

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA SEDATİF AJAN KULLANILAN HASTALARDAKİ QT
İNTERVALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Araş. Gör. Dr.Onur AVCI

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2016

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIMDA SEDATİF AJAN KULLANILAN HASTALARDAKİ QT
İNTERVALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan

Araş. Gör. Dr. Onur AVCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Sinan GÜRSOY

Sivas

2016



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 nolu kararıyla kabul edilen “TEZ YAZMA YÖNERGESİNE” göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye

Üye

Üye

Bu tez, tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Tıp Fakóltesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY	vii
SİMGELER VE KISATMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Yoğun Bakım	4
2.1.1.Tanım	4
2.1.2. Yoğun Bakım Ünitelerinin Özellikleri.....	4
2.2. Mekanik Ventilasyon (MV)	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. MV Tedavisi Gereken Durumlar	5
2.2.3.2. Akut solunum Yetmezliğine Neden Olan Patolojiler	5
2.2.4. Ventilator Seçimi ve Kullanımı	7
2.2.5. Mod Seçimi ve Ventilasyon Modları	7
2.3.Yoğun Bakımda Sedasyon	8
2.3.1.Sedasyon temel olarak ikiye ayrılır.....	8
2.3.1. Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon Gereksinimi Nedenleri	9
2.3.2.Yoğun Bakımda Sedasyon Teknikleri	10
2.3.2.1. Farmakolojik Olmayan Yöntemler	10
2.3.2.2. Farmakolojik Uygulamalar	11
2.3.3. Yoğun Bakım Sedasyonunda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar:	12
2.4-Elektrokardiyogram (EKG):	12
2.4.1. Frontal planda 6 adet ekstremite derivasyonu:	13
2.4.2. Horizontal planda 6 adet unipolar prekordiyal derivasyon veya göğüs derivasyonları (V ₁₋₆):.....	13
2.4.3. EKG dalgaları ve anlamları:.....	13
2.4.3.1. P Dalgası	13
2.4.3.2. P-R veya P-Q Aralığı	13

2.4.3.3. QRS Kompleksi	13
2.4.3.4. Q Dalgası.....	14
2.4.3.5 R ve S Dalgaları	14
2.4.3.6. T Dalgası	14
2.4.3.7. U Dalgası.....	14
2.4.3.8. Q-T Aralığı.....	14
2.4.3.9. RR Aralığı	15
2.4.3.10. PP Aralığı	15
2.4.3.11. ST Segmenti	15
2.5.Barbitüratlar	16
2.6. Propofol.....	16
2.6.1. Etki Mekanizması.....	17
2.6.2. Metabolizması	17
2.6.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	18
2.6.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	18
2.6.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	18
2.6.6. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	19
2.7.Benzodiazepinler.....	19
2.7.1. Midazolam.....	20
2.7.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri	20
2.7.1.2. Metabolizması	21
2.7.1.3. Farmakokinetik Özellikleri	21
2.7.1.4. Etki Mekanizması	21
2.7.1.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	22
2.7.1.6. Solunum Sistemine Etkileri.....	22
2.7.1.7. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	22
2.7.1.8. Endokrin Etkisi	23
2.7.1.9. İskelet Kasına Etkisi.....	23
2.7.1.10. Uygulama ve Dozaj.....	23
2.7.1.11. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	23
2.8. Deksmetomidin	23
2.8.1.Fizikokimyasal Özellikleri	24

2.8.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması.....	25
2.8.3. Farmakodinami	25
2.8.4. Klinik Etkileri	26
2.8.5. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	26
2.8.6. Sedatif ve Anestezik Gereksinimi Azaltıcı Etkileri	26
2.8.8. Diğer Sistemlere Etkileri.....	26
2.8.9. Uygulama ve Dozaj.....	27
2.8.10. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	27
3. MATERYAL VE METOD	28
4.BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	54
KAYNAKÇALAR.....	56

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan ailem ve çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen bölümümüzün başkanı Sayın Prof.Dr. M.Caner MİMAROĞLU' na, ilk başladığım günden bu güne kadar her aşamada yol gösteren, desteğini ve özverisini hep yanımda hissettiğim, çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen, ayrıca tezimde de danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Sinan GÜRSOY' a, bilgilerini benimle her zaman paylaşan hocalarım Sayın Prof. Dr. Kenan KAYGUSUZ, Prof.Dr. İclal ÖZDEMİR KOL, Doç. Dr. Cevdet DÜGER ve Doç. Dr. A. Cemil İSBİR 'e beni sürekli destekleyen müstakbel eşim Dr.Ezgi AVCI'ya, araştırma görevlisi ve tekniker arkadaşlarıma, tezimin istatistik çalışmalarında üzerimde yardım ve emeği olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyne ÇINAR'a, bir abiden ötesi Yrd. Doç. Dr Ahmet Altun'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

ÖZET

Araştırmanın amacı, yoğun bakımda sedatif ajan kullanılan hastalardaki kullanılan sedatif ajanların QT intervali üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışma etik kurul ve hasta yakınlarının onayı alındıktan sonra, solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınmış, mekanik ventilatöre bağlı yaşları 30-90 arası bireylerden çalışmaya toplam 90 hasta alındı. Çalışmaya sadece sedasyon gereksinimi olan hastalar dahil edildi. Antikolinerjik, antiaritmik, vazopressör, vazodilatatör ve hipotansif ilaç kullanılan, elektrolit dengesizliği olan, hemodinamisi stabil olmayan hastalar ile edinsel ya da konjenital uzun QT sendromu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca çalışma için onamı alınamamış ya da yakınları tarafından izin verilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamına alınmış olsa bile çalışma sırasında bilinç değişikliği olan, hemodinamik instabilitesi olan ve endotrakeal tüp değişim gereksinimi olan hastalar ile antikolinerjik, antiaritmik, vazopressör ve vazodilatatör ilaç kullanılması gerekenler çalışmadan çıkarıldı.

Solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınan hastalar solunumsal ve kardiyak monitorizasyonları sağlandıktan sonra 12 derivasyon EKG'leri çekildi, eşzamanlı olarak sistolik kan basıncı(SKB), diyastolik kan basıncı(DKB), ortalama kan basıncı(OKB), kalp atım hızı(KAH), ve periferik oksijen saturasyonu (SpO2) değerleri kaydedildi. Bu değerler baz olarak alındı. Hastalara sedasyon (midazolam, propofol veya deksmedetomidin) başladıktan 1 ve 12 saat sonra tekrar 12 derivasyon EKG'leri çekildi ve yine eş zamanlı SKB, DKB, OKB, KAH ve SpO2 değerleri kaydedildi. EKG kayıtları 1 mV yüksekliğinde ve 25 mm/s hızında gerçekleştirildi. EKG kayıtlarındaki tüm derivasyonlar arasından en uzun QT mesafesi grupları bilmeyen 2 anestezi uzmanı tarafından ölçülerek ve aynı derivasyondaki RR mesafesi ölçülerek QT_c (düzeltilmiş QT) mesafesi Bazett formülüyle hesaplandı. ($QT_c = QT \text{ intervali} / \sqrt{RR \text{ intervali}}$) Hesaplanan QT ve QT_c değerleri kaydedildi.

Gruplar arasında yaş, glaskow koma skalası ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p>0,05$). Sedasyon tipinin kalp atım hızı, ortalama arteriyel basınç ve SPO2 etkisi incelendiğinde 0. ve 1. saatte değişik sedatif ajanlar arasında KAH, OAB, SPO2

yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$). Kalp atım hızları 12. saatte değerlendirildiği zaman Deksmetomidin grubundaki kalp atım hızının hem Midazolam hem de Propofol grubundaki kalp atım hızlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı($p<0.05$). OAB'ler ise 12. saatte değerlendirildiği zaman Propofol grubundaki OAB'nin deksmedetomidin grubundaki OAB'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p<0.05$). SPO₂ değerleri 12. saatte değerlendirildiği zaman Midazolam grubundaki SPO₂ değerlerinin diğer iki sedatif ajan gruplarındaki SPO₂ değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü($p<0.05$). Sedasyon tipinin QT ve QTc mesafesi üzerindeki etkisi incelendiğinde; QT mesafesi için 0. saatte, QTc mesafesi için 0. ve 1. saatte değişik sedatif ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p>0.05$). QT mesafesi için; hem 1. hem de 12. saatte deksmedetomidinin diğer iki ajana göre QT mesafesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzattığı görüldü($p<0.05$). 12. saatte propofol ve midazolam gruplarındaki QT mesafeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). QTc mesafeleri incelendiği zaman; sadece 12. saatte QTc değerlerinin değişik sedatif ajanlarla farklılık gösterdiği ve bu değişik sedatif ajanlara ait gruplarda QTc değerlerinin hepsinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü($p<0.05$). Çalışmamızda QTc'yi en fazla uzatan sedatif ajan deksmedetomidin iken, propofol QTc mesafesini kısaltarak olumlu etkinlik göstermiştir.

Sonuç olarak; Dexmedetomidinin daha az hipotansiyon yapması propofole göre üstün özelliğidir. Dexmedetomidin ve midazolamın QT ve QTc mesafelerini uzatarak kardiyak aritmiye sebep olabileceği için, QT mesafesi uzun hastalarda sedasyon amacıyla propofolün QT mesafesini kısaltarak deksmedetomidin ve midazolama iyi bir alternatif sedatif ajan olduğu kanaatindeyiz. Yoğun bakım sedasyonu için ilaçlar arasında tercih yaparken, hastanın klinik durumu, hemodinamik parametreleri ve kardiyak monitorizasyonu dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Propofol, midazolam, deksmedetomidin, KAH, OAB, SPO₂, QT ve QTc mesafesi

SUMMARY

The aim of this research is the effects of sedative drugs which are used on intensive care unit (ICU) patients on QT interval. After ethics committee and patient's relative's approval, 90 patients who are age of 30-90 hospitalized at ICU due to respiratory insufficiency and connected to mechanic ventilator. Only patients that have sedative requirement were included in this research. Patients that have instabil hemodynamia, acquired or congenital long QT syndrome, electrolyte imbalance and patients that have anticholinergic, antiarythmic, vasopressor, vasodilatator and hypotensive drug treatments were not included in the research. Also, patients that haven't the relative's approval were not included in the research. Patients that have conscious changes, hemodynamic instability, endotracheal tube changing requirement, anticholinergic, antiarythmic, vasopressor and vasodilatator drug requirement during the research were removed from the research. After the respiratory and cardiac monitorizations were enabled on patient with respiratory insufficiency in ICU, 12 derivations ECG's were recorded, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial blood pressure (MABP), heart rate (HR) and peripheric oxygen saturation (SpO_2) values were recorded simultaneously. These values were used as base. At 1st and 12th hours of sedation (midazolam, propofol or deksmedetomidin), 12 derivations ECG's were recorded and again, SBP, DBP, MABP, HR and SpO_2 values were recorded. ECG's were recorded at the speed of 25mm/s and at the height of 1 mV. Among the derivations in ECG recordings, the longest QT interval was measured by 2 anesthesiologists who don't know the groups and by measuring the RR interval on the same derivation, QTc (corrected QT) interval was measured with Bazzet formula $.(QT_c = QT \text{ interval} / \sqrt{RR \text{ interval}})$. Measured QT and QTc values were recorded. Among the groups, there was no difference in terms of age, Glasgow Coma Scale and sex. ($p > 0,05$). When the effect of sedation type on HR, MABP and SpO_2 was investigated, there was no significant difference in terms of HR, MABP, SpO_2 at 0th and 1st hours among different sedative drugs ($p > 0,05$). When HR's at 12th hour were evaluated, HR at deksmedetomidin group was lower than both midazolam and propofol groups' HR and this was statistically significant ($p < 0,05$). When MABP's at 12th hour were

evaluated, MABP in propofol group was lower than deksmedetomidin group and this was statistically significant ($p < 0,05$). When SpO_2 values at 12th hour were evaluated, SpO_2 values in midazolam group was significantly lower than the other 2 groups' SpO_2 values. ($p < 0,05$). When the effect of sedation type on QT and QTc interval was evaluated; there was no significant difference among different sedative agents at 0th hour for QT interval, 0th and 1st hour for QTc interval ($p > 0,05$). For QT interval; deksmedetomidin prolonged the interval more than the other 2 agents both at 1st and 12th hours and this was statistically significant ($p < 0,05$). There was statistically significant difference in QT intervals between propofol and midazolam groups at 12th hours ($p < 0,05$). When QTc intervals were evaluated; only QTc values at 12th hour were different between different sedative agents and the QTc values in these groups belong to these different sedative agents were different each other and this was statistically different ($p < 0,05$). Deksmetomidin prolonged QTc mostly however propofol shows favorable efficacy by shortening the QTc interval. As a result; monitorization is necessary for using sedative agents in ICU because these agents can cause cardiac and respiratory changes. Deksmetomidin is superior to propofol because it causes less hypotension. In our opinion, propofol is a good alternative sedative agent for deksmedetomidin and midazolam in patients with long QT interval because it shortens the QT interval however deksmedetomidin and midazolam can cause cardiac arrhythmia by prolonging QT interval. When making drug choice for sedation in ICU, patient's clinical situation, hemodynamic parameters and cardiac monitorization must be considered.

Keywords: Propofol, midazolam, deksmedetomidin, KAH, OAB, SpO_2 , QT and QTc interval.

SİMGELER VE KISATMALAR

EKG	Elektrokardiyogram
SSS	Santral Sinir Sistemi
QT _d	Düzeltilmiş QT
QT _c	Doğrulanmış QT
SAB	Sistolik Kan Basıncı
DAB	Diastolik Kan Basıncı
OAB	Ortalama Kan Basıncı
NBZ	Nabız
KAH	Kalp Atım Hızı
SpO ₂	Oksijen Satürasyonu
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
ENT	Entübasyon
İND	İndüksiyon
EXT	Ekstübasyon
MAC	Minimum Alveoler Konsantrasyon
MEAC	Minimum plazma opioid konsantrasyonu
TİVA	Total intravenöz anestezi
VİMA	Volatil indüksiyon ve idame
GABA	Gama-amino bütirik asid
AV	Atrioventriküler
SVH	Serebrovasküler olay
μgkg ⁻¹	Mikrogram bölü kilogram
ms	Milisaniye
mg	Miligram
sn	Saniye
mm	Milimetre
mv	Milivolt
dk	Dakika
mg/kg	Miligram bölü kilogram
pH	Kan asit oranı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. MV Endikasyonu Koyabilmek İçin Kullanılan Ölçümler	7
Tablo 2. RAMSAY Sedasyon Skoru.....	9
Tablo 3. Farmakolojik Ajanlar	12
Tablo 4. Kalp hızına göre QT aralığının maksimum değerleri	15
Tablo 5. Hastaların Yaş Ortalamalarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı.....	31
Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerinin sedasyon tipine göre sınıflandırması.....	31
Tablo 7. Hastaların yoğun bakıma yatış sebeplerinin sedasyon tiplerine göre dağılımı	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. EKG standart dalgaları, QT intervalı ve Bazzet formülü	16
Şekil 2. Propofolün Kimyasal Yapısı	17
Şekil 3. Midazolamın Kimyasal Yapısı	20
Şekil 4. Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı	24
Şekil 5. Hastaların Yaş Ortalamalarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı	30
Şekil 6. Hastaların Cinsiyetlerinin Sedasyon Tipine Göre Sınıflandırması.....	32
Şekil 7. Hastaların Kalp Atım Hızlarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı	33
Şekil 8. Hastaların kalp atım hızlarının sedasyon tiplerine göre yüzde değişimi	34
Şekil 9. Hastaların Ortalama Arterial Basınçlarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı	35
Şekil 10. Hastaların OAB'lerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi	36
Şekil 11. Hastaların SPO ₂ (% Saturasyon) Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı	37
Şekil 12. Hastaların SPO ₂ Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi. 38	
Şekil 13. Hastaların QT Mesafelerinin Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı	39
Şekil 14. Hastaların QTc (Düzeltilmiş QT) Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı	39
Şekil 15. Hastaların QT Mesafesi Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi	40
Şekil 16. Hastaların QTc Mesafesi Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi	41

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun Bakımda mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda bilinç kapalı da olsa çoğunlukla sedasyon ihtiyacı görülmektedir. Yoğun bakımda sedasyon, anksiyetenin (gerçekya da tahmini bir tehlike beklentisi nedeniyle psikofizyolojik cevabın) ve ajitasyonun (bedensel hareketlerin de eşlik ettiği heyecanlanmanın) tedavisinde endikedir(1). Yoğun bakımda yatan hastaların %40'ı ağrı çektiğini, %87'si ise rahatsızlık hissettiğini söylemektedir (2). Sedasyon amacıyla rutin olarak kullanılan çeşitli ajanlardan hangi ilacın ne kadar dozla verilmesi gerektiği ve birbirlerine olan üstünlükleri konusunda halen tartışmalar devam etmektedir.

