üzerindeki major rol alıyor olması ve nedeniyle deliryum gelişmesinde bir prediktör olabileceği öne sürülmüştür (82). Kan kortizol seviyeleri ve deliryum ilişkili çalışmalar yoğun bakım dışındaki hasta grubunda yapılmış olsa da yoğun bakım çalışmaları kısıtlıdır (83). Kullanılan sedatif ajanların stress yanıt düzeylerini baskılayacağı ancak buna dair objektif kanıt düzeylerinin sınırlı olduğu bilinmektedir (84).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 25.02.2022 tarih ve 2200064609 sayılı cerrahi kurul onayı, yerel etik kurul komitesinden B.30.2ATA.0.01.00/297 sayılı etik kurul onayı alınarak; 01.05.2022-01.05.2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon AD. Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirilmiştir.

Randomize çift-kör olarak planlanan bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon AD. Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmekte olan 18-85 yaş arasında; dahili ve cerrahi nedenli solunum yetersizliği sonucu mekanik ventilasyon desteği almak zorunda kalan erkek ve kadın toplam 50 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahili ve cerrahi nedenli solunum yetersizliği sonucu mekanik ventilasyon desteği almak zorunda kalan ve mekanik ventilasyon uyumunu artıracak ancak derin sedasyon gerektirmeyecek, istenildiğinde hızlıca tekrar uyandırılabilir sedasyon düzeyleri sağlanabilen hastalar tercih edilmiştir. Yoğun bakım yatışında serebral iskemisi olan, derin sedasyon gerektiren, öncesinde kraniyal cerrahi işlem geçirmiş, yoğun bakım kabul GKS'si 3 olan hastalarla; bilinen tanılı bir nörolojik hastalığı olan ya da yoğun bakım kabulünde ciddi opioid ve kas gevşetici infüzyonu gerektiren olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine aynı zamanda ciddi sıvı-elektrolit imbalansı olan ve yatışında hemodinamik stabilizasyonun sağlanmasında sorun yaşanan hastalar ve eşlik eden ciddi kalp hastalığı olan hastalarda çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda standart yoğun bakım monitörizasyonu uygulanmış ve randomizasyon sonrasında hastalara standart bir sedasyon protokolü uygulanmıştır.

Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı.

1.Grup (deksmedetomidin grubu) deksmedetomidin 1μg/kg yükleme dozu 10 dakika içinde infüzyon şeklinde verildikten sonra, 0.2-1,4 μgr/kg/saat doz aralığında

24 saat uygulandı. Plasebo olarak izotonik içeren kör randomizasyonu sağlayan sıvı 30 dakikada 2 ml bolus yapıldıktan sonra 16 ml/24 saat dozunda infüzyonu verildi.

2. Grup (deksmedetomidin + magnezyum grubu) 30 dakikada 2 gr bolus yapıldıktan sonra 16 mg/24 saat dozunda magnezyum infüzyonu ve 0.2-1,4 μgr/kg/saat doz aralığında deksmedetomidin infüzyonu 24 saat uygulandı.

Her iki gruptaki hastaların kullandıkları toplam Deksmedetomidin miktarları kaydedildi. Hastaların analjezi ihtiyacı olduğunda parasetamol uygulandı ve uygulanan miktarlar ve saat kaydedildi. Hastalar 24 saat boyunca takip edilerek, bu süre içerisinde hastalara ek sedatif ajan ya da kas gevşetici bir ajan uygulandığında bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlaç uygulamasını yapan kişiler ve hastanın skorlarını değerlendiren kişiler hastaların hangi gruba dahil olduğunu bilmiyorlardı.

Hastaların sedasyon düzeyleri MASS, SAS ve RSS skorları ile hazırlanan forma yoğun bakım yatışlarında kaydedilmiş ve eş zamanlı GKS skorları da kayıt altına alınmıştır. Tüm bu değerlendirmeler ve çalışmaya dahil edilme sırasında hastaların normotermik olmasına dikkat edilmiştir.

Hastaların eş zamanlı olarak çalışmaya dahil edildikleri süre boyunca SpO_2, kalp tepe atımı (KTA), non-invaziv arterial basınçları (sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı) kaydedilmiştir. APACHE II, SAPS II ve SOFA skorları hesaplanmış ve kaydedilmiştir. Hastalara sedatif ilaç infüzyonu başlamadan önce ve infüzyon bittikten sonra; üre, kreatinin, Na^+(Sodyum), K^+ (Postasyum) , AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz) gibi biyokimyasal parametreleri laboratuvar ortamında çalışılmış, kan şekerleri, 24 saat süresince ihtiyaç duyulan insülin miktarı, 24 saat süresince yapılan analjezik miktarı takip edilerek kaydedilmiştir. Hastaların yoğun bakıma giriş ve sedasyonun kesildiği dönemdeki magnezyum düzeyleri de kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sedasyon başlanmadan ve sedasyon kesilmeden hemen önce plazma kortizol düzeyi çalışılması için kan örneği alındı.

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde deksmedetomidin ve deksmedetomidine eklenmiş magnezyum ile sedasyon uygulanmasının subjektif klinik sedasyon skorları olan MAAS, SAS, RSS ile GKS ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

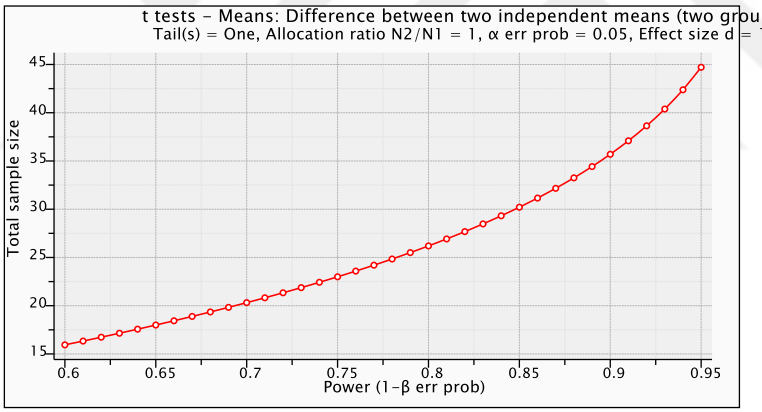
Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Numerik verilerin dağılımına skewnes testi ile bakıldı. İki ayrı grupta numerik veriler, normal dağılıma uygunluk halinde Student t testi; normal dağılıma uygun göstermeyen durumlarda Man Whitney U testi ile analiz edildi. P anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi, Analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya her grupta 25 hasta olacak şekilde toplamda 50 hasta dahil edildi. Çalışma için gerekli hasta sayısı power analiz yapılarak 44 olarak hesaplandı. Çalışma esnasında olabilecek veri kayıpları düşünülerek hasta sayısı 50 olarak belirlendi.

Power Analiz

Literatürde benzer çalışma olmadığı için ön çalışma yapılarak toplanan 20 hasta ile örneklem büyüklüğü hesaplandı. Bu iki ortalama farkı α ortalama farkında, %95 güven aralığı ve 0.05 anlamlılık düzeyinde G power 3.1.9.2 programında, kritik t değeri 1.6802300 olarak hesaplandı. Bu değere göre her bir grup için alınması gereken minimum hasta sayısı 22 olarak hesaplandı. Çalışma veri kayıpları düşünülerek toplam 50 hasta ile planlandı.



Şekil 4. Power analiz

Çalışmaya her grupta 25 hasta olacak şekilde toplamda 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53,26±13,48 (Min:30; Max:77) olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,130). Yine gruplar arasında Vücut Kitle İndeksi (VKİ) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,387) (Tablo 11). Hastaların %62'si (n=31) erkek %38'i (n=19) ise kadındı. Hastaların gruplarına göre cinsiyetleri anlamlı farklı değildi (p=0,145).

Hastaların gruplarına göre 0. Saat Mg (p=0,002), kortizol (p=0,007) değerleri grup 1'de anlamlı fazlaydı. 24. Saat Mg (p=<0,001) grup 1'de anlamlı düşükken, kortizol (p=<0,001) değerleri anlamlı yüksekti. SOFA grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı yüksekti (p=0,010). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların demografik özellikleri ve analjezi miktarları

	Grup I (n=25)	**Grup II (n=25)**	**P değeri**
Yaş (yıl)	56.16±13.31	50.36±13.27	0,130
Boy (cm)	167,72±9,08	169,28±9,68	0,560
Ağırlık (kg)	76,32±6,44	74,84±6,47	0,422
VKİ (kg/m^2)	27,38±3,97	26,39±4,04	0,387
Analjezi	1350,00±595,81	2062,50±590,72	0.339

Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Derneği, VKİ: Vücut kitle indeksi.

