

BÖLÜM 17

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GÜNCEL SEDASYON VE ANALJEZİ UYGULAMALARI

Muhammed Emin ZORA¹

GİRİŞ

Sedasyon ve analjezi, kritik hastalarda sıklıkla kullanılan temel tedavi bileşenlerindedir (1). Ana kullanım endikasyonları arasında mekanik ventilasyon gereksinimine ek olarak; hastanın rahatsızlığını, kaygısını ve ajitasyonunu azaltmak, amnezi sağlamak, mekanik ventilasyona teşvik etmek, endotrakeal tüpün yerinden çıkmasını önlemek ve hücre metabolizmasını azaltmak sayılabilir (2). Sonuç olarak, hasta yardımsız nefes alabilene kadar sedasyon yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Son 30 yıldaki gelişmeler, hastaların kendi solunum çabalarıyla senkronize olan yeni nesil ventilatörler ve yeni, daha kısa etkili sedatif ajanlar dahil, yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastaların tedavi şeklini (en önemlisi endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon) büyük ölçüde değiştirmiştir (4).

Optimum sedasyon hastaya özeldir, ancak ağrı ve ajitasyonun uygun kontrolü sürdürülürken derin sedasyonun önlenmesi düşünülmelidir. YBÜ'nde optimum sedasyon için en başarılı yöntemler belirsizdir ve bu sedasyonda değişiklik yapmak ve sürdürmek zordur (5,6). Daha hafif sedasyon bu sonuçları iyileştirebilir, ancak kaygı aynı zamanda korumayı tehlikeye atabilir ve çalışanların iş yükünü ve gerginliğini artırabilir. Daha hafif sedasyon teorik olarak hastaları yoğun bakım ünitesinden kurtulanlar tarafından bildirilen ağrı ve sıkıntıya maruz bırakır (7,8).

Analjezi, YBÜ hastalarının yönetiminde tedavinin anahtar bileşenidir. Ağrı, YBÜ'ndeki çoğu hasta için ortak bir deneyimdir ve ağrının farkına varmamak da ayrıca beraberinde ajitasyona neden olur. Yoğun bakımlardaki en yaygın hatıra, yetersiz analjezi ve beraberinde anksiyetesi olan hastaların, tedavideki yeri kritik olan endotrakeal tüplerini veya intravasküler kateterlerini kazara çıkarmalarıdır. Sonuç olarak ağrı, sedasyon ve deliryumun erken saptanmasında gecikme veya tedavi edilmediği durumlarda hastalar için sıkıntı verici bir durum oluşur ve bu durum YBÜ'nde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (3,9). Ayrıca sedasyon te-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., muhammed.zora@usak.edu.tr

melli olarak kullanılan analjezi, kullanılan sedatif ajan miktarını azaltarak deliryum insidansını düşürebilir.

HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sedasyon ve analjezi, YBÜ' ndeki hastaların tedavisinde ağrı, anksiyete ve ajitasyon yönetimini kolaylaştırmak, ekipman arızasını, istemsiz ekstübasyonu önlemek ve mekanik ventilasyon ile hastaların koordinasyonunu artırmak için tedavideki önemli bileşenler olmalarının yanı sıra, bu ilaçların uygun olmaya yüksek dozda kullanımı morbidite ve mortalitede artışa katkıda bulunur (10).

Uygun sedasyon, mekanik ventilasyon gerektiren kritik hastaların bakımında önemli bir bileşendir (11). Gereksiz derin sedasyonun önlenmesi, daha uzun YBÜ kalışları, daha fazla YBÜ enfeksiyonu ve daha yüksek mortalite gibi olumsuz etkilerle ilişkili bir önceliktir.

Yukarda da bahsedildiği üzere derin sedasyon seviyeleri, artan mekanik ventilasyon süresi, daha uzun YBÜ kalış süresi, deliryum, hafıza karışıklığı ve daha yüksek kısa ve uzun vadeli mortalite gibi birçok olumsuz etki ile ilişkilidir. Derin sedasyonun bu ve diğer zararlı etkileri, daha hafif sedasyon seviyelerini ve sedatif infüzyonunun gün içerisinde aralıklı olarak kesilmesini (DSI) hedefleyen bir sedasyon protokolleri stratejisi kullanılarak en aza indirilebilir (12).

DSI' yi mekanik ventilasyon uygulanan hastanın tedavisinde stratejik hale getirmek sadece güvenli değil, aynı zamanda ayırma sürecini kolaylaştırmak için de faydalı görünmektedir. Önceki araştırmalar, bu yöntemin rutin uygulamaya dahil edilme oranlarının düşük olduğunu göstermiştir ve bu nedenle, özellikle sedasyon yönetiminde akılda bulundurulması önerilmektedir (13). Potansiyel aşırı sedasyon riskini ve aşırı sedatif ajan kullanımını azaltmak için DSI faydalı olabilir (14). DSI, 'Yoğun Bakım Ünitesindeki Yetişkin Hastalarda Ağrı, Ajitasyon ve Deliryum Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzları' önerisine göre YBÜ' de mekanik ventilasyon uygulanan erişkinlerde rutin olarak kullanılmıştır (15). DSI kullanılırken her gün sürekli sedatif infüzyonlara ara verilir ve hastaların ilaca bağlı komadan uyanmalarına izin verilir. Hastalar daha sonra nörolojik iyileşme ve ekstübasyona hazır olma açısından değerlendirilebilir veya gerekirse yeniden sedasyon yapılabilir (16).