Mekanik ventilatör desteği gören yoğun bakım hastalarında sedasyonun sağlanması tedavinin önemli komponentlerinden biridir. Yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanması, invaziv girişimler ve yoğun bakım ortamı gibi faktörler hastalarda stres yanıtı neden olmaktadır. Oluşan bu stres yanıtı hemodinamik ve metabolik değişikliklere yol açmaktadır (3,4). Bu stres yanıtı kardiyovasküler sisteme ek bir yük getirmekte, bunların sonucu olarak da tüm vücut oksijenasyonu etkilenmektedir (5). Yeterli oksijenasyonun sağlanmasında, O₂ desteğinin artırılması, O₂ sunumunun lokal dağılımının düzenlenmesinin yanısıra uygun sedatif ajanlarla metabolik hızın yavaşlatılarak total vücut O₂ gereksiniminin azaltılmasının da yararlı olacağı bildirilmiştir (6). Yoğun bakım hastalarında yeterli oksijenasyonu sağlamak için mekanik ventilasyon desteği sıklıkla uygulanmaktadır (7,8). Yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı olmak başlı başına bir anksiyete nedenidir. Mekanik ventilasyon tedavisinden optimum yararı sağlayabilmek, hastanın ventilatörle uyumsuzluğunu önlemek için sedatif ajanlar yanında nöromusküler blokerlerden de yararlanılmaktadır (9). Bunun dışında ağrı ve ajitasyon ; miyokardda oksijen tüketiminde artışın yanısıra immünsüpresyona, hiperkoagülopatiye yol açabilir.

Yoğun bakım hastalarında bozulan uyku modeli/anormal uyku ritmi de oryantasyon ve psikolojik bozuklukların önemli bir nedenidir. Kritik hastada uyku ritmindeki bozulmanın sebep olduğu bitkinliğin mekanik ventilatörün sonlandırılması ve yoğun bakımdan çıkış süresinin uzamasında önemli bir neden

olduğu kabul edilmektedir. Yetersiz sedasyon hastalarda hipertansiyon, taşikardi, rahatsızlık, hipoksi ve hiperkapni, ventilatörle boğuşma gibi belirtiler ile kendini gösterir. Aşırı sedasyon ise hipotansiyon, bradikardi, koma, solunum depresyonu, ileus, renal yetmezlik, venöz staz, immünsüpresyon gibi istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir (10,11).

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

Yoğun bakım hastalarında sıklıkla ortaya çıkabilen bir tablo da ajitasyondur. Bu durum muhtemelen anksiyete, dezoryantasyon ve ağrının oluşturduğu bir klinik durumdur. Ancak burada önemli olan ajitasyona sebep olan hipoksi, hiperkarbi, hipoglisemi, ilaç veya alkol çekilmesi, ensefalopati gibi organik nedenleri elimine edebilmektir. Bu nedenle ajitasyona müdahale edilmeden önce ayırıcı tanı son derece önemlidir (12).

Sedasyon sağlayarak bu olumsuz faktörler engellenebilir. Ayrıca hastanın hem mekanik ventilatörde kalış süresi, hem de yoğun bakımda kalış süresi kısaltılabilir. Günümüzde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Klinik yönden belirgin faydalı etkilerine rağmen sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinin olması, klinisyenler açısından uygun ilaç ve doz tercihini zorlaştırmaktadır. Birçok araştırmada yoğun bakımda sedasyon için kullanılan ilaçların hemodinamik etkileri, solunumsal etkileri, en uygun sedasyonu oluşturmaları, stres yanıtı etkileri, ajitasyonu giderme etkileri ve uzun süre kullanılabilme özellikleri gibi açılardan değerlendirilmiştir. Yoğun bakımda sedatif ajan olarak kullanılan midazolam, propofol ve dexmedetomidinin her üçünün de hemodinamik, respiratuar ve kardiyak açıdan birlikte incelendiği, kullanılan sedatif ilaçlara bağlı senkop ve ani kardiyak ölümlerle birlikte gözlenen, ölümcül ventriküler aritmiler için bir risk faktörü olan uzamış QT intervalini değerlendirmek amaçlı çalışmaya rastlanmamıştır. QT aralığının uzunluğu öncelikle, gecikmiş rektifiye edici

ventriküler potasyum akımı tarafından kontrol edilmektedir ve bu akımın hızlı komponentinin bazı ilaçlar tarafından bloke edilmesi yaşamı tehdit eden "TORSADE DE POINTES"(Twisting of the points) tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardiler) en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (13). Bu çalışmada yoğun bakımda sık kullanılan sedatif ajanlardan midazolam, propofol ve deksmedetomidinin infüzyonlarının sistolik arterial basınç(SAB), diastolik arterial basınç(DAB), ortalama arterial basınç(OAB), kalp hızı, oksijen saturasyonu(SpO₂) ve QT intervali üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakım

2.1.1.Tanım

Yoğun Bakım Üniteleri kritik hastalara hizmet vermek üzere düzenlenen özel ünitelerdir. Yerleşim biçimi, çalışanları ve teknik donanım açısından son derece özellikli multidisipliner ünitelerdir. İleri teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış olup kritik hasta bakımı üzerine eğitilmiş hekim ve hemşire grupları tarafından idare edilirler. Yoğun bakımlarda tıbbi bakım yanında eğitim ve araştırma alanlarında çalışmalar yapılır.

2.1.2. Yoğun Bakım Ünitelerinin Özellikleri

Günümüzde yoğun bakım hastası olarak tarif edilen kritik hasta grubu son derece geniş hastalık grubunu içermekle birlikte bu patolojilerin çoğunda vital fonksiyonların düzenlenmesi ile iyileşme sağlanabilmektedir. Vital fonksiyonların düzenlenmesinin uygun monitorizasyon, standart tedavi ve dikkatli veri organizasyonu ile mümkün olabileceği de kaçınılmaz bir gerçektir. Bu açıdan yoğun bakım üniteleri tıbbi aktivite ve hasta bakımı açısından hastane hizmetlerinde ayrıcalık taşıyan kliniklerdir ve yerleşim biçimleri, teknik donanımları, insan gücü ve profesyonel beceriler açısından özellik taşırlar. Günümüzde ideal bir yoğun bakım ünitesinde medikal ve paramedikal personel özellikleri ile teknik donanım ve hasta bakım kriterlerinin kesinlikle tanımlanması gerekmektedir. Yoğun/kritik hasta tanımlamasında tek bir kriter yetersiz kalmakta olup hastaları mevcut patoloji, monitorizasyon ve tedavi gereksinimlerine göre sınıflandırma yolu tercih edilmektedir.

2.2. Mekanik Ventilasyon (MV)

2.2.1. Tanım

Mekanik ventilatör, yaşamsal bir fonksiyon olan solunum işlevinin yapay olarak ventilatör adı verilen cihaz yardımı ile sürdürülmesidir. Günümüzde özellikle yoğun bakım hekimliğindeki hızlı gelişmeler mekanik ventilatör uygulamasını tedavinin ayrılmaz bir parçası yapmıştır.

2.2.2. MV Tedavisi Gereken Durumlar

Akut solunum yetmezliği (ASY) ve ya akut respiratuar yetmezlik (ARY), solunum fonksiyonunun ve ya akciğerde oksijen/karbondioksit gaz değişiminin yetersiz olması olarak tanımlanır (14). Diğer bir ifadeyle akut solunum yetmezliği, arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) ve parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) değerlerinin fizyolojik sınırlarda sürdürülememesidir.

Hipoksi: Arteriyel kanda çevre havası ve hastanın yaşına göre olması gerekenden daha düşük bir PaO₂ değerinin saptanması (PaO₂ < 70 mmHg, FiO₂:0.21 iken) **Hiperkarbi:** Arter kanında PaCO₂ değerinin fizyolojik sınırlarının üzerinde olması (PaCO₂ > 45 mmHg) ve yükselmeye devam etmesi **Respiratuar asidoz:** Arteriyel kanda pH değerinin 7.25 ve ya daha düşük değere inmesi olarak ifade edilebilir.

2.2.3.2. Akut solunum Yetmezliğine Neden Olan Patolojiler

1. **Ventilasyonda yetersizlik:** Akciğer dışı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan solunum yetmezliklerindeki temel patoloji solunum mekanizmasının bozulmasıdır. Buna göre ventilasyonu etkileyen patolojiler;

a. **Santral sinir sistemine ait patolojiler:** Santral sinir sistemi üzerine depresan ilaçların kullanımı (barbituratlar, trankilizanlar, narkotikler, inhalasyon anestezikleri), beyin ve beyin sapı lezyonları ("Stroke", kafa ve boyun travmaları, serebral hemoraji / infarkt, beyin tümörleri, spinal kord tümörleri ve travması, santral nedenlere bağlı Pickwick veya Uyku –

Apne Sendromu, uygunsuz oksijen tedavisi) yer alır (15).

b. **Nöromüsküler fonksiyon bozuklukları:** Genellikle motor sinir hasarı, nöromüsküler kavşakta impuls iletim bozukluğu veya kas disfonksiyonu sonucu yetersiz ventilasyon ile solunum yetmezliğine sebep olurlar. Bunlar özellikle sinir kas kavşağına etkili ilaçlar, virüsler, bakteriler, toksinler veya otoimmün hastalıklar sonucu ortaya çıkan patolojiler olup, myastenia gravis, tetanus, gullian-barre sendromu, polio, botilismus, müsküler distrofi, ilaçlar (kürar, süksinil kolin, organofosfatlar başta olmak üzere insektisitler ve sinir gazı) örnek verilebilir.

2. Respirasyonda yetersizlik: Plevral effüzyon, pulmoner kontüzyon, hemotoraks/pnömotoraks, yelken göğüs, kifoskolyoz, göğüs duvarı deformitesi, obezite, interstisyel pulmoner fibrotik hastalıklar, havayolu rezistansında artış (astım, amfizem, kronik bronşitis, krup, epiglottitis, akut bronşit), aspirasyon pnömonisi, havayolunda yabancı cisim, ARDS, kardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner emboli, postoperatif pulmoner komplikasyonlar yer alır.

ASY düşünülen hastada, MV endikasyonu için;

- Solunum mekaniğine ait parametreler
- Ventilasyona ait parametreler
- Oksijenasyona ait parametreler kullanılır (16). (Tablo 1)

Tablo 1: MV Endikasyonu Koyabilmek İçin Kullanılan Ölçümler

	NORMAL SINIRLAR	KRİTİK DEĞERLER
Solunum Mekaniğine Ait Akut Solunum Yetmezliği		
MIP (cmH ₂ O)	-50, - 100	< - 20
PEP (cmH ₂ O)	+100	< + 40
VC (ml/kg)	65 – 75	< 15
VT (ml/kg)	5 – 8	< 5
Solunum Frekansı (/dk)	12 – 20	> 35
FEV1 (ml/kg)	50 – 60	< 10
Ventilasyona Ait Akut Solunum Yetmezliği		
PH	7,35 - 7,45	< 7,25
PaCO ₂ (mmHg)	35- 45	> 55
VD/VT	0,3-0,4	> 0,6
Oksijenasyona Ait Akut Solunum Yetmezliği		
PaO ₂ (mmHg, FiO ₂ :0.21 iken)	80 – 100	< 70
P(A-a) O ₂ (mmHg)	25 – 65	>450 (FiO ₂ :1,0)
PO ₂ (Arteriel/Alveolar)	0,75	< 0,15

MIP: Maksimum inspiratuar basınç, **VT:** Tidal volüm, **PEP:** Pik ekspiratuar basınç, **FEV1:** 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, **VC:** Vital kapasite, **PaO₂:** Parsiyel oksijen basıncı **PaCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı, **PO₂:** Oksijen basıncı, **VD/VT:** Ölü boşluğun tidal volüme oranı, **P(A-a) O₂ :** Alveole-arteriyel oksijen basınç farkı

2.2.4. Ventilator Seçimi ve Kullanımı

1. Negatif Basıncılı Ventilatörler
2. Pozitif Basıncılı Ventilatörler

A: Volüm ayarlı ventilatörler

B: Basınç ayarlı ventilatörler

2.2.5. Mod Seçimi ve Ventilasyon Modları

- 1-Kontrollü MV (KMV)
- 2-Asiste Ventilasyon (ASV) veya Asiste Kontrollü Ventilasyon
- 3-Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (SIMV):
- 4-Basınç Kontrollü Ventilasyon (PCV)

2.3.Yoğun Bakımda Sedasyon

Mental ve fiziksel gerginliği rahatlatmak amacıyla, kullanılan farmakolojik ajanın dozuna bağlı olarak ilgili merkezlerin depresyonu, uyanıklıktan tamamen şuursuzluk hali ve genel anesteziye kadar varabilen bir tablodur.

Şuur ve uyanıklık retiküler aktive edici sistem (RAS) olarak adlandırılan beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan impuls akımına bağlıdır. Korteks, RAS ve subkortikal merkezler sedasyon ve anesteziden etkilenen kısımlar olarak gösterilmiştir. Santral sinir sisteminin değişik derecelerde etkilenişine bağlı olarak, hafif sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezi durumları ortaya çıkar. Hafif sedasyonda hastanın hava yolu desteğine gereksinim duymaksızın sözlü emirlere ve fiziksel uyarılara yanıt verebilecek şekilde şuurunun minimal düzeyde depresyonu söz konusudur. Derin sedasyonda ise sözlü emirlere yanıt bozulmuş, koruyucu refleksler kısmen kaybolmuştur. Genel anestezide ise fiziksel ve sözlü uyarılara yanıt alınamayan, hava yolu desteği gerektiren koruyucu reflekslerin kısmen veya tamamen kaybolduğu bir şuursuzluk hali söz konusudur(17).

