

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

**KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KARTAL – İSTANBUL**

**KARDİYAK REZERVİ SINIRLI HASTALARDA DÜŞÜK DOZ
DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN
KARDİYORESPIRATUVAR, SEDATİF VE ANALJEZİK
ETKİLERİ**

Dr. AYDIN AĞBAĞ

Uzmanlık Tezi

İSTANBUL -2008

İÇİNDEKİLER

1) ÖZET.....	1
2) GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
3) GENEL BİLGİLER.....	5
A- Kalp Yetersizliği.....	5
B-Ejeksiyon Fraksiyonu.....	12
C- Sedasyon.....	13
D- Ağrı ve Değerlendirme Skalaları.....	17
E- Yoğun Bakımda Sedasyon Değerlendirme ve İzlenmesi, Skalaları.....	21
F- Yoğun Bakımda Sedasyon Teknikleri.....	22
G- Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....	23
H- Deksmetomidin.....	28
4) MATERYAL VE METOD.....	35
5) BULGULAR.....	37
6) TARTIŞMA.....	40
7) SONUÇ.....	43
8) KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

OAB	Ortlalama Arter Basıncı
KH	Kalp Hızı
Kİ	Kardiyak İndeks
SVP	Santral Venöz Basıncı
OPAB	Ortalama Pulmoner Arter basıncı
PKOP	Pulmoner Kapanma Ortalama basıncı
VAS	Visual Analog Skala
SBT	Soğuk Basıncı Testi
SS	Solunum Sayısı
LVESV	Sol Ventrikül Sistol Sonu Volüm
LVEDV	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volüm
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
GABA	λ -aminobütirik asit
LC	Lokus Cereus
SSS	Santral Sinir Sistemi

ÖZET

Santral etkili alfa-2 adrenerjik agonist olan deksmedetomidin solunum üzerine anlamlı olumsuz etki yapmaksızın sedasyon, analjezi ve anksiyolizis oluşturduğu bilinmektedir(73,74,75,76,77). Perioperatif dönemde deksmedetomidin kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte kardiyak fonksiyonları sınırda olan hastalarda deksmedetomidin kullanımının etkileri bilinmemektedir.

Hastanemiz etik kurulunun izniyle yaptığımız çalışmada, eejksiyon fraksiyonu % 40 ve daha düşük olan 36 hastada düşük doz (0.2 mcg/kg/h) deksmedetomidin infüzyonunun kardiyorespiratuvar, sedasyon ve analjezi üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı ve gruplardan birine 0.5 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.2 mcg/kg/h deksmedetomidin, kontrol grubuna ise 0.05 cc/kg 10 dk yükleme dozunu takiben 0.05 cc/kg/h dozunda 4 saat infüzyona devam edildi. Başlangıç değerlerini takiben 30 dakikalık aralarla hemodinamik, sedasyon, analjezi ve solunum parametreleri kaydedildi.

Deksmedetomidin verilen grubun kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı oranda sedasyon ve analjezi oluşturduğu gözlemlendi. Deksmedetomidin yükleme dozunu takiben Kİ, kan basıncı ve kalp hızını başlangıç değerine göre anlamlı olarak azalttı. Sadece 3 hastada sıvı tedavisi ile kontrol altına alınabilen hipotansiyon oluştu. Aynı grupta solunum hızı yükleme dozunu takiben başlangıç değerine göre anlamlı olarak azaldı. Oksijen saturasyon ve PaCO₂ basınçlarında ise anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Bir diğer alfa-2 agonist olan klonidin gibi deksmedetomidin de sempatik tonusu azaltır ve doza bağımlı olarak hipotansiyona ve kalp hızı azalmasına neden olabilir(78). Deksmedetomidin klonidin ile kıyaslandığında alfa-1/alfa-2 aktivite oranı klonidin için 220/1 iken, deksmedetomidin de 621/1'dir ve bundan dolayı deksmedetomidin full alfa-2 agonist olarak kabul edilir. Bu özellikleri ile de deksmedetomidin istenmeyen kardiyovasküler sistem etkileri yönünden klonidine karşı önemli bir üstünlük sağlar. Deksmedetomidinin sedatif, amnestik ve analjezik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada düşük ve orta doz deksmedetomidin infüzyonunun hemodinamik değişikliğe neden olmaksızın yeterli sedasyon ve analjezi oluşturduğu gösterilmiştir(79). Bu çalışma sağlıklı gönüllülerle yapılmıştır ve literatürde kardiyak rezervi sınırlı hastalarda düşük doz deksmedetomidinin sedatif, analjezik ve hemodinamik etkileriyle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu alıřma bize kardiyak rezervi sınırlı hastalarda dūřuk doz deksmedetomidin ile yeterli sedasyon ve analjezi oluřabileceđini dūřündürdū. Yūkleme dozunu takiben sempatik tonusun azalması ile hipotansiyon ve bradikardi oluřabilirse de bu deđiřiklikler sıvı tedavisi ile kontrol altına alınabilir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım hastalarında anksiyete, konfüzyon ve deliryum sık görülür. Bu durum ağrı, sedasyon yetersizliği, depresyon, uyku düzeninin bozulması, metabolik ensefalopati (hipoksemi, hipoglisemi, hipotansiyon, inflamasyon, beyin hasarı), ateş, sepsis, renal yetersizlik ve ilaçlar nedeniyle oluşabilir(9,13). Bu sebepler içinde ağrı ve sedasyon yetersizliği önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle yoğun bakımda analjezi ve sedasyon uygulaması hasta güvenliği, konforu, stres yanıtın azaltılması ve buna bağlı olarak kardiyorespiratuvar fonksiyonların düzelmesi gibi nedenlerle çok önem kazanmaktadır.

Sedasyon oluştururken ağrıyı da ortadan kaldırmak ek bir avantajdır. Postoperatif hastalarda hem analjezi hem de sedasyon oluşturmanın mortaliteyle ilişkili hiperkapni ve hipoksinin giderilmesine yardımcı olduğu pek çok yayında gösterilmiştir.

Klinik pratikte hem klonidin ve hemde ondan 8 kat daha fazla selektif bir alfa-2 agonist olan deksmedetomidin perioperatif dönemde sedasyon, analjezi ve anksiyolizis amacıyla kullanılmaktadır. Bu dönemde kullanıldığında opioid ve anesteziik ilaç gereksinimini azalttıkları da gösterilmiştir.

Alfa-2 adrenerjik agonistler sempatik tonusu azaltırlar. Buna bağlı olarak kan basıncı ve kalp hızı azalır(34,56). Perioperatif dönemde klonidin kullanımının hipotansif atak insidansını arttırdığı gösterilmiştir(80). Deksmetomidinin koroner revaskülarizasyon operasyonlarında anesteziye yardımcı ajan olarak kullanıldığı bir çalışmada, hastalarda hipotansif atak sıklığının arttığı bildirilmişti(78). Ancak bu etkiler doza bağımlıdır. Düşük doz dekmedetomidin kullanımının sedatif, amnestik ve analjezik etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, hipotansiyon ve kalp hızı azalması gibi hemodinamik değişikliklerin gözlenmediği bildirilmiştir(79). Ancak bu çalışma sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilmiştir ve alfa-2 agonistlerin ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalardaki etkileri üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer sedatif ilaçlardan farklı olarak santral alfa-2 agonistler solunum paterninde çok az ya da hiçbir değişiklik oluşturmaksızın hem sedasyon hem de analjezi sağlarlar. Santral etkili bir alfa 2 agonist olan dexmedetomidin hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde sedasyon ve analjezi sağlama amacıyla her geçen gün daha sık kullanılmaktadır.

Çalışmamızın amacı kardiyak rezervi sınırlı kalp hastalarında yoğun bakımda dexmedetomidin kullanımının sedasyon, analjezi ve hemodinamik etkilerinin gözlemlenmesidir. Tüm santral alfa-2 agonistler doza bağlı olarak bradikardi ve

hipotansiyon oluşturduklarından istenen sedasyon düzeyinde hemodinamik etkileri saptamak, deksmedetomidinin bu grup hastalarda sedasyon amaçlı kullanımının uygun olup olmadığını saptamak açısından önemlidir.

GENEL BİLGİLER

KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp Yetersizliği Tanımı ve Epidemiyoloji:

Kalp yetersizliği hemodinamik anomaliler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği sonucu yüksek mortaliteyle seyreden bir sendromdur.

Kalp yetersizliği dünyada yaklaşık 15 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Kalp yetersizliği sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 50-60 yaş arası grupta sıklığı %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır. Tüm kalp yetersizliklerinin ortalama %80'i 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmektedir.

Framingham çalışmasına göre; 50-59 yaş arası her 1000 erkekte 3, 1000 kadında 2, 80-89 yaş arası her 1000 erkekte 27, 1000 kadında 22 hastada kalp yetersizliği saptanmıştır ve kadın/erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur. ABD'de her yıl ortalama 45.000 hastanın ölüm nedeni olarak kalp yetersizliği bildirilmekte ve her geçen yıl bu sayı popülasyonun yaşlanması ve kardiyovasküler hastalıklardan sağkalım oranlarının artması nedeniyle artmaktadır. Ayrıca hem tıbbi masraflar hem de iş gücü kaybı ekonomiyi olumsuz etkilemektedir(1,2)

Etiyoloji ve Patofizyoloji:

Kalp yetersizliği, kalbin dokuların ihtiyacı olan yeterli miktarda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yüksek doluş basınçları ile gerçekleştirebildiği bir tablodur. Kalbin dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamaması; yapısal anomaliler, yetersiz kardiyak doluş ve/veya kontraktıl yetersizliğe bağlı meydana gelebilir. Adaptasyon mekanizmaları kan volümünü, kardiyak doluş basınçlarını, kalp hızını ve kas kitlesini artırarak normal fizyolojiyi sağlamaya çalışır. Ancak bu adaptif mekanizmaların da katkısıyla kalbin kontraksiyon ve relaksasyon kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetersizliği hızlı ilerleme göstermektedir(2).

1) Sebep ve sonuç ilişkisine dayanarak kalp yetersizliği çeşitli alt gruplarda İncelenabilir:

Sağ /Sol

Akut /Kronik

Düşük Atımlı /Yüksek Atımlı

Sistolik /Diyastolik

İskemik /Noniskemik Kalp Yetersizliği olarak sınıflandırılabilir(2).

Sağ /Sol Kalp Yetersizliği

Konjestif kalp yetersizliğinde teori, sıvı birikiminin etkilenen boşluğun gerisinde gerçekleşmesi üzerine kurulur. Pulmoner konjesyona bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp ile ilişkiyken, pretibiyal ödem, hepatomegali, asit daha çok sağ kalp yetersizliğinin sonucudur. Sıvı birikimi, glomerüler filtrasyon hızının azalması ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Azalmış kardiyak output glomerüler filtrasyon hızını azaltarak renin ve aldosteron salınımını artırır. Venöz konjesyon ve azalmış kan akımı nedeniyle oluşan hepatik yetersizlik aldosteron metabolizmasını etkileyerek aldosteronun daha da artmasına neden olur. Sonuç su ve tuz tutulumudur.

Akut/Kronik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin klinik bulgularının şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Örneğin öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokard infarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, infektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak outputta ciddi bir azalma, yetersiz organ perfüzyonu veya etkilenen ventrikülün gerisinde akut konjestif semptomları meydana getirecektir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleştiğinde kardiyak remodeling, nörohormonal aktivasyon gibi birçok adaptif mekanizma ile uzun zaman düşük kardiyak output ve anatomik anomali tolere edilecektir.

Düşük/Yüksek Atımlı Kalp Yetersizliği

İstirahatte düşük atımlı kalp yetersizliği birçok kardiyovasküler hastalık sonucu oluşan kalp yetersizliğinin karakteristik bulgusudur (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati). Tirotoksikoz, arteriyal-venöz fistül, anemi, Beriberi, Paget's hastalığı gibi birçok hastalık yüksek atımlı kalp

yetersizliğine yol açabilir. Düşük atımlı kalp yetersizliği soğuk ve siyanotik ekstremitelerle karakterizedir, nabız basıncı daralmıştır ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Yüksek atımlı kalp yetersizliğinde ekstremiteler genellikle sıcak ve kızarıktır ve nabız basıncı genişlemiştir ve arter-ven oksijen saturasyon farkı normaldir.

Sistolik/Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği kalbin pompa fonksiyonunu etkileyen sistolik fonksiyonda veya doluşunu etkileyen diyastolik fonksiyonda bozulma sonucu meydana gelebilir. Klasik kalp yetersizliği kasılma fonksiyonunda bozulma sonucudur. Diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikül relaksasyonunda bozulma ve relaksasyon sürecinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir. Bu durum geçici olarak iskemik sebepli veya kalıcı olarak hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomyopatiye görülebilir. Sistolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları uygunsuz kardiyak atım ve sekonder su-tuz tutulumuna bağlıdır. Diyastolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları yüksek ventrikül basınçları nedeniyle venöz basınçların artışına bağlı olarak sistemik ve pulmoner konjesyon ile meydana gelir. Epidemiyolojik çalışmalar diyastolik disfonksiyonun, sistolik disfonksiyon kadar sık görülen bir patoloji olduğunu göstermektedir. Çoğu zaman bu iki durum birlikte bulunmaktadır.

Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımı tedavilerindeki farklar nedeniyle önemlidir. Tanıda öykü, fizik muayene, biyokimyasal inceleme, tele, elektrokardiyografi, ekokardiyografik inceleme, koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonu bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Ancak buna rağmen ayrım zor olabilir. Özellikle minimal sistolik disfonksiyonla birlikte görülen diyastolik disfonksiyon gibi durumlarda tedavi önde gelen patoloji üzerinde yoğunlaşmalıdır.