DSI şu durumlarda kullanılmamalıdır (17):

- Aktif nöbetler veya alkol yoksunluğu için sedatif bir infüzyon almak
- Devam eden ajitasyonun bir sonucu olarak artan dozlarda sedatif alıyor olmak

- Nöromusküler bloke edici ajanların alınması
- Önceki 24 saat içinde aktif miyokardiyal iskemi kanıtı
- Kafa içi basıncın arttığına dair kanıt

İdeal ağrı tedavisi, ölçekler ve kılavuzlarla yönlendirilen klinik ve farmakolojik müdahalelerin uygulanmasına dayanacaktır ancak akademisyenler tarafından ağrının tanımlanması ve kontrolü, kısa ve uzun vadeli ağrı ile ilişkili çeşitli faktörler nedeniyle YBÜ' sinde zordur. Bu da olumsuz sonuçlarda artmaya yol açar (2,18).

Kritik hastaların yaşadığı spesifik fizyolojik değişiklikler, ilaçların farmakolojisi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir ve muhtemelen hastalar arasındaki yanıtta farklılıklara neden olabilir. İlaçların değerlendirilmesi ve titrasyonu için objektif ağrı ölçümü, sedasyon ve anksiyete durumunun YBÜ için kullanılabilmesi kanıtlanmıştır (19,20). Bu ilaçların uygulanması için kanıta dayalı bir yaklaşım, hastaların kısa ve uzun vadeli sonuçlarında olumlu değişikliklere yol açacaktır.

Sedasyon seviyelerini izlemek için sedasyon ve ajitasyonu değerlendirmek için standartlaştırılmış bir kılavuz gereklidir. Kılavuza bağlı kalmak sedatifleri titre etmeye ve ajite davranışı belirlemeye yardımcı olur. Yetişkin YBÜ hastalarında ağrı, ajitasyon ve deliryum için Richmond ajitasyon sedasyon ölçeği (RASS) ve sedasyon-ajitasyon skalasının (SAS) sedasyon derinliği ve tutarlılık ölçümü açısından değerlendirme ölçekleri arasında en doğru ve etkili oldukları gösterilmiştir (21) (Tablo 1) (Tablo 2).

Tablo 1: Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS)

Puan	Klinik
+4	Hırçın: Hırçın ve öfkeli, personel için tehlikeli olabilecek düzeyde
+3	Çok ajite: Tüpleri kataterleri çeker veya personele karşı saldırgan davranışlar sergiler
+2	Tedirgin-ajite: Sık amaçsız hareket ya da hasta-ventilatör uyumsuzluğu
+1	Huzursuz: Endişeli veya endişeli ama hareketleri saldırgan değil
0	Uyanık ve sakin
-1	Uykulu: Sesli uyarıya 10 sn'den uzun göz açma veya göz teması sağlanması
-2	Hafif sedasyon: Sesli uyarılara kısa süreli (10 sn'den az) göz açar
-3	Bilinçli düzeyde sedasyon: Göz açar ancak göz teması kurulamaz
-4	Derin sedasyon: Sesli uyarıya yanıt yok fiziksel uyarıyla herhangi bir hareket yapar
-5	Uyandırılmaz: Ses veya fiziksel uyarıya cevap yok

Tablo 2: Sedasyon – Ajitasyon Skalası (SAS)

Skor	Tanım	Hastanın durumu
7	Tehlikeli ajitasyon	Endotrakeal tüpü çekme, kateterleri çıkarmaya çalışma, yatak rayına tırmanma, personele vurma, sağa sola savurma
6	Çok ajite	Sınırların sık sık sözlü olarak hatırlatılmasına rağmen sakinleşmez; fiziksel kısıtlama gerektirir, endotrakeal tüpü ısırır
5	Ajite	Endişeli veya hafif ajite, oturmaya çalışan, sözlü talimatlarla sakinleşen
4	Sakin ve koopere	Sakin, kolay uyanır, komutları yerine getirir
3	Sedatize	Uyandırmak zor; sözlü uyarılarla veya hafif sallamayla uyanır, uyarı sona erince yine uyur; basit komutlara uyar
2	Çok sedatize	Fiziksel uyarılarla uyanır, ancak iletişim kurmaz veya komutları takip etmez, kendiliğinden hareket edebilir
1	Uyandırılmıyor	Ağrılı uyarılara çok az yanıt verir veya hiç yanıt vermez, iletişim kurmaz veya komutları takip etmez

Ağrı, kritik hastalarda anksiyete nedenlerinden biridir ve düzeltilmesi gereken bazı patofizyolojik sorunlar için olumlu bir belirti veya uyarı olabilir, ancak aynı zamanda belirli patofizyolojik sorunlar için gereksiz stres faktörlerinin kötü bir nedeni olabilir, ancak ağrıyı gidermek özellikle farkında olmayan veya konuşamayanlar için yoğun bakım ünitesindeki hastalarda zordur (22). Bu nedenle, kritik durumdaki hastaların ağrılarını ölçmek için çeşitli araçlar geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Prospektif bir gözlemsel çalışma, iletişim kurmayan hastalar için yaygın olarak kullanılan ve en iyi ağrı değerlendirme araçlarının BPS (Behavior Pain Scale) ve CPOT (Critically-ill Pain Observation Tool) olduğunu göstermiştir (3). BPS yüz ifadesi, üst ekstremitte hareketi ve ventilatöre uyum olmak üzere üç parametre kullanırken; CPOT yüz ifadesi, kas tonusu (pasif hareket), üst ekstremitte hareketi (aktif) ve ventilatöre uyum olmak üzere dört parametre kullanır (Tablo 3) (Tablo 4).