İdeal bir sedatif teknikte; etkinin başlangıcı hızlı ve yumuşak olmalı, sedasyonun süre ve seviyesi kolayca kontrol edilebilmelidir. Minimal kardiyorespiratuar depresyon ile geniş bir terapötik alanı olmalıdır. Kullanılan ajanın metabolitleri inaktif olmalı ve metabolizması hepatik ve renal fonksiyonları azaltıcı yönde etkilememelidir. Strese endokrin yanıtı baskılamalı, dozu kolay ayarlanabilmelidir.

2.3.1.Sedasyon temel olarak ikiye ayrılır

1.Yüzeyel sedasyon: Ajitasyon, ağrı ve rahatsızlık, yetersiz ventilasyon, hipertansiyon ve taşikardi gibi olumsuz etkilere neden olur.

2.Derin sedasyon: Sedasyon süresinin uzaması, solunum depresyonu, hemodinamik değişiklikler oluşması gibi arzu edilmeyen durumlar ortaya çıkar. Sedasyon uygulamasına ait riskler sedasyonun düzeyi ile ilişkilidir ve önlenmesi için sedasyon seviyesinin takip edilmesi gerekir. Bunun için geliştirilmiş birçok

puanlama sistemi vardır. Bunların içinde en çok kullanılanlardan biri Ramsay Sedasyon Skorlamasıdır (Tablo 2) (18).

Tablo 2. RAMSAY Sedasyon Skoru

1.	Hasta anksiyete içinde, ajite ve/veya yerinde duramaz
2.	Hasta koopere, oryante ve sakin
3.	Hasta yalnız emirlere cevap verir
4.	Uyanarak, canlı cevap
5.	Ağır, yavaş cevap
6.	Cevap yok

2.3.1. Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon Gereksinimi Nedenleri

Yoğun bakımda tedavi edilen bir hasta korku, anksiyete ve ağrı duygularını yoğun biçimde yaşamaktadır (19). Korku ve anksiyete başlıca fiziksel kontrolün kaybı, hastalığın ciddiyetini algılama, özellikle yapay havayolu nedeniyle iletişim kuramama, yetersiz analjezi ve yer/zaman oryantasyonu kaybı nedeniyle oluşmaktadır.

Monitörizasyon, yabancı yüz ve konuşmalar, monitör ses/ alarmları, invaziv kateterler ve mekanik ventilatör uygulamasının sebep olduğu stres de yoğun bakım hastasını ciddi anksiyete ve paranoya içerisine sokmaktadır (20).

Anksiyete ve ajitasyonun önemli bir nedeni de ağrıdır. Genelde ağrı cerrahi uygulama veya travmaya bağlı olarak gelişmektedir. Ancak endotrakeal tüp, toraks tüpleri veya drenaj kateterleri de önemli ağrı nedenleridir. Endotrakeal aspirasyon, mesane kateterizasyonu ve fizik tedavi uygulaması gibi rutin hemşirelik bakımı da ağrı oluşturmaktadır. Mekanik ventilatör, hipotermi blanketleri, invaziv kateterler ve medikal tedaviler de yoğun bakım hastası için ağrı/huzursuzluk kaynağıdır (21).

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

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.

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

Yoğun bakım hastalarında sıklıkla ortaya çıkabilen bir tablo da ajitasyondur. Bu durum muhtemelen anksiyete, dezoryantasyon ve ağrının oluşturduğu bir klinik durumdur. Ancak burada önemli olan ajitasyona sebep olan hipoksi, hiperkarbi, hipoglisemi, ilaç veya alkol çekilmesi, ensefalopati gibi organik nedenleri elimine edebilmektir. Bu nedenle ajitasyona müdahale edilmeden önce ayırıcı tanı son derece önemlidir (12).

2.3.2.Yoğun Bakımda Sedasyon Teknikleri

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

2.3.2.1. Farmakolojik Olmayan Yöntemler

Burada hastanın bulunduğu mekanın düzeni, renk seçimi, ışıklandırılması, sakinliği gibi çevresel faktörler son derece önemlidir. Saat, takvim ve personelin yaklaşım biçimi yoğun bakım hastasında dezoryantasyonun üstesinden gelinmesine yardımcı olur.

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

2.3.2.2. Farmakolojik Uygulamalar

Burada söz konusu olan sedasyonun farklı farmakolojik ajanlar ile sağlanmasıdır. Kritik hastada sedasyon için kullanılabilecek ilaç seçeneği çok fazladır. Burada ajan seçimi genellikle yoğun bakım hekiminin tecrübesi ve altta yatan hastalık sürecine bağlıdır. Yoğun bakım hastalarında ilaçların metabolizma ve eliminasyon hızları da sıklıkla değişmiştir. Bu açıdan kritik hastanın sedasyonunda spesifik ajanların seçiminde ve dozunun titre edilmesinde son derece dikkatli olunmalıdır. Yoğun bakım hastasını istenen sedatif etki açısından monitörize etmekte güçtür. Ayrıca uyarıların derecesi, ağrı ve diğer ilaçların uygulamaları da sedatif gereksinimini ve yanıtını değiştirmektedir. İlaç etkileşimleri de hastanın tedaviye duyarlılığını değiştirmektedir. Sedatif/analjezik uygulamasında ideal olan düşük dozda başlanarak doz arttırımına gitmektir. “Aşırıdoz” riskini azaltmak için devamlı veya düzenli-aralıklarla sedatif / analjezik uygulamasında yarar vardır. Ayrıca en az 24 saat aralıklarla mental statünün değerlendirilmesi önerilmektedir. Son olarak yoğun bakım hastasında sedatif ilaç uygulaması endikasyonu bulunan durumlar şöyle özetlenebilir (22).

1.Cerrahi İşlemler sırasında

- a)Yara debritleme
- b)Yara eksplorasyonu
- c)Trakeostomi açılması
- d)Toraks tüpü yerleştirilmesi

2.Analjezi uygulamasına yardımcı olmak amacıyla

- a)Analjeziklerle sinerjistik etki
- b)Radyolojik işlemler sırasında
- c)Absenin perkütanöz drenajı
- d)Diagnostik incelemeler

3.Akut müdahale sırasında

- a)Kardiyopulmoner Resusitasyon uygulaması
- b)Kardiyoversiyon uygulaması

4.Terapotik paralizi uygulaması sırasında

5.Mekanik ventilatör uygulaması sırasında

6.Yoğun bakım psikozu durumunda

7.Uykunun düzenlenmesi amacıyla

8.Terminal dönem hastanın bakımında

2.3.3. Yoğun Bakım Sedasyonunda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar:

Yoğun bakım hastasında sedasyon amacıyla kullanılan belli başlı farmakolojik ajanlar Tablo 3’de yer almaktadır:

Tablo 3. Farmakolojik Ajanlar

İlaç Grubu	Spesifik Ajanlar
Antihistaminikler	Difenhidramin
Benzodiazepinler	Midazolam, Diazepam, Lorazepam, Klonazepam
Barbitüratlar	Fenobarbital, Pentobarbital
Anestezikler	Tiopental, Propofol, Ketamin, Etomidat İzofluran, Enfluran, Halotan, Azot Protoksid
Nöroleptikler	Haloperidol, Droperidol
Antipsikotikler	Klorpromazin, Torazin
Diğer	Paraldehit, Skopolamin, Hipnoz

2.4-Elektrokardiyogram (EKG):

EKG kardiyovasküler problemleri göstermede ve tedavisinde önemli bir araçtır. EKG kalbin ürettiği elektriksel voltajın vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. EKG kalbin elektriksel aktivitesinin resmini sağlar. Kalbin ileti defektleri ve aritmiler gibi elektriksel problemlerinin tanı ve tedavisinde EKG en yararlı ve gerçekten de en vazgeçilmez araçtır (23).

İdeal EKG kaydı 12 derivasyonlu olmalıdır. EKG kâğıtları cihaza göre ya dar ve uzun şerit şeklinde ve ya sayfa kâğıt şeklindedir. Kâğıt ne tür olursa olsun, üzerindeki büyük ve küçük karelerin boyutları aynıdır. EKG kâğıdı üzerinde her biri 0.04 sn olan küçük kareler ile 0.20 sn olan büyük kareler mevcuttur. Bu karelerin enine olarak ölçülmesi ile EKG defleksiyonlarının süreleri değerlendirilir. Kareler

boyuna olarak değerlendirildiğinde her küçük kare 1 mm veya 0,1 milivolt (mV), her büyük kare ise 5 mm ve ya 0.5 mV'tur. EKG'nin kayıt hızı pratikte saniyede 25 mm olarak kabul görmüştür. Ancak kayıt hızı isteğe göre değiştirilebilir (24).

Elektrotlar genellikle gümüş alaşımdan yapılmıştır. Göğüs ve ekstremiteler olarak iki çeşit elektrot mevcuttur. Göğüs elektrotları "V" harfi ile gösterilir ve V₁'den V₆'ya kadar numaralandırılırlar. Rutin elektrokardiyogramda elektrotlarla kaydedilen derivasyonlar iki gruba ayrılır:

2.4.1. Frontal planda 6 adet ekstremiter derivasyonu:

a. Bipolar ekstremiter derivasyonları (I, II, III)

b. Unipolar ekstremiter derivasyonları (aVR, aVL, aVF)

2.4.2. Horizontal planda 6 adet unipolar prekordiyal derivasyon veya göğüs derivasyonları (V₁₋₆):

V₁: 4. interkostal aralık sternum sağ kenarı.

V₂: 4. interkostal aralık sternum sol kenarı.

V₃: V₂ ile V₄'ü birleştiren çizginin orta noktası.

V₄: 5. interkostal aralığın midklavikuler çizgi ile kesiştiği nokta.

V₅: 5. interkostal aralığın anterior aksiler çizgi ile kesiştiği nokta.

V₆: 5. interkostal aralığın midaksiller çizgi ile kesiştiği nokta.

2.4.3. EKG dalgaları ve anlamları:

2.4.3.1. P Dalgası

Atriyal eksitasyon dalgasıdır. P dalgasının amplitüdü 2,5 mm'den ve süresi de 0.12 sn'den azdır.

2.4.3.2. P-R veya P-Q Aralığı

P dalgasının başlangıcından Q dalgası olsun ve ya olmasın, QRS kompleksinin başlangıcına kadar sürer. Bu aralık, intraatriyal, AV nodal ve His-Purkinje iletimi için geçen sürenin toplamını gösterir. Normal süresi 0.12-0.20 sn'dir.

2.4.3.3. QRS Kompleksi

Q dalgasının başlangıcından S dalgasının sonuna kadar geçen zamanı belirler. Üst sınırı 0.11 sn'dir. QRS kompleksi, ventriküllerin depolarizasyonunu yansıtır.

2.4.3.4. Q Dalgası

EKG'de ilk negatif dalgadır. R dalgası amplitüdünün ¼'ünden daha büyük ve en az 0.04 sn süresindeki Q dalgası anormal ve ya patolojik Q dalgasıdır ve infarktüs tanısı için önemli bir kriterdir.

2.4.3.5 R ve S Dalgaları

EKG'de Q dalgası sonrası gelen ilk pozitif dalga R dalgasıdır .

2.4.3.6. T Dalgası

Ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtır.

2.4.3.7. U Dalgası

T dalgasından sonra bulunabilen pozitif dalgadır. İntraventriküler iletim sisteminin yavaş repolarizasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.4.3.8. Q-T Aralığı

QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süredir. Ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonunu yansıtır. EKG değerlendirilirken mutlaka ölçülmesi gerekir. Yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre değişiklik gösterir. Kalp hızına göre düzeltilerek değerlendirilmesi uygundur. Kalp hızı arttıkça QT mesafesi kısalır. Düzeltildikten sonra QT_d (düzeltilmiş QT) veya QT_c (QT corrected) olarak ifade edilir. QT_c hesaplaması Bazzet formülü ile yapılır (25).

$$QT_c = QT \text{ intervali} / \sqrt{RR \text{ intervali}}$$

Uzaması ve kısalması bazı patolojik durumları yansıtmaları açısından önemlidir. QT uzaması iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, akut kor-pulmonale, mitral kapak prolapsusu, serebrovasküler oksidanlar, hipokalsemi, hipomagnezemi ve bazı antiaritmik ilaçların kullanımında ortaya çıkar. Dijital alan hastalarda ve hiperkalsemide ise QT kısalması görülür.

QT intervali ölçümleri genellikle QT'nin en uzun olduğu derivasyonda yapılır. Yetişkinlerde QT intervali genellikle 350 ile 440 milisaniye arasındadır.

değerler temel olarak alınır. İlaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms'nin altındaki QTc değerleri kesinlikle normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir. QTc intervalı 440 milisaniyeyi geçerse, uzamış demektir (26).Ancak genetik olarak UQTS saptanan hastaların %12'sinde QTc değerlerinin 420-440 ms arasında olduğu da dikkate alınmalıdır (27,28). İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış herediter UQTS'li hastaların büyük çoğunluğunda QTc 440 ms'nin üstündedir. Sağlıklı kontrollerde QTc 440-465 ms düzeyindedir.

Tablo 4. Kalp hızına göre QT aralığının maksimum değerleri

Kalp Hızı (atım/dakika)	QT(milisaniye)
50	400
60	380
80	340
100	300
120	280

2.4.3.9. RR Aralığı

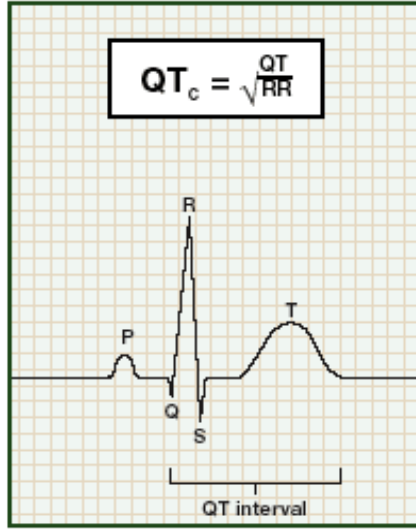
Birbirini izleyen iki R dalgası arası aralıktır.

2.4.3.10. PP Aralığı

Birbirini izleyen iki P dalgası arası aralıktır. Atriumların hızını verir.

2.4.3.11. ST Segmenti

QRS kompleksinin sonundan T dalgasının başlangıcına kadar geçen süredir. Her iki ventrikül tam olarak aktive olduğunda kaydedilen çizgidir ve normalde düz ve izoelektriktir. ST segmentinin şeklinin tanısal değeri vardır, ancak süresi önemli değildir.