İskemik/Noniskemik Kalp Yetersizliği

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. İskemi ve infarktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetersizlikleri meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir. Stres-ekokardiyografi, Positron Emisyon Tomografi, miyokard sintigrafisi ayrımda yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir

mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomyopati'dir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomyopati büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir. İskemik ve noniskemik kalp yetersizliği tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp yetersizliğinde sıklıkla geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı, miyokard iskemisi ve infarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralma tespit edilir. Canlılık araştırması kılavuzluğunda yapılan reperfüzyon ve patolojik remodeling'in önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle sağkalım oranları yükselmektedir.

İleri dönem kalp yetersizliği dinamik dönem olarak nitelendirilir. Bu dinamik dönemde birçok mekanik, moleküler, immünolojik, iskemik, proaritmik, vasküler ve müskuloskeletal kuvvetlerin semptomatoloji ve bozulmayı hızlandırdığı bilinmektedir. Bu süreçlerin tanınması ve uygun tedavisi sonucunda miyokardiyal disfonksiyonun progresyonunun yavaşlaması belki de geri dönüşümü mümkün olabilmektedir(3).

2) ACC/AHA Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

Şekil 5. İki gruptaki sedasyon değerlerinin dönemler arasındaki değişimi

Evre	Tarif	Örnek
A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
B	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyan yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon ve hipokontraktilite, eski miyokard infarktüsü
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya o an kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte dahi KY semptomları olan hastalar	Sık-sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

Yeniden Yapılanma(Remodeling)

Kalp yetersizliği, remodeling olarak tanımlanan sürecin sonucu olarak meydana gelir. Remodeling, bölgesel veya global olabilir. Artmış ventriküler kitle ve volümleri, ventriküler şekil değişikliği ve intersitisyel proliferasyonla karakterizedir. Sistolik disfonksiyon sonucunda yeterli stroke volümü sağlamak amacıyla adaptif bir mekanizmayla ventrikül kavitesi genişlemekte ve sonuçta düşük kontraktil fonksiyonla yeterli stroke volüm sağlanmaya çalışılmaktadır.

Remodeling miyokardiyal ve intersitisyel kitle artışına sebep olur. Sol ventrikül duvar kalınlığının artışı duvar stresini artırarak Laplace kanunu gereği kontraktilitede artışa sebep olur. Remodeling hücresele seviyede miyosit hipertrofisi, miyosit kaybı ve intersitisyel fibrozis ile ortaya çıkmaktadır. Miyosit hipertrofisinin başlangıç stimülasyonu mekanik gerilme iken, fibrozis stimülasyonu hümoral orijinlidir. İn vitro çalışmalarda anjiyotensin II'nin miyositlere toksik etkili olduğu ve kollajen depolanmasını artırdığı gösterilmiştir. Anjiyotensin II ve aldosteronun kültüre edilmiş kardiyak fibroblastlarda kollajen stimülasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Miyosit hipertrofisinde etkili diğer mediyatörler ise endotelin-1, anjiyotensin II, a-agonistler (norepinefrin) ve kardiyak büyüme faktörleridir(3).

Mekanik Etkenler

Ventrikül çaplarında meydana gelen artış Laplace kanunu gereğince duvar stresini artırır. Artmış duvar stresi, duvar kalınlığının artırılması ile azaltılmaya çalışılır. Ancak bu durum ventrikülün sertliğini artırarak relaksasyon ve doluş kusuruna sebep olur. Frank-Starling yasasına göre çalışan kalpte istirahatte normal kardiyak debi ve normal ventriküler performans gözlenirken, egzersiz sırasında ileriye doğru kardiyak debide belirgin artış olmadan pulmoner basınçta ciddi artış ve pulmoner konjesyon meydana gelir.

Kalp yetersizliğinin ileri döneminde ventrikül sferik bir şekil alır. Sferizasyon yüksek sistol sonu duvar stresi ve kas fibrillerinin anormal dağılımı sonucudur. Ventrikül sferisitesi arttıkça kontraktilite daha da bozulur. Fonksiyonel mitral yetersizliği, ileri dönem kalp yetersizliğinin sık karşılaşılan bulgusudur. Mitral anuler dilatasyon, papiller kas ve duvar hareket anomalileri ve artmış kavite sferisitesi nedeniyle meydana gelir. Sferisite artışı papiller kasların laterale deviyasyonuna ve mitral leafletlerin koaptasyonunda bozulmaya sebep olur(3).

Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, infarktüs ile miyosit kaybı, miyokardiyal fibrozis ve remodeling; miyokardiyal ‘stunning’ ve ‘hibernasyon’ ile kalp yetersizliğine sebep olur.

Miyokardiyal stunning, iskemik olay sonrasında koroner kan akımı sağlanmasına ve irreversibl hasar oluşmamasına rağmen miyokardiyal fonksiyonların gecikmiş toparlanması olarak tanımlanır. Hasarlanmanın serbest oksijen radikalleri ve artmış sitosolik kalsiyum sonucu olduğu düşünülmektedir. Miyokardiyal toparlanma süresi iskemik periyodun süresi ile ilişkilidir.

Hibernasyon; kronik stunning veya uzamış iskemi sonucunda gelişen ve potansiyel olarak dönüşümlü olduğu bilinen ventriküler disfonksiyonu tanımlar. Miyositler canlı kabul edilir ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonları dönüşümlüdür. Koroner kan akımının yetersizliği derecesinde kontraktıl disfonksiyon gözlenir. Kalp dokusu iskemiye yanıt olarak enerji gereksinimini azaltır ve fonksiyonel bir adaptasyon sürecine girer. Son zamanlarda hibernasyonun tekrarlayan stunning epizotları sonucunda oluştuğuna dair deliller artmaktadır. Vanoverschelde ve arkadaşları bu mekanizmayı ortaya koymuşlardır. Positron emisyon tomografi, talyum sintigrafisi ve stres ekokardiyografi tanıda yardımcı tetkiklerdir. Revaskülarizasyonla hiberne miyokardın fonksiyonları yerine gelmekte ve yaşam beklentisi artmaktadır(3).

Subendokardiyal İskemi

Subendokardiyal bölgenin koroner perfüzyonundaki azalma, bu bölgenin kontraksiyona katkısını azaltmaktadır. İleri dönem kalp yetersizliğinde taşikardi ve duvar stresindeki artış nedeniyle miyokardiyal oksijen ihtiyacı artmaktadır. İntramiyokardiyal basınç artışı etkisini en çok subendokardiyal alanda gösterdiğinden en fazla duvar stresi ve en çok oksijen ihtiyacı bu alanda meydana gelir. Subendokardiyum düşük koroner akım durumunda kan akımı azalan ilk bölgedir.

Taşikardi, hem miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır hem de diyastol süresini kısaltarak oksijen sunumunu azaltır. Artmış diyastolik doluş basınçları da subendokardiyal beslenmeyi olumsuz yönde etkiler. Subendokardiyal kan akımı azalmasına bağlı olarak fibrozis oluşur, laktat artar, kreatinin fosfat ve ATP azalır. Ventrikül çaplarının azaltılması, koroner perfüzyon basıncının arttırılması, sol ventrikül end-diyastolik basıncının azaltılması ve kalp hızının azaltılması subendokardiyal perfüzyonu arttırarak enerji ihtiyaç-sunum dengesini düzeltebilir(3).

Miyosit Kaybı

Kalp yetersizliğinde, nekrozis ve apoptozis ile miyosit kaybı olur. Norepinefrin salınımı ve anjiyotensin II ve aldosteron model sistemlerde miyosit nekrozuna sebep olmaktadır.

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) hücrelerin kendi DNA'larının kendi enzimleriyle hasarlanması sonucu ölümüyle karakterize ve enerji gerektiren bir olaydır. Komşu hücrelerle yüzey bağlantısının kaybı, kromatin yoğunlaşması, kromozomal DNA'nın fragmentasyonu meydana gelir. Sonuç selüler dejenerasyon ve makrofajlar tarafından fagositozudur. Apoptozis fizyolojik olarak organ sistemlerinin matürasyonunda (embriyogenez) görülür. Ancak normal şartlarda olgunlaşmış hücrelerde gözlenmez. Kalp yetersizliğinde apoptozise sebep olan genlerde (p53) artış mevcuttur. TNF α da apoptozisi tetikleyen sitokinlerdendir(3).

Aritmogenesis

Ani ölüm, ACE-I ile tedavi edilen ileri dönem kalp yetersizliği hastalarında % 28-62 sıklıkta oluşur. Geniş infarkt alanları reentry sonucu malign aritmi oluşturmaya daha yatkın bölgelerdir. Tek başına iskemi de aritmiye sebep olabilir. Gerek iskemik gerekse noniskemik kardiyomiyopatide subendokardiyal iskemi zaten mevcuttur. Sol ventriküler hipertrofi, iskemik ve noniskemik kardiyomiyopatili hastalarda artmış ani kardiyak ölüm riskini artırmaktadır. Aritmi mekanizmaları olarak azalmış istirahat membran potansiyeli, artmış eksitabilite, intersitisyel fibrozis sonucu ileti yavaşlaması ve anormal intraselüler kalsiyum tutulumu, sempatik tonusta artış, elektrolit dengesizlikleri (potasyum ve magnezyum gibi) sorumludur(3).

Noniskemik kalp yetersizliği

Sebebi iskemik olmayan kardiyak disfonksiyon sonucu meydana gelen kalp yetersizliğini olarak tanımlanır.

Etiyolojik faktörlere göre 6 altgrupta incelenebilir: (WHO 1996 sınıflaması)

Dilate Kardiyomiyopati;

İdiyopatik

Familyal/Genetik

Viral ve/veya immun

Alkol/Toksik

Spesifik Kardiyomiyopati;

Hipertrofik Kardiyomiyopati;

Restriktif Kardiyomiyopatiler;

İdiyopatik miyokardiyal fibrozis

Endomiyokardiyal ve Löffler'in endokardiyal fibrozisi

Sağ Ventriküler Kardiyomiyopatiler

Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi

Uhl anomalisi

Sınıflandırılmayan Kardiyomiyopatiler;

Fibroelastozis

Noncompacted miyokardiyum

Sistolik disfonksiyon ve minimal dilatasyon

Mitokondriyal miyopatiler

Spesifik Kardiyomiyopatiler;

Valvüler

Hipertansif

İnflamatuvar veya infeksiyöz

Taşikardi sebepli

Metabolik

Genel sistemik hastalıklar

Nöromusküler bozukluklar

Allerjik ve toksik reaksiyonlar

Peripartum

Herbir alt grubun tedavi stratejisi etiyolojik faktörlere ve semptomotolojisine göre düzenlenir.

EJEKSİYON FRAKSİYONU

(LVEDV-LVESV) / LVEDV olarak tanımlanan EF, ejeksiyon fazı indeksidir ve en sık global sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılır. Sol ventrikül diastol ve sistol sonu volümü, sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu anjiogramlarının parametrelerinden elde edilir. Normal değeri %50-80 dir. EF nin belirlenmesi preload,

afterload ve kontraktiledaki değişikliklere bağlıdır. Preloaddaki artış ve azalışlarının EF 'ye etkisinin nispeten az olduğu açıktır. Çünkü pay ve payda eş zamanlı olarak artar veya azalır. Preload ve kontraktile sabitken afterload'ın artması EF' yi azaltacaktır. Afterloaddaki bir artış, sol ventrikül diyastol sonu volümü sabitken sistol sonu volümünde artışa sebep olacak böylece atım hacmi ve EF düşecektir. Bunun gibi afterloaddaki azalmada EF' yi arttıracaktır. Kontraktiledaki artış EF'yi arttırır, çünkü preload ve afterload sabitken sol ventrikül sistol sonu volümünde belirgin azalma olmuştur.

EF koroner arter hastalığı için duyarlı bir belirleyici değildir. Çünkü global sistolik fonksiyonda depresyon olmadan myokarda iskemiye sekonder bölgesel myokard fonksiyon bozukluğu olan alanlar bulunabilir. EF üç damar hastalığı olan tüm hastalarda bozulmuş iken, tek veya iki damar hastalığı olanlar ancak daha önce myokard enfarktüsü geçirmişse bozular. EF , sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastaları sol ventrikül fonksiyonu normal olan hastalardan ayırmada güvenle kullanılır. Ayrıca sistolik fonksiyondaki değişikliklerin izlenmesinde de güvenlidir. Akut afterload yükselmesi olmayan hastalarda EF'nin % 40 ' ın altında olması sistolik fonksiyonun bozuk olduğunu gösterir ve klinik olarak New York Kalp Cemiyetinin sınıf 3 semptomlarına uyar. % 25 ten düşük EF ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir ve New York Kalp Cemiyetinin sınıf 4 semptomlarına uyar.

Mitral yetmezlikte EF, özel bir sistolik yüklenme durumu nedeniyle sistolik fonksiyonu olduğundan yüksek gösterebilir. Sol ventrikül sistolde iki çıkım yolu ile karşılaşır: aort kapağı ve yetersiz olan mitral kapak. Mitral kapak çıkım yoluna düşük direnç, aort kapağı ise normal direnç oluşturur. Düşük ortalama afterload nedeniyle sistolik fonksiyon bozukluğu ile karşı karşıya kalındığında EF normale yakın kalabilir. Mitral kapak replasmanı yapıp düşük dirençli çıkış yolu elemine edildikten sonra, ventrikül daha normal sistolik yüklenme ile karşılaşır. Bu hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğu artık maskelenemediğinden EF , postoperatif dönemde giderek azalır.