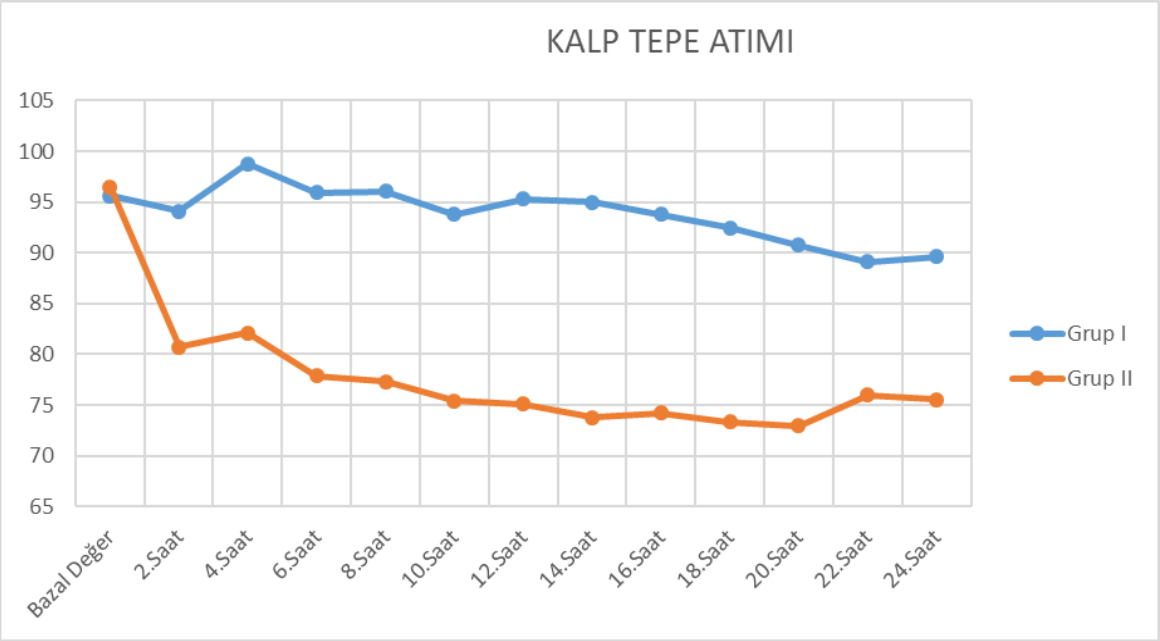
Tablo 12. Sosyodemografik, laboratauvar bulgular ve sedasyon skorlamasının gruplar arasında değerlendirilmesi (Mg:Magnezyum, APACHE-II:Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Skoru, SAPS II; Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru, SOFA; Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)

	Grup I (n=25)	**Grup II (n=25)**	**P değeri**
Bazal Mg düzeyi	2,31±0,46	2,00±0,76	**0,002**
Bazal Kortizol düzeyi	35,33±19,59	21,43±9,89	**0,007**
24. Saat Mg düzeyi	2,00±0,44	2,77±0,98	**<0,001**
24. Saat Kortizol düzeyi	32,72±17,80	14,77±5,45	**<0,001**
APACHE-II	28,80±10,47	24,24±7,32	0,250
SAPS II	68,88±22,42	58,40±13,77	0,052
SOFA	9,40±3,86	6,80±2,93	**0,010**
İnsülin	13,80±8,19	11,58±6,33	0,554
Dekmedetomidin	1087,12±513,61	1200,64±614,13	0,484

*Kalp tepe atımı 0. Saatte (p=0,857) gruplar arasında anlamlı farklı değilken diğer tüm saatlerde grup 2'de anlamlı düştüğü görüldü (Tablo 13) (Şekil 5).

Tablo 13. Kalp tepe atımında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	P değeri
Bazal Değer	95,64±14,52	96,48±17,99	0,857
2.Saat	94,12±21,66	80,72±18,23	**0,022**
4.Saat	98,76±20,57	82,08±19,66	**0,005**
6.Saat	95,92±18,51	77,88±18,88	**0,001**
8.Saat	96,04±18,49	77,28±22,14	**0,002**
10.Saat	93,76±17,63	75,40±17,83	**0,001**
12.Saat	95,32±19,89	75,12±15,54	**0,000**
14.Saat	95,00±23,29	73,76±17,25	**0,001**
16.Saat	93,80±23,20	74,24±18,54	**0,002**
18.Saat	92,44±24,22	73,32±19,54	**0,004**
20.Saat	90,76±22,42	72,96±19,96	**0,005**
22.Saat	89,08±20,79	75,96±18,01	**0,021**
24.Saat	89,60±20,02	75,52±17,81	**0,012**

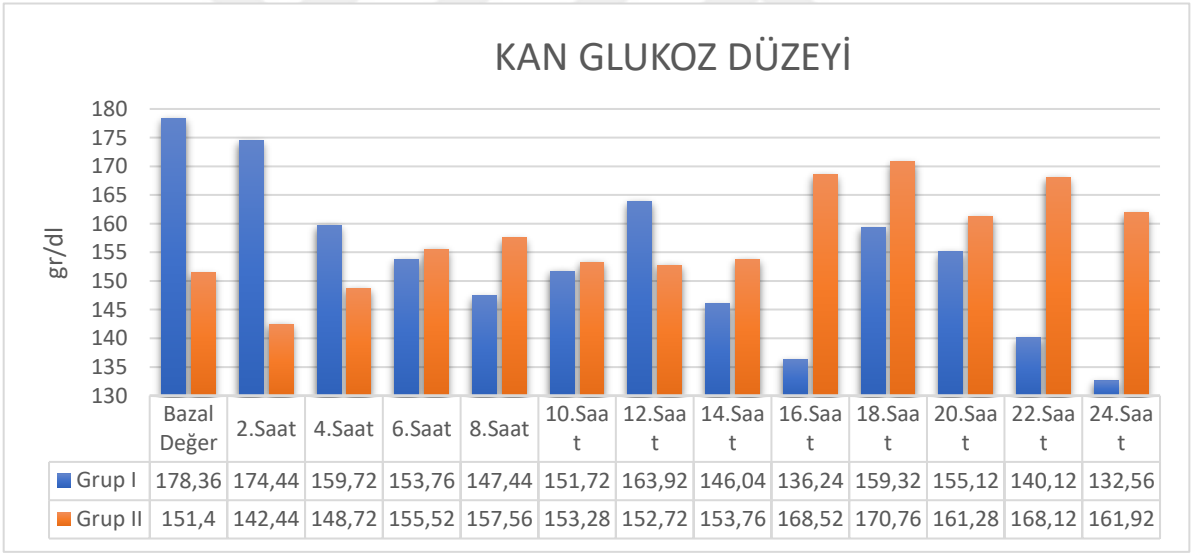


Şekil 5. Kalp tepe atımının gruplara göre değişimi (*p<0.05)

AKŞ'de 16., 22., 24. saatlerde grup 1'de anlamlı düşük iken diğer tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 14) (Şekil 6).