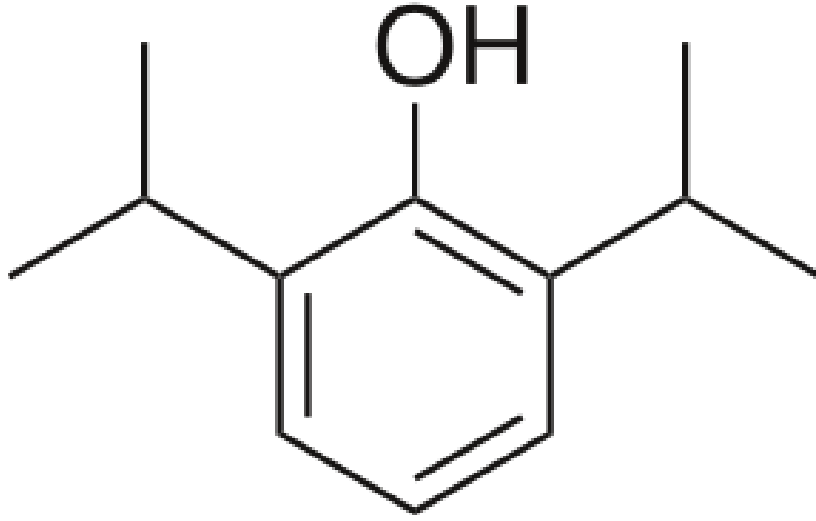
Şekil 1. EKG standart dalgaları, QT intervali ve Bazett formülü

2.5.Barbituratlar

Sıklıkla konvülzyon profilaksisinde ve genel anestezi indüksiyonunda tercih edilen bu sınıf ilaçların yoğun bakım kullanımları sınırlıdır. Endikasyondaki azalma primer olarak kardiyovasküler yan etkilerine ve sınırlı sedatif özelliklerine bağlıdır.

2.6. Propofol

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



Şekil 2. Propofolün Kimyasal Yapısı

2.6.1. Etki Mekanizması

Propofol, primer olarak hipnotik etkilidir. Propofolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, gama-aminobütirik asid üzerinden inhibitör nörotransmisyonu hızlandırma yolu ile etkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek lipid eriyebilirliği nedeni ile intravenöz enjeksiyonun başlangıcından sonra, bir kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 saniye içinde hipnotik etkisi başlamaktadır. Bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonuna bağlı olarak kan propofol düzeyi hızla düşmektedir. Distribüsyon yarı ömrü 2-8 dakika arasındadır ve bu süre çok kısa olduğundan, bolus enjeksiyonu sonrasında derlenme hızlı olmaktadır. 8 saate kadar olan propofol infüzyonlarında ilacın yarı ömrü 40 dakikanın altındadır. Propofolün derlenme süresi, methohexital, etomidat ve tiyopentale göre kısa, isofluran ve enfluran ile eşit, desflurandan ise daha uzundur (30).

2.6.2. Metabolizması

Propofol, karaciğerde glukronid ve sulfat ile konjugasyon sonrasında, suda çözünebilir ve idrarla atılan inaktif bileşiklere çevrilir. Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, propofolün farmokokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmaması nedeni ile her iki grup hastada da güvenle kullanılabilir (31). 50 yaş ve üzeri hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir.

2.6.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin başında sistemik vasküler rezistansta, kardiyak outputta ve preloadda azalmaya bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşme gelir. Bunlara ilave olarak propofol, sempatik aktivitede azalmaya neden olarak ve düz kas hücrelerinde kalsiyum metabolizmasına direkt etki ederek vazodilatasyona neden olmaktadır (29). Propofolün induksiyon dozu sonrasında ve infüzyonu esnasında, kalp atım hızında anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Propofol, hipotansiyona verilen, normal arteriyel barorefleks yanıtı inhibe etmektedir. Bu nedenle hipotansiyon varlığında kalp atım hızı değişmemektedir (32).

2.6.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Barbitüratlara benzer olarak propofol de ciddi solunum depresyonuna neden olmaktadır. Propofolün induksiyon dozu sonrasında sıklıkla tidal volüm azalmakta, takipne ve %20-30 oranında apne gelişmektedir. Propofol laringeal refleksleri iyi derecede depreşe etmekte ve buna bağlı olarak laringospazm, ökürük ve hıçkırık görülmemektedir.

2.6.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol, 2,5 mg/kg dozunda verildiğinde 90-100 saniye sonra hipnotik etkisi pik düzeye ulaşır. Hipnotik etkisi 2-2,5 mg/kg sonrasında 5-10 dakika devam eder. Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi yapar. Cerrahi prosedürlerde tek ajan olarak kullanılması halinde farkında olma görülebilir. Propofol, serebral kan akımını, serebral metabolizmayı ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı yüksek olan hastalarda, serebral perfüzyon basıncında ciddi azalmalara neden olabilir. Tiyopentale benzer olarak akut iskemide serebral koruyucu etkiye sahiptir. Bu durumun antioksidan özelliğinden ileri gelmekte olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikoz metabolizmasını yavaşlatır ve özellikle diyabetik hastalarda laktat birikimini azaltarak nöron hasarını önleyebilir. İntraoküler basıncı %30-40 oranında azaltır. Subhipnotik dozlarda antiemetik etkilidir. Postoperatif bulantının önlenmesinde 10 mg'lık bolus uygulaması başarılı sonuç vermiştir. Propofol, non-depolarizan veya

depolarizan nöromusküler ilaçların, nöromusküler blok yapıcı etkilerini güçlendirmez (33).

2.6.6. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

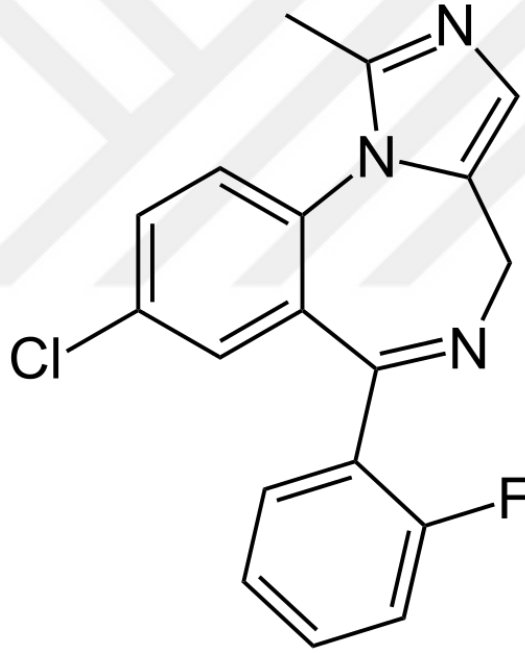
Enjeksiyon yerinde ağrı ve nadiren tromboflebit, myoklonik kasılmalar, solunum depresyonu ve apne, arteriyel kan basıncında azalma görülebilir. Propofol enjeksiyon ağrısı, 15 orta zincirli yağ içeren yeni preparatlarla daha az olmakla birlikte, enjeksiyon için geniş bir ven kullanılması, propofolden önce %1'lik intravenöz lidokain, opioid, kallikrein inhibitörü verilmesi ile önlenabilir. Hipotansiyon önemli yan etkilerden biridir. Aşırı doz kullanımında propofol kesilir ve semptomatik tedavi uygulanır. Antidotu yoktur. Propofol subjektif olarak kendini iyi hissetme ve öforiye neden olabildiğinden, ilacın kötüye kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler anksiyolitik olarak 30 yıldan fazla bir süredir kullanılan ilaçlardır. Güvenlik sınırları geniştir ve oral alımda akut doz fazlalığı nadiren klinik sonuçlar doğurur. Benzodiazepinler minimal respiratuar depresyona neden olurlar. Opioidler ile uygulandıklarında solunum depresyonu riskleri artar. Benzodiazepinler konvülzyon eşiğini arttırırlar ve konvülzyonun kontrolünde kullanılabilirler. Ayrıca kas gevşekliği sağlayıp paralizi için gerekli nöromusküler bloker miktarını azaltabilirler. Benzodiazepinlerin mental durum üzerine etkileri anksiyeteyi azaltmaktan sedasyon ve komaya kadar uzanır. Benzodiazepin antagonisti flumazenil bu etkilerin çoğunu geriye döndürebilir (34,35). Benzodiazepinlerin en önemli özelliklerinden biri amnezi oluşturmalarıdır. Düşünme performansını etkilemeden uzun-dönem hafızanın inhibisyonuna sebep olurlar. Bu inhibisyon özellikle yoğun bakım hastalarında hoş olmayan olayların hatırlanmaması açısından son derece önemli bir avantajdır. Midazolam yoğun bakım sedasyonunda sıklıkla kullanılan suda çözünürlüğü en fazla kısa-etkili benzodiazepindir. Bolus midazolamın santral kompartman dışındaki redistribüsyona bağlı olarak yarı ömrü çok kısadır (20-30 dakika). Bu özellik midazolamın yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon kullanımına olanak sağlar (36). Yoğun bakım sedasyonunda midazolam dışında diğer benzodiazepinler de kullanılabilir. Diazepam ve lorazepam bunlara örnektir.

2.7.1. Midazolam

Midazolam; kısa etki süreli, suda eriyebilen bir benzodiyazepindir. Kullanım endikasyonları içinde premedikasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesi, kısa diagnostik ve endoskopik girişimler sırasında sürekli sedasyon, rejyonel ve lokal anesteziye eşlik edilen bilinçli sedasyon vardır. Yoğun bakımda midazolamın sürekli iv infüzyonu anksiyete ve ajitasyondan korumayı sağlar. Midazolam, uzamış sedatif etki gösteren uzun etkili benzodiyazepinlere (diyazepam, klordiyazepoksid, lorezepam) tercih edilmektedir (37,38). Midazolam hidroklorid, midazolamın hidroklorik tuzu şeklindedir. Parenteral kullanım için ilaç olarak kullanılan maddedir ve suda çözünür. Kimyasal formülü 8-kloro-6-(2-florofenil)- 1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiyazepin hidroklorid'dir.



Şekil 3. Midazolamın Kimyasal Yapısı

2.7.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Midazolam, imidobenzodiyazepinler ailesine ait olup, klasik benzodiyazepinlerden imidazol halkası ile ayrılır. İmidazol halkası midazolama düşük pH'lı sıvılarda çözünürlük, solüsyonlarda stabilize ve hızlı metabolize olma gibi avantajlar sağlar. Suda eriyebilen özelliğinden dolayı yavaş iv enjeksiyon veya

im uygulama için elverişlidir. Yaşlılık, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar, pulmoner rezervin azalmış olması, midazolamda dozaj ve hız uygulamasının azaltılmasını gerektirir. 0.1-0.15 mg/kg dan daha yüksek dozlarda midazolam ile solunum depresyonu oluşabilir (39).

2.7.1.2. Metabolizması

Midazolam hidroklorür sıvı solüsyonlarda stabil olduğu için, organik çözücülerle birlikte uygulamayı gerektirmez, im ve iv uygulamaları minimal lokal iritasyon yapar. Dolayısıyla diazepamla görülen ağrı ve tromboflebit gibi komplikasyonlar az görülür (40). Midazolam primer olarak karaciğer mikrozomal oksidasyonla sitokrom P-450 III A4 enzimleri ile metabolize olur. Temel metaboliti alfa-hidroksi midazolamdır. Midazolamın total dozunun % 50-70 'i 24 saat içinde alfa-hidroksi metabolitine konjuge olarak idrarla atılır. Yüksek lipofilite, yüksek metabolik klirens ve kısa yarılanma ömrü, etki süresinin kısa olmasına neden olur. Tekrarlayan dozlardan sonra, ilaç etkisinin sonlanmasında eliminasyon yarı ömrü önemli rol oynar. Midazolam plasentadan geçebilir.

2.7.1.3. Farmakokinetik Özellikleri

Midazolam plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır, özellikle albumine bağlanma çok fazladır. Sadece % 3-6 oranında serbest ilaç bulunmaktadır. Kan beyin bariyerini sadece bu serbest olanlar geçebilir. Verilen dozla ve proteine bağlanmadaki farklılıklarla birlikte anestezi ve sedasyon indüksiyonu için geçen zaman bireysel farklılıklar da gösterir. Yaşlı, yeni doğan ve karaciğer hastalığı olanlarda eliminasyon zamanı uzamaktadır. Midazolamın efektif minimum plazma konsantrasyonu 20-80 ng/mL arasındadır. 80 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda sedasyon, kas gevşemesi, ataksi, amnezi gözlenir. 100 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda uyku oluşur. Klinik etkiler midazolamın plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir.

2.7.1.4. Etki Mekanizması

Benzodiyazepinler santral sinir sisteminde inhibitör bir mediyatör olan gamma aminobutirik asitin (GABA) etkilerini potansiyalize eder. GABA A reseptör kompleksinin 3 protein subüniti (alfa, beta ve gamma) mevcut olup

benzodiyazepinlerin bağlandığı yer gamma subünitidir. GABA A reseptör aktivasyonu reseptördeki protein yapılarında değişikliklerle bir iyon kanalı oluşturur. Klor iyonlarının postsinaptik hücre içine girişi sonucu normal nöronal fonksiyonu inhibe eden membran polarizasyon değişikliğine neden olur. Benzodiyazepinlerin, ipnotik etkiyi kalsiyum iyon akışına bağlı bir değişiklik sonucu oluşturduğu kabul edilmektedir (41).

2.7.1.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Midazolam, düşük dozlarda anksiyolitik, amnezik ve sedatif etki oluştururken, indüksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybına neden olur. Midazolam doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketim hızını ve serebral kan akımını azaltır. Kafa içi ve göz içi basıncını düşürür. Midazolam doza bağımlı serebral hipoksiye karşı koruyucu etkiye sahip olup bu etki tiyopental göre daha az fakat diyezepama göre daha güçlüdür.

2.7.1.6. Solunum Sistemine Etkileri

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

2.7.1.7. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Midazolam tek başına oldukça iyi hemodinamik etki sağlar. Belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistanstaki azalmadan kaynaklanan arteriyel kan basıncındaki azalmadır. Midazolam diğer benzodiyazepinlere göre arteriyel kan basıncında önemsiz derecede azalma yaratır, hipotansif etki minimaldir. Hipotansiyona rağmen midazolam ciddi aortik stenozlu hastalarda bile etkili ve

güvenli bir indüksiyon ajanıdır. Midazolamın hemodinamik etkileri doza bağlıdır. Yüksek plazma seviyeleri, sistemik kan basıncında daha fazla azalma yaratır.

2.7.1.8. Endokrin Etkisi

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

2.7.1.9. İskelet Kasına Etkisi

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

2.7.1.10. Uygulama ve Dozaj

Midazolam yaygın olarak yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılmaktadır. Bu amaçla dozu 2-5 mg/saat (0.03-0,2 mg/kg/saat)'dır. Bazı durumlarda midazolam yoğun bakımdaki hastalarda 10-40 mg/saat gibi yüksek dozlarda kullanılabilir. Bilinçli sedasyon uygulamalarında 0.01-0,7 mg/kg dozlarında intravenöz olarak kullanılabilir. Midazolamın önemli bir sakıncası, anestezi etkisine duyarlılığın kişiden kişiye oldukça fazla değişmesidir. Bu nedenle iv dozunun dikkatli titre edilmesi gerekir.

2.7.1.11. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Sedatif dozlarda uzun süreli verildiğinde midazolamın oluşturduğu en büyük problem solunum depresyonudur. Ayrıca ağırlı enjeksiyon (% 5), lokal iritasyon (% 2,6), tromboflebit (% 0.4), baş ağrısı (% 1.5), bulantı (% 2.6) ve hıçkırık (% 3.6) yapabilir.