SEDASYON

Yoğun bakım ünitesinde sağlıkları kritik olarak tehdit altında olanlar,çeşitli fiziksel ve duysal streslerle karşı karşıya kalabilmektedirler. Yoğun bakım ünitesinde çeşitli nedenlerle gelişen ağrı, korku ve anksiyetenin organizmada nöroendokrinolojik stres yanıtı arttırarak mortaliteyi ciddi biçimde etkilediğı düşünölmektedir(4,5) Ağrı,

akut ajitasyon, konfüzyon ve psikoz tıbbi acil olarak kabul edilmektedir. Bir kişinin kendini bulabileceği en korkunç durumlardan biri de terapötik olarak paralize edilip bunun tamamen farkında olmasıdır. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde yatan bir hasta için tedavi protokolünde yer alması gereken en önemli basamaklardan biri sedasyon ve analjezi uygulaması olduğu kabul edilmektedir(6,7).

Tanımlar ve Etyoloji

Ajitasyon: İç sıkıntının yansıması sonucu görülen aşırı motor aktivite olarak tanımlanabilir(8). Hasta stresini ajitasyon olarak ifade eder. Entübe ve şuuru bulanık hastalarda stresin sebebini tespit etmek her zaman mümkün olmayabilir. Ağrı, anksiyete, deliryum, psikozlar, yoğun bakım ortamındaki rutinler ve tedaviler sık olarak ajitasyona neden olabilir. Yoğun bakım ünitesinde 130 tedavi gören hastanın incelendiği bir prospektif kohort çalışmasında hastaların % 71’ de en az bir defa ajitasyon geliştiği ve % 41 oranında da kendine zarar verebilecek kadar ciddi olduğu görülmüştür(9). Ajite hastalar tedavi edavatlarını çıkarmaya daha yatkındır. Sonuç olarak inotrop gibi önemli tedavileri devam edemeyebilir, kanama olabilir, tedavileri olumsuz etkilenebilir, kalış süreleri uzayabilir.

Anksiyete: Gerçek veya farazi tehlikelere karşı geliştirilen sürekli endişe ve otonomik uyarılmalar hali olarak tanımlanabilir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ızdırap ve ölüm korkusu, iletişim kuramama, yaşamının başkalarının elinde olması gibi endişelerden meydana gelir. İnsanda işitme duyusu en geç bozulan duyu olup yoğun bakım hastasının tesadüfen duyduğu medikal yorumlar ve monitör alarmı gibi alışılmamış sesler anksiyete için diğer ciddi nedenlerdir. Sağlık durumunun hızla bozulması, medikal hastalıklar (KKY ve bu gibi), ilaçlar (teofilin, yoksunluk sendromları ve bu gibi), anksiyeteye yol açabilir.

Anksiyete semptomları tablo 2’ de özetlenmiştir.

Tablo 2. Anksiyetede görülen somatik ve otonomik belirtiler.

Anoreksi	Boğulma hissi	İshal	Terleme
Göğüs ağrısı	Baş dönmesi	Ağızda kuruluk	Dispne
İrkilme	Bayılma hissi	Kolayca yorulma	Yerinde duramama
Ciltte kızarma	Bas ağrısı	Sıcak/soğuk	Cinsel disfonksiyon
Debelenme	Hiperventilasyon	Kas ağrısı	Kasta gerginlik
Bulantı, kusma	Solukluk	Çarpıntı, taşikardi	Uyuşma hissi
Huzursuzluk	Titreme	Mide ağrısı	
Terleme	Vertigo	Sık idrara çıkma	

Anksiyeteye neden olan durumlar aşağıda belirtilmektedir.

Kardiyovasküler

Anjina

Aritmi

Konjestif kalp yetmezliği

Hipovolemi

Miyokard infarktüsü

Senkop

Kapak hastalıkları

Endokrin ve metabolik

Hiperadrenalizm, Hipokalsemi, Hipertiroidi, Hipotiroidi

Hipoglisemi, Hiponatremi, Hiperkalemi

Diğer

Anemi , İlaçlar

Nörolojik

Ensefalopati

Konvülziyon

Huzursuz ayak sendromu

Deliryum

Solunumsal

Astım

KOAH

Pnömoni

Pulmoner ödem

Pulmoner emboli

Pnömotoraks

Ventilatör bağımlılığı

Tümörler

Karsinoid

İnsülinoma

Feokromasitoma

Deliryum: Organik mental bir durumdur. Zamanla azalıp artan, geri dönüşüm olasılığı olan hezeyanlarla karakterize, bilinç ve yüksek beyin fonksiyon bozukluğu halindedir. Yoğun bakım ünitesinde hastanın davranış ve mental durum değişikliği, psikotik davranışlar aksi ispatlanıncaya kadar deliryum olarak kabul edilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların %70-80 inde görülebilir(10,11). Deliryum hastanede uzun süre yatış, tedavi masraflarında artış, mortalite ve morbiditede artışa yol açabilir. Bu nedenle zaman geçirilmeden değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Yaşlılar, kardiyotomi geçirmiş olanlar, önceden demansı olanlar, alkol ve uyuşturucu alanlar ve ciddi yanığı olanlar özellikle deliryuma yatkındırlar. Deliryumlu hastalarda aralıklı dezoryantasyon, duyumsama, kısa süreli hafızada bozulma vardır. Deliryumun sık görülen sebepleri aşağıda kısaca özetlenmiştir.

İnfeksiyon

Sepsis, pnömoni, sistemik enfeksiyonlar, sifiliz

Travma

Kafa travması, elektrik çarpması, postoperatif durum, güneş çarpması, yanık

Organ yetmezlikleri

Hipotansiyon

Şok

Kalp yetmezliği

Hematolojik: trombositoz, hipereozinofili, polistemi, blast krizi

Karaciğer yetmezliği (akut, kronik)

Renal yetmezlik (akut, kronik)

Pulmoner hastalıklar, hiperkarbi, hipoksemi

Endokrin ve metabolik bozukluklar

Asidoz ve alkaloz

Elektrolit bozuklukları (Na, Ca, Mg, P) Dehidratasyon

Hiperglisemi, hipoglisemi, hiperosmolar ve hipoosmolar durumlar

Endokrin (azalmis ve artmis): Tiroid, paratiroid, hipofiz, adrenal

Nutrisyonel: Wernicke ensefalopatisi, B12 yetersizliği

Beyin

İnfeksiyonlar: Ensefalit, menenjit, beyin veya epidural abse

Epilepsi

Kafa travması

Hipertansif ensefalopati

Psikiyatrik durumlar

İnme, intrakraniyal kanama

Vaskülit

Beyin tümörü

Hidrosefali

İlaçlar

Çeşitli (analjezik, antibiyotik, antikolinergik, antikonvülzan, antiinflamatuvar, antineoplastik, antiparkinson, antitüberküloz, kardiyak, sempatomimetik, sedatif-hipnotik ve diğer)

Zehirlenme

Etilen glikol, metanol, insektisitler, solventler (toluen), karbon monoksit

Ağır metaller (kurşun, manganez, civa)

Uyuşturucular ve Yoksunluk Sendromları

Alkol intoksikasyonu ve yoksunluğu, sedatif hipnotikler, narkotikler, kokain, LSD vb.

Ağrı: Altta yatan hastalıklar (cerrahi, travma, medikal uygulamalar), endotrakeal tüp, yoğun bakımda rutin hasta bakımı (monitorizasyon aygıtları, sondalar, endotrakeal aspirasyon, toraks tüpleri, drenaj kataterleri, pozisyon verme, fizik tedavi) veya uzun süre immobilizasyon ağrı ve ajitasyona neden olabilir. Bunun sonucu yüz ifadesinde değişiklik, içine kapanma, her şeye itiraz etme, uyumsuzluk, terleme, taşikardi, hiperventilasyon, pulmoner disfonksiyon, immünosupresyon, katabolizma ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artış meydana gelebilir.

Ağrının Muayenesi ve Analjezinin Monitorizasyonu: Ağrı muayenesi için bilinen herhangi bir nörobiyolojik parametre ve ağrı hesaplanmasında yöntem yoktur. Ağrı değerlendirilmesinde en güvenilir indikatör hastanın ağrıyla kendi ifade etmesidir. Hasta sözel veya yazarak ağrısını belirtebilir. Hasta da taşikardi, hipertansiyon, taşipne, terleme, midriasis ve sıvı retansiyonu gibi bulgular ağrı için fizyolojik uyarıcı olabilir. Sayısal olarak ağrıyı ölçmek için ağrı skalalarından faydalanabiliriz. Bunlardan en sık kullanılanlar:

I- Verbal Raiting Scores (VRS) ; ağrı değerlendirilmesi için yaygın bir şekilde başta İngiltere olmak üzere farklı ülkelerde kullanılan ‘**verbal raiting scores (VRS)**’, öksürme ve hareketle ortaya çıkan dinamik ağrı kontrolünde kullanılan önemli bir

skorlamadır. Hastanın uyanık olması gerekir ve genellikle ‘weaning’ döneminde uygulanabilirler

0 = İstirahatte veya hareketle ağrı yok

1 = İstirahatte ağrı yok, hareketle az düzeyde ağrı

2 = İstirahatte aralıklı ağrı, hareketle artan düzeyde ağrı

3 = İstirahatte sürekli ağrı, hareketle ciddi düzeyde ağrı

II- Visual Analogue Scores (VAS) ; Sadece hastanın uyanık olması koşulunda geçerli olan skorlamalardır ve genellikle ‘weaning’ döneminde uygulanabilirler. Ağrı hassasiyeti ve rahatlamaında sıklıkla kullanılan bir skaladır.

Ağrı yok

Dayanılmaz ağrı

0

100

Ağrı tümüyle gecti

Ağrıda hiç azalma yok

0

100

Şekil 1. VAS ağrı skalası

Çizginin her iki ucu ‘ ağrı yokluğu ’ (0 mm) ve düşünülebilen ‘ en kötü ağrı ’ (10 mm) olarak tanımlanır. Hasta ağrısını bu çizgide işaretler

III- Wong-Baker Ağrı Skalası



Şekil 2. Wong-Baker Ağrı skalası

0 ile 10 düzeyi arasında ağrının derecelendirildiği Wong-Baker Ağrı skalası, ağrı düzeyi hakkında bilgi edinilebilecek diğer bir skaladır.

Major cerrahi geçiren yoğun bakım hastalarında MI riski artmıştır. Yoğun analjezi uygulaması ile bu risk azaltılabilir. 501 hastanın gözden geçirildiği bir metaanalizde non-epidural analjezi ile kıyaslandığında, en az 24 saat devam eden torasik epidural analjezi uygulamasının post-operatif MI riskinde belirgin azalma sağladığı belirlenmiştir. Bu sonuç; epidural ve sistemik analjezinin karşılaştırıldığı abdominal, aortik cerrahiye giden hastaları içeren bu geniş kontrollü rasgele çalışmada da onaylanmıştır(12).

Epidural analjezi uygulanmış grupta ağrı rahatlama artmış, MI oranı azalmış entübasyon süresi 13 saat kısalmış, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 3.5 saat kısalmıştır.

Post-operatif en önemli komplikasyonlardan olan yara yeri enfeksiyonunun analjezi kontrolü ile indirekt ilişkisi vardır. Zayıf analjezi, subkutan oksijen gereksinimini azaltır. Azalmış yara dokusu oksijenizasyonu ile yara yeri enfeksiyonlarıyla artış arasında ilişki vardır.

Soğuk Basınç Testi:

Soğuk Basınç Testi uygulandığı zaman refleks otonomik fenomen gelişir. Sağlıklı insanlarda SBT’i refleksinin afferent sinyalleri sensöryel sinir lifleri aracılığıyla santral sinir sisteminde hipotalamus ve ve medullar vazomotor merkeze entegre olmak üzere iletilir. SBT’ne cevap ise vagus ve sempatik sinirler aracılığıyla periferik kan damarlarına iletiildiği düşünülmektedir(63). SBT’ ne hemodinamik yanıt 60 saniye de maksimuma ulaşır.Bu mekanizma sağlıklı insanlarda genellikle kalp hızı, diyastolik ve sistolik kan basıncında artış olarak hemodinamiye yansır. Bunu da periferik vazokontrüksiyon ve kalp kontraktilesi artışı izler. Normal de yükseliş diyastolik kan basıncı için en az 10 mmHg, sistolik kan basıncı için ise 15-20 mmHg civarındadır. SBT’ni takiben KH ve kan basıncı değişiklikleri yaş ve cinsiyet ile değişiklik göstermez(64).

Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon Endikasyonları

1- Cerrahi işlemler sırasında:

- Yara debiridmanı
- Yara eksplorasyonu

- Trakeostomi açılması
- Toraks tüpü yerleştirilmesi
- 2- Analjezi uygulamasına yardımcı olmak amacıyla:
 - Analjeziklerle sinerjik etki
 - Radyolojik işlemler sırasında
 - Absenin perkütanöz drenajı
 - Diagnostik incelemeler
- 3- Akut müdahale sırasında:
 - Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulaması
 - Kardiyoversiyon uygulaması
- 4- Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında
- 5- Terapötik paralizi uygulaması sırasında
- 6- Yoğun bakım psikoza durumunda
- 7- Uykunun düzenlenmesi amacıyla
- 8- Terminal dönem hastanın bakımı sırasında
- 9- Amnezi
- 10- Çekilme sendromunun önlenmesinde
- 11- Nöbetlerin önlenmesinde
- 12- Beynin korunmasında

Amerika Birleşik Devletlerindeki 166 yoğun bakım ünitesinin katıldığı bir ankette 18 değişik ajanın sedasyon için kullanıldığı görülmüştür(12). Ama günümüzde ideal bir sedasyon ajanı hala bulunmamaktadır.