Tablo 3: Davranışsal Ağrı Skalası (BPS)		
Bulgular	Açıklama	Puan
Yüz ifadesi	Rahat	1
	Kısmen Gergin	2
	Tamamen Gergin	3
	Yüz buruşturma	4
Üst Ekstermiteler	Hareket yok	1
	Kısmen bükük	2
	Parmak fleksiyonuyla beraber tamamen bükülmüş	3
	Tamamen retrakte	4
Ventilasyon ile uyumluluk	Tolere edilebilen hareketler	1
	Öksürme var ancak çoğunlukla ventilatör ile uyumlu	2
	Ventilatörle savaş halinde	3
	Ventilasyon kontrolü imkansız	4

Tablo 4: Kritik Hasta Gözlem Aracı (CPOT)		
Gösterge	Açıklama	Skor
Yüz ifadesi	Rahat, doğal	0
	Gergin	1
	Buruşuk	2
Vücut hareketi	Hareket yok	0
	Yavaş ve dikkatli hareketler, ağrıyı lokalize etme	1
	Tüpü çekme, oturmaya çalışma, ekibe saldırma	2
Kas Gerginliği	Rahat, doğal	0
	Gergin, rijit	1
	Çok gergin ve rijit	2
Ventilatör ile uyum (entübe hastalarda)	Tolere eder	0
	Öksürüyor ama tolere eder	1
	Ventilatörle savaş halinde	2
Ses (ekstübe hastalarda)	Normal konuşma	0
	İç çekme, inleme	1
	Bağırarak ağlama	2

ANESTEZİK VE ANALJEZİKLER

Bu ajanlar YBÜ ortamlarında çok yaygındır ve sedatifsiz YBÜ düşünülemez. Sedatifler hastaların sıkıntı ve stres düzeylerini hafifletebilir, bakım kalitesini iyileştirebilir ve koruma sağlayabilir. YBÜ' ndeki hastaların %85' ine reçete edilir. En sık intravenöz benzodiazepinler ve propofol kullanılır (23,24). Ancak bu ajanlar hastaların %40-60'ında aşırı sedasyon ile ilişkilidir ve bu da uzamış entübasyona, deliryuma ve ilaca bağlı hipotansiyona yol açabilir (4).

Propofol

Propofol şu anda dünya çapında kullanılan en yaygın anestezi indüksiyon ajanıdır. Hızlı başlangıcı ve kısa etki süresi, yoğun bakım ünitesi gibi ortamlar için idealdir. Propofolün yatıştırıcı etkileri N-metil-D-aspartat reseptörleri üzerinde bir miktar aktiviteye sahip olan γ -aminobütirik asit reseptörleri aracılığıyla sağlanır. Propofolün etkisinin sona ermesi, yeniden dağıtım yoluyla gerçekleşir ve organ eliminasyonundan bağımsızdır, bu nedenle organ yetmezliği olan YBÜ hastalarında faydalıdır. Sağlıklı bir yetişkinde propofolün standart indüksiyon dozları 2-2.5 mg/kg'dır (25). Bununla birlikte genellikle akut solunum yetmezliği veya kardiyovasküler kollaps için endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyan hastalardan oluşan hasta popülasyonunun doğası nedeniyle, yoğun bakım ünitesindeki doz hesabı önemli ölçüde farklıdır. Propofolün damar dilatasyonu ve buna bağlı kardiyak depresyon etkisi sağlıklı hastada iyi tolere edilir ancak septik veya kardiyojenik şokta olan hastalarda bu özelliğin hemodinami üzerinde zararlı etkisi olabilir. Bu nedenle, kritik hasta popülasyonunda propofol kullanırken dikkatli olunmalıdır (26).

Propofol, yoğun bakım ünitelerinde sedatif olarak kullanılır ve hızlı başlama ve iyileşme, kısa etki süresi ve doza bağlı sedasyon derinliği ile karakterizedir (27,28). Mekanik ventilasyon sırasında propofol, kısa etki süresi ve tutarlı sedasyon seviyelerine ihtiyaç duyması nedeniyle sürekli infüzyon şeklinde uygulanır (29). Propofolün terapötik marjı dardır ve derin sedasyon dozlarının anestezi uzmanları tarafından uygulanması önerilmez (30,31). Propofol aynı zamanda kan basıncında doza bağlı düşmelerin yüksek oranda görülmesi, solunum depresyonu ve hipertrigliseridemi ve ayrıca propofol ile ilişkili infüzyon sendromu (PRIS) ile ilişkilidir (32,33).