Tablo 14. Açlık kan şekeri düzeylerinde oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	P değeri
Bazal Değer	178,36±107,29	151,40±44,93	0,641
2.Saat	174,44±88,01	142,44±36,01	0,634
4.Saat	159,72±38,86	148,72±45,16	0,200
6.Saat	153,76±35,92	155,52±54,07	0,554
8.Saat	147,44±41,40	157,56±35,66	0,359
10.Saat	151,72±48,70	153,28±69,73	0,831
12.Saat	163,92±67,93	152,72±53,61	0,846
14.Saat	146,04±46,66	153,76±57,81	0,426
16.Saat	136,24±32,72	168,52±59,46	**0,040**
18.Saat	159,32±70,41	170,76±56,35	0,277
20.Saat	155,12±47,99	161,28±50,84	0,641
22.Saat	140,12±34,83	168,12±52,41	**0,011**
24.Saat	132,56±36,73	161,92±35,10	**0,006**

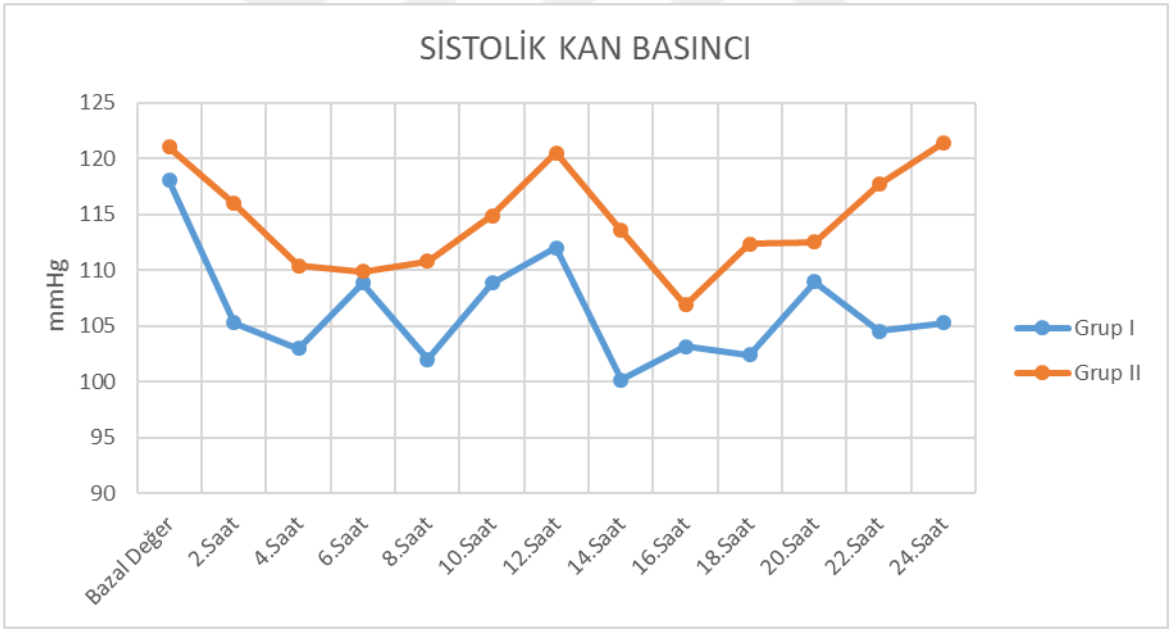


Şekil 6. Açlık kan şekeri'nin (AKŞ) gruplara göre değişimi (*p<0.05)

Non-invaziv Sistolik Basınç 2., 14., 24. saatlerde grup 1'de anlamlı düşük iken diğer tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15) (Şekil 7).

Tablo 15. Sistolik Kan Basıncı değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	P değeri
Bazal Değer	118,04±28,06	121,08±23,02	0,677
2.Saat	105,32±21,57	116,00±24,55	**0,036**
4.Saat	103,00±18,28	110,40±20,66	0,186
6.Saat	108,84±21,47	109,92±24,07	0,868
8.Saat	102,04±26,81	110,84±20,18	0,196
10.Saat	108,84±23,13	114,92±23,33	0,360
12.Saat	112,04±28,46	120,52±20,48	0,233
14.Saat	100,20±21,86	113,56±23,10	**0,041**
16.Saat	103,20±18,78	106,92±20,36	0,505
18.Saat	102,44±18,58	112,36±19,97	0,075
20.Saat	108,96±24,79	112,52±24,60	0,613
22.Saat	104,56±26,69	117,72±24,87	0,078
24.Saat	105,32±26,27	121,48±24,30	**0,029**

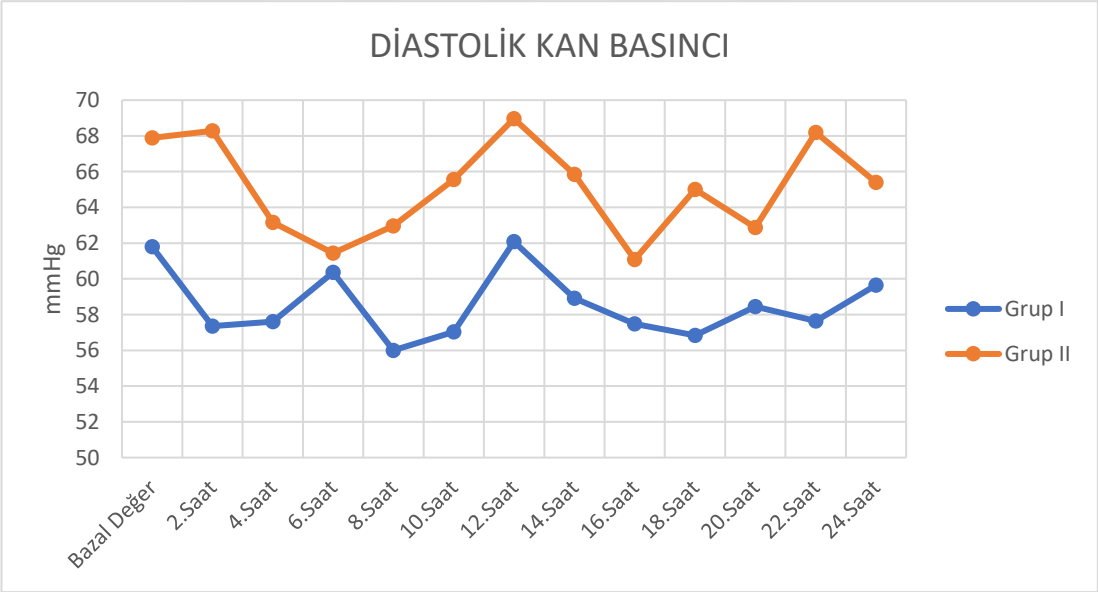


Şekil 7. Non-invaziv sistolik kan basıncı'nın (SB) gruplara göre değişimi (*p<0.05)

Non-invaziv Diastolik Basınç'ın 2. saat ve 22. saatlerde grup 1'de anlamlı düşük iken diğer tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16) (Şekil 8).

Tablo 16. Diastolik Kan Basıncı değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	**Grup II (n=25)**	**P değeri**
Bazal Değer	61,80±17,65	67,88±17,00	0,221
2.Saat	57,36±16,89	68,28±14,40	**0,018**
4.Saat	57,60±11,96	63,16±12,81	0,119
6.Saat	60,36±16,61	61,44±15,91	0,815
8.Saat	56,00±18,70	62,96±14,47	0,148
10.Saat	57,04±15,54	65,56±16,44	0,066
12.Saat	62,08±17,85	68,96±14,43	0,141
14.Saat	58,92±15,49	65,84±13,82	0,102
16.Saat	57,48±17,38	61,08±10,89	0,385
18.Saat	56,84±17,91	65,00±14,21	0,081
20.Saat	58,44±14,24	62,88±14,02	0,272
22.Saat	57,64±15,42	68,20±17,54	**0,028**
24.Saat	59,64±15,94	65,40±18,70	0,247

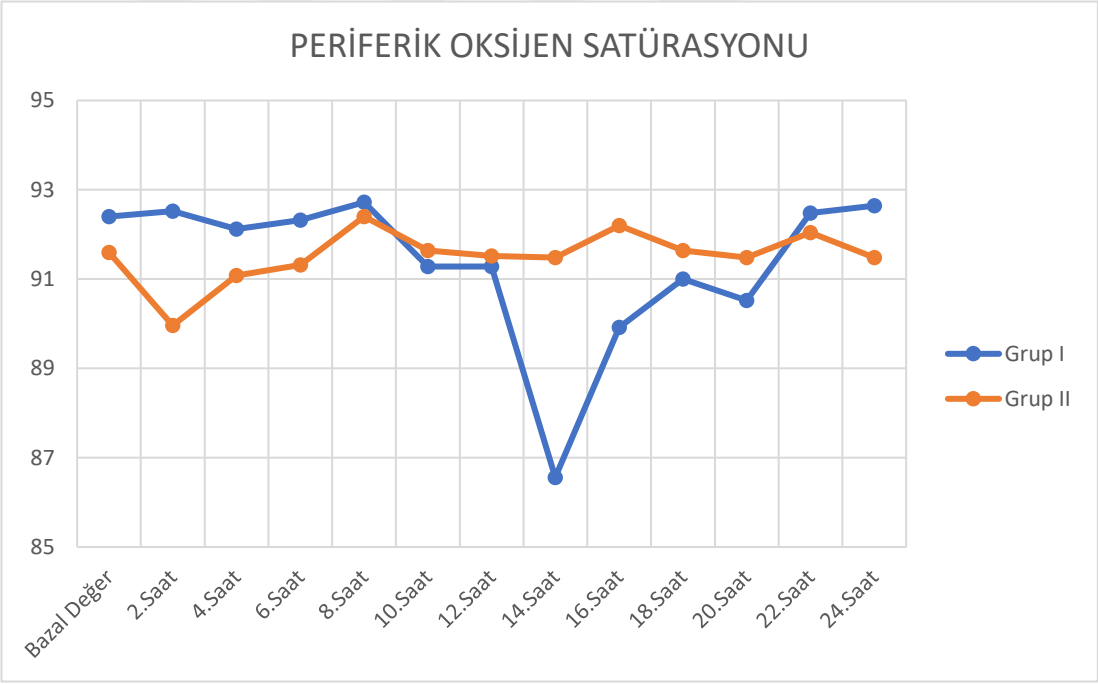


Şekil 8. Non-invaziv diastolik kan basıncı'nın (DB) gruplara göre değişimi. ($p<0.05$)

SpO_2'de tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 17) (Şekil 9).