İdeal bir sedasyon ajanında aranılan özellikler:

1. Etkisi hızlı başlamalı
2. Yeterli sedasyon düzeyini sağlayabilmeli
3. Kesildikten sonra etkisi çabuk kalkmalı, döndürülebilmeli
4. Verilmesi kolay olmalı
5. Birikici etki göstermemeli
6. Kardiyovasküler depresan etkileri minimal olmalı
7. Solunumu baskılamamalı
8. Eliminasyonu renal, hepatik ve akciğer fonksiyonlarından bağımsız olmalı

9. Aktif metabolitleri olmamalı
10. Doza bağımlı etkileri monitörize edilebilmeli
11. Yan etkileri minimal olmalı
12. İlaç etkileşimleri minimal olmalı
13. Ucuz olmalı

Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon Değerlendirilmesi ve İzlenmesi

Sedasyon değerlendirilmesi için kullanılan skorlar merkezden merkeze ve ülkeden ülkeye büyük değişiklikler göstermektedir. 1999' daki bir araştırmada İngiliz yoğun bakım ünitelerinin sadece % 43'ünde resmi bir sedasyon politikasının kullanıldığı ve bakım verenlerin ideal sedasyon anlayışının geniş değişiklikler gösterdiği anlaşılmaktadır.

Özellikle devamlı IV infüzyon ile sedasyon uygulanıyorsa sedasyon derinliğini düzenli değerlendirmek önemlidir. Öyle görünmektedir ki, düzenli değerlendirme, fazla sedasyonu ve cevapsızlık halinin diğer nedenlerini ekarte etmek için yapılan gereksiz diagnostik girişimlerin sayısını azaltmaktadır. Düzenli değerlendirmenin, sedatif kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Sedasyon değerlendirilmesi ve ne sıklıkla kullanılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur. Birçok klinik değerlendirme yöntemleri mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde en çok ve en uzun zamandır kullanılan skalalardan biri Altılı Ramsay Sedasyon Skalasıdır. Ancak bu skala derin sedasyon seviyelerini tam olarak tanımlayamaz ve bazen tanımlanamamış ajitasyon durumları mevcut olabilir. Son zamanlarda, sedasyon ve ajitasyon değerlendirilmesinde on noktalı Richmond Ajitasyon-sedasyon skalası yaygın olarak kullanılmaktadır. İyi yönetilmeyen yoğun bakım ünitelerinde sedasyon skorlarının kullanımının az olduğu ve sedatif ilaçların kullanımının da fazla olduğu görülmektedir.

Günümüze kadar yoğun bakım klinisyenleri tarafından bir çok sedasyon skalası kullanılmıştır. Bu skalalar arasında:

- Riker Sedasyon –Ajitasyon-Skalası
- Ramsay Sedasyon Skalası
- Motor Aktivite Değerlendirme Skalası
- Addenbrookes Skoru
- Richmond Ajitasyon Skalası
- Comfort Skalası (Pediatrik Olgular İçin)

-Vancouver etkileşim ve rahatlık skalası sayılabilmektedir

Bu konuda hala değişik parametreleri içeren yeni sedasyon skala arayışları sürdürülmektedir.

RAMSAY SEDASYON SKALASI

Tablo 3. Ramsay Sedasyon Skalası

Durum	Sedasyon Düzeyi
Anksiyöz ve Ajite	1
Kooperasyon kurulabilir, sakin, oryante	2
Sözel uyarılara yanıt verebilir	3
Uykuda, hafif uyarılara yanıt verebilir	4
Uykuda, hafif uyarılara yanıtı yok	5
Uyarılara yanıtız	6
Hedef, skoru 2-3 arasında tutmaktır.	

YOĞUN BAKIMDA SEDASYON TEKNİKLERİ

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

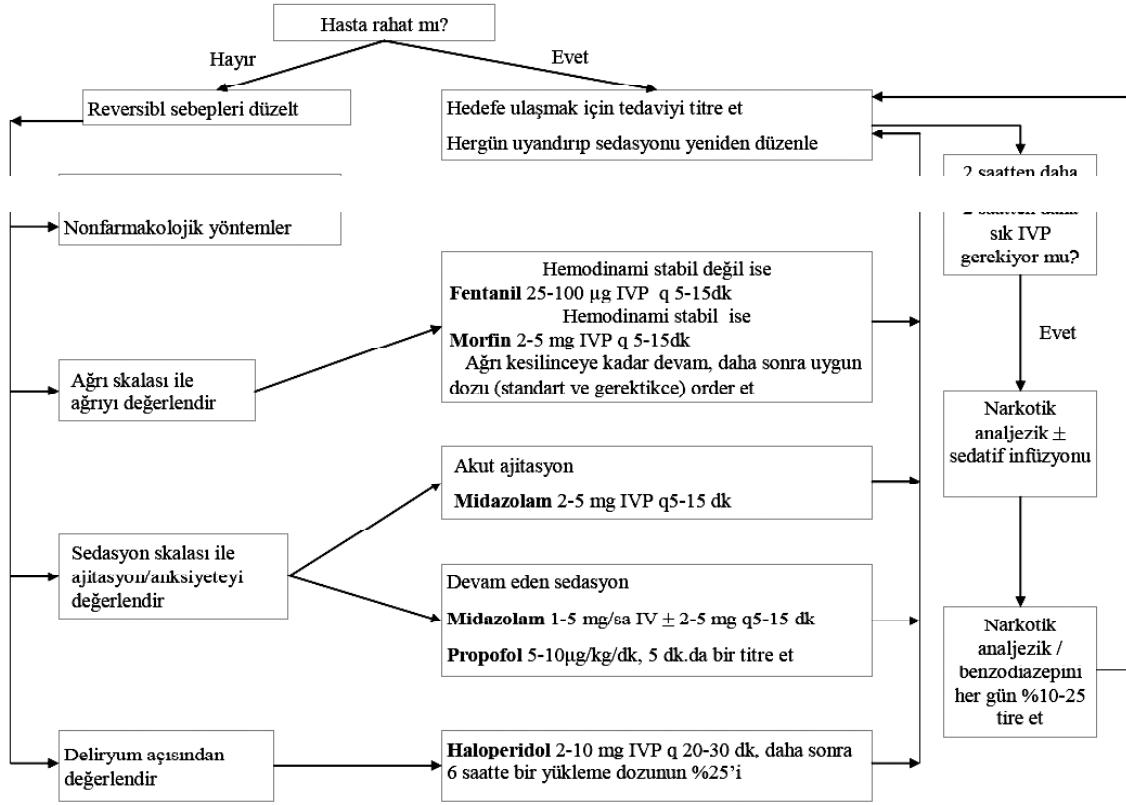
A. Farmakolojik olmayan yöntemler:

Yoğun bakımlarda izlenen kritik hastalarda öncelikle farmakolojik olmayan yöntemler denenmelidir. Burada hastanın bulunduğu mekanın düzeni, renk seçimi, ışıklandırılması, sakinliği gibi çevresel faktörler son derece önemlidir. Hastaların sık sık oryante edilmeleri gereklidir. Uyku/uyanıklık döngüsünün sağlanması, çevre ısısının stabil olması, yatak başı alanlarında cihazların sebep olduğu gürültünün kontrolü (kulak tıkaçları) gereklidir. Ailenin çağırılması, gevşeme egzersizleri, müzik tedavisi, sırt masajı, hastanın yataktan sandalyeye alınması gibi yöntemler hastanın anksiyete ve ajitasyonunun kontrolünde önemlidir.

B. Farmakolojik Uygulamalar

Kritik hastalarda sedasyon için kullanılacak ilaç seçeneği çok fazladır. Burada ajan seçimi genellikle yoğun bakım hekiminin tecrübesi ve altta yatan hastalık sürecine bağlıdır. Yoğun bakım hastalarında ilaçların metabolizma ve eliminasyon hızları da

sıklıkla değişmiştir. Bu açıdan kritik hastanın sedasyonunda spesifik ajanların seçiminde ve doze edilmesinde son derece dikkatli olunmalıdır. Yoğun bakım hastasını isetenen sedatif etki açısından monitörize etmekte güçtür. Ayrıca uyarıların derecesi, ağrı ve diğer ilaçların uygulamaları da sedatif gereksinimini ve yanıtını değiştirmektedir.



Şekil 3. Sedasyon, analjezi ve deliryuma genel yaklaşım. Society of Critical Care Medicine kılavuzundan modifiye edilmiştir (14).

KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Tablo 4. Yoğun bakım sedasyonunda kullanılan farmakolojik ajanlar.

İlaç Grubu	Spesifik Ajanlar
Antihistaminikler	Difenhidramin
Benzodiazepinler	Midazolam, Diazepam, Lorezepam, Klonazepam
Barbitüratlar	Fenobarbital, Pentobarbital
Anestezikler	Tiopental, Propofol, Ketamin, Etomidat, İzofloran, Enfloran, Halotan, Azot protoksit
Nöroleptikler	Haloperidol, Droperidol
Antipsikotikler	Klorpromazin, Torazin
Diğer	Paraldehit, Skopalamın, Hipnoz

ANTİHİSTAMİNİKLER (HİSTAMİN- 1- RESEPTÖR AGONİSTLERİ)

Bu ajanlar santral sinir sisteminde histamin nöron aktivitesini azalttıklarından dolayı sıklıkla sedasyon etkileri vardır. Özellikle difenhidramin sedasyon özelliği ve minimal hemodinamik etkisi ile güvenle kullanılabilir. Normal uyku döngüsünü koruduğu için uyku amacı ile de kullanılır. Analjezik etkisi yoktur. Bu nedenle ajitasyona neden olabilir.

BENZODİAZEPİNLER

Güvenlik sınırları geniştir ve oral alımda akut doz fazlalığı nadiren klinik sonuçlar doğurur. Anestezi uygulamasında premedikasyon amacı ile verildiğinde intramüsküler enjeksiyonları zayıf olarak absorbe olur ve bu nedenle uygulanımı tercih edilebilir. Hızlı intravenöz uygulamasında apne periyotları görülebilir, narkotiklerle verildiğinde daha da sıktır. Entübe olmayan hastalarda minimal depresyona neden olabilirler. Benzodiazepinler konvülziyon eşiğini arttırmırlar ve konvülziyon kontrolünde kullanılabilirler(14,15). Ayrıca kas gevşekliği sağlayıp paralizi için gerekli nöromüsküler bloker miktarını azaltabilirler. Mental statü üzerine etkileri anksiyeteyi azaltmaktan sedasyon ve komaya kadar uzanır. Benzodiazepin antagonisti flumazenil bu etkilerin çoğunu geriye döndürebilir. En önemli özelliklerinden biri amnezi oluşturmalarıdır. Düşünme performansını etkilemeden uzun dönem hafızanın inhibisyonuna sebep olurlar. Bu inhibisyon özellikle yoğun bakım hastalarında hoş olmayan olayların hatırlanmaması açısından son derece önemlidir.

Midazolam yoğun bakım sedasyonunda Avrupa'da sıklıkla kullanılan su da çözünürlüğü en fazla kısa etkili benzodiazepindir. Yarı ömrü 20-30 dakika olmasından dolayı yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon olarak kullanıma olanak sağlar(16,17). Karaciğer ve renal fonksiyonu normal olan hastalarda ilaç akümüasyonu yoktur ve genellikle infüzyonun kesilmesini takiben yaklaşık 12 saat içerisinde derlenme sağlanır. Sepsis veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda midazolam daha yavaş metabolize olur. Benzodiazepinler hemodializ ile efektif olarak elemine edilemezler. Midazolamın volüm dağılımı, proteine bağlanma değişikliklerine bağlı olarak kritik hastalıkta veya böbrek yetmezliğinde de artabilir(18-19). Erişkin hastalarda midazolamın sürekli infüzyon olarak rutin sedatif dozu 2-3 mg/h (0,03-0,04 mg/kg/h)'tir. Narkotiklerle kullanılmıyorsa bu doz 10-40 mg/h'e kadar yükseltilebilir.

Midazolam; propofol ve izofloran kadar iyi sedasyon oluşturur. Ancak 48 saatten

uzun süren süren infüzyonlarda bilinç düzeyindeki iyileşme bu iki ajana göre daha yavaştır. Midazolamın yeni doğan ve çocuklar üzerindeki etkileri tatminkardır ve infüzyon uygulamasından beklenmeyen yan etkiler görülmeden mükemmel sonuçlar alınmıştır.

Diazepam ve lorazepam'ın intravenöz kullanımı tercih edilmektedir. Lorazepam'ın aktif metaboliti olmadığından bolus veya devamlı infüzyon olarak rahatlıkla kullanılabilir. 20 saatlik yarı ömrünün olmasından dolayı bolus uygulamasını avantajlı kılsada, 0,01-0.1 mg/kg/h devamlı infüzyonu da yoğun bakım hastalarının sedasyonunda kullanılabilir. Diazepamın uzun yarı ömrü ve aktif metabolitlerinin olması farmakolojisini komplike hale getirir. Sklerotik etkileri uygulamanın büyük bir venden yapılmasını zorunlu kılar. Oral medikasyon endike olduğunda klonezepam, oksezeepam ve lorezepam da mantıklı tercihlerdir.