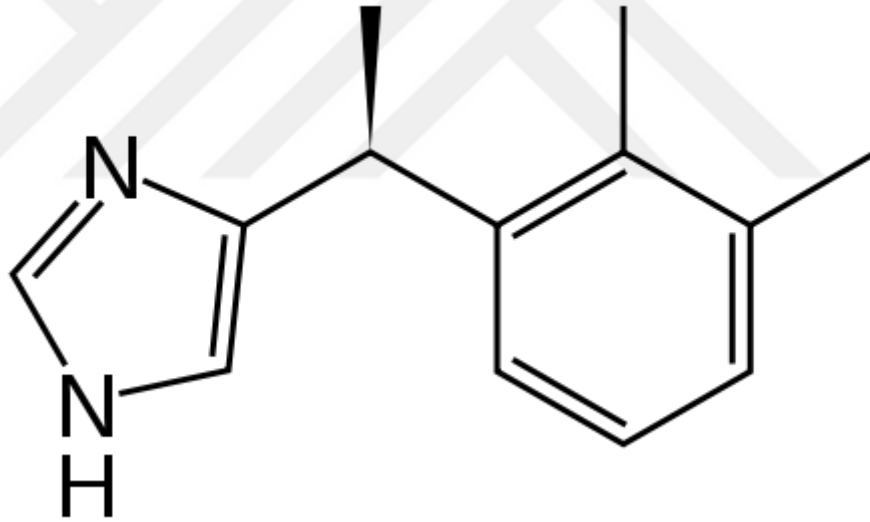
2.8. Deksmetomidin

Deksmetomidin, α_2 -reseptörlere klonidenden daha yüksek afinitesi olan lipofilik yeni bir α -metilol derivativesidir. Perioperatif dönemde görülen pek çok

kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır. Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçer. Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezi gereksinimini azaltılması, postoperatif yoğun bakım ünitesi ve diğer yoğun bakım ünitelerinde yapay ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olarak kullanılmaktadır (42).

2.8.1.Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmedetomidin, dilüsyonu takiben iv infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmmedetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3- dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid şeklinde düzenlenmiştir. Molekül ağırlığı 2367'dir; ampirik formülü C₁₇H₁₆N₂-HCl şeklindedir. Yapısal formülü şekil 2'de gösterilmiştir (43).



Şekil 4: Deksmmedetomidinin Kimyasal Yapısı

Deksmmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir. Medetomidin alfa2-adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. Alfa2-adrenoreseptörler uyarıldığında noradrenalin salınımını engeller, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır ve sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar.

2.8.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması

İlacın fazla miktarda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça azdır. Subkutan veya im verilmiş sonrasında deksmedetomidin hızla absorbe edilir. Artan dozlarla orantılı olarak pik plazma konsantrasyonu artmakla birlikte farmokokinetiği nonlinear bir şekil göstermektedir. Tek doz im verildikten sonra biyoyararlanım iv dozun yaklaşık % 60'ıdır. Dağılım yarı-ömrü kısadır (6 dk) ve 118 litrelik bir kararlı-durum dağılım hacmi (Vd) mevcuttur. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 0.68-1.31 saattir ve yüksek im dozlarda artma eğilimi göstermektedir (44,45). Deksmetomidin serum albumin ve α 1-glikoproteine % 95 oranında sıkı bağlanır. Proteine bağlanma kadın ve erkeklerde benzerdir. Plazma proteinlerine bağlanan deksmedetomidin hidroklorür fraksiyonu hepatik yetmezliği olan hastalarda sağlıklı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değişiklik gözlenmemiştir.

2.8.3. Farmakodinami

Presinaptik α 2-adrenoseptörler uyarılması sempatik sinir sonlarında norepinefrin salınımını inhibe eder. Postsinaptik reseptörlerin α 2 agonistler tarafından aktivasyonu santral sinir sistemindeki sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Bu etki mekanizması ile sedasyon ve anksiyoliz oluşturma özellikleri açıklanır. Deksmetomidin spinal kordaki α 2-adrenoseptörlere bağlanarak analjezi oluşturur. Periferdeki α 2B reseptörleri orta boy kan damarlarının vasküler düz kaslarında bulunmaktadır. Deksmetomidin gibi nonselektif α 2A/ α 2B agonistlerin iv hızlı enjeksiyonu sistemik vasküler rezistansın artmasına ve bununla birlikte bradikardi ile kan basıncında artışa neden olur. Bu etki kan-beyin bariyerini agonist ajanın geçmesi ile son bulur. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvıların sekresyonu kısmen α 2- adrenoseptörler tarafından düzenlenmektedirler. Bu reseptörlerin uyarılması sodyum ve sıvı salınımını artırır. Bu etki diürezis, hemostazis ve sıvı dengesini de içeren α 2-adrenerjik agonistlerin etkilerinden biridir. Bu etkiler; renin ve antidiüretik hormon salınımının inhibisyonu, atriyal natriüretik faktör salınımının uyarılması, adrenal steroid sentezinin engellenmesi ile birliktedir.

2.8.4. Klinik Etkileri

Deksmedetomidin prelinik olarak potent, nonselektif α_2 -adrenoseptör agonisti ilaç olarak tanımlanmıştır. Klonidinle karşılaştırıldığında, 1300 kat α_2 reseptörlere, α_1 - reseptörlerine oranla daha seçicidir. Klonidinin parsiyel agonistik etkilerine rağmen deksmedetomidin tam agonistik aktiviteye sahiptir.

2.8.5. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Deksmedetomidin plazma norepinefrin konsantrasyonunu doza bağlı olarak azaltır bunun sonucu kalp hızı ve kan basıncı azalır. Bununla birlikte deksmedetomidin hızlı iv verilirse kan basıncında geçici bir artma oluşur. Bu etki muhtemelen vasküler düz kasta bulunan periferik α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun tetiklediği vazokonstriksiyona bağlı olabilir. Kan basıncındaki bu artış kalp hızında % 25 oranında azalması ile birliktedir.

2.8.6. Sedatif ve Anestezik Gereksinimi Azaltıcı Etkileri

Deksmedetomidin stabil, uyandırılabilir bir sakinlik sağlar. Deksmedetomidinin hipnotik ve sedatif etkileri predominant noradrenerjik nükleus ve uyanıklığın önemli düzenleyicisi olan locus coeruleus'a olan etkisine bağlanmaktadır (46,47).

2.8.7. Solunum Sistemine Etkileri

Deksmedetomidinin ilginç bir özelliği de benzodiyazepin veya opiyoidler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında minimal solunum depresyonu oluşturmasıdır. Deksmedetomidin spontan soluyan sedatize hayvanlarda solunum üzerine etkisizdir veya çok az etki etmektedir. Uyanık köpeklerde iv 1.25-5 ug/kg deksmedetomidin arteriyel kan gazlarında bir değişiklik oluşturmaksızın solunum hızında orta derecede bir azalma yapar. Yalnızca % 1,5 end-tidal izofluran konsantrasyonlarıyla beraber 20 ug/kg üzerindeki dozlarda hiperkapnik yanıtlarda anlamlı baskılanmaya neden olur (48,49).

2.8.8. Diğer Sistemlere Etkileri

Deksmedetomidin sıklıkla salivasyonu azaltır. Doza bağlı olarak growth hormon sekresyonunu, plazma renin aktivasyonunu ve prolaktin seviyesini

etkilemeksizin artırmıştır. Teorik olarak α_2 -agonistler trombosit agregasyonunu artırır. Klinikte buna ilişkin delillere rastlanmamıştır (50).

2.8.9. Uygulama ve Dozaj

Deksmedetomidin kontrollü infüzyon cihazı kullanılarak uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve arzulanan klinik etkiye göre titre edilmelidir. Yetişkin hastalar için 5 veya 10 dk boyunca 1 μ g/kg 'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0,2- 0,7 μ g/kg/saat'lik bir idame dozu verilmelidir. Deksmedetomidine uygulama öncesi % 0,9'luk sodyum klorür solüsyonu ile sulandırılmalıdır. Sulandırmadan sonra hemen kullanılmalı ve 24 saat gecmişe atılmalıdır.

2.8.10. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir. Deksmedetomidine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmedetomidin 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenirliliği ve etkinliği açıklanmamıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya etik kurul onayı ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Kliniğinde 2014 Temmuz-Ekim döneminde Solunum Yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınmış, mekanik ventilatöre bağlı yaşları 30-90 arası 90 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya sadece sedasyon gereksinimi olan hastalar dahil edildi. Antikolinerjik, antiaritmik, vazopressör, vazodilatatör ve hipotansif ilaç kullanılan, elektrolit dengesizliği olan, hemodinamisi stabil olmayan hastalar ile edinsel ya da konjenital uzun QT sendromu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca çalışma için onamı alınamamış ya da yakınları tarafından izin verilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamına alınmış olsa bile çalışma sırasında bilinç değişikliği olan, hemodinamik instabilitesi olan ve endotrakeal tüp değişim gereksinimi olan hastalar ile antikolinerjik, antiaritmik, vazopressör ve vazodilatatör ilaç kullanılması gerekenler çalışmadan çıkarıldı.

Solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınan hastalar solunumsal ve kardiyak monitorizasyonları sağlandıktan sonra 12 derivasyon EKG'leri çekilerek, eşzamanlı olarak sistolik kan basıncı(SKB), diyastolik kan basıncı(DKB), ortalama kan basıncı(OKB), kalp atım hızı(KAH), ve periferik oksijen saturasyonu (SpO2) değerleri kaydedildi. Bu değerler baz olarak alındı. Hastalara sedasyon (midazolam, propofol veya deksmedetomidin) başlandıktan 1 ve 12 saat sonra tekrar 12 derivasyon EKG'leri çekilerek ve yine eş zamanlı SKB, DKB, OKB, KAH ve SpO2 değerleri kaydedildi. EKG kayıtları 1 mV yüksekliğinde ve 25 mm/s hızında gerçekleştirildi. EKG kayıtlarındaki tüm derivasyonlar arasından en uzun QT mesafesi grupları bilmeyen 2 anesteziist tarafından ölçülerek ve aynı derivasyondaki RR mesafesi ölçülerek QTc (düzeltilmiş QT) mesafesi Bazett formülüyle hesaplandı. ($QTc = QT \text{ intervali} / \sqrt{RR \text{ intervali}}$). Hesaplanan QT ve QTc değerleri kaydedildi.

Genel olarak yoğun bakım sedasyonlarında deksmedetomidin, midazolam ve propofol kullanılmaktadır. Eğer hastanın kardiyak sorunları varsa, daha çok amnezi isteniyorsa veya konvulzyon kontrolü isteniyorsa midazolam, eğer daha hızlı ve daha

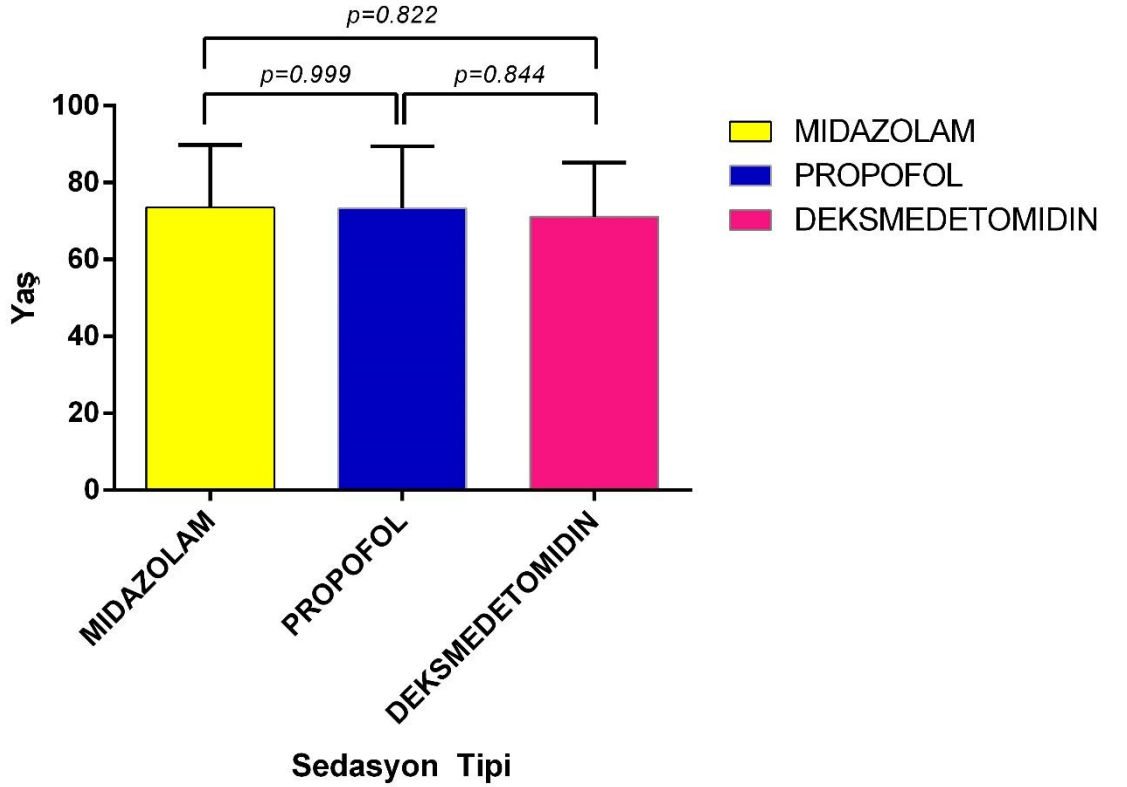
derin bir sedasyon isteniyorsa propofol, eğer taşikardisi varsa, kan basıncı yüksek ise ve analjezi gereksinimi varsa deksmedetomidin tercih edilmektedir. Deksmetomidin sedatif ve anksiyolitik etkili alfa-2 agonist ajandır. Yoğun bakımlarda sedasyon oluşturmak ve analjeziklerin etkilerini arttırmak için kullanılmaktadır. Yoğun bakım sedasyonu için kullanılan doz 0,2-0,7 µg/kg/saat arasındadır. Propofol, doza göre anestezi ve sedatif bir ajandır. Yoğun bakım sedasyonu için kullanılan doz 50-100 µg/kg/saat arasındadır. Midazolam anksiyolitik, amnestik ve antikonvulzan etkili bir benzodazepindir. Sedasyonda en çok tercih edilen ilaçtır. Yoğun bakım sedasyonu için kullanılan doz 0,04-0,2 mg/kg/saat arasındadır. Ramsey sedasyon skalası 3 olacak şekilde sedatif ilaçların dozları yukarıda belirtilen dozlarda titre edildi.

Çalışma Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Çalışmanın hemodinamik ve solunumsal verileri Drager marka, XL model monitörden elde edildi. EKG çekiminde ise Mortara marka cihaz kullanıldı. Çalışmada kullanılan parametreler ile sedatifler; çalışmaya alınan hasta grubu için rutin kullanılmaktadır. Çekilecek 2.ve 3. EKG ler çalışmaya özel olup, EKG kağıtları araştırmacı tarafından karşılandı.