Tablo 17. Periferik oksijen saturasyonu değişikliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	P değeri
Bazal Değer	92,40±5,28	91,60±5,87	0,615
2.Saat	92,52±4,68	89,96±6,97	0,134
4.Saat	92,12±5,38	91,08±5,46	0,501
6.Saat	92,32±5,45	91,32±6,48	0,588
8.Saat	92,72±4,10	92,40±4,21	0,787
10.Saat	91,28±6,41	91,64±4,34	0,817
12.Saat	91,28±6,12	91,52±5,18	0,882
14.Saat	86,56±18,79	91,48±5,57	0,216
16.Saat	89,92±8,59	92,20±4,66	0,250
18.Saat	91,00±7,41	91,64±5,21	0,726
20.Saat	90,52±6,70	91,48±4,99	0,568
22.Saat	92,48±6,09	92,04±5,45	0,789
24.Saat	92,64±5,25	91,48±5,73	0,459

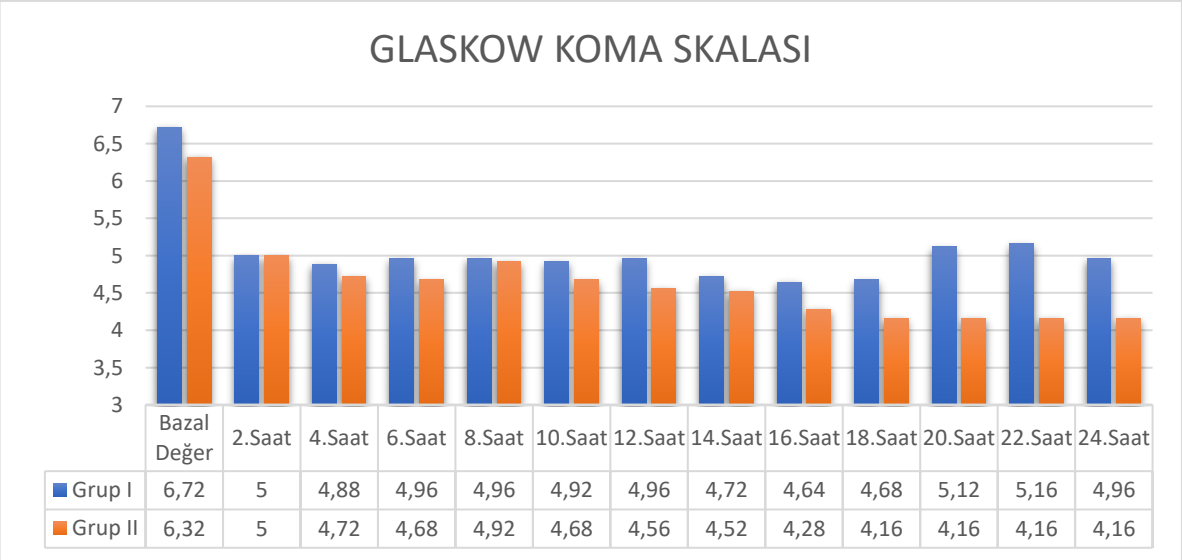


Şekil 9. Periferik oksijen satürasyonu'nun (SpO_2) gruplara göre değişimi.

GKS'de tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 18) (Şekil 10).

Tablo 18. Glaskow koma skalasının (GKS) gruplara göre değişimi.

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	P değeri
Bazal Değer	6,72±2,92	6,32±2,35	0,597
2.Saat	5,00±2,46	5,00±1,84	0,708
4.Saat	4,88±2,35	4,72±1,74	0,902
6.Saat	4,96±2,35	4,68±1,79	0,919
8.Saat	4,96±2,76	4,92±1,93	0,424
10.Saat	4,92±2,70	4,68±1,93	0,644
12.Saat	4,96±2,42	4,56±1,75	0,855
14.Saat	4,72±2,49	4,52±2,22	0,910
16.Saat	4,64±2,27	4,28±1,99	0,875
18.Saat	4,68±2,37	4,16±2,03	0,502
20.Saat	5,12±2,72	4,16±2,01	0,324
22.Saat	5,16±2,56	4,16±2,01	0,128
24.Saat	4,96±2,35	4,16±2,03	0,129

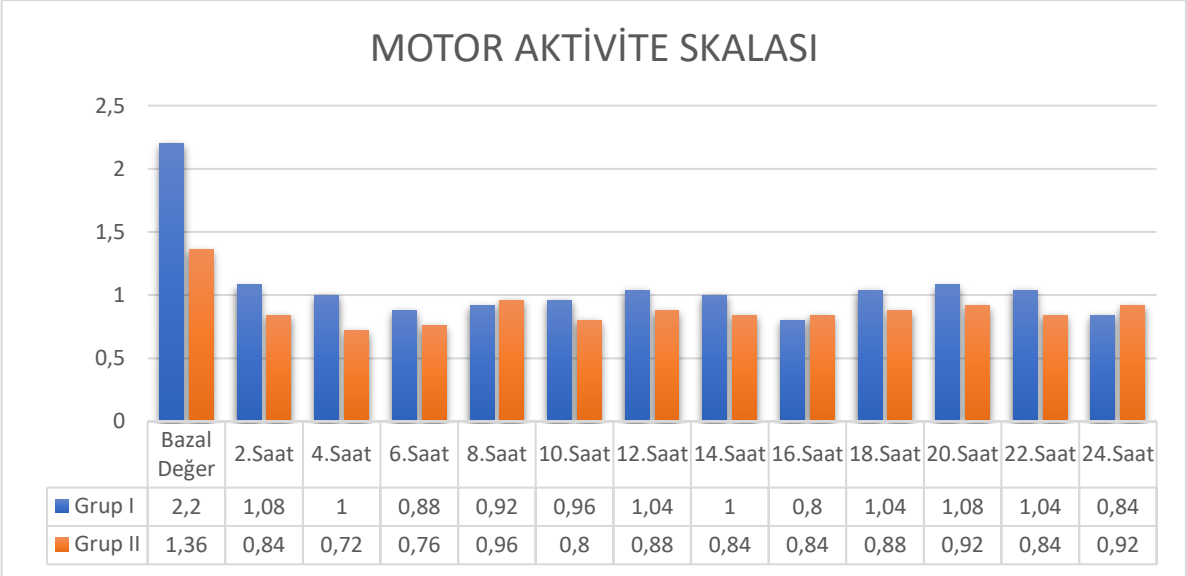


Şekil 10. Glaskow koma skalasının (GKS) gruplara göre değişimi.

MAAS'nin 0. saatte (p=0,030) grup 1'de anlamlı yüksek olduğu; diğer tüm saatlerde anlamlı farklı olmadığı görüldü (Tablo 19) (Şekil 11).