Benzodiazepinler alkol-çekilme sendromunun tedavisinde seçenek olacak ilaçlardır(20). En ciddi çekilme sendromu olan deliryum tremens sıklıkla klordiazepoksit uygulaması ile önlenebilir.

BARBİTÜRATLAR

Sıklıkla konvülziyon profilaksisinde ve genel anestezi indüksiyonunda tercih edilen bu sınıf ilaçların yoğun bakım kullanımları sınırlıdır. Tiyopental yoğun bakım hastalarında artmış intrakraniyal basıncı akut olarak azaltmak için kullanılır. EEG'yi yavaşlatarak elektriksel sessizlik oluştururlar ve konvülziyonu sonlandırmada oldukça etkindirler. Serebral kan akımını ve oksijen tüketimini azaltır, böylece serebral metabolizmadaki oksijen sunum/tüketim dengesi korunmuş olur, ancak kafa travmalarında mortaliteyi değiştirmediği de bildirilmektedir(21,22). Etkiler dakikalar içinde sonlandığından yoğun bakım hastalarında sedatif olarak yararları sınırlıdır.

ANESTEZİK İLAÇLAR

Kritik hastalarda sedasyon sağlamak amacı ile çeşitli anestezi ajanları kullanılabilir. Bu ajanların bazıları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 5. Sedasyonda kullanılan anestezi ajanları.

Anestezi ajanı	Anestetik türü	Uygulanma yolu
Azot protoksit	Gaz	İnhalasyon
Halotan	Volatil sıvı	İnhalasyon
Enfluran	Volatil sıvı	İnhalasyon
İzofluran	Volatil sıvı	İnhalasyon
Narkotikler	İntravenöz	İv/im/subkutan
Tiyopental	İntravenöz	İv/rektal
Propofol	İntravenöz	İv
Ketamin	İntravenöz	İv/im
Etomidat	İntravenöz	İv

ETOMİDAT

Kardiyak açıdan risk taşıyan yoğun bakım hastalarında yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak etomidat'ın adrenal steroid üretimini önemli derecede inhibe ettiği ve kritik hastalarda uzun dönem kullanımlarında mortalite oranını arttırdığı belirlenmiştir. 24 saatten uzun kullanımlar tavsiye edilmemektedir. İntrakraniyal basıncı yükseltmediğinden, intrakraniyal patalojisi mevcut kardiyak açıdan instabil hastaların indüksiyonunda tercih edilir.

PROPOFOL

Sürekli infüzyon şeklinde uygulanarak sedasyon ve anestezide istenilen derinliğe kolayca ulaşılabilir. İnfüzyon için yağ emülsiyon formundadır. Emülsiyon yerinde ağrı sıklığı, flebit nadirdir. Propofol infüzyonunu takiben hastaların erken derlenmeleri önemli bir avantajdır. Antiemetik etkileri vardır. Propofol vazodilatasyon ve hafif kardiyak depresyon etkisi ile sistemik kan basıncında düşmeye neden olur. Kalp hızını da hafif düşürür. Hemodinamik değişiklikler, infüzyonun yavaş artırılması ve yeterli hidrasyon ile minimize edilebilir. Uzamış infüzyondan sonra bile derlenme zamanında önemli değişiklik izlenmemiştir. Propofol stabil bir sedasyon seviyesi oluşturur ve gerektiğinde yoğun bakım işlemlerindeki anestezi için de kullanılabilir.

Midazolam ile karşılaştırıldığında yoğun bakım hastasında daha hızlı uyanıklık ve ekstübasyon koşulu yaratabilmektedir. Hepatik ve renal fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur. Adrenal hormonlar üzerine etkisi saptanmamıştır. Olası alerjik reaksiyonlar formülasyonundaki lipidlerin varlığına bağlıdır. Yeşil idrar kromofor metabolitlerinin etkisi ile nadiren görülür. Trombositopeni gözlenmemiştir. Serebral kan akımını ve

metabolizma hızını azaltır. İntrakraniyal kompliyansı değişmiş hastalarda ve kafa travmalarında güvenle kullanılabilir.(23,24). Narkotiklerle kombine edildiğinde propofol dozu azaltılır ancak derlenme zamanı uzayabilir.

KETAMİN

Sınırlı toksik etkisi ve hipovolemik hastalarda kan basıncı desteği nedeniyle önemli bir anesteziiktir . Yanık debridmanı gibi tekrarlayan ağrılı işlem gerektiren hastalarda da sedasyon ve analjezi sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılır. Bronkodilatatör etkisi ile status astmatics tedavisinde de kullanılmıştır. Bu ajanın kullanımı uyanma sırasında ‘kötü rüya’ ve ajitasyonun yüksek görülme oranı nedeniyle sınırlanmıştır.

NÖROLEPTİKLER

Haloperidol kritik hastalarda ajitasyonu azaltmak için kullanılmıştır. Sinir terminallerinde santral katokolamin geri alımını inhibe eder ve dopaminerjik reseptör antagonistidir. Sedasyon seyrek görülür. Dezoryante, ajite hastalarda sakinleşmeyi kolaylaştırdığından özellikle yoğun bakım psikoza sendromunda ve sedatiflerin çekilmesi sırasında yararlı olduğu görülmüştür. Konvülziyonları provoke etmez, ekstrapiramidal yan etkiler görülür. 20-30 mg/h’ten devamlı infüzyon uygulanabilir. Malin nöroleptik sendroma neden olabilir. Droperidol da yoğun bakım hastasının ajitasyonunda etkilidir. Bu ilacın kronik kullanımında kolestatik sarılık görülebilir. Yoğun bakım kullanımındaki rolü henüz değerlendirilememiştir.

ANTİPSİKOTİKLER

Tirozin ve Klorpromazin psikiyatrik hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Psikiyatrik sorunu olmayan hastalarda düşük dozlar sedasyona neden olur. Yoğun bakımlarda nadiren kullanılır.

DİĞER AJANLAR

Kloralhidrat’ın analjezik özelliği yoktur. Emniyet sınırı dardır. Mukoz membranlara irritandır, bulantı kusmaya neden olabilirler. Skopolamin anstabil hastalarda olayları hatırlama ihtimalini azaltmak için kullanılabilir.

Ağrı üzerine etkisi yoktur, vagal reflekse bağlı taşikardiye yol açar.

SANTRAL ALFA-AGONİSTLER

Sedatif ve anksiyolitik etkilidirler. Anestezik ve analjezik gereksinimlerini azaltırlar. Opioidlere bağlı kas rijiditesini hafifletirler. Bunları solunum depresyonu olmadan yaparlar. Bradikardi, hipotansiyon, ağız kuruluğu ve A-V blok, görülebilecek yan etkileridir. Yoğun bakımda koopere sedasyon, anksiyoliz, analjeziklerin etkilerini artırmak ve ilaç yoksunluk sendromlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar.

DEKSMEDETOMİDİN

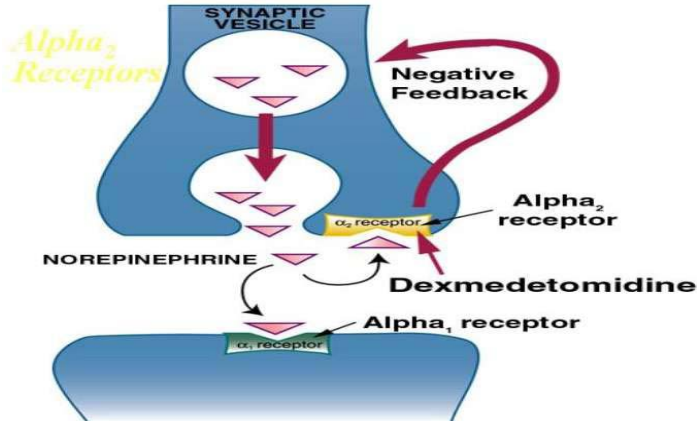


Deksmedetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklinde düzenlenmiştir (25). Moleküler ağırlığı 236,7'dir; ampirik formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir. Dilüsyonu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur.

Deksmedetomidin'deki aktif madde deksmedetomidin olup, medetomidin'in farmakolojik olarak aktif d-izomeridir(26). Medetomidin, alfa2-adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır(27,28). Alfa2-adrenoseptörler stimüle edildiğinde noradrenalin salınımını engeller(29). Sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp atım hızını azaltır, sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar(30).

Deksmedetomidin hidroklorid beyaz veya beyazımsı bir tozdu, suda tamamen çözünür ve 7.1'lik bir iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir. pH'ı 4.5-7.0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Deksmetomidin'in her 1 ml'si, 118 µg'lık deksmedetomidin HCl (100 µg baz deksmedetomidin'e eşdeğer) ve 9 mg sodyum klorid içermektedir. Bu solüsyonda koruyucu bulunmaz ve solüsyon aditif veya kimyasal stabilizatörler içermez.

FARMAKODİNAMI



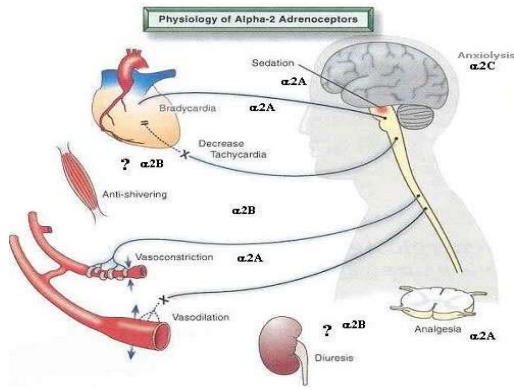
Alfa-2 adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler(somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır.

Postsinaptik alfa-2 adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde, sıçanlarda alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C olarak bilinen 3 alt grup bulunmuştur(31,32).

Bu 3 alt grup reseptör, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir(32, 33). Hücresel düzeyde her 3 alt grup da, bu G_i/G_o sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik AMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı Ca kanallarını inhibe ve K kanallarını hiperpolarize ederler (34,35). Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmektedir. Deksmetomidin, fare beyininde doza bağımlı olarak siklik GMP üretimini azaltır(36). Son zamanlardaki araştırmaların büyük

bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerinin büyük çoğunluğunun alfa-2A alt grubuna ait olduğunu göstermektedir(37).

İnsitu hybridizasyon yöntemi kullanılarak memeli santral sinir sistemindeki tüm alfa-2 adreno reseptör alt grubunun belirteçleri tesbit edilmiştir. Alfa2B reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, alfa-2A ve alfa-2C alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır(33,39). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde alfa-2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler. Alfa-2A alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur



Alfa-2A adreno reseptör alt grubunun deksmedetomidin'i ana farmakolojik ve teröpatik etkilerinin çoğunu oluşturmasındaki kritik rolü alfa-2A mutant farelerinden elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. Örneğin; fonksiyonel alfa-2A reseptör alt grubundan yoksun farelerde; deksmedetomidin'in sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken; alfa- 2B ve alfa-2C reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur. Buna ilave olarak alfa-2A reseptörlerinin, kemirgenlerde locus ceruleusta deksmedetomidin'in hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir. İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidin'in kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir(32).

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik alfa-2 adreno reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder(49). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin alfa2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidin'in spinal korddaki alfa2 adreno reseptörlere

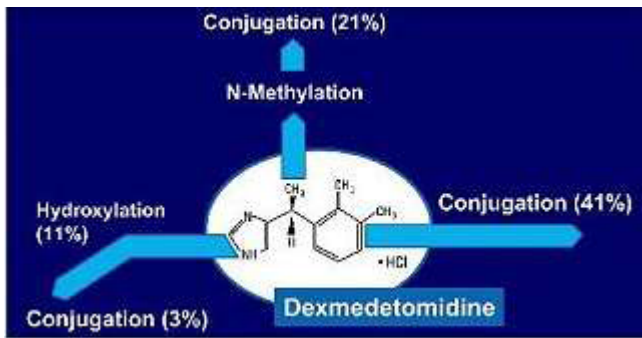
bağlanması analjezi sağlar(40,41).

Deksmedetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. Örneğin deksmedetomidin'in 0,6ng/ml' lik hedef plazma konsantrasyonu izofluran için MAC'ı %47 azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükmetedir(42).

Son bilgiler deksmedetomidin'in geçici global iskemiye maruz kalan gerbillerde iskemik hasarı önlediğini düşündürmektedir(43). Kan damarındaki periferik alfa-2B reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif alfa-2A, alfa-2B agonistlerinin hızlı iv injeksiyonu takiben bradikardiyle ilişkili olarak, SVR artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçici ve santraldir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur.

İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen alfa-2 adreno reseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu Na ve su atılımını stimule eder(44). Sıvı dengesi ve hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli alfa-2 reseptör agonistlerin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınım stimülasyonu veya adrenal steroidogenez blokajı sayılabilir(45).

FARMAKOKİNETİK VE METABOLİZMA BİLGİLERİ



Yapılan hayvan çalışmalarında (fare, tavşan ve köpek) subkutan veya intramusküler uygulamadan sonra deksmedetomidin hızla absorbe olarak en yüksek plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Doz artışı ile plazma konsantrasyon zaman eğrisi (AUC) değerinde plazma konsantrasyonundan (Cmax) daha fazla artışlar gözlenmiştir. Köpeklerde iv ve im tek doz sonrasındaki AUC karşılaştırması ile 50mcg/kg im doz için % 60'lık ortalama biyoyararlanım olduğu tahmin edilmiştir(46). Dağılım yarı ömrü kısa (ort.6 dak) ve kararlılık durumundaki dağılım volümü yaklaşık

118 lt olarak bulunmuştur. Köpeklerde iv ve im uygulamadan sonra ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 0,68-1,31 saat arasında değişmektedir ve daha yüksek im dozlarında artmaya eğilim gösterir.

KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ

Deksmedetomidin'in kardiovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmedetomidin'in sempatotolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır.

Deksmedetomidin uygulaması ile kan basıncı ve/veya kalp hızında azalmalar meydana gelebilir. Deksmedetomidin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu azaltır ve bu nedenle bu etkilerin, desensitize otonom sinir sistemi kontrolü olan hastalarda (örneğin; yaşlılık, diyabet, kronik hipertansiyon, ciddi kardiyak hastalık) veya hipotansif ve/veya hipovolemik olan hastalarda daha belirgin olması beklenmektedir.

Hipotansiyon ve bradikardinin önlenmesinde, deksmedetomidin uygulamasından önce hastanın hemodinamik stabilitesinin ve normovolemisinin dikkate alınması gerekmektedir. Hipovolemik olan hastalar deksmedetomidin tedavisi altında hipotansif hale gelebilirler. Bu nedenle uygulamadan önce ve uygulama sırasında sıvı ilavesinin yapılması gerekir. Ek olarak, deksmedetomidin diğer vazodilatörler veya negatif kronotropik ajanlarla birlikte uygulandığı durumlarda, aditif bir farmakodinamik etki oluşabilir, dolayısıyla dikkatli şekilde ve uygun titrasyonla uygulanmalıdır.

Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır(47), kalp hızı ve kan basıncını da doza bağımlı olarak azaltır(48). Bir çalışmada Deksmedetomidin 1 mcg/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dak. uygulanmış, kalp hızında % 17 ve kan basıncına % 23'lük anlamlı maksimal bir azalma meydana gelmiştir (p<0,05) (24). Diğer bir çalışmada infüzyon uygulaması sırasında 0,2 ile 0,7 mcg/kg/sa (50) deksmedetomidin infüzyonu alan hastalarda kan basıncı ve kalp hızında; plasebo alanlardan daha fazla düşüş gözlenmiştir. İnfüzyon kesildikten sonra başlangıç düzeylerine dönüş, belli bir geri çekilme belirtisi olmadan 6 saat içinde olmuştur. Deksmedetomidin'in 37 sağlıklı erkekte hızlı enjeksiyonu (2 mcg/kg/sa.) sonucu; muhtemelen vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik α_2 adrenoseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturmuştur. Kan basıncındaki bu artış, kalp hızındaki % 25'lik düşüşle ilişkili bulunmuştur(47).

RESPIRATUAR ETKİLER

Deksmedetomidin'in solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO₂'yi az miktarda arttırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır(51).

Bir faz I çalışmasında (hedef plazma konsantrasyonu 0,3 mcg/lt - 1,25 mcg/lt) 24 saat iv deksmedetomidin infüzyonu alan gönüllülerde respiratuar depresyon meydana gelmemiş, oksijen saturasyonu tüm bireylerde %90 üzerinde bulunmuştur(52).

Belleville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, opioid Mü reseptörlerinin aksine, santral ventilasyon kontrolüne katılan nöral yolların üzerinde alfa-2 reseptörlerin direkt etkisinin çok olduğunu göstermiştir. Non-REM uyku eğrilerinde bir azalmaya sebep olmuştur. Bu çalışmada deksmedetomidin ile PaCO₂ de ılımlı bir artış gözlenmiş, deksmedetomidin infüzyonunu izleyen ilk 1 saatte dahi solunum sayısındaki küçük değişikliklerle beraber, dakika ventilasyonunda düşüş olmuştur. Arter kan gazı ölçümleri klinik olarak normal limitler içinde kalmıştır(52,53).

Çift kör, plasebo kontrollü insanda yapılan bir çalışmada da ventilasyon frekansında minimal bir değişiklikle dakika ventilasyonunda bir azalma ve PCO₂ de bir artış olmuştur. Deksmedetomidin başlangıcından 10 dak. sonra PCO₂ 'deki maksimal artış 41,9 mmHg' dan 46,1 mmHg'ya başlangıçtan 10 dak. sonra çıkmış (p<0,05) ve daha sonra yavaşça geri dönmüştür. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60. dak.'dan sonra meydana gelmiştir (8,71t/dak. -+ 6,31t/dak, p<0,05) (52).

SEDASYON VE ANKSİYOLİZİS

Deksmedetomidin; sedatif ve anksiyolitik etkisini SSS (Santral Sinir Sistemini)'de major adrenerjik innervasyon sahası olan lokus cerelus(LC)'da α₂-adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile gösterir. LC uyanma, uyku, anksiyete gibi önemli beyin fonksiyonları ve opioidler gibi SSS depresan ilaçlarla oluşan çekilme sendromları için anahtar modülatördür. α₂-adrenoreseptör agonistleri ile oluşan sedasyon, propofol ve benzodiazepinler gibi sedatif ajanlardan farklı olarak λ-aminobütirik asit (GABA) sisteminin aktivasyonuna dayanmaz.

Korteksi etkilemesinden dolayı kooperasyonlu bir sedasyon oluşturur.Hastalar kolaylıkla uyku halinden uyanıklılık haline geçebilir, uyarı verilmesse tekrar uyku haline dönebilirler(65,66). Çoğu sedatif ajanlarda görülen disinhibisyon deksmedetomidin için bildirilmemiştir. Kognitif bozukluk daha az belirgindir. Hatta bazı

Çalışmalarda alfa-2 agonistlerin prokognitif olabileceği ve beyin fonksiyonlarını artırdığı sonucu bulunmuştur(67,68).

ANALJEZİ

Alfa2 agonistlerin belirgin analjezik etkileri olduğu bilinmektedir. Deksmetomidinin opioid ihtiyacını %30-50 azalttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir(69-70). Ancak alfa-2 agonistlerin analjezik etkileri opioidler kadar güçlü değildir(71).

Bu gruptaki ilaçların analjezik etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Beyin, spinal kord ve periferik mekanizmaların hepsi etkili gibi görünmektedir. Spinal kord üzerindeki alfa-2 reseptör subtiplerinin aktivasyonu, nosiseptif sinyallerin beyne geçişini azaltarak opioidlerin analjezik etkilerini artırır(72).

MATERYAL VE METOD

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komite izni ve hastalar bilgilendirilip onayları alındıktan sonra, 25-70 yaş arası, 25 Erkek / 11 Kadın ventrikül fonksiyonları düşük ($EF \leq \%40$) olan, ASA-III / IV sınıflamasında bulunan, koroner arter veya kapak cerrahisi uygulanmış, KVC yoğun bakımda ekstübe olmuş 36 hasta çalışmaya dahil edildi.

Yaşları $18 >$ ve $75 <$ olan hastalar, VKİ'leri <18 ve >35 olanlar, hipotansif hastalar (OAB < 50 mmHg.) ,alfa-2 agonist veya antagonist ilaç kullanım öyküsü olanlar, ciddi ilaç alerjisi veya ilaç reaksiyonu hikayesi olanlar, hamile ve emziren kadınlar, psikiyatrik hastalık tedavisi görenler, alkol ve narkotik bağımlısı olduğu bilinen hastalar, malignensi şüphesi olan hastalar ve akciğer hastalığı nedeniyle tedavi ihtiyacı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalara ameliyat sabahı ameliyathane hazırlık odasında, standart derivasyonlarda EKG monitörizasyonu uygulandı. SpO₂ ölçümü için parmak ucu pulse oksimetresi kullanıldı. Sağ ön kol veninden 16 G no' lu venöz kanül ile damar yolu açıldı. Hastaların dominant olmayan tarafından radyal arterlerine 18 G no' lu kanül yerleştirilerek sistemik arteriyel basınç monitörize edildi. Daha sonra anestezi indüksiyonunda iv. yolla 0.3 mg/kg etomidat, 5mcg/kg fentanil ve 0,1mg/kg pankuronyum uygulanarak entübasyon yapıldı. Entübasyondan sonra hastalarda, taze gaz girişi 5-6 lt/dak. ve tidal volüm 8-10 ml/kg FiO₂ 0,7-0,8 olacak şekilde O₂ / hava karışımıyla kontrollü mekanik ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesinde sevofluran, pankuronyum ve analjezik dozlarında fentanil bolus uygulanarak devam edildi. Hastalar trendelenburg pozisyona getirilip, sağ jüğüler ven bölgesi sterilite kurallarına uyularak örtüldü. Seldinger tekniği ile sağ internal jüğüler vene santral katater (intraducer set kılıflı 8.5F, Abbott) yerleştirildi. Daha sonra bu santral venöz kanül içerisinden pulmoner artere termodilüsyon kateteri (Edwards Lifesciences Swan-Ganz CCO/VIP 7.5F) yerleştirildi.

Postoperatif yoğun bakıma alınan hastalar monitörize (Petaş KM® 800 monitör kullanıldı) edilerek yataklarına alındı. Hastalar ekstübe olduktan 12 saat sonra Baxter Edwards Critical-Care / Vigilance tipi kardiyak indeks cihazına bağlandı. Tek kör randomize olarak iki eşit gruptan biri olan Deksmetomidin Grubuna; 50 cc' lik enjektöre, 4mcg/cc olacak şekilde, 2 cc deksmedetomidin 48 cc salin ile dilüe edilerek; diğer grup olan Plasebo Grubuna da 50cc salin çekilerek perfüzörle (aitecs PLUS SEP-

21S syringe pump) sağ ön koldaki damar yoluna konnekte edildi. Çalışma boyunca bu yoldan sadece deksmedetomidin veya salin verildi. Deksmetomidin grubuna 0.5 mcg/kg dozunda 10 dk içinde verilen yükleme dozunu takiben, 0.2 mcg/kg/h dozu ile 4 saat infüzyona devam edildi. Kontrol grubuna da 0.05 cc/kg 10 dk yükleme dozunu takiben 0.05 cc/kg/h dozunda 4 saat infüzyona devam edildi. Sedasyon için Ramsay Sedasyon Skalası kullanıldı. Buz aküsü aksiller bölgeye 1 dk süreyle temas ettirilerek ağrı uygulandı ve sonuçlar Wong-Baker Ağrı Skalası ile; 0 ağrı yok - 10 dayanılmaz ağrı arasında değerlendirildi.

Hemodinamik, sedasyon ve ağrı parametreleri (Wong-Baker Ağrı Skalası, Ramsay Sedasyon Skalası, OAB, KH, Kİ, SVB, OPAB, PKOB, SS, SaO₂, PCO₂) şeklinde idi.

Ölçümler:

T0: Başlangıç

T1: 1/2 saat

T2: 1 saat

T3: 1.5 saat

T4: 2 saat

T5: 2.5 saat

T6: 3 saat

T7: 3.5 saat

T8: 4 saat

Dönemlerinde yapıp daha önceden hazırlanmış formlara kaydedilerek 4 saat sonra çalışma sonlandırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11,5 paket programında yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma biçiminde ifade edildi. Kardiyorespiratuvar fonksiyonların gruplar arası ve grup içi kıyaslamalarında ANOVA testi, student t testi kullanıldı. Nonparametrik değerlerin kıyaslanmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen değerler $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

V-BULGULAR

I) Demografik veriler:

Demografik veriler açısından iki grup arasında fark bulunmadı.(Tablo 6)

Tablo 6. Demografik Veriler

Yaş (Yıl)	61,4±7,1	59,6±9,3
Cins(K/E)	6/12	5/13
Boy (cm)	167,6±8,6	164,8±7,2
Ağırlık (kg)	78,8±12,1	74,8±13,8
Ek Hastalık		
Diyabet	11/18	10/18
Hipertansiyon	10/18	11/18
Miyokard infarktüsü	16/18	12/18

II) Kardiyorespiratuar fonksiyon verileri:

Hemodinamik değerlerin zamana göre değişimi Tablo 7’de gösterilmiştir. T2 ve T3 zaman aralığında dekmedetomidin grubunda kardiyak indeks başlangıç değerine göre ve placebo grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur(p<0.05).