PRIS; kardiyak sorunlar (kalp yetmezliği, QRS genişlemesi, bradikardi, hipotansiyon, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, pulmoner ödem), akut böbrek hasarı, idrar renginde değişiklik, rabdomiyoliz, metabolizma bozuklukları (metabolik asidoz, hiperkalemi, lipidemi), hepatomegali, yükselmiş karaciğer transa-

minazları gibi bulgular ile karakterize 48 saat ve üzeri yüksek doz (>5 mg/kg/h) propofol infüzyonu alan hastalarda görülebilen propofolün ciddi bir yan etkisidir (34). Tedavide özellikle mortalite ile ilişkili olduğu gösterilen klinik özelliklere odaklanılması gerekir: EKG değişiklikleri, hiperkalemi, hipotansiyon ve ateş. Çeşitli EKG değişiklikleri bildirilmiştir ve bunların tedavisi, söz konusu aritmi için standart hatlarda olmalıdır. Asidozun kendisi mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilen bir özellik olmamasına rağmen, bir aritminin nedeni olabilir ve hipotansiyon tedavisinde katekolaminlere verilen yanıtları engelleyebilir. Hastalar muhtemelen metabolik asidozu kompanse etmek için dakika ventilasyonunun artırılmasından fayda görecektir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun, vasküler kompartıman dolumu ve vazopresörler/inotropoları yanıtın yetersiz olduğu bazı vakalarda yararlı olduğu bildirilmiştir. Hiperkalemi, asidoz veya ateş, daha basit konvansiyonel önlemlere yeterince veya kalıcı bir şekilde yanıt vermezse, şiddetli hipotansiyon gelişmeden önce hemofiltrasyon uygulamasının erkenden değerlendirilmesini tavsiye edilmektedir (34). Sonuç olarak klinisyenler uyanık olup açıklanamayan metabolik asidoz, EKG değişiklikleri ve rabdomyoliz durumlarında propofol infüzyon sendromunu dikkate almalıdırlar.

Siprofol

Özellikle yaşlı veya hasta hastalarda daha fazla güvenlik özelliği ve yeterli sedasyon etkisine sahip alternatif sedatiflerin geliştirilmesine yönelik arayışlar hızlanmıştır. Anestezinin indüksiyonu ve idamesi için geliştirilen yeni bir γ -aminobütirik asit reseptörü agonisti olan Siprofol (Haisco Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengdu, Çin), yapılan pre-klinik çalışmalarda propofole kıyasla daha iyi bir anestezi profili ve daha az enjeksiyon ağrısı gösterdi. Siprofol de propofol gibi bir γ -aminobütirik asit tip A (GABA_A) reseptör agonistidir ve propofole kıyasla daha güçlü bir sedatiftir (35). Hedef hastalar propofol ile benzerdir. Henüz daha piyasada olmayan, faz çalışmaları tamamlanmayan bir ilaçtır. İlerleyen günlerde belki propofolün yerini alabilir.

Midazolam

Bir γ -aminobütirik asit (GABA) agonisti bir benzodiazepin olan midazolam, yoğun bakım ünitesi hastaları için geleneksel bir sakinleştiricidir. Avantajları, sürekli veya aralıklı uygulamanın kabul edilebilir olması ve kısa süreli etkidir. Ancak sürekli infüzyon ve yüksek doz midazolam deliryum ve solunum depresyonu riskini artırabilir (36,37).

Midazolam anksiyolitik, sedatif ve hipnotik etkiler, anti-konvülsiyon, kas gevşemesi ve ileriye dönük amnezi gibi bir dizi etkiye sahiptir (38-39). Midazolamın

özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süreli kullanımı takiben sedasyonu ve mekanik ventilasyonu uzattığı gösterilmiştir (40). Ancak bazı hastalarda midazolam direnci de gelişebilir (41,42).

Deksmetomidin

Midazolam ve propofol ile karşılaştırıldığında, deksetomidinin orta düzeyde bir sedasyon etkisi ve deliryumu önleme ve/veya tedavi etme potansiyeli vardır. En önemlisi solunum depresyonuna neden olmaz, ancak bradikardi ve hipotansiyon insidansını artırır.

Locus coeruleus'ta oldukça seçici bir alfa-2 reseptör agonisti hedefi olan deksetomidin, YBÜ sedasyonu için GABA agonistine bir alternatif sunar (43). Deksetomidinin YBÜ hastalarına sağladığı faydalar kesin değildir. Çalışmalar, deksetomidinin diğer sedatiflere göre mekanik ventilatör süresini azalttığını ancak hastanede ve yoğun bakımda kalış süresinde iyileşme sağlamadığını göstermektedir (44,45).

Deksetomidin, α_2 -adrenerjik reseptörler için yüksek afinitesiyle oldukça seçici bir agonisttir (46). Anti-sempatik, sedatif ve analjezik etkilere sahip olduğu locus coeruleus çekirdeği ve omurilikteki adrenerjik reseptörlere etki eder (46,47). Ek olarak deksetomidin, presinaptik membran alfa 2 reseptörünü aktive eder. Dolayısıyla norepinefrin salınımını inhibe ederek ve ağrı sinyali iletimini sonlandırarak anksiyeteyi azaltabilir.