Tablo 19. Motor aktivite skalası (MAAS) gruplara göre değişim

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)	P değeri
Bazal Değer	2,20±1,60	1,36±1,55	**0,030**
2.Saat	1,08±0,86	0,84±0,89	0,217
4.Saat	1,00±0,57	0,72±0,73	0,141
6.Saat	0,88±0,78	0,76±0,72	0,576
8.Saat	0,92±0,90	0,96±0,93	0,908
10.Saat	0,96±0,93	0,80±0,76	0,614
12.Saat	1,04±0,88	0,88±0,88	0,463
14.Saat	1,00±0,91	0,84±0,94	0,419
16.Saat	0,80±0,81	0,84±0,80	0,891
18.Saat	1,04±1,30	0,88±0,78	0,833
20.Saat	1,08±1,07	0,92±0,81	0,692
22.Saat	1,04±0,84	0,84±0,80	0,307
24.Saat	0,84±0,94	0,92±0,75	0,527

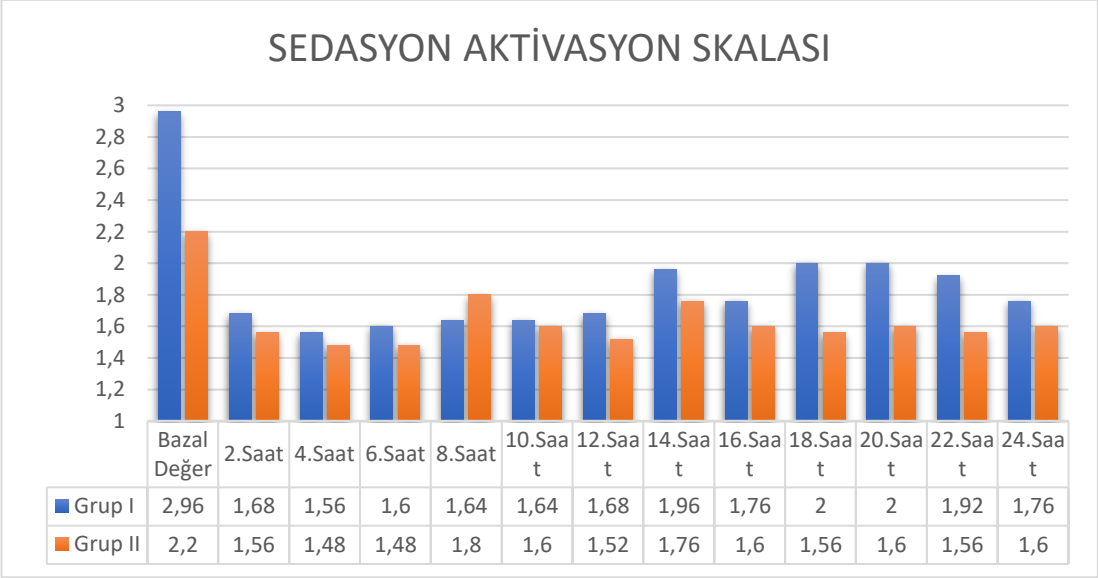


Şekil 11. MAAS'nin gruplara göre değişimi (*p<0.05)

Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS) 'nın tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı görüldü (Tablo 20) (Şekil 12).

Tablo 20. Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS)gruplara göre değişimi

	GRUP				
	Grup 1		Grup 2		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	P
SAS 0	2,96	1,767	2,20	1,555	0,101
SAS 2	1,68	1,030	1,56	,768	0,877
SAS 4	1,56	,712	1,48	,653	0,715
SAS 6	1,60	,764	1,48	,653	0,636
SAS 8	1,64	,952	1,80	1,041	0,559
SAS 10	1,64	,952	1,60	,816	0,921
SAS 12	1,68	,900	1,52	,823	0,448
SAS 14	1,96	1,428	1,76	1,200	0,679
SAS 16	1,76	1,052	1,60	1,155	0,433
SAS 18	2,00	1,472	1,56	1,158	0,243
SAS 20	2,00	1,291	1,60	1,155	0,229
SAS 22	1,92	1,115	1,56	1,044	0,241
SAS 24	1,76	1,200	1,60	1,080	0,729

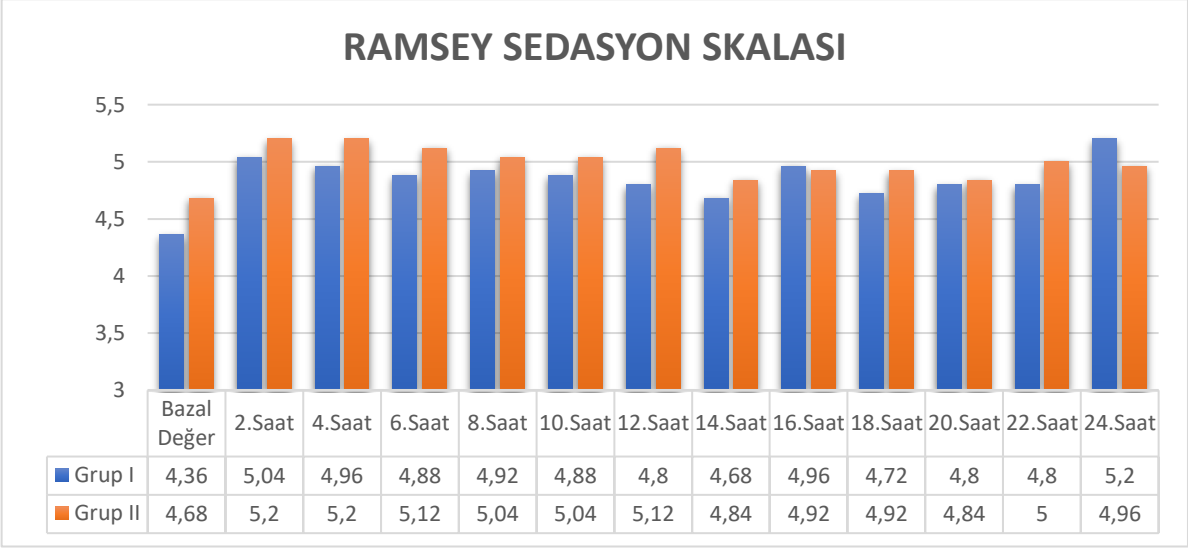


Şekil 12. SAS'nin gruplara göre değişimi

Ramsey sedasyon skalası (RSS) 'nın tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı görüldü (Tablo 21) (Şekil 13).

Tablo 21. Ramsey sedasyon skalası (RSS) gruplara göre değişimi

	GRUP				
	Grup 1		Grup 2		
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	P
RSS 0	4,36	1,524	4,68	1,406	0,444
RSS 2	5,04	1,060	5,20	,816	0,553
RSS 4	4,96	1,020	5,20	,913	0,385
RSS 6	4,88	1,054	5,12	,927	0,397
RSS 8	4,92	1,222	5,04	,978	0,703
RSS 10	4,88	1,236	5,04	,978	0,614
RSS 12	4,80	1,190	5,12	1,054	0,319
RSS 14	4,68	1,406	4,84	1,106	0,657
RSS 16	4,96	1,136	4,92	1,187	0,904
RSS 18	4,72	1,646	4,92	1,187	0,624
RSS 20	4,80	1,155	4,84	1,143	0,903
RSS 22	4,80	1,190	5,00	1,155	0,549
RSS 24	5,20	,866	4,96	1,136	0,405



Şekil 13. Ramsey sedasyon skalası (RSS)'nın gruplara göre değişimi

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalar (özellikle endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon başta olmak üzere) birçok girişimsel işleme maruz kalmaktadır. Hastaların yoğun bakım yatışları sırasında ve sonrasında belleklerinde en fazla yer eden öğe ise ağrı olarak karşımıza çıkmaktadır (85). Ajitasyon nedeniyle yaşamı sürdürmek için uygulanan destek tedavilerinin uygulandığı endotrakeal entübasyon tüpünün veya intravasküler kataterlerin hasta tarafından çekiştirilerek çıkarılması hayatı tehdit eden ciddi sorunları meydana getirmektedir (86). Tüm bunlara bağlı olarak sedatifler ve analjezikler yoğun bakımda en sık uygulanan ilaçlar arasında yer almaktadır.

Yoğun bakım uygulamasının temelleri, mekanik ventilasyonun hastaların solunum çabalarıyla senkronize olmadığı eski model ventilatörler tarafından sağlamış ve bu ilke intraoperatif anestezi yönetiminden uyarlanmıştır. Sonuç olarak ise hasta yardımsız solunum eforu ortaya koyana kadar derin sedasyon uygulanması gerekmekteydi. Son birkaç dekatta meydana gelen gelişmeler sayesinde hem ventilatörlerin hastanın spontan solumasına izin vermesi hem de sedatif analjezik ilaçların gelişmesi ve daha yüzeyel sedasyon ilkeleriyle daha senkronize solunum eforuna izin verilebilmesi yoğun bakım yönetiminde mihenk noktası olmuştur (3).