Çalışmada herhangi bir invaziv işlem uygulanmadı. Hastalar için kullanılacak sedatif ajan (midazolam, propofol veya deksmedetomidin) seçilmedi, çalışmaya dahil edilen hastaya en uygun sedatif ajan uygulandı. Çalışma bittiğinde sedasyon öncesi değerlerle (EKG’de QT mesafesi, Kan basıncı, kalp atım hızı) sedasyon sonrası değerler karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen verileri SPSS (Ver:22;0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları, varyans analizi, Tukey Testi, eşler arası farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Kruskal-Wallis testi, Man-Whitney U testi, Wilcoxon testi ve Khi-Kare testi kullanılarak ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 90 hasta alındı. Bu hastaların 35 tanesinin (% 38,9) erkek, 55 tanesinin (% 61,1) kadın olduğu görüldü. Bu 90 hasta yaş açısından değerlendirildiği zaman yaş ortalamasının $72,6 \pm 15,4$ olduğu görüldü. Hastaların Glaskow Koma Skorları değerlendirildiği zaman ortalama skorum 7.71 ± 2.66 olduğu gözlemlendi. Bu 90 hasta sedasyon ihtiyaçlarına göre her grupta 30 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. İlk gruba midazolam, ikincisine propofol, üçüncüsüne ise deksmedetomidin uygulandı. Grupların yaş dağılımları incelendiğinde grupların kendi içlerinde homojen olduğu (Levene Test 0.053), gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$) (Tablo 5, Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların Yaş Ortalamalarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı

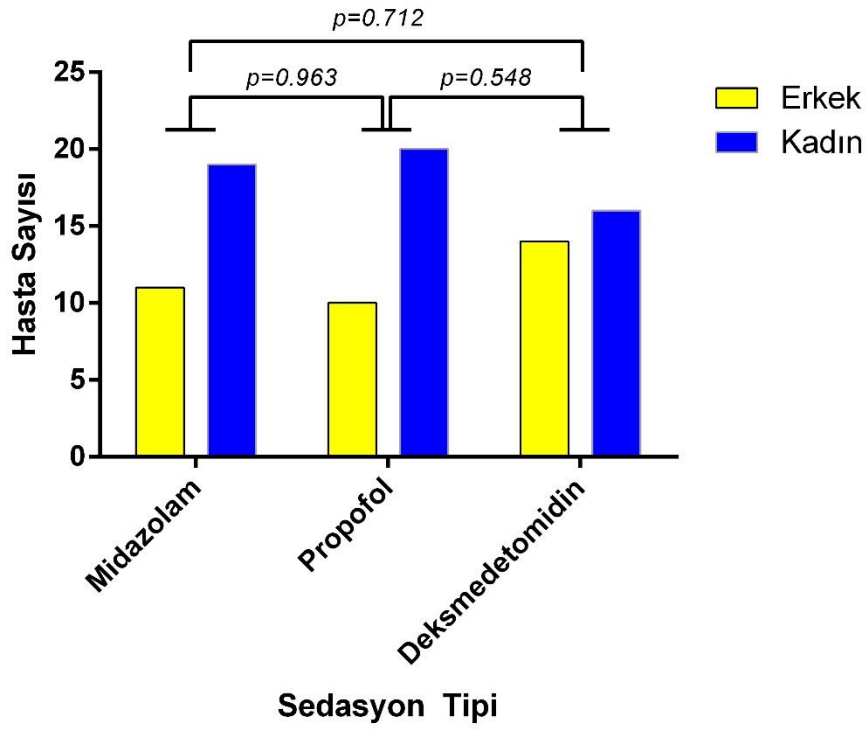
Tablo 5. Hastaların Yaş Ortalamalarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı

		Sayı	Ortalama	SD
YAŞ	MIDAZOLAM	30	73,50	16,324
	PROPOFOL	30	73,33	16,091
	DEKSMEDETOMIDIN	30	71,10	14,145

Hastaların cinsiyetlerinin sedasyon tipine göre dağılımları incelendiğinde grupların kendi içerisinde homojen olduğu ve gruplar arasında cinsiyet yönünden bir fark bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 6, Şekil 6).

Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerinin sedasyon tipine göre sınıflandırması

			Sedasyon Tipi			Toplam
			Midazolam	Propofol	Deksmedetomidin	
Cinsiyet	ERKEK	Sayı	11	10	14	35
		%	31,4%	28,6%	40,0%	100,0%
		CINSİYET				
		%	36,7%	33,3%	46,7%	38,9%
		SEDASYON TİPİ				
	KADIN	%	12,2%	11,1%	15,6%	38,9%
		Toplam				
		Sayı	19	20	16	55
		%	34,5%	36,4%	29,1%	100,0%
		CINSİYET				
		%	63,3%	66,7%	53,3%	61,1%
		SEDASYON TİPİ				
		%	21,1%	22,2%	17,8%	61,1%
		Toplam				

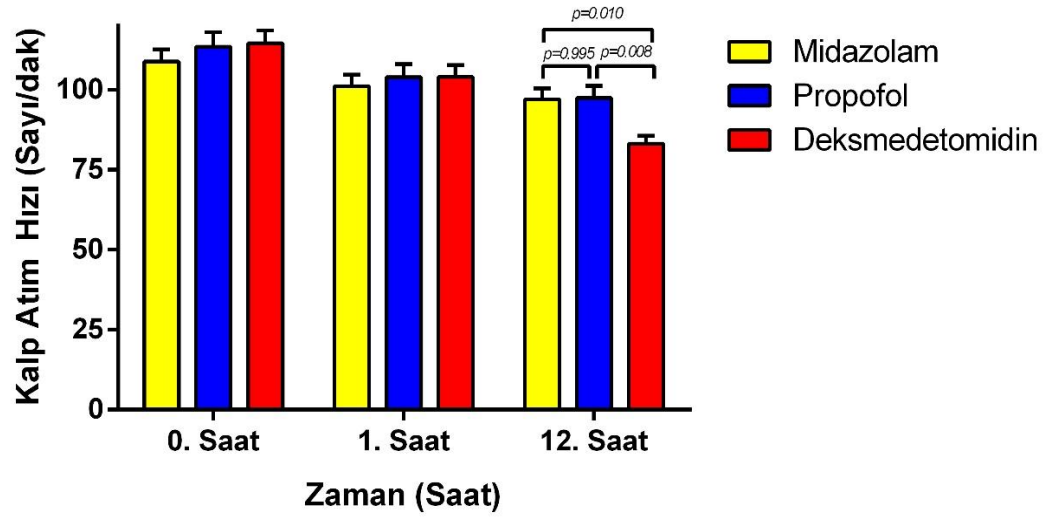


Şekil 6. Hastaların Cinsiyetlerinin Sedasyon Tipine Göre Sınıflandırması

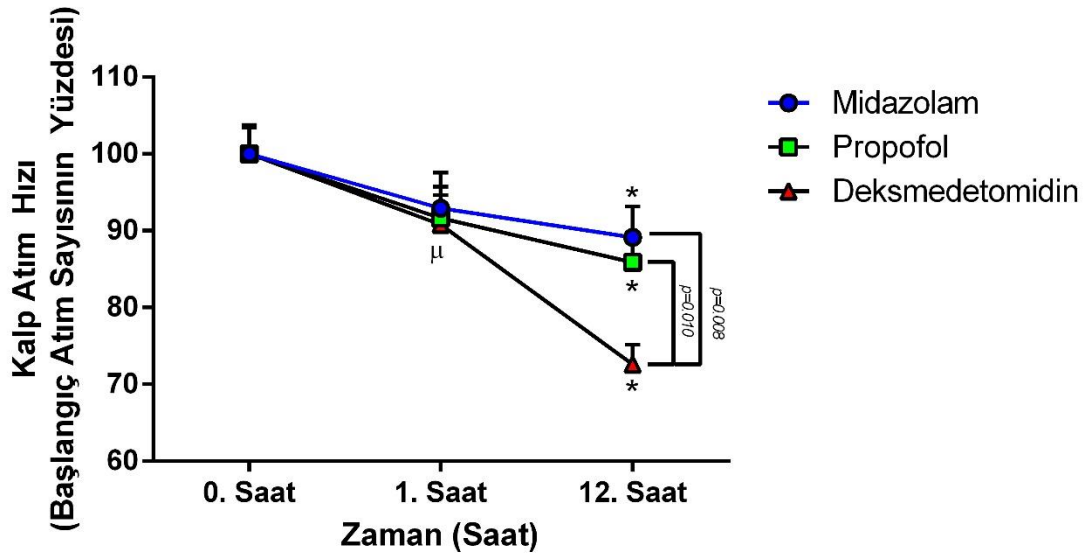
Tablo 7. Hastaların yoğun bakıma yatış sebeplerinin sedasyon tiplerine göre dağılımı

	Midazolam	Propofol	Dexmedetomidin	Toplam
KKY	9	6	6	21
KOAH	8	20	12	40
SVH	3	5	3	11
Postoperatif cerrahi	4	4	4	12
Myokard İnfarktüsü	2	2	2	6
Toplam	30	30	30	90

Sedasyon tipinin kalp atım hızı üzerindeki etkisi incelendiğinde 0. ve 1. saatte değişik sedatif ajanlar arasında kalp atım hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Kalp atım hızları 12. saatte değerlendirildiği zaman Midazolam ve propofol gruplarındaki kalp atım hızları arasında fark olmamasına rağmen, Deksmetomidin grubundaki kalp atım hızının hem Midazolam hem de Propofol grubundaki kalp atım hızlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) (Şekil 7,8).



Şekil 7. Hastaların Kalp Atım Hızlarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı



Şekil 8. Hastaların kalp atım hızlarının sedasyon tiplerine göre yüzde değişimi

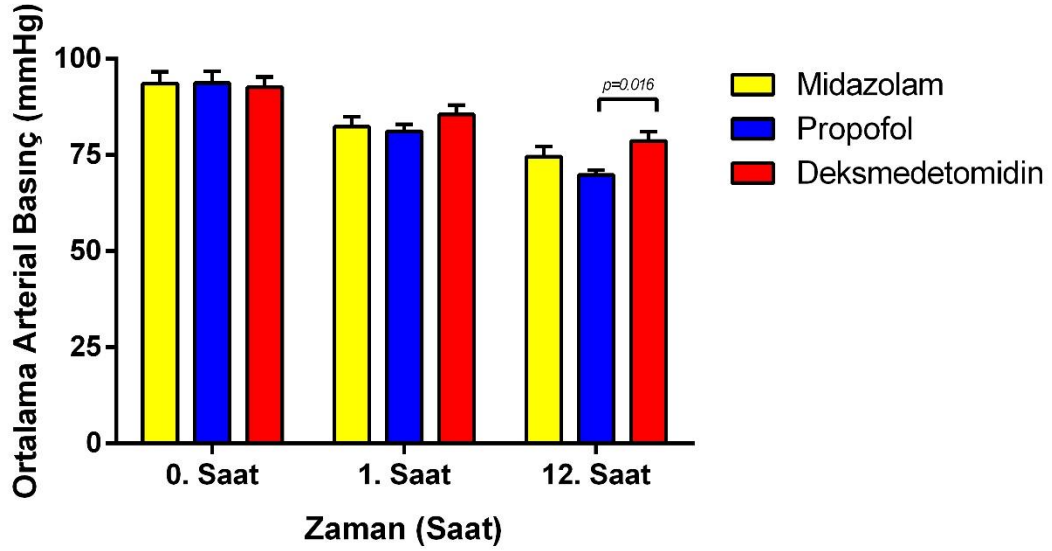
* Aynı ajanın 0. saatteki kalp hızına göre kalp hızında yapmış olduğu düşüş istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p < 0.05$).

μ deksmedetomidinin 1. saati ile 12. saatte yapmış olduğu kalp atım hızı düşüşleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p < 0.05$).

Kalp atım hızları başlangıç kalp atım sayılarının yüzdesi olarak hesaplanıp zamana göre takip edildiğinde 1. saatte kalp atım hızlarının midazolam tarafından %7, propofol tarafından %8 ve deksmedetomidin tarafından %9 oranında azaltıldığını, bu değişim miktarları arasında istatistiksel bir fark olmadığı gözlenmiştir. Oysa 12. saatte kalp atım hızlarının değişim yüzdeleri değerlendirildiği zaman midazolamın kalp atım hızını %11 oranında, propofolün %14 oranında ve deksmedetomidinin %27 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Midazolam ve propofolün kalp hızını azaltma yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunamazken, deksmedetomidinin diğer iki gruba göre kalp atım hızını istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azalttığı görülmüştür ($p < 0.05$) (Şekil 8).

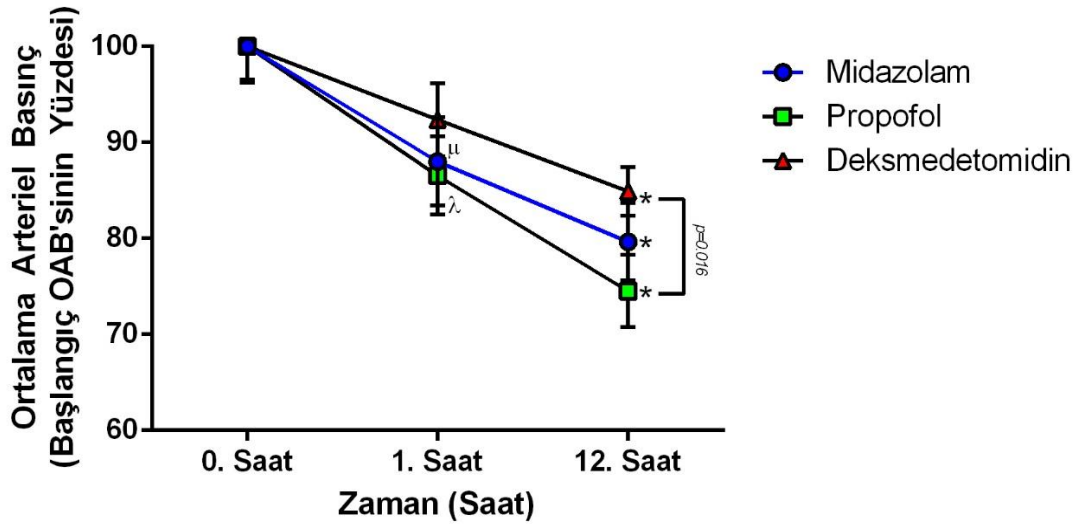
Sedatif ajanların kalp hızı üzerindeki etkileri kendi içlerinde değerlendirildiği zaman midazolam ve propofolün her ikisinin de 12. saatteki yapmış oldukları kalp atım hızı yavaşlamasının 0 ve 1. saatlere göre anlamlı şekilde farklı olduğu ($p < 0.05$), 0 ile 1. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Oysa deksmedetomidinin yapmış olduğu kalp hızı yavaşlaması incelendiğinde 12.

saatte meydana getirdiği yavaşlama ile hem 0. saatte hem de 1. saatteki kalp hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 8).



Şekil 9. Hastaların Ortalama Arterial Basınçlarının Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı

Sedasyon tipinin ortalama arteriel basınç (OAB) üzerindeki etkisi incelendiğinde 0. ve 1. saatte değişik sedatif ajanlar arasında OAB yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). OAB'ler 12. saatte değerlendirildiği zaman Midazolam ve deksmedetomidin gruplarındaki OAB'ler arasında fark olmamasına rağmen, Propofol grubundaki OAB'nin deksmedetomidin grubundaki OAB'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) (Şekil 9).



Şekil 10. Hastaların OAB'lerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi

* Aynı ajanın 0. saatteki OAB'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0.05$).