Ketamin

Ketamin tam anestezi sağlarken aynı zamanda analjezi sağlayan bir anestetik ajandır. Ayrıca daha az solunum depresyonuna neden olur ve propofolün tersi hemodinamik etkilere sahiptir (25). Bu özellik onu birden çok ortamda arzu edilen bir ilaç yapar. Nmetil-D-aspartat reseptörü üzerinden etkili olan bir fensiklidin türevidir (48,49). Ketaminin standart indüksiyon dozu 1-2 mg/kg'dır. Ketaminin hemodinamik etkilerine, merkezi sinir sistemi uyarımı ve katekolamin geri alımının inhibisyonu aracılık eder. Bununla birlikte, aynı zamanda bilinen bir direkt miyokardiyal depresandır. Bu nedenle, katekolaminleri tükenmiş septik şoktaki hasta gibi ağır hastalarda, doğrudan miyokardiyal depresan etkiler açığa çıkarılabilir (25,50). Ek olarak ketamin, beyin perfüzyonunu artırarak kafa içi basıncın artmasına neden olabilir ve bu nedenle travma hastalarında kullanımını sınırlar (51). Hava yolunun görselleştirilmesinin çok önemli olduğu zor hava yollarında hava yolu yönetiminde sorun yaratabilecek salivasyonu indüklediği bilinmektedir (25).

Volatil ajanlar

Geleneksel olarak inhalasyon yoluyla verilen genel anestezi özelliklere sahip eter bazlı bileşiklerdir. Modern tıp pratiğinde en sık kullanılan inhalasyon ajanları izofluran, sevofluran, desflurandır (52). Bu ilaçlar, ameliyathane ortamlarında uzun bir güvenli ve etkili kullanım geleneğine sahiptir ve cerrahi anestezi seviyelerine uygun derin hipnoz ve amnezi sağlar.

Trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan çoğu hastanın ihtiyaç duyduğu sedasyonu sağlamak için YBÜ' lerinde artan sıklıkta inhalasyon ajanları kullanılmaktadır. Uçucu inhalasyon ajanlarının klinik etkisinin hızlı başlangıcı ve bitişi vardır ve özellikle postoperatif ortamda daha hızlı hasta uyanışını teşvik ettiği gösterilmiştir (53).

Volatil anestezi ajanların, kısa süreli yoğun bakım sedasyonu için normal intravenöz ajanlara kıyasla daha hızlı ekstübasyon süreleri, son organ toksisitesi olmadan daha iyi kardiyovasküler stabilite ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde volatil ajanların kullanımı, personel eğitimi ve kültürel kabul gerektiren özel bir dağıtım ve atık sistemi kullanan yeni bir strateji-dir. Her iki kol arasındaki serum troponin seviyelerindeki fark göz önüne alındığında, volatil anestezi kalp cerrahisi sonrası subanestetik dozda bile miyokardiyal koruyucu etki gösterebilmektedir (9).

Klonidin

Klonidin mekanik ve spontan ventilasyon sırasında kullanılabilen sedatif bir alfa agonisttir. Diğer sedatiflerin kesilmesinden sonra ortaya çıkabilen ajitasyonu önlemede de kullanılabilir. Deksmetomidine benzer şekilde solunum depresyonu yapmadan analjezi ve sedasyon yapar (54).

Klonidin, önemli güvenlik endişeleri olmaksızın midazolam için uygun bir alternatiftir. Her iki ilaç da yoksunluk semptomlarına neden olabilirken, midazolam ile sedasyon uygulanan hastaların tedaviden sonra ek bakıma ihtiyaçları olabilir (55).

Denemeye dayalı bir ekonomik değerlendirme, klonidin'nin midazolamla karşılaştırıldığında muhtemelen uygun maliyetli bir sedatif ajan olduğunu göstermektedir. İv. için 0.2 mcg/kg/dakikalık bir doz önerilir.

Morfin

Esas olarak karaciğerde metabolize edilen ve böbrekler yoluyla atılan, özellikle kanser hastalarında en sık kullanılan analjezik ilaçtır. Morfin, böbrek yetmezliğinde birikebilen ve opioid toksisitesine ve mide bulantısı, sedasyon, solunum

depresyonu, miyoklonus ve bazı durumlarda nöbetler gibi yan etkilere neden olabilen morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukozit gibi aktif metabolitlere sahiptir (56).

Oral, intramuskuler veya intravenöz uygulanabilir. Ancak yoğun bakımda intravenöz uygulama en güvenilir ve en hızlı etki başlangıcını sağlar. Tek seferlik bolus analjezi dozu 0,05- 0,2 mg/kg dır. Uygulanım sonrası yaklaşık 2 dakikalık ilk hızlı distribüsyon fazı başlar, uygulamadan sonraki 10 dakika içinde ilacın %96-98' i plazmadan temizlenir. İnfüzyon dozu ise 0.1 mg/kg dır.

Geleneksel morfin tek başına ideal sedasyon sağlamaz. Hedeflenen sedasyon aşamasında tutarlı bir şekilde sürdürülmesi için birden fazla ilaçla veya başka bir ajanla ek sedasyon gereklidir. Bireyleri ideal sedasyonun sıkı sınırları içinde tutmak, sık değerlendirme ve hızlı kurtarıcı sedasyon sağlama becerisi gerektirir (57).

Fentanil

Morfinden neredeyse 100 kat daha güçlü olan sentetik bir opioiddir. Morfinden farklı olarak histamin salınımını uyarmaz; bu nedenle vazodilatasyona veya hipotansiyona neden olmaz, bu da onu hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar için tercih edilen ilaç haline getirir. Ayrıca morfine kıyasla yağda daha fazla çözünür ve 5 günden fazla uygulanırsa yağ dokusunda birikir ve bundan sonra ilaç kesilse dahi uzun süreli sedasyona neden olarak salınır (56).