Sedatif olarak kullanılan ilaçların üstünlüklerinin araştırıldığı 90'dan fazla denemenin yapıldığı ve sedatiflerin karşılaştırıldığı çalışmada herhangi bir sedatifin açık ara bir diğerine üstünlüğü olmadığı ortaya konulmuştur (87). Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan sedatifler ise midazolam, lorazepam gibi benzodiazepinler ve propofol ve deksmedetomidin gibi kısa etkili anesteziklerdir (88).

Mevcut veriler, en iyi sonuçların, sedasyon derinliğinin, ağrı ve deliryum varlığının rutin olarak izlendiği, ağrının hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edildiği, hasta konforu ve güvenliği için gereken minimum düzeyde tutulduğu ve mümkün olduğunda erken mobilizasyon sağlanacak şekilde sedatiflerin uygulanmasının en üst düzeyde tutulduğu bir protokolün kullanılmasıyla elde edildiğini göstermektedir (86).

Bu amaç doğrultusunda kullanılacak sedatifler arasında deksmedatomidinin kullanımı giderek artmaktadır. Bunun yanı sıra adjuvanlar eklenerek kullanılacak medikasyon miktarını ve olası yan etkilerin azaltılmak istenmesi ise devamlı yerini koruyan bir konudur. Yoğun bakım tedavi protokolleri sırasında sedasyon derinliğinin ve süresinin minimalize edilmesi istenen amaçlar arasında ise propofol veya remifentanil gibi etkisi hızla ortaya çıkan ve ayarlanabilen kısa etkili ajanların kullanılması, aktif metabolitleri olan daha uzun etkili ajanlara göre avantaj sağlamaktadır. Benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında, propofolün mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir ancak yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltabileceği ortaya konulmuştur (89).

Benzodiazepinzelerle kıyaslandığında yine deksmetedomitinin önceki bölümlerde bahsedildiği mekanizmalar üzerinden gösterdiği etkileri sayesinde, sedasyon altında iletişime izin veriyor olması, daha az solunum depresyonuna neden olması benzodiazepinlere üzerine avantaj kurduğunu göstermektedir. Jakop ve ark. tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmadan mekanik ventilasyon için hafif-orta sedasyon ihtiyacı olan yoğun bakım hasta grubunda propofol, midazolam ve deksmedetomidin uygulamaları kıyaslanmıştır. Bu çalışmada mekanik ventilasyon altındaki hastalarda deksmedetomidin sedasyonunun hafif ve orta düzey sedasyon uygulamalarında midazolam ve propofole eş değer olduğu gösterilmiştir. Analjezi açısından kıyaslandığında ise midazolam ve propofol ile kıyaslandığını ek analjezi sağladığı ve midazolama kıyasla mekanik ventilasyon süresini kısalttığı gösterilmiştir (66).

Riker ve ark. tarafından yapılan başka bir çok merkezli randomize kontrollü çalışmada ise yoğun bakım ünitesindeki mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda uygulanan deksmedetomidin ve midazolam uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır. Richmond Ajitasyon-Sedasyon ölçeğiyle değerlendirilen iki hasta grubunda da -2 ile +1 arasındaki bir sedasyon düzeyi hedeflenmiş ve uygulanan sedasyon tiplerinde istenen düzeye ulaşma süreleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Buna karşın midazolam sedasyonu uygulanan grupta %76.6 oranında deliryum gözlenirken, deksmedetomidin grubunda %54 oranında deliryum gözlenmiştir. Bunun yanı sıra mekanik ventilasyon ayrılma zamanı dekmedetomidin grubunda midazolam grubuna

kıyasla 1.9 gün daha kısa bulunmuş ancak yoğun bakım yatış süreleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (90).

Özetle, dekmedetomidin ile yapılan tüm bu çalışmalar deliryumun insidanısının daha az olduğu yoğun bakım yatış süresini üzerinde anlamlı fark olmasa bile mekanik ventilasyonda kalma sürelerinin kısaltıldığını ortaya koymuştur. Yine aynı zamanda bilinçli sedasyon olarak anılan bu sedasyon türünde hastaların ihtiyaçlarını dile getirebilmesi sedasyon tatili uygulamasının daha kolay olması ve ilaca bağlı aktif metabolitlerinin olmayışı deksmedetomidin uygulamasını avantajlı kılmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda uygulanan girişimsel işlemler (endotrekeal entübasyon, sonda katater uygulaması, vasküler katater uygulamaları vb.) çoğunlukla ağrı ve ajitasyona sebep olmakta ve semptatik sistem yanıtları ile klinisyene kendini hipertansiyon ve taşikardi yanıtlarıyla göstermektedir. Yoğun bakım hastalarında bu ayni sempatik stimülasyon kaynaklı yanıtların köreltilmesi istenmekte ve ani hemodinamik yanıtların minimalize edilmesi istenmektedir. Bu nedenle uygulanan sedasyon ve analjezi planları da her zaman tedavi protokolünün bir parçası olmuştur. NMDA reseptörünün kalsiyum iyonoforunu bloke ederek merkezi sensitizasyonla ilişkili nosisepsiyonu önleyerek postoperatif ağrıyı modüle eden ve intraoperatif ve postoperatif dönemlerde analjezik tüketiminde azalamaya neden olan magnezyum bu amaçla kullanılabilmektedir (91).

Shin ve ark. yapmış oldukları bir yayında magnezyumun analjezik etkisini magnezyumun doğrudan antinosiseptif olmamasına rağmen, NMDA reseptörlerini bloke ederek kalsiyum iyonlarının hücrelere girmesini engelleyerek oluşturduğunu söylemişlerdir. Bu analjezik etkinin ise periferik doku hasarının neden olduğu merkezi sensitizasyonun önlenmesi ile ilgili olduğu ifade edilmektedir (92, 93).

Altun ve ark. yapmış oldukları başka bir randomize kontrollü çalışma da ise sürekli magnezyum infüzyonunun yoğun bakımdaki kritik hastalarda ciddi yan etkiler olmaksızın sedasyon için kullanılan total midazolam tüketimini orta derecede

azaltırken daha hızlı iyileşme, daha erken ekstübasyon ve daha kısa mekanik ventilasyon süresi sağladığını ortaya koymuşlardır (91).

Magnezyum tek başına analjezik ve sedatif olarak kullanılmasının yanısıra feokromositomaya bağlı hipertansif acil tedavisinde de yer almaktadır. Burada da adrenal medulladan katekolamin salınımını inhibe ederek, alfa-adrenerjik reseptörleri antagonize etmekte ve bir kalsiyum antagonisti gibi vazodilatör etki göstermektedir (75, 94).

Magnezyum, diğer sedatif, analjezik ve antihipertansif olarak tek başına kullanılabildiği gibi diğer ilaçların etkilerini güçlendiren bir adjuvan olarak da kullanılabilmektedir. Biz de bu çalışmamız da deksmedetomidin ve magnezyum kombinasyonunun yoğun bakım hastalarındaki etkinliğini incelemeyi amaçladık.

Hastaların gruplarına göre 0. Saat Mg (p=0,002), kortizol (p=0,007) değerleri grup 1'de anlamlı yüksek görülmüşken. 24. Saat MG (p=<0,001) grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur, kortizol (p=<0,001) değeri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Grup II' de kortizol düzeyinin Grup I'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük olması ise uygulanan deksmetedomidin + magnezyum sedasyonunun sempatik stimulasyonu daha iyi baskılayarak adrenal korteksten kortizol salınımı engellediğini başka bir deyişle stress yanıtı daha iyi kontrol ettiğini düşünmekteyiz. Uygulanan deksmedetomidin miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaksızın, ikinci gruba ek olarak magnezyum uygulanmasının kullanılan insülin ve analjezik miktarı üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını gözlenmiştir.

2023 yılında Korean Journal of Neurotrauma dergisinde Kurni M. ve ark. tarafından yayınlanan güncel bir randomize kontrollü çalışmada travmatik beyin hasarı olan 60 hasta da propofol ve midazolam sedasyonu ayrı ayrı uygulanarak 48 saat sonunda serum kortizol düzeyleri karşılaştırılmıştır. Stress yanıtın karşılaştırıldığı bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak gruplarında birinde başlangıç kortizol düzeyi daha yüksek bulunmuştur. 48 saat sonunda ise her iki gruptaki kortizol seviyelerindeki değişim benzer bulunmuş ve istatistiksel bir fark görülmemiştir. Buna

karşın bizim çalışmamızda ikinci gruba sedatif ilaca ek olarak adjuvan magnezyum kullanımının 24 saat sonundaki kortizol seviyelerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark yarattığını düşünmekteyiz (95).