Tablo 7. Hemodinamik Değerlerin Zamana Göre Değişimi

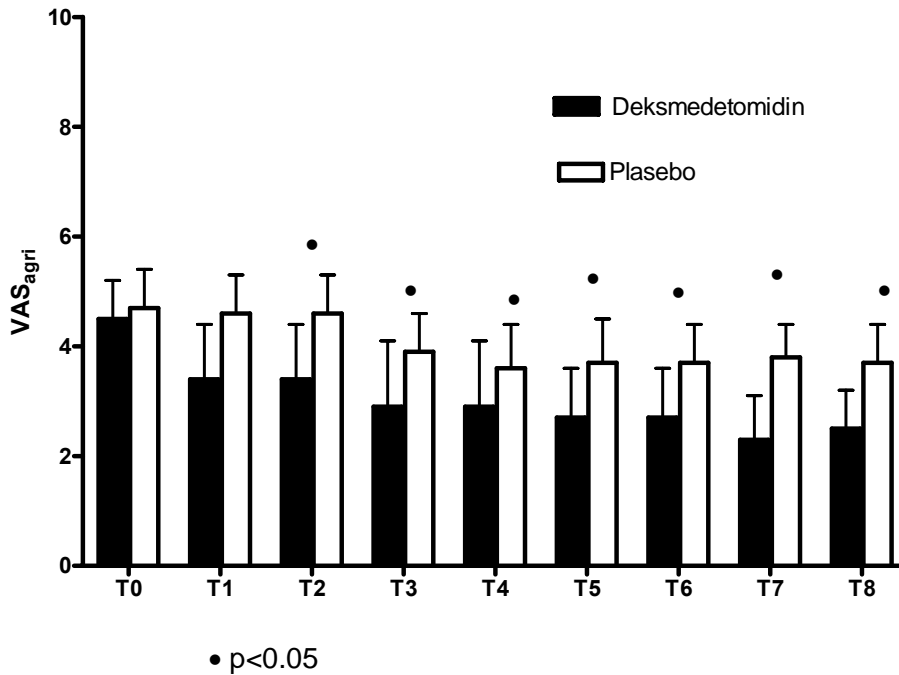
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
OAB(mmHg)								
Dekmedetomidin	89,2±10,4	77,2±10,3	75,4±10,9	73,3±9,6	80,1±7,7	83,1±9,4	88,3±6,7	87,9±10,1
Plasebo	90,5±10,9	88,2±9,1	82,9±9,2	77,8±11,8	77,9±10,7	75,8±12,2	73,9±11,2	72,9±11,0
KH(atm/dk)								
Dekmedetomidin	98,3±19,1	96,9±29,9	95,1±28,3	91,4±26,2	90,8±25,7	89,5±26,4	88,9±22,4	90,4±25,7
Plasebo	96,1±13,9	97,9±14	96,3±13,4	95,2±13,7	91,5±12,5	90,3±12,9	90,6±12,9	90,8±27,3
Kİ(L/dk/m²)								
Dekmedetomidin	1,6±0,5	1,5±0,3	1,4±0,4*	1,4±0,4*	1,5±0,4	1,5±0,3	1,4±0,4	1,5±0,6
Plasebo	1,7±0,9	1,7±0,7	1,6±0,5**	1,7±0,6**	1,7±0,6	1,7±0,4	1,6±0,5	1,6±0,7
SVB(mmHg)								
Dekmedetomidin	14,4±4,9	13,8±4,5	13,9±4,6	13,4±4,8	13,1±4,8	13,2±4,9	13,4±5,1	14,1±5,2
Plasebo	13,2±3,7	13,1±3,9	14,7±3,1	14,2±0,5	14,4±0,4	14,6±0,5	13,9±0,5	14,1±0,6
OPAB(mmHg)								
Dekmedetomidin	24,3±7,7	24,4±7,5	23,8±7,1	23,0±7,4	23,1±7,1	22,9±6,9	23,7±7,2	24,2±6,8
Plasebo	23,3±7,9	23,5±7,7	24,1±9,1	24,6±7,3	23,6±7,6	23,9±5,6	24,1±5,9	24,7±7,8
PKOB(mmHg)								
Dekmedetomidin	18,1±6,5	18,1±6,9	17,8±5,8	17,9±7,1	17,9±5,9	18±2±5,9	18,1±7,1	17,6±5,8
Plasebo	17,7±7,3	17,2±7,7	17,2±7,5	17,0±6,9	16,5±6,5	16,9±6,2	16,6±6,1	16,5±6,5

Kan gazından tespit edilen SaO₂ ve PCO₂ değerleri her iki grupta gruplar arasında anlamlı olarak fark gözlenmemiştir Solunum sayısı T₃, T₄, T₅, T₆, T₇ dönemlerinde hem başlangıç dönemine göre, hem de diğer gruba göre anlamlı olarak fark göstermiştir(p<0.05)(Tablo 8)

Tablo 8. Solunum ve Oksijenizasyon Değerleri

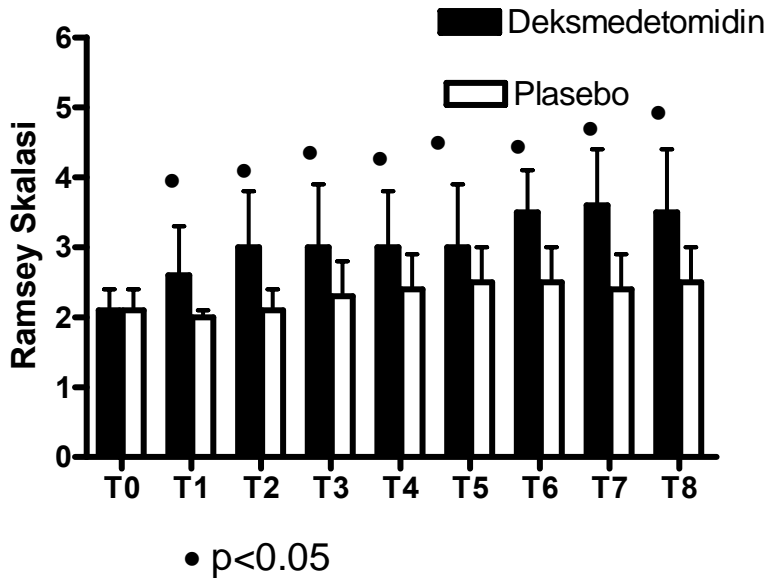
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
SS(dk)								
Deksmetomidin	24,5±4,4	24,8±4,7	20,1±3,9	18,6±3,9*	16,9±4,5*	15,5±5,6*	15,8±6,1*	15,7±5,7*
Plasebo	25,7±4,8	25,3±4,6	25,7±3,7	24,4±4,9**	23,2±4,7**	23,1±5,0**	24,4±4,3**	25,1±5,5**
SaO₂(%)								
Deksmetomidin	98,1±0,8	98,5±0,7	97,6±0,8	97,1±0,9	97,6±0,6	97,8±0,7	97,8±0,8	97,7±0,6
Plasebo	98,8±1,1	98,8±0,8	98,7±0,5	97,1±4,1	98,6±1,1	98,7±0,6	98,4±0,8	98,6±1,2
PCO₂(mmHg)								
Deksmetomidin	33,4±2,2	33,5±2,5	34,6±2,5	34,8±2,1	35,6±2,5	35,7±2,5	35,9±2,3	37,8±3,8
Plasebo	32,3±4,4	31,5±2,1	32,5±2,7	32,1±2,5	31,9±2,5	32,4±3,6	31,0±1,9	32,1±3,5

III) Sedasyon ve ağrı ölçümleri :



Şekil 4. İki gruptaki VAS değerlerinin dönemler arasındaki değişimi

VAS ağrı değerleri T₃ döneminden sonra plasebo grubundan anlamlı olarak farklılık göstermiştir (p<0.05)



Şekil 5. İki gruptaki sedasyon değerlerinin dönemler arasındaki değişimi

Ramsey Sedasyon skalası ile belirlenen sedasyon değerleri T2 zaman aralığından başlayarak diğer gruba göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Yoğun bakımda yatan hastalarda analjezi ve sedasyon sağlanmasıyla hasta konforu ile birlikte inflamasyon ve travmaya bağlı stres yanıtın azaltılması amaçlanır. Günümüzde yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ilaçlar hem analjezi hem de sedasyonu birlikte sağlayamamakta, bu nedenle de genelde kombine tedaviler tercih edilmektedir.

Diğer birçok sedatif ilaç gruplarından farklı olarak, α -adrenoseptör agonistleri hem sedasyon hem de analjezi amacıyla kullanılabilir. Bu grup ilaçların bir diğer avantajı da solunum sistemi üzerine minimal etki göstermeleridir(13). Bu ilaçların dezavantajları ise sempatik tonusu, buna bağlı olarak da kan basıncı ve kalp hızını azaltmalarıdır(34,56). Literatürde kardiyak rezervi sınırlı hastalarda, bu hemodinamik dezavantajların oluşturduğu etkiler ile ilişkili yayın bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kardiyak rezervi sınırlı olan (Ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altında) hastalarda düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun kardiyorespiratuvar, sedatif ve analjezik etkilerini incelemeyi amaçladık. Rastgele iki gruba ayrılan 36 hastanın 18'sine serum fizyolojik solüsyonu, 18'sine de 0,5 mcg/kg'lık yükleme dozunu takiben 0,2 mcg/kg/dk'lık deksmedetomidin infüzyonu verildi. Sedasyon, analjezi ve kardiyorespiratuvar değişiklikler gözlemlendi.

Deksmedetomidinin koroner arter bypass operasyonlarında anesteziye yardımcı ajan olarak kullanıldığı bir çalışmada, intraoperatif dönemde infüzyon şeklinde kullanımıyla sempatik tonusun azaldığı, anestezi ve cerrahiye hiperdinamik yanıtın baskılandığı ve deksmedetomidin kullanımıyla hipotansif etkinin oldukça belirgin olduğu bildirilmiştir(78). Bu çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında deksmedetomidin alan grubun plazma noradrenalin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Deksmedetomidin doza bağlı olarak sedasyon ve analjeziye neden olur(56,57, 58). Bu nedenle çalışmamızda kardiyak yan etkilerin en az olabileceği düşünülerek 0,2 mcg/kg/dk'lık düşük doz infüzyon seçilmiştir. Düşük ve orta doz deksmedetomidinin sedatif amnestik ve analjezik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 6 mcg/kg'lık yükleme dozunu takiben 0,2 (düşük) ve 0,6 (orta) mcg/kg/dk'lık 2 ayrı doz kullanılarak her iki infüzyon dozunun etkileri incelenmiştir(79). Bu çalışmada her iki infüzyon dozunun da yeterli sedasyon ve analjezi sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışma sağlıklı gönüllülerde

yapıldığı için biz kendi hasta grubumuzda 0,5 mcg/kg'lık yükleme dozu kullandık.

Deksmedetomidinin IV bolus uygulamasında bifazik kardiyovasküler yanıt gözlemlendiği bildirilmiştir. 1 mcg/kg bolus doz kan basıncında geçici artışa ve kalp hızında refleks azalmaya neden olmuştur(59,60). Kan basıncında bu geçici yükselme bolus dozdan 1 dk sonra başlamıştır. Bu etkinin vasküler düz kaslarda α_2 agonist etkiye bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Kan basıncının bu geçici yükselmesini takiben kan basıncı düşer. Bu etki de yine deksmedetomidinin sempatik deşarjı baskılamasıyla ilişkilidir.

Yükleme dozunun 10'dk'dan daha uzun sürede verilmesiyle kardiyak etkilerin baskılandığını bildiren çalışmalar vardır(60). Çalışmamızda yükleme dozuna bağlı olabilecek kan basıncı düşüşlerinin önlenmesi amacıyla belirlediğimiz doz 20 dk'da verilmiş, doz da yarı yarıya azaltılmıştır.

Deksmedetomidinin solunum sistemine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine etkisinin olmadığı ya da minimal etkili olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada iki dakikada verilen 1 ve 2 mcg/kg'lık bolus dozların obstrüktif apneye yol açtığı bildirilmiştir(61). Bu etki yükleme dozunun kısa sürede verilmesine bağlı olarak, erken ve derin sedasyonun farinks kaslarında gevşemeye ve buna bağlı apneye neden olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Çalışmamızda hiçbir hastada apne gözlenmemiştir. Ancak deksmedetomidin uygulanan grupta infüzyonun 1. saatinden başlayarak solunum hızında başlangıç döneminde göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ise de, bu etki klinik olarak belirgin olmamıştır.

Deksmedetomidin alfa-2 reseptörlerine agonist etkisi diğer bir alfa-2 agonist olan ve sedasyon, analjezi ve anksiyolitik olarak kullanılabilen klonidinden daha belirgindir. Bu yüzden de bu grup ilaçların istenmeyen yan etkilerinden olan kardiyovasküler etkiler daha az belirgindir. Yarılanma ömrünün klonidinden 4 kat daha kısa olması da sedasyon için daha avantajlı bir ilaç olduğunu düşündürmektedir. Dekmedetomidin 1 ve 2 mcg/kg bolus dozlarda belirgin sedasyon oluşturmaktadır. Dekmedetomidinin 2 mcg/kg bolus olarak kullanıldığı bir çalışmada 10 dk içinde belirgin sedasyon oluştuğu gözlemlenmiştir(84).

Rejyonel anestezi ile gerçekleştirilen karotis endarterektomisi operasyonunda sedasyon amacıyla dekmedetomidinin kullanıldığı bir çalışmada standart sedasyon rejimine kıyasla deksmedetomidin kullanılan grupta intraoperatif hipertansiyon ve taşikardi görülme sıklığının anlamlı olarak daha az olduğu bildirilmiştir(85). Bu çalışmada deksmedetomidin infüzyonunun standart sedasyon rejimine sedasyon ve

analjezi açısından bir üstünlüğü gösterilememişse de en az konvansiyonel rejimler kadar güvenilir bir ilaç olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada düşük ve orta dozda deksmedetomidin infüzyonunun (0,2 ve 0.6 mcg/kg/sa) belirgin sedasyon oluşturduğu, aynı dozlarda anlamlı hemodinamik değişiklikler olmaksızın anlamlı analjezi de oluşturduğu gösterilmiştir(79).