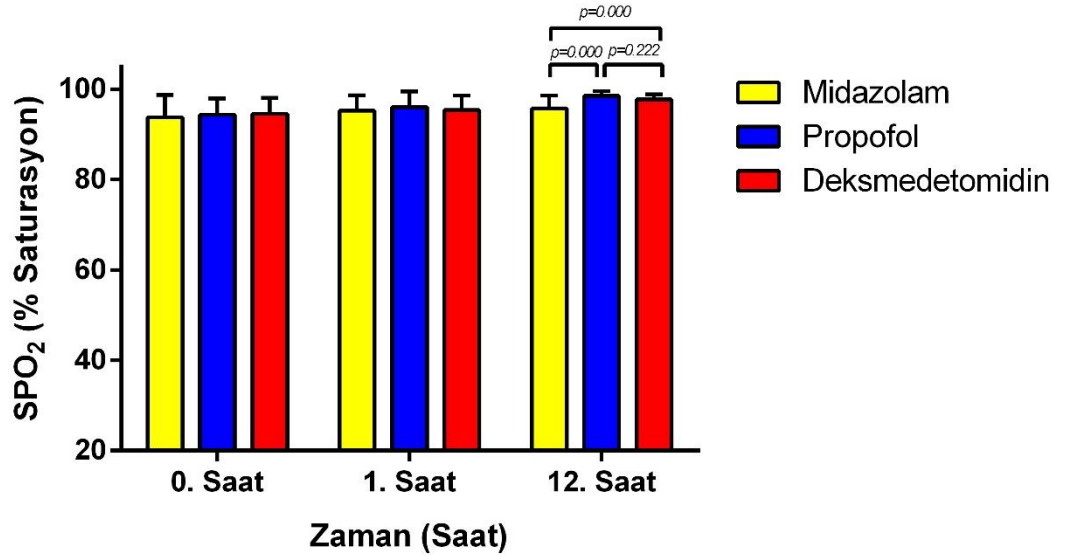
μ Midazolamın 0. saatteki OAB'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0.05$).

λ Propofolün hem 0. saatteki hem de 12. saatteki OAB'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0.05$).

Ortalama arteriel basınçlar (OAB) başlangıç OAB'sinin yüzdesi olarak hesaplanıp zamana göre takip edildiğinde 1. saatte OAB'ler midazolam tarafından %12, propofol tarafından %13 ve deksmedetomidin tarafından %7 oranında azaltıldığını, bu değişim miktarları arasında istatistiksel bir fark olmadığı gözlenmiştir. Oysa 12. saatte OAB değişim yüzdeleri değerlendirildiği zaman midazolamın OAB'yi %20 oranında, propofolün %25 oranında ve deksmedetomidinin %15 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Midazolam ve deksmedetomidinin OAB azaltma yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunamazken, propofolün deksmedetomidin grubuna göre OAB değişim yüzdesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azalttığı görülmüştür ($p<0.05$) (Şekil 10).

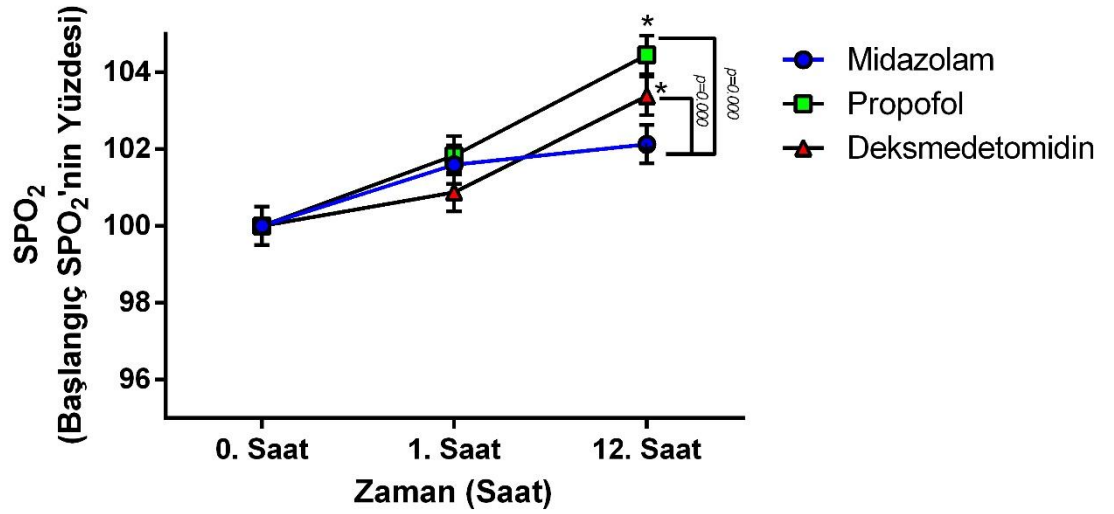
Sedatif ajanların OAB üzerindeki etkileri kendi içlerinde değerlendirildiği zaman her üç sedatif ajanın 0. ve 12. saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Midazolam OAB'yi 1. saatte anlamlı şekilde fazla düşürmüştü ($p<0.05$), fakat 1. saatteki düşüş ile 12. saat arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark bulunamamıştır. Propofol bu üç sedatif ajan içinde OAB'yi en fazla düşüren olup hem 0. saat ile 1. saat hem de 1. saat ve 12. saat arasında istatistiksel olarak anlamli bir OAB değışim farkı gözlenmiştir ($p<0.05$). Deksmetomidinin OAB üzerindeki etkisi değeriendirildiğı zaman sadece 12. saatte OAB üzerinde yapmış olduğı düşüş ile 0. saat arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 10).



Şekil 11. Hastaların SPO₂ (% Satürasyon) Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı

Sedasyon tipinin SPO₂ üzerindeki etkisi incelendiğinde 0. ve 1. saatte değışik sedatif ajanlar arasında SPO₂ yönünden istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunamadı ($p>0.05$). SPO₂ değeri 12. saatte değeriendirildiğı zaman Midazolam grubundaki SPO₂ değeriilerinin diğeri iki sedatif ajan gruplarındaki SPO₂ değeriilerine göre istatistiksel olarak anlamli şekilde daha düşük olduğı görüldü ($p<0.05$). Propofol ve deksmedetomidin gruplarındaki SPO₂ değeriileri arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunamadı ($P>0.05$) (Şekil 11).

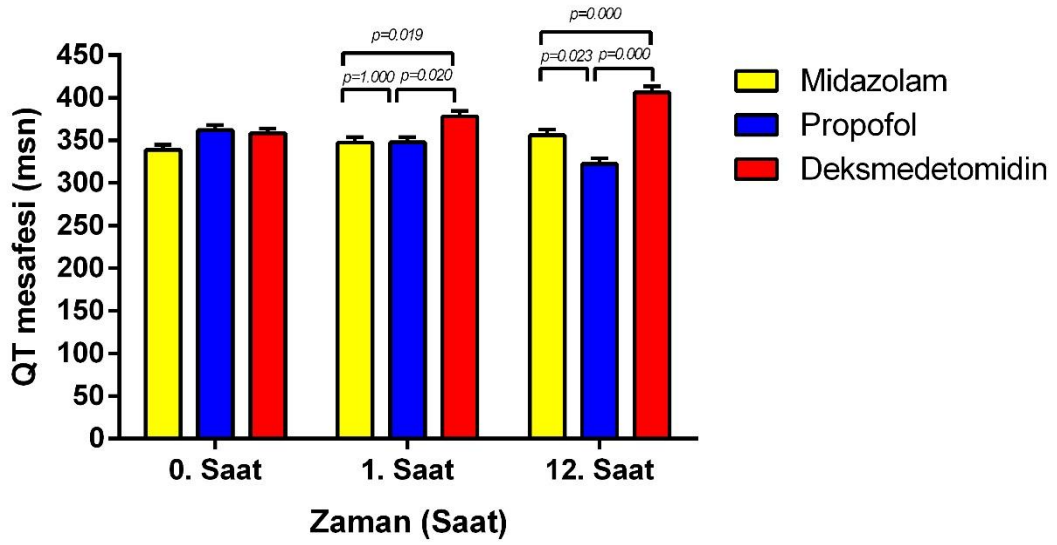


Şekil 12. Hastaların SPO₂ Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi

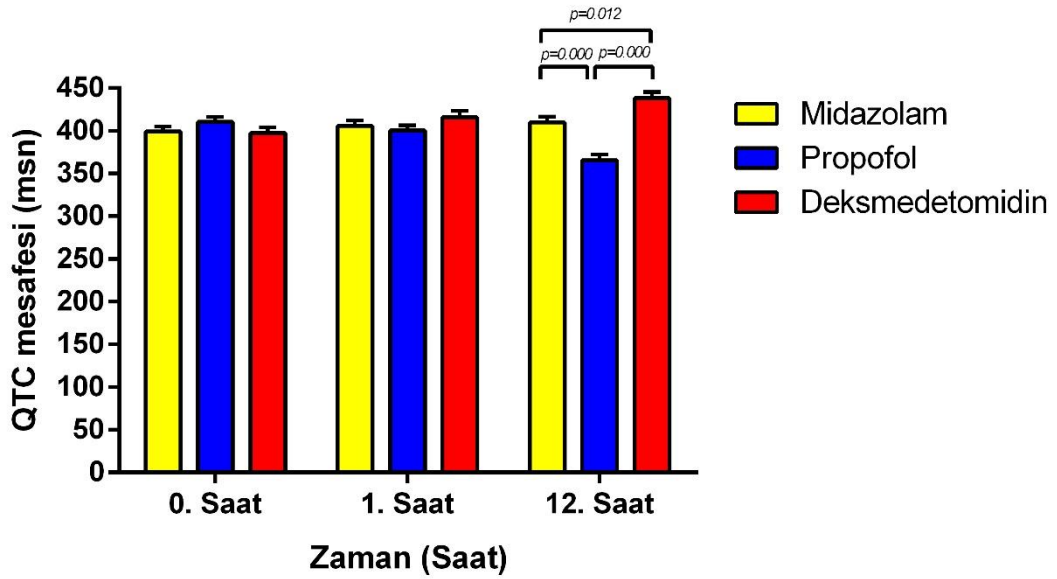
* Aynı ajanın hem 0. saatteki hem de 1. saatteki SPO₂'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır (p<0.05).

SPO₂'ler başlangıç SPO₂'sinin yüzdesi olarak hesaplanıp zamana göre takip edildiğinde 1. saatte SPO₂'ler midazolam tarafından %2,1, propofol tarafından %1,8 ve deksmedetomidin tarafından %0.88 oranında artırıldığı, bu değişim miktarları arasında istatistiksel bir fark olmadığı gözlenmiştir. Oysa 12. saatte SPO₂ değişim yüzdeleri değerlendirildiği zaman midazolamın SPO₂'yi % 2.13 oranında, propofolün % 4.45 oranında ve deksmedetomidinin % 3.38 oranında artırdığı tespit edilmiştir. Midazolam ve deksmedetomidinin SPO₂ artırma yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunurken (p<0.05), propofolün deksmedetomidin grubuna göre SPO₂ değişim yüzdesini anlamlı şekilde değiştirmediği görülmüştür (Şekil 12).

Sedatif ajanların SPO₂ üzerindeki etkileri kendi içlerinde değerlendirildiği zaman propofol ve deksmedetomidinin 0. ve 12. saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (p<0.05). Midazolamın 0, 1 ve 12. saatlerdeki SPO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark bulunamadı (Şekil 12).



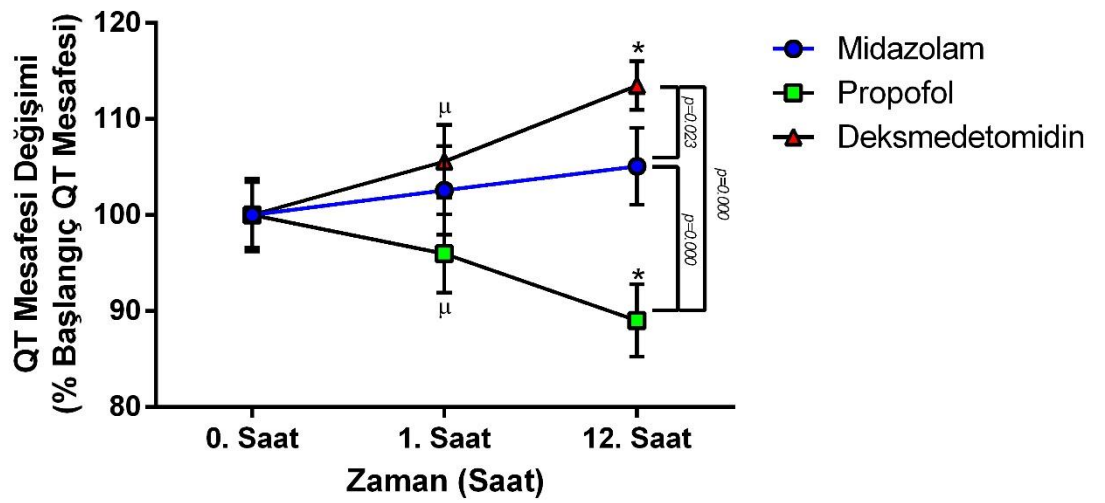
Şekil 13. Hastaların QT Mesafelerinin Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı



Şekil 14. Hastaların QTc (Düzeltilmiş QT) Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Dağılımı

Sedasyon tipinin QT ve QTc mesafesi üzerindeki etkisi incelendiğinde; QT mesafesi için 0. saatte, QTc mesafesi için 0. ve 1. saatte değişik sedatif ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). QT mesafesi için; hem 1. hem de 12. saatte deksmedetomidinin diğer iki ajana göre QT mesafesini

istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzattığı görüldü ($p<0.05$). 1. saatte midazolam ve propofol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, 12. saatte propofol ve midazolam gruplarındaki QT mesafeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). OTc mesafeleri incelendiği zaman; sadece 12. saatte QTc değerlerinin değişik sedatif ajanlarla farklılık gösterdiği ve bu değişik sedatif ajanlara ait gruplarda QTc değerlerinin hepsinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü ($p<0.05$) (Şekil 13 ve 14).

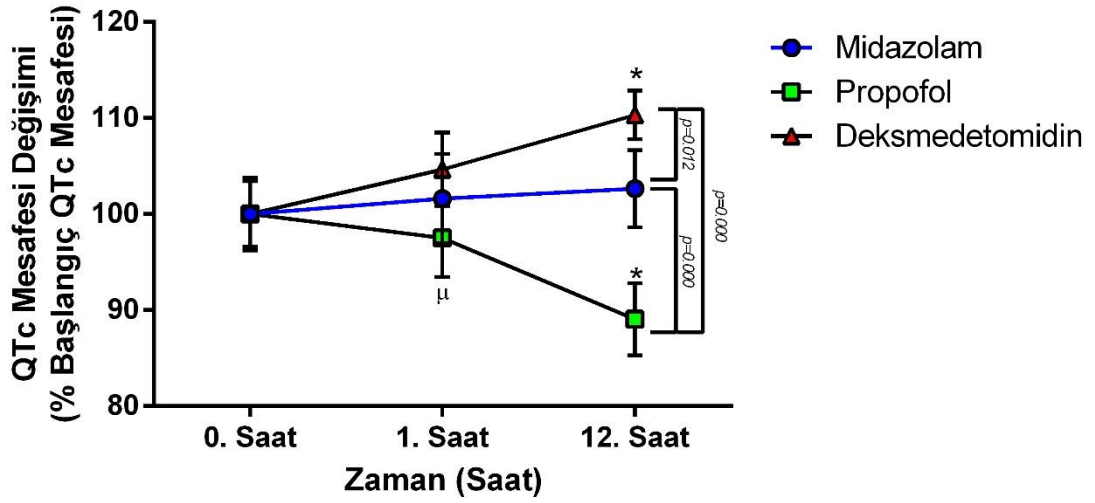


Şekil 15. Hastaların QT Mesafesi Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi

* Aynı ajanın 0. saatteki QT'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0.05$).