Remifentanil

Remifentanil, propanoik aside bir ester bağı içeren fentanilin 4-anilidopiperidin türevidir. Ultra kısa etkilidir ve μ -reseptördeki agonist aktivitesi ile tutarlı olarak analjezik etkiler gösterir (57). Morfin ile karşılaştırıldığında 200 kat daha güçlü ve aynı zamanda hızlı etki gösteren ve aynı derecede hızlı elimine olan bir ilaçtır. Remifentanil vücutta hızla dağılır ve doğrusal, doza bağlı farmakokinetik gösterir. İlaç yaygın ekstrasvasküler metabolizmaya maruz kalır ve ekstrahepatik, spesifik olmayan kan ve doku esterazları yoluyla hızla remifentanil aside metabolize edilir. Bolus kullanımı hipotansiyon ve bradikardiye neden olabileceğinden genellikle infüzyon şeklinde kullanılır.

Tramadol

Tramadol, orta ila şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan merkezi etkili bir analjeziktir. 1980'den beri bazı ülkelerde kullanımı onaylanmıştır ve dünya çapında en çok reçete edilen opioid haline gelmiştir. Nöronlar üzerindeki μ -opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Aynı zamanda bir serotonin-norepinefrin geri

alım inhibitörüdür. Tramadolün yaygın yan etkileri mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, uyuşukluk, ağız kuruluğu ve baş ağrısıdır (56).

Özetle; Güçlü ve doğru sedatif ve analjezik ilaçların seçimi, hastaların klinik sonuçları açısından açıkça önemlidir (58). Nasıl doz ve titre edileceğine karar vermenin yanı sıra bu ilaçları ne zaman kesmeyi seçtiğimiz de son derece önemlidir. Son zamanlarda kritik hastalarda, özellikle mekanik ventilasyonla tedavi edilenlerde, sedatif ve analjezik ilaçların yeterli titrasyonu konusuna artan bir ilgi mevcuttur. (59). Yeterli ağrı kontrolü, anksiyoliz ve deliryumun önlenmesi ve tedavisi dahil olmak üzere yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hasta konforu birincil hedef olmalıdır. Ancak, yeterli sedasyon ve analjezi dengesi zordur. Rasyonel ve kabul edilen sedasyon seviyeleri olmadan, çeşitli sağlık ekibi üyelerinin farklı tedavi önceliklerine sahip olması, iyatrojenik komplikasyon riskini artırması ve muhtemelen iyileşmeyi geciktirmesi mümkündür (3).

Yoğun bakım ünitesinde sedasyon ile ilgili olarak, mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyon başlığı altındaki tedavisinin öncelikle ağrının yeterli şekilde düzenlenmesi ihtiyacını anlaması gerektiğine dikkat etmek önemlidir. Ağrı, entübasyon ve mekanik ventilasyonun bir sonucu olarak yaşanabilir veya bir hastayı yatakta hareket ettirmek veya tüpleri ve hatları ayarlamak gibi diğer rutin klinik bakımın bir sonucu olabilir (60). Hasta memnuniyetini sağlamak ve eşlik eden yan etkileri potansiyel olarak azaltmak için ağrı da tedavi edilmelidir.

Ölüm ve ağrı riski yüksek olan hastalar ile, yoğun bakım ünitesi deneyimlerinden sonra genellikle tekrar görüşülmektedir. Bu önemlidir, çünkü ağrı olasılığının evrensel olarak değerlendirilmesi gerekliken, analjezik uygulanma esnasında evrensel bir stratejiye ihtiyaç olmadığını gösterir (61-62). YBÜ'de mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda analjeziye yaklaşmanın en iyi yolu hastayla doğrudan etkileşim kurmaktır (2).

SONUÇ

Analjezi ve sedasyon YBÜ'de önemli tedavilerdir (63,8). Yoğun bakım hastalarında artan mortalite, daha uzun hastanede kalış süreleri, daha yüksek hastane maliyetleri ve kötü uzun vadeli sonuçlara ek olarak %80'e varan bir deliryum oranı vardır (3).

Bu sedatiflerin ve analjeziklerin kullanımına ilişkin temel endikasyon şunlardır: Hasta rahatsızlığını azaltmak, anksiyete ve ajitasyondan kaçınmak, amneziye neden olmak, mekanik ventilasyonu desteklemek, endotrakeal tüplerin kazara yer değiştirmesini önlemek ve hücre metabolizmasını azaltmak.

Ağrı da yoğun bakımdaki hastalarda uygun şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (61). Sedasyonun nihai amacı, ilgili her bir YBÜ protokolüne göre uygun tedavi yapılırken, aynı zamanda ventilatörden ayırma denemeleri de yapılabilen ve çok derin sedatize olmayan bir hastaya sahip olmaktır (64).