Moore ve ark. yapmış oldukları başka bir çalışmada mekanik ventilasyon altındaki hastalarda standart yoğun bakım protokolleri ve deksmedetomidin uygulandığında ortaya çıkan stress yanıt düzeyleri serum biyomarkerlarıyla saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada da standart gruba midazolam sedasyonu uygulanırken diğer gruba deksmedetomidin uygulanmış ancak 5 günlük takiplerin sonunda biyomarker düzeyleri arasında (kortizol, adrenokortikotropik hormon, adrenalin ve noradrenalin) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Her iki çalışmanın da bizim çalışmamıza benzer dizayn edilmiş olup bizim çalışmamızda kortizol düzeylerinde anlamlı fark bulunmasını adjuvan olarak eklenen ve doğrudan sedatif etkisi bulunan magnezyuma bağlı olduğu kanaatindeyiz (96).

Grup I' de magnezyum düzeyinde düşüş meydana gelirken Grup II' de ki ortalama magnezyum düzeyindeki artış sedasyon uygulamasına ek olarak yapılan adjuvan magnezyum ilavesine sekonder olduğu düşülmektedir ve bu beklenen bir sonuçtur.

Magnezyum'un dirençli hipertansiyon tedavisinde kullanımına Houston tarafından da değinilmiştir (94). Bunun yanı sıra gebeliğe bağlı hipertansiyon ve eşlik eden feokromositoma durumunda da ilk tercih tedavi yönetimi olarak magnezyum kullanımı ele alınmıştır (97). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında bütün zaman aralıklarında değerlendirildiğinde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında gruplar içinde ve gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Houston'ın çalışmasında bahsettiği zaman literatürde magnezyumun kan basıncı regülasyonu üzerinde birbiriyle çelişkili çalışma sonuçları bulunduğu gözlenmiştir (94).

Gruplar arasında kalp tepe atımı üzerindeki farklılık incelendiği zaman ise 2. saat haricindeki zaman aralıklarında 2. Gruptaki kalp tepe atımı değerlendirildiğinde anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir. Deksmedetomidine bağlı alfa adenoreseptör üzerinden meydana gelen taşikardinin engellenmesi ve bradikardi oluşumu Şekil 3. ile

açıklanmıştır. Yine de her iki grupta anlamlı düşüş beklenirken sadece magnezyum eklenen grupta gelişmesi, sedasyona eklenen adjuvanın etkisini potansiyelize ettiğini görmekteyiz. Sedasyon etkisinden meydana gelen bu durumun ilk değerlendirmesi aslında lokal anestezik uygulamalarında uygulanacak mayi içerisine deksmedetomidin ve magnezyum eklenerek de çalışmalar yapılmıştır (98).

Mekanik ventilatör uyumunun artırılması için uygulanan bu iki farklı sedasyon tekniğinde birincil değerlendirme ölçekleri arasında yer alan SpO_2 seviyeleri arasında gruplar içinde ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Sedasyon derinliğinin kıyaslandığı GKS, SAS, MAAS ve RSS ölçekleri için yapılan istatistiksel analizde ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum da her iki grupta da yeterli ve birbirine yakın seviyelerde sedasyon derinliklerinin sağlandığını göstermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen ve mekanik ventilasyon uygulanması ihtiyacı olan 50 hasta dahil edilmiştir.

Hastalar iki gruba ayrılarak 1. Gruba deksmedetomidin+plesebo serum fizyolojik infüzyonu uygulanırken 2.Gruba deksmedetomidine ek olarak magnezyum eklenmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 53,26±13,48 (Min:30; Max:77) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,130). Yine gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,387) (Tablo 1). Hastaların %62'si (n=31) erkek %38'i (n=19) ise kadındır. Hastaların gruplarına göre cinsiyetleri anlamlı farklı değildir (p=0,145).

Gruplar arasında GKS, RSS, MAAS ve SAS skorları arasında da anlamlı fark izlenmemiştir.

Her ne kadar farklı zaman aralıklarında kan basıncı dalgalanmaları görülse de total istatistiksel analizde kan basınçlarında da anlamlı fark dikkati çekmemektedir.

Bu bulgulara göre klinikte hedeflenen ve istenen sedasyon düzeylerinin yakalanmasında ve hastaların yoğun bakım mekanik ventilasyon uyumlarının artırılmasında deksmedetomidine eklenen magnezyum yeterli sedasyon sağlasa bile istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktadır.

Literatürde hipertansiyon tedavisi, analjezi uygulamaları ve çoğunlukla adjuvan olarak kendine yer bulsa da; hatta kas gücünün geri kazanılmasında da önemli bir element olsa bile magnezyumun sedasyon açısından adjuvan olarak kullanımı çalışmamızda anlamlı fark ortaya çıkarmamıştır.

Ortaya çıkan bu sonuç çalışmamızın limitasyonlarından olan küçük örneklem büyüklüğünde bu çalışmanın gerçekleştirilmesinin de bu sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar power analizi yapılarak örneklem büyüklüğüne karar verilmiş olsa da daha geniş vaka serilerinin olduğu çok merkezli çalışmaların yapılması farklı ve daha kesin sonuçlar ortaya koyacağına inanmaktayız.

KAYNAKÇA

1. Page V, McKenzie C. Sedation in the Intensive Care Unit. Curr Anesthesiol Rep. 2021;11(2):92-100.
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-e73.
3. Reade MC, Finfer S. Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit. New England Journal of Medicine. 2014;370(5):444-54.
4. Waldmann C. Using and Understanding Sedation Scoring Systems. Journal of the Intensive Care Society. 2010;11(2_suppl):15-6.
5. Temesgen N, Chekol B, Tamirie T, Eshetie D, Simeneh N, Feleke A. Adult sedation and analgesia in a resource limited intensive care unit - A Systematic Review and evidence based guideline. Ann Med Surg (Lond). 2021;66:102356.
6. Ozsancak A, D'Ambrosio C, Garpestad E, Schumaker G, Hill NS. Sleep and mechanical ventilation. Crit Care Clin. 2008;24(3):517-31, vi-vii.
7. Bion JF, Logan BK, Newman PM, Brodie MJ, Oliver JS, Aitchison TC, et al. Sedation in intensive care: morphine and renal function. Intensive Care Med. 1986;12(5):359-65.
8. Akçabay M. Yoğun Bakım Ünitesinde Sedasyon Ağrı Kontrolü ve Paralitik İlaç Kullanımı. Yoğun Bakım Dergisi. 2022;2(3):151-61.
9. Marra A, Pandharipande PP, Patel MB. Intensive Care Unit Delirium and Intensive Care Unit-Related Posttraumatic Stress Disorder. Surg Clin North Am. 2017;97(6):1215-35.
10. Boncyk C, Nahrwold DA, Hughes CG. Targeting light versus deep sedation for patients receiving mechanical ventilation. J Emerg Crit Care Med. 2018;2.
11. Thomas Z, Bandali F, McCowen K, Malhotra A. Drug-induced endocrine disorders in the intensive care unit. Crit Care Med. 2010;38(6 Suppl):S219-30.
12. Grap MJ, Munro CL, Wetzel PA, Best AM, Ketchum JM, Hamilton VA, et al. Sedation in adults receiving mechanical ventilation: physiological and comfort outcomes. Am J Crit Care. 2012;21(3):e53-63; quiz e4.
13. Hipp DM, Ely EW. Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients. Neurotherapeutics. 2012;9(1):158-75.
14. Paul BS, Paul G. Sedation in neurological intensive care unit. Ann Indian Acad Neurol. 2013;16(2):194-202.
15. Keegan MT. Sedation in the neurologic intensive care unit. Curr Treat Options Neurol. 2008;10(2):111-25.
16. Rowe K, Fletcher S. Sedation in the intensive care unit. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2008;8(2):50-5.
17. Wunsch H, Kress JP. A New Era for Sedation in ICU Patients. JAMA. 2009;301(5):542-4.
18. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. Crit Care. 2008;12 Suppl 3(Suppl 3):S2.
19. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. Crit Care. 2000;4(4):217-25.

20. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974;2(5920):656-9.
21. Mondello E, Siliotti R, Noto G, Cuzzocrea E, Scollo G, Trimarchi G, et al. Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. J Clin Monit Comput. 2002;17(5):271-7.
22. Yaman F, Ozcan N, Ozcan A, Kaymak C, Basar H. Assesment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(5):660-6.
23. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. Crit Care Med. 1994;22(3):433-40.
24. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1338-44.
25. Torre LE. 89 - Sedation and pain management in intensive care. In: Bersten AD, Soni N, editors. Oh's Intensive Care Manual (Seventh Edition): Butterworth-Heinemann; 2014. p. 903-11.e2.
26. ERBAY Ö, GİRGİN NK. Deliryumun Değerlendirilmesinde Sık Kullanılan Ölçüm Araçlarının İncelenmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;46:113-21.
27. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski 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(7):1271-5.
28. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974;2(7872):81-4.
29. Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B. Adding up the Glasgow Coma Score. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1979;28(1):13-6.
30. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;; 2022 Jun 21 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/.
31. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med. 1981;9(8):591-7.
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.
33. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med. 2006;34(5):1297-310.
34. Karabıyık L. Intensive Care Scoring Systems. Yoğun Bakım Dergisi. 2010;9(3):129-43.
35. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. Crit Care Med. 1984;12(11):975-7.
36. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.

37. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU. Ann Pharmacother. 2006;40(3):490-500.
38. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. Anaesthesia. 1987;42(6):619-26.
39. Rinaldi S, Consales G, Gaudio ARD. Sedation monitoring in ICU. Current Anaesthesia & Critical Care. 2006;17:303-15.
40. Evans JM, Davies WL, Wise CC. Lower oesophageal contractility: a new monitor of anaesthesia. Lancet. 1984;1(8387):1151-4.
41. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis IG. Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. Br J Anaesth. 1987;59(11):1346-55.
42. Walsh TS, Lapinlampi TP, Ramsay P, Särkelä MO, Uutela K, Viertiö-Oja HE. Responsiveness of the frontal EMG for monitoring the sedation state of critically ill patients. Br J Anaesth. 2011;107(5):710-8.
43. Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J, Schwender D, Peter K. Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. Intensive Care Med. 1999;25(4):377-82.
44. GIBBS FA, GIBBS EL, LENNOX WG. EFFECT ON THE ELECTRO-ENCEPHALOGRAM OF CERTAIN DRUGS WHICH INFLUENCE NERVOUS ACTIVITY. Archives of Internal Medicine. 1937;60(1):154-66.
45. Todd Michael M. EEGs, EEG Processing, and the Bispectral Index Anesthesiology. 1998;89(4):815-7.
46. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med. 2002;30(1):119-41.
47. Trope RM, Silver PC, Sagy M. Concomitant assessment of depth of sedation by changes in bispectral index and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. Chest. 2005;128(1):303-7.
48. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? Addiction. 2011;106(12):2086-109.
49. Balon R, Starcevic V, Silberman E, Cosci F, Dubovsky S, Fava GA, et al. The rise and fall and rise of benzodiazepines: a return of the stigmatized and repressed. Braz J Psychiatry. 2020;42(3):243-4.
50. Hevers W, Lüddens H. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. Mol Neurobiol. 1998;18(1):35-86.
51. Smith TA. Type A gamma-aminobutyric acid (GABAA) receptor subunits and benzodiazepine binding: significance to clinical syndromes and their treatment. Br J Biomed Sci. 2001;58(2):111-21.
52. Olsen RW. GABA-benzodiazepine-barbiturate receptor interactions. J Neurochem. 1981;37(1):1-13.
53. Potokar J, Coupland N, Wilson S, Rich A, Nutt D. Assessment of GABA(A)benzodiazepine receptor (GBzR) sensitivity in patients on benzodiazepines. Psychopharmacology (Berl). 1999;146(2):180-4.
54. Lovinger DM. Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol. Alcohol Res Health. 2008;31(3):196-214.

55. Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zoplicone, and zolpidem. Cell Mol Neurobiol. 1999;19(4):533-52.
56. Skibiski J, Abdijadid S. Barbiturates: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Dec 31 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539731/.
57. Lund N, Papadakos PJ. Barbiturates, Neuroleptics, And Propofol for Sedation. Critical Care Clinics. 1995;11(4):875-86.
58. Butterworth Iv JF, Mackey DC, Wasnick JD. Editors. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
59. Butterworth J, Mackey DC, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5th edition: McGraw-Hill Education; 2013.
60. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. Intensive Care Med. 2004;30(12):2188-96.
61. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. Anesthesiol Clin. 2011;29(4):587-605, vii.
62. Berkowitz Dan E, Price David T, Bello Elizabeth A, Page Stella O, Schwinn Debra A. Localization of Messenger RNA for Three Distinct α2-Adrenergic Receptor Subtypes in Human Tissues: Evidence for Species Heterogeneity and Implications for Human Pharmacology. Anesthesiology. 1994;81(5):1235-44.
63. Kamibayashi T, Maze M, Weiskopf Richard B, Weiskopf Richard B, Todd Michael M. Clinical Uses of α2-Adrenergic Agonists. Anesthesiology. 2000;93(5):1345-9.
64. Yu SB. Dexmedetomidine sedation in ICU. Korean J Anesthesiol. 2012;62(5):405-11.
65. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1(1):Cd010269.
66. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. Jama. 2012;307(11):1151-60.
67. Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, Kaukonen KM, Sarapohja T, Apajasalo M, et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. Crit Care. 2015;19(1):67.
68. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Prospective Multicenter Patient-based Study. Anesthesiology. 2007;106(4):687-95.
69. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. Front Pharmacol. 2014;5:108.
70. Salpeter SR, Buckley JS, Bruera E. The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia. J Palliat Med. 2013;16(6):616-22.

71. Walder B, Tramèr MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. Swiss Med Wkly. 2004;134(23-24):333-46.
72. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. Anesth Analg. 1998;87(1):206-10.
73. McCarthy RJ, Kroin JS, Tuman KJ, Penn RD, Ivankovich AD. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. Anesth Analg. 1998;86(4):830-6.
74. Feria M, Abad F, Sánchez A, Abreu P. Magnesium sulphate injected subcutaneously suppresses autotomy in peripherally deafferented rats. Pain. 1993;53(3):287-93.
75. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. Am Heart J. 1984;108(1):188-93.
76. Bahar M, Chanimov M, Grinspun E, Koifman I, Cohen ML. Spinal anaesthesia induced by intrathecal magnesium sulphate. Anaesthesia. 1996;51(7):627-33.
77. Na H-S, Ryu J-H, Do S-H. The role of magnesium in pain: University of Adelaide Press; 2011 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507245/.
78. Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
79. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(5):1033-44.
80. Hakamata Y, Komi S, Moriguchi Y, Izawa S, Motomura Y, Sato E, et al. Amygdala-centred functional connectivity affects daily cortisol concentrations: a putative link with anxiety. Sci Rep. 2017;7(1):8313.
81. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. BMB Rep. 2015;48(4):209-16.
82. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. Current Opinion in Pharmacology. 2009;9(6):787-93.
83. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Critical Care Medicine. 2018;46(9):e825-e73.
84. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. Jama. 1992;267(9):1244-52.
85. Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. American Journal of Critical Care. 2000;9(1):20.
86. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. N Engl J Med. 2014;370(5):444-54.
87. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. Drugs. 2012;72(14):1881-916.
88. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(8):724-31.

89. Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. Intensive Care Med. 2008;34(11):1969-79.
90. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. Jama. 2009;301(5):489-99.
91. Altun D, Eren G, Cetingok H, Hergünsel GO, Çukurova Z. Can we use magnesium for sedation in the intensive care unit for critically ill patients: Is it as effective as other sedatives? Agri. 2019;31(2):86-92.
92. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain. 1991;44(3):293-9.
93. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. Nutrients. 2020;12(8).
94. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13(11):843-7.
95. Bierlaire D, Péa D, Monnier F, Delbreil JP, Bessout L. [Phaeochromocytoma and pregnancy: anaesthetic management about two cases]. Ann Fr Anesth Reanim. 2009;28(11):988-93.
96. Shukla U, Singh D, Yadav JBS, Azad MS. Dexmedetomidine and Magnesium Sulfate as Adjuvant to 0.5% Ropivacaine in Supraclavicular Brachial Plexus Block: A Comparative Evaluation. Anesth Essays Res. 2020;14(4):572-7.