^μ Aynı ajanın 12. saatteki QT'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0.05$).

QT'ler ve QTc'ler başlangıç değerlerinin yüzdesi olarak hesaplanıp zamana göre takip edildiğinde, QT için; 1. saatte QT'ler midazolam tarafından % 2,6, deksmedetomidin tarafından % 10,3 oranında artırıldığı ve propofol tarafından % 11 oranında azaltıldığı, bu değişim miktarları birbiri ile kıyaslandığında midazolam grubu ile propofol grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığı, midazolam-deksmedetomidin ve propofol-deksmedetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$) (şekil 15).



Şekil 16. Hastaların QTc Mesafesi Değerlerinin Sedasyon Tiplerine Göre Yüzde Değişimi

* Aynı ajanın 0. saatteki QTc'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p < 0.05$).

^μ Aynı ajanın 12. saatteki QTc'si ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p < 0.05$).

QTc için; 1. saatte QTc'ler midazolam tarafından % 2,6, deksmedetomidin tarafından % 10,3 oranında artırıldığı ve propofol tarafından % 11 oranında azaltıldığı, bu değişim miktarları arasında istatistiksel bir fark olmadığı gözlenmiştir. Oysa 12. saatte QT değişim yüzdeleri değerlendirildiği zaman midazolamın QT'yi % 7 oranında, deksmedetomidinin % 13,4 oranında artırdığı, propofolün ise % 11 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Her üç sedatif ajan grubunda da QT mesafeleri 12. saatte birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı. ($p < 0.05$). QTc değerleri 12. saatte değerlendirildiği zaman midazolamın QTc'yi % 3,9 oranında, deksmedetomidinin % 10,3 oranında artırdığı, propofolün ise % 14 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Her üç sedatif ajanın 12. saatteki QTc değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde birbirlerinden farklı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Sedatif ajanların QT ve QTc değerleri üzerindeki etkileri kendi içlerinde değerlendirildiği zaman propofol ve deksmedetomidinin 0. ve 12. saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). Midazolamın 0, 1

ve 12. saatlerdeki QTc değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark bulunamadı (Şekil 16). QTc'yi en fazla uzatan sedatif ajan deksmedetomidin iken propofol QTc mesafesini uzatmak bir yana kısaltarak olumlu etkinlik göstermiştir.



5. TARTIŞMA

Yoğun bakım klinikleri hastanelerde hasta ve hasta yakınları için oldukça endişe verici ünitelerdir. Yoğun bakımda hastalarda; cerrahi, invaziv tanı, izlem yöntemleri, fizyoterapi, mekanik ventilasyon, günlük pansumanlar, pozisyon değişiklikleri, kateter girişimleri, hasta transportu ve durumunun ciddiyetinin farkında olmanın yarattığı sıkıntı ve stresin giderilmesi oldukça önemlidir (51). Yoğun bakımda sedasyon; anksiyetenin ve ajitasyonun tedavisinde endikedir (1). Yoğun bakım hastalarında anksiyete sebeplerini şu şekilde sıralayabiliriz; korku, kontrol kaybı, konfüzyon, bellek kaybı, uykusuzluk, ağrı, biyokimyasal bozukluklar, ilaçlar, ateş, gürültü, ışık ve alarmlar. Rotondi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastaların %40'ı ağrı çektiğini, %87'si ise rahatsızlık hissettiğini tespit etmişlerdir (2). Sedasyon, kritik hastada sedasyon stres cevabını baskılamada önemlidir. Yoğun bakımda sedasyon; anksiyeteyi azaltır, mekanik ventilatöre bağlı hastada ventilatör desteğine toleransı artırır ve aspirasyon, invaziv girişimler, pansumanlar gibi hemşire/doktor bakımını kolaylaştırır. Kritik hastaların konforunun sağlanmasında sedasyon, yoğun bakımın önemli bir komponentidir (52).

Yoğun bakımlarda izlenen kritik hastalarda sedasyon için öncelikle farmakolojik olmayan yöntemler denenmelidir. Hastaların sık sık oryante edilmeleri gereklidir. Uyku/uyanıklık döngüsünün sağlanması, çevre ısının stabil olması, yatakbashi alarmlarının da sebep olduğu gürültünün kontrolü (kulak tıkaçları) gereklidir. Ailenin çağırılması, gevşeme egzersizleri, müzik tedavisi, sırt masajı, hastanın yataktan sandalyeye alınması gibi yöntemler de hastanın anksiyete ve ajitasyonun kontrolünde yer alabilmektedir (11).

Yoğun bakım ünitesinde sedatif olarak; opiyadlar, benzodiazepinler, propofol ve haloperidol gibi tranklizanlar kullanılır. Bütün bu ajanlar doza bağlı olarak sedasyon yapmaktadır. Sıklıkla yoğun bakım sedasyonlarında deksmedetomidin, midazolam ve propofol kullanılmaktadır. Her üç sedatif ajanın da hemodinamik, kardiyak ve oksijenizasyon açısından beraber değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Hastanın klinik ve hemodinamik durumuna göre yoğun bakımda sedasyon tipi değişiklik göstermektedir. Eğer hastanın kardiyak sorunları varsa, daha çok amnezi isteniyorsa veya konvülzyon kontrolü isteniyorsa midazolam, eğer daha hızlı

ve daha derin bir sedasyon isteniyorsa propofol, eğer taşikardisi varsa, kan basıncı yüksek ise ve analjezi gereksinimi varsa deksmedetomidin tercih edilmektedir.

Yapılan sedasyonun derecesi Ramsay, Cook, Addenbrook gibi skorlama sistemleri kullanılarak değerlendirilir. Sedasyon düzeyi her hastanın ihtiyacına göre olmalıdır. Yetersiz sedasyon hastalarda hipertansiyon, taşikardi, rahatsızlık, hipoksi, hiperkapni, ventilatöre ve entübasyon tüpüne reaksiyon gibi belirtiler ile kendini gösterebilmektedir. Aşırı sedasyon ise hipotansiyon, bradikardi, koma, solunum depresyonu, ileus, renal yetmezlik, venöz staz, immünsüpresyon gibi birden çok istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir (10,11). Klinik yönden belirgin faydalı etkilerine rağmen sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinin olması, klinisyenler açısından ilaç ve doz tercihinin zorlaştırmaktadır. Birçok araştırmada yoğun bakımda sedasyon için kullanılan ilaçların hemodinamik etkileri, solunumsal etkileri, en uygun sedasyonu oluşturmaları, stres yanıtı etkileri, ajitasyonu giderme etkileri ve uzun süre kullanılabilme özellikleri gibi açılardan değerlendirilmiştir. Yoğun bakımda sedatif ajan olarak sıkça kullanılan midazolam, propofol ve dexmedetomidinin her üçünün de hemodinamik, respiratuar ve kardiyak açıdan birlikte incelendiği, kullanılan sedatif ilaçlara bağlı ölümcül ventriküler aritmiler için bir risk faktörü olan uzamış QT intervalini değerlendirmek amaçlı çalışmaya rastlanmamıştır.

Kliniğimizde yoğun bakım sedasyonu için sıklıkla midazolam, propofol ve deksmedetomidin kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında da midazolam, propofol ve deksmedetomidin kullanılmıştır. Wunsch ve ark.'nın Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları çalışmada mekanik ventilasyon uygulanan 109,671 hastada; sedatif alanların %81'inin propofol, %31'inin benzodiazepin, %34'ünün deksmedetomidin infüzyonu aldığını, 96 saat üzerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda propofolün daha fazla kullanıldığını bildirmişlerdir (53). Salluh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Brezilya'lı yoğun bakım doktorlarının sedasyon uygulamalarını incelemiş, katılımcıların yarısından fazlasının sedasyon protokolü uyguladığı, sedatif olarak midazolam (97.8%), fentanil (91.5%), ve propofolün (55%) yaygın olarak kullanıldığını belirtmişlerdir (54).

Sedatif ajanların hemodinamik parametreler üzerine etkileri birbirleri ile farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda 0 ve 1. saatlerde sedatif ajanlar kalp atım hızlarında benzer etkiler oluştururken, 12. saatte kalp atım hızlarının deksmedetomidin grubunda hem Midazolam hem de Propofol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Her üç grupta da hem 1. Hem 12. Saatte KAH değerleri baz değerlere göre azalmıştır. Bu azalma 1. Saatte tüm gruplarda benzer iken, 12. Saatte deksmedetomidin grubunda belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Çalışmamızla benzer olarak; Kaygusuz ve arkadaşlarının mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında sedatif ajanların hemodinami ve oksijen transportu üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada midazolam ve propofol infüzyonlarının KAH da düşüşe neden olduğunu tespit etmişlerdir (55). M. Hacer Ülger ve ark deksmedetomidin ile yaptıkları bir çalışmada kalp atım hızında azalma ve üç hastada atropine yanıt veren bradikardi tespit etmişlerdir (56). Tan ve arkadaşları tarafından yoğun bakımda sedasyon ve analjezi amaçlı deksmedetomidinin incelendiği bir çalışmada bradikardi insidansının diğer ajanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (57). Venn ve ark. major bir cerrahi sonrası 20 yoğun bakım hastasında deksmedetomidin ve propofolün etkilerini karşılaştırdıkları araştırmalarında KAH'nın deksmedetomidin alan grupta belirgin olarak daha düşük seyrettiğini tespit etmişlerdir (58). Jalowiecki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre dexmedetomidin sedasyonu alan grupta bradikardi açısından daha yüksek risk tespit edilmiştir (59). Noninvaziv olarak mekanik ventile edilen hastalarda sedasyon için deksmedetomidin ve midazolamın karşılaştırıldığı çalışmada KAH değerleri karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda midazolama göre daha düşük değerler elde edilmiş. Ancak çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak midazolamda KAH değerleri baz değerlere göre değişmemiş (60). Esmaoğlu, Turan ve Elbaradie'nin yaptıkları çalışmaların sonuçları da bizim çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir (61-63).

Çalışmamızdan farklı olarak Çelikel ve arkadaşlarının; propofolün benzodiazepinlerle kalp atım hızı bakımından kıyaslandığı bir çalışmada kalp atım hızları açısından midazolam ve propofol grupları arasında kalp atım hızı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (64). Aynı şekilde Derbent ve arkadaşlarının mekanik ventilasyon uygulanan uygulanan yoğun bakım hastalarında propofol ile yapılan sedasyonunun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında KAH da değişiklik

olmadığını tespit etmişlerdir (65). Çalışmamızda KAH açısından propofol ve midazolam arasında bir fark bulunmamışken, yapılan 60 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada propofol ve midazolam kıyaslanmış. KAH'nın her iki grupta da düştüğü, ancak düşüşün propofolde daha fazla olduğu belirlenmiştir (66). Postoperatif mekanik ventilasyon gerektiren nöroşirurji hastalarında sedasyon için deksmedetomidin, midazolam ve propofol ün karşılaştırıldığı bir çalışmada KAH'nın her 3 ilaçla da düştüğü ancak KAH açısından gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir(67). Bizim çalışmamızda da KAH değerleri deksmedetomidin, midazolam ve propofol ile düşerken, deksmedetomidin grubundaki düşüş diğer gruplara göre belirgin olarak fazlaydı. Mekanik ventile edilen yoğun bakım hastalarında sedasyon için deksmedetomidin ve midazolamın kullanıldığı Paliwal ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir (68).

Bradikardik ve ciddi kalp bloğu olan hastalarda dexmedetomidinin kalp hızını azaltıcı yan etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Vazodilatör veya negatif kronotrop ajanlarla birlikte kullanıldığında additif farmakodinamik etkiler oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Anestetik sedatif, hipnotik ve opioid grubu ajanlarla birlikte kullanıldığında, bradikardi gelişme ihtimali artacağından dozunun azaltılarak kullanılmasına dikkat edilmelidir. Yine 65 yaş üstü hastalarda bradikardi riski arttığından uygulanacak sedatif ilacın dozunun azaltılması önerilebilir.

Sedasyon uygulanan hastalarda kan basıncındaki değişimlerin yakından izlenmelidir. Çünkü yoğun bakım hastaları genellikle kardiyak rezervi sınırlı hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda; ortalama arter basınçları(OAB) 0. ve 1. saatte gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadi. Ancak 12. saatte Propofol OAB'ında daha belirgin azalmaya neden olduğu saptandı. Her üç grupta da hem 1. Hem 12. Saatte OAB değerleri baz değerlere göre azalmıştır. Bu azalma 1. saatte tüm gruplarda benzer iken, 12. saatte propofol grubunda daha belirgindi. Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamalarının yüksek olmasının hipotansiyon gelişmesine daha fazla sebep olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak; Öztürk ve ark. 1 mg/kg/sa propofol ve 0,05 mg/kg/sa midazolam sedasyonu sonrasında propofol infüzyonu uygulanan hastalarda SAB'da anlamlı derecede azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (69). Bloor ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Deksmetomidin 1 mcg/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı

erkek gönüllüde 2 dakika uygulanmış, kan basıncında % 23'lük anlamlı bir azalma meydana gelmiştir (70). Arain ve arkadaşlarının yaptığı dexmedetomidinin propofol ile kıyaslandığı çalışmalarında, dexmedetomidinin daha az hipotansiyon yapması ile propofolden üstün bulmuşlardır (71). Weinbroum ve arkadaşları yoğun bakımda takip edilen hastalarda propofol sedasyonunun midazolama oranla daha fazla kardiyovasküler depresyona yol açtığını bildirmiştir (72). Postoperatif dönemde yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yapılan çalışmada propofol ve deksmedetomidin karşılaştırılmış, her iki ajanında OAB'ında düşüşe neden olduğu ancak en fazla düşüşe propofolün deden olduğunu göstermişlerdir (63). Yine çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak; Mekanik ventile edilen YB hastalarında sedasyon için deksmedetomidin ve propofolün karşılaştırıldığı çalışmada OAB değerlerinde her iki grupta da baz değerlere göre düşüş tespit edilmiş. Propofol grubunda ki düşüş deksmedetomidin grubuna göre daha fazla imiş (68). 60 yoğun bakım hastasında yapılan çalışmada propofol ve midazolam kıyaslanmıştır. OAB'nın her ikisinde de düştüğü, ancak propofol deki düşüşün daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (66).

Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak; Tan ve arkadaşları tarafından yoğun bakımda sedasyon ve analjezi amaçlı deksmedetomidinin incelendiği bir çalışmada ise yan etki olarak hipotansiyon açısından diğer sedatif ajanlara göre fark gösterilmemiştir (57). Venn ve arkadaşlarının major bir cerrahi sonrası deksmedetomidin ve propofolün yoğun bakımda yatan hastaların endokrin, metabolik, inflamatuvar ve kardiyovasküler sistemler üzerine etkilerini karşılaştırdıkları araştırmalarında kan basınçları ölçülmüş arteryel basınçlarda iki grup arasında bir farklılık görülmemiştir (58). Turan ve arkadaşları mekanik ventilasyon uygulanan 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada deksmedetomidin, midazolam ve