KAYNAKLAR

1. J. Zalieckas, C. Weldon (Eds.), Sedation and Analgesia in the ICU. Seminars in Pediatric Surgery, Elsevier, 2015.
2. S.J. Keogh, D.A. Long, D.V. Horn, Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU, *BMJ Open* 5 (3) (2015), e006428 e.
3. J.P. Kress, A.S. Pohlman, J.B. Hall, Sedation and analgesia in the intensive care unit, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166 (8) (2002) 1024–1028.
4. A. Lavrentieva, N. Depetris, I. Rodini, Analgesia, sedation and arousal status in burn patients: the gap between recommendations and current practices, *Annals of Burns and Fire Disasters* 30 (2) (2017) 135.
5. J. Barr, G.L. Fraser, K. Puntillo, E.W. Ely, C. G´elinas, J.F. Dasta, et al., Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit, *Crit. Care Med.* 41 (1) (2013) 263–306
6. A. Jerath, N.D. Ferguson, A. Steel, D. Wijeyesundera, J. Macdonald, M. Wasowicz, The use of volatile anesthetic agents for long-term critical care sedation (VALTS): study protocol for a pilot randomized controlled trial, *Trials* 16 (1) (2015) 560.
7. W.D. Schweickert, J.P. Kress, Strategies to optimize analgesia and sedation, *Crit. Care* 12 (Suppl 3) (2008) (Suppl 3):S6-S
8. G.D. Owen, J.L. Stollings, S. Rakhit, L. Wang, C. Yu, M.A. Hosay, et al., International analgesia, sedation, and delirium practices: a prospective cohort study, *J Intensive Care* 7 (2019) 25.
9. G.L. Fraser, J.W. Devlin, C.P. Worby, W. Alhazzani, J. Barr, J.F. Dasta, et al., Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Read. Online: Critical Care Medicine| Society of Critical Care Medicine* 41 (9) (2013) S30–S38.
10. P.H. Tonner, N. Weiler, A. Paris, J. Scholz, Sedation and analgesia in the intensive care unit, *Curr. Opin. Anesthesiol.* 16 (2) (2003) 113–121.
11. G.L. Fraser, R.R. Riker, Sedation and analgesia in the critically ill adult, *Curr. Opin. Anesthesiol.* 20 (2) (2007) 119–123.
12. E.W. Ely, B. Truman, A. Shintani, J.W. Thomason, A.P. Wheeler, S. Gordon, et al., Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), *Jama* 289 (22) (2003) 2983–2991.
13. Vagionas, D., Vasileiadis, I., Rovina, N., Alevrakis, E., Koutsoukou, A., & Koulouris, N. (2019). Daily sedation interruption and mechanical ventilation weaning: a literature review. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(5), 380-389.
14. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor ME, Hall J. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 42: 1471-1477. doi: 10.1056/NEJM 200005183422002.
15. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306. doi: 10.1097/ CCM.0b013e3182783b72
16. O'Connor, M., Bucknall, T., & Manias, E. (2009). A critical review of daily sedation interruption in the intensive care unit. *Journal of clinical nursing*, 18(9), 1239-1249.

17. Berry, E., & Zecca, H. (2012). Daily interruptions of sedation: a clinical approach to improve outcomes in critically ill patients. *Critical Care Nurse*, 32(1), 43-51.
18. H.Y. Kim, J.E. Lee, H.Y. Kim, J. Kim, Volatile sedation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis, *Medicine* 96 (49) (2017).
19. S. Devabhakthuni, M.J. Armahizer, J.F. Dasta, S.L. Kane-Gill, Analgesedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice, *Ann. Pharmacother.* 46 (4) (2012) 530–540
20. J.W. Devlin, R.J. Roberts, Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids, *Crit. Care Clin.* 25 (3) (2009) 431–449.
21. M.C. Reade, S. Finfer, Sedation and delirium in the intensive care unit, *N. Engl. J. Med.* 370 (5) (2014) 444–454.
22. C.R. Dale, D.A. Kannas, V.S. Fan, S.L. Daniel, S. Deem, N.D. Yanez 3rd, et al., Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decreased duration of delirium and mechanical ventilation, *Ann Am Thorac Soc* 11 (3) (2014) 367–374
23. C.R. Weinert, A.D. Calvin, Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit, *Crit. Care Med.* 35 (2) (2007) 393–401.
24. H. Wøien, A. Stubhaug, I. Bjørk, Analgesia and sedation of mechanically ventilated patients—a national survey of clinical practice, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 56 (1) (2012) 23–29.
25. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. *Miller's anesthesia e-book*. Elsevier Health Sciences, 2014
26. Liu, Y., Yu, X., Zhu, D., Zeng, J., Lin, Q., Zang, B., ... & Guan, X. (2022). Safety and efficacy of ciprofol vs. propofol for sedation in intensive care unit patients with mechanical ventilation: a multi-center, open label, randomized, phase 2 trial. *Chinese medical journal*, 135(09), 1043-1051.
27. Hewson DW, Hardman JG, Bedforth NM. Patient-maintained propofol sedation for adult patients undergoing surgical or medical procedures: a scoping review of current evidence and technology. *Br J Anaesth* 2021;126:139–148. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.053.
28. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006;34:1326–1332. doi: 10.1097/01.CCM.0000215513.63207.7F.
29. Lee JG, Yoo KS, Byun YJ. Continuous infusion versus intermittent bolus injection of propofol during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Korean J Intern Med* 2020;35:1338–1345. doi: 10.3904/kjim.2018.233.
30. Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1539–1558. doi: 10.1007/s40262-018-0672-3.
31. Symington L, Thakore S. A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:89–93. doi: 10.1136/emj.2005.023713.
32. Buckley MS, Agarwal SK, MacLaren R, Kane-Gill SL. Adverse hemodynamic events associated with concomitant dexmedetomidine and propofol for sedation in mechanically ventilated ICU patients. *J Intensive Care Med* 2019;35:1536–1545. doi: 10.1177/ 0885066619884548
33. Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome. *Drug Saf* 2008;31:293–303. doi: 10.2165/00002018-200831040-00003.
34. Hemphill, S., McMenamain, L., Bellamy, M. C., & Hopkins, P. M. (2019). Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *British Journal of Anaesthesia*, 122(4), 448-459.
35. Qin L, Ren L, Wan S, Liu G, Luo X, Liu Z, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2,6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics. *J Med Chem* 2017;60:3606–3617. doi: 10.1021/ acs.jmedchem.7b00254
36. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, et al. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53:494-7
37. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults.