Çalışmamızda kullanılan doz aralığı literatürde yer alan düşük doz deksmedetomidin kullanımıyla elde edilen sedasyon ve analjezi düzeyi ile paralellik göstermektedir. Bu dozda diğer çalışmalarda olduğu gibi yeterli analjezi ve sedasyon sağlanmıştır. Ancak daha önceki çalışmalar sağlıklı gönüllülerde ya da kardiyak performansı yeterli olan hastalarla yapıldığından kardiyak performansı sınırlı hastalar için hemodinamik değerlendirme açısından yol gösterici bulunmamaktadır. Çalışmamızda yeterli analjezi ve sedasyon oluşturan düşük doz deksmedetomidin ile kardiyak performansı düşük hastalarda herhangi ciddi bir performans kaybı gösterilememiştir. (79, 84, 85)

Alfa-2 adrenerjikler sempatik tonusu baskılayarak, kan basıncını ve kalp hızını azaltırlar (34,56). Devamlı infüzyon sırasında gözlenen hipotansiyon santral sempatolizis nedeniyle oluşur(83). Hemodinamik etkiler sıklıkla bolus dozlardan sonra ve 0.6 mcg/kg/dk'dan daha yüksek dozlardaki devamlı infüzyonda meydana gelir. Çeşitli ufak girişimlerin uygulandığı prosedürlerde düşük doz infüzyonda ise belirgin hemodinamik değişiklikler olmaksızın analjezi, anksiyolizis ve analjezi olduğu gösterilmiştir(81,82). Bir çalışmada hemodinamik etkilerini azaltmak için yükleme dozu olmaksızın 0.2-0.4 mcg/kg/dk'lık infüzyon dozu kullanılmış ve yeterli sedasyon ve analjezi olduğu bildirilmiştir (82).

Çalışmamızda kardiyak performansı sınırlı hastalarda düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun orta derecede sedasyon ve analjezi sağladığı, bu dozda uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun önemli kardiyorespiratuvar bir etki oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Hemodinamik yan etkileri önlemek için yükleme dozunun verilme süresi uzatılıp, infüzyon hızı azaltılabilir. Hipotansif etki görülmesi durumunda da sıvı verilmesi stabilitenin sağlanması için yararlı olacaktır.

Çalışmamızda sadece düşük doz deksmedetomidin kullanılması ilacın doza bağlı etkilerinin değerlendirilmesinde eksikliğe neden olabilirse de, daha sonra farklı dozlarla ve plazma noradrenalin düzeyinin de ölçülerek yapılacak çalışmalar, bu ilacın kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda güvenle kullanılması konusunda aydınlatıcı bilgiler verebilir

SONUÇ

Kardiyak rezervi sınırlı hastalarda düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun kardiyorespiratuvar, sedatif ve analjezik etkilerinin araştırıldığı çalışmamızda bu dozda infüzyonun hemodinamik yan etkilere neden olmaksızın yeterli düzeyde sedasyon ve analjezi oluşturduğu gözlemlenmiştir. Deksmetomidin birçok yerde kısa süreli sedasyon amacıyla kullanılmaktaysa da bu ilacın kritik hastalarda kullanımı ile bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle de daha fazla hasta sayısı ile, çok merkezli çalışmalar ilacın kullanımıyla ilgili bilgilerin daha da artmasına neden olacaktır.

Diğer agonistlerden daha fazla santral alfa-2 aktivitesi olması sebebiyle, daha az kardiyorespiratuvar değişikliğe neden olan deksmedetomidin; yoğun bakım ünitelerinde sedasyon, anksiyolizis ve analjezik amaçlı olarak tercih edilebilir. Bu etkileri oluştururken solunum depresyonuna neden olmaz. Bu durum deksmedetomidinin yoğun bakım ünitelerinde kullanımının standart tedavilere oranla daha uygun bir seçim olmasına neden olabilir. Kritik ventrikül fonksiyonlarına sahip kardiyak hastalarda, değişik dozlarla deksmedetomidinin kullanımıyla ilgili çalışmalar bu ilacın güvenlik sınırlarını daha iyi değerlendirmemize yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Textbook of Cardiovascular Medicine Eric J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 1998 Section VI Heart Failure and Transplantation Page 2179-2327 Manual of Cardiovascular Medicine E.J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 2004 second edition Heart Failure and Transplantation Page 101-175
2. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow Chapter 19-26 Page 457-652
3. Baig K., Mahon N., McKenna W. The Pathophysiology of Advanced Heart Failure Am Heart J. 1998;135:S216-S230
4. Buckingham JC. Hypothalamo-pituitary response to trauma. Br Med 1985, 41 : 203-211.
5. Jaattela A, Alho a, Avikainen V et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 45 patients with multiple injuries. Br J Surg 1975; 62 :177-81.
6. Bion JF, Iredingham IM. Sedation in intensive care – a postal survey. Intensive Care Med 1987; 13: 215-16.
7. Adnan HA. Sedative-analgesic medication in intensive care patients needing ventilator treatment. Anaesthetist 1988; 7 :1068 – 72.
8. Tietze KJ, Wittbrodt ET. Use of sedative medications in critically ill patients. Update 5.1
9. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML,. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. Pharmacotherapy 2000;20:75-82.
10. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Ely EW Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 2004; 32: 955-62
11. McNicoll L. Pisani MA. Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: Occurrence and clinical course in older patients, J Am Geriatr Soc 2003; 51 : 591-8.
12. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. Ann Surg 2001;234:560-9.

13. Society of Critical care Medicine and American Society of Hospital Pharmacists: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41
14. Hantraye P, Brouillet E, Fukuda H, et al: Benzodiazepine receptors studied in living primate by positron emission tomography: Antagonist interactions. *Eur J Pharmacol* 1988; 153: 25-32.
15. Kumar A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20: 483-488.
16. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Holcomb H, et al. Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects, *Psychopharmacology* 1987; 91: 30-33.
17. Malacrida R, Fritz ME, Sutter PM, et al: Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1123-1126.
18. Shelly MP, Mendel L, Park GR: Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 619-626.
19. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, et al: Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 537-544.
20. Baldwin WA, Rosenfeld BA, Breslow MJ, et al: Substance abuse-related admissions to adult intensive care. *Chest* 1993; 103: 21-25.
21. Stanski DR, Mihm FG, Rosenthal MH et al: Pharmacokinetics of high-dose thiopental used in cerebral resuscitation. *Anesthesiology* 1980; 53: 169.
22. Bleck TP: High-dose pentobarbital treatment of refractory status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Abstr. Epilepsy* 1992; 33: 5.
23. Lipson AH, Pritchard J, Thomas G: Thrombocytopenia after intralipid infusion in a neonate. *Lancet* 1974; ii:1462-1463.
24. Farling PA, Johnston JR, Coppel DL: Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. *Anaesthesia* 1989; 44:222-226.
25. Precedex Product Label: Abbott Laboratories Inc.
26. Hayashi Y, Maze M: Alpha₂- Adrenoceptor Agonists and Anaesthesia. *Br J Anaesth.*

- 1993; 71: 108- 18.
27. Aantaa R: Assesment of the Sedative Effects of Dexmedetomidine, an Alpha2- Adrenoceptor Agonist, with Analysis of Saccadic Eye Movements. *Pharmacol Toxicol.* 1991; 68: 394- 8
 28. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R: Dexmedetomidine, a Novel Alpha2- Adrenergic Agonist. A Review of Its Pharmacodynamic Characteristics. *Drugs of the Future.* 1993; 18 (1): 49- 56.
 29. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al: Dexmedetomidine, an Alpha2- Adrenoceptor Agonist, Reduces Anaesthetic Requirements for Patients Undergoing Minor Gynecological Surgery. *Anesthesiology.* 1990; 73: 230- 5.
 30. Duke P, Maze M, Morrison P: Dexmedetomidine: A General Overview. *International Congress and Symposium Series- Redefining Sedation.* 1998; 221: 11- 22.
 31. Lomasney, J.W., Cotecchia, Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. Molecular biology of alfa adrenerjic receptors: implications for receptor classification and for structure-relationships. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1095:127-39,
 32. Dexmedetomidine, Jean Mantz, Department of anesth. and critical care, and institut national de la sante et de la recherche medicale (INSERM), Hospital bichat, Paris, France *Drugs of today* 1999; 35(3): 151-157,
 33. Hayashi, Y.,Rabin,B.C, Guo, T.Z.,Maze, M. Role of pertussis toxin-sensitive G- proteins in the analgesic and anesthetic actions of alfa2 adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 1995; 83: 816-22,
 34. Maze, M.,Tranquilli, W alfa-2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605,
 35. Nacif-Coelho. C, Correa-Sales, C, Chang, L.L., Maze, M. Perturbation of ion channel condvtnance alters the hypnotic response to the d 2 -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81: 1527- 34,
 36. Vulliemoz, Y., Shen, H., Virag, L. d 2 Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in the Mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-50,

37. Hayashi Y., Maze M.: α_2 -Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18,
38. Scheinin M., Lomasney J.W., Hayden-Hixson D.M. et al.: Distribution of α_2 -adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21: 133-49,
39. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE Reduction of postoperative pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985; 10:649 ,
40. Eisenach J.C., Shafer S.L., Bucklin B.A., Jackson C, Kallio A.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80:1349-59,
41. Pertovaara A., Kauppila, T., The effect of medetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990 ;179: 108-14,
42. Aantaa R., Jaakola M.L., Kallio A., Kanto J.: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055-60,
43. Kuhmonen J., Pokorny J., Miettinen, R. et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87:371-7,
44. Duke, P., Maze, M., Morrison, P. Dexmedetomidine: A general overview. In: international Congress and Symposium Series 221, Redefining Sedation. Maze M., Morrison, P. (Eds). Royal Society of Medicine: London 1998; 11-22,
45. Maze M., Virtanen R., Daunt D., Banks S.J. Stover E.P., Feldman D. : Effects of Dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: *in vivo* and *in vitro* studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204-8,
46. Jean Mantz. Dexmedetomidine *Drugs of Today*. 1999; 35(3): 151-157
47. Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P. et al.: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992,77: 1134-42.
48. Shafer A, White PF, Urquhart ML et al. Outpatient premedication: Use of

- midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989;71:495,
49. Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19; brussels;15-8.
 50. Aho M., Scheinin M., Lehtinen A.M. et al.: Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932-9,
 51. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans I. Sedation, ventilation, and metabolic rate; Belleville JW, Ward DS, Byron C, Bloor, Maze: *Anesthesiology* 1992;77:1125- 1133,
 52. Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19;brussels;15-8.
 53. Scheinin, H., Jaakola, M.L., Sjoval, S. et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78:
 54. Clinical practice guiddelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Am J Healt Syst Pharm* 2002;59:150-78
 55. Maze M, Tranquili W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605
 56. Aataa R, Scheinin M: Alpha2-adrenergic agents in anaesthesiology. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:433-48.
 57. Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M: Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in the dog. *J pharmacol Exp Ther* 1992; 263:690-7
 58. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M: anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha sub 2- adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1998; 67:611-15.
 59. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans, II: hemodynamic changes. *Anesthesiology*

- 1992;77:1134-42.
60. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2- adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:33-42
 61. Belleville JP, Wards DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1992;77:1125-33.
 62. James A. DiNardo, MD, FAAP Associate Professor of clinical Anesthesiology Director, Cardithoracic Anesthesiology. University of Arizona health Sciences Center; 2002: 25-26
 63. Sharf M, Korczyn AD, Cold pressor test. In: Korczyn AD (ed). *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*. Marcel Dekker: New York, 1995, 1995, pp 557-562
 64. Shoemaker JK, Hogeman CS, Khan M, Kimmerly DS, Sinovay DI. Gender affects sympathetic and hemodynamic responses to postural stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281:H2028-H2035.
 65. Martin E, Ramsey G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the α_2 -adrenoceptor agonists dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18:229-41
 66. Venn RM, Grounds RN, Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit. Patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001 ;87:684-90.
 67. Arnsten AF, Cai JX, Goldman-Rakic PS. The α_2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects. Evidence for α_2 receptor subtypes. *J Neurosci* 1988;8:4287-98.
 68. Coull JT. Pharmacological manipulation of the α_2 nonadrenergic system: Effect on cognition. *Drugs Aging* 1994;5:116-26.
 69. Arain SR, Ruehlw RM, Ulirsch TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;54:1136-42

70. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
71. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine a novel α_2 -adrenoceptor agonist-in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46:281-5.
72. Eisenach JC. α_2 agonists and analgesia. *Exp Opin Invest Drugs* 1994;3:1005-10
73. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M: Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *ANESTHESIOLOGY* 74:220-225, 1991
74. Aanta RE, Konto JH, Scheinin M, Kallio AMI, Scheinin H: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery *Anesth Analg* 70:407-412, 1990
75. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Daza S, Stead SW, Laks H: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary bypass surgery. *ANESTHESIOLOGY* 67:11-19, 1990
76. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Lorifrne JF, Saada M, Clonidine induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *ANESTHESIOLOGY* 72:423-427, 1990
77. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K: Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *ANESTHESIOLOGY* 73:848-852, 1990
78. Jouko J, Markku H, Anne K, et al. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Coronary Artery Bypass grafting. *ANESTHESIOLOGY* 86:331-345, 1997
79. Judith E. Hall, Toni D. Uhrich, Jill A. Barney, Shahbaz R. Arain, Thomas J. Ebert. Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesth Analg* 90:699-705, 2000
80. Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van den Linden P, Bellens B, Van Romphey A, de Rood MC Effects of clonidine on anesthetic drug requirement and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71:178-87
81. Ogawa S, Seino H, Ito H, Yamazaki S, Ganzberg S, Kawaai H. Intravenous

- sedation with low-dose dexmedetomidine: its potential for use in dentistry. *Anesth Prog.* 2008 Fall;55(3):82-8.
82. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care.* 2004 Dec;32(6):741-5.
83. Diederik Gommers and Jan Bakker. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview
84. Jon P, Denham S, Byron C, Mervyn M. Effects of Intravenous dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology* 77:1125-1133, 1992
85. Craig A, Ruari M, David A, Michael J, Desmond P. A Comparison of Dexmedetomidine Versus Conventional Therapy for Sedation and Hemodynamic Control During carotid Endarterectomy Performed Under Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:688-75