Intensive Care Med 2015;41:2130-7.

38. Burbano NH, Otero AV, Berry DE, Orr RA and Munoz RA: Discontinuation of prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill children with heart disease. *Intensive Care Med* 38: 300307, 2012
39. Demuro JP, Botros DG, Wirkowski E and Hanna AF: Use of dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: A retrospective case series. *J Anesth* 26: 601605, 2012.
40. Lin H, Faraklas I, Sampson C, Saffle JR and Cochran AI: Use of dexmedetomidine for sedation in critically ill mechanically ventilated pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 32: 98, 2008.
41. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A and Hall JB: Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 10121018, 1996.
42. BarrientosVega R, Mar SánchezSoria M, MoralesGarcía C, RobasGómez A, Cuenaboy R and AyensaRincon A: Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 25: 3340, 1997
43. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
44. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.
45. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for longterm sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-90.
46. Gupta P, Whiteside W, Sabati A, Tesoro TM, Gossett JM, Tobias JD and Roth SJ: Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease*. *Pediatr Crit Care Med* 13: 660, 2012.
47. Guinter JR and Kristeller JL: Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 67: 12461253, 2010.
48. Flood P, Rathmell JP, Shafer S. *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 5th ed. LWW, 2015
49. Zuin M, Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Faggian G, Conte L, Giatti S, Michielan F, Roncon L. Ketamine and midazolam differently impact post-intubation hemodynamic profile when used as induction agents during emergency airway management in hemodynamically stable patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart Vessels* 2018; 33: 213-225 [PMID: 28889210 DOI: 10.1007/s00380-017-1049-5]
50. Dewhurst E, Frazier WJ, Leder M, Fraser DD, Tobias JD. Cardiac arrest following ketamine administration for rapid sequence intubation. *J Intensive Care Med* 2013; 28: 375-379 [PMID: 22644454 DOI: 10.1177/0885066612448732]
51. Filanovsky Y, Miller P, Kao J. Myth: Ketamine should not be used as an induction agent for intubation in patients with head injury. *CJEM* 2010; 12: 154-157 [PMID: 20219164 DOI: 10.1017/s1481803500012197]
52. Hudson AE, Hemmings HC. 3 - Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. In: Hemmings HC, Egan TD, eds. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Second Edition. Elsevier, 2019: 44-69.
53. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The care guidelines: consensus-based clinical case reporting Guideline development. *Headache* 2013;53:1541-7.
54. Rouge P, Dureuil B, Loiseau A, Desmonts JM. Effects of clonidine on the ventilatory response to CO₂ (abstract). *Anesthesiology* 1989;71:A1090.
55. G. Park, D. Coursin, E.W. Ely, M. England, G.L. Fraser, J. Mantz, et al., Commentary. Balancing sedation and analgesia in the critically ill, *Crit. Care Clin.* 17 (4) (2001) 1015-1027.
56. Rawal, G., Kumar, R., & Yadav, S. (2019). Pain management in intensive care unit: a brief review. *Medico Research Chronicles*, 6(6), 302-309.

57. Battershill, A. J., & Keating, G. M. (2006). Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs*, 66, 365-385.
58.] P.M. Szumita, S.A. Baroletti, K.E. Anger, M.E. Wechsler, Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine, *Am. J. Health Syst. Pharm.* 64 (1) (2007).
59. S.J. Ahlers, L. van Gulik, A.M. van der Veen, H.P. van Dongen, P. Bruins, S. V. Belitser, et al., Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU, *Crit. Care* 12 (1) (2008) R15.
60.] M. Deffland, C. Spies, B. Weiss, N. Keller, M. Jenny, J. Kruppa, et al., Effects of pain, sedation and delirium monitoring on clinical and economic outcome: a retrospective study, *e, PloS One* 15 (9) (2020), e0234801. Revision 2015 (DASGuideline 2015) - short version. *Ger. Med. Sci.* 2015;13:Doc19-(Doc).
61. C.N. Sessler, S. Pedram, Protocolized and target-based sedation and analgesia in the ICU, *Anesthesiol. Clin.* 29 (4) (2011) 625–650.
62. R.P. Patel, M. Gambrell, T. Speroff, T.A. Scott, B.T. Pun, J. Okahashi, et al., Delirium and sedation in the intensive care unit (ICU): survey of behaviors and attitudes of 1,384 healthcare professionals, *Crit. Care Med.* 37 (3) (2009) 825
63. J.-L. Vincent, Y. Shehabi, T.S. Walsh, P.P. Pandharipande, J.A. Ball, P. Spronk, et al., Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept, *Intensive Care Med.* 42 (6) (2016) 962–971.
64. R. Baron, A. Binder, R. Biniek, S. Braune, H. Buerkle, P. Dall, et al., Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015)–short version, *Ger. Med. Sci.* 13 (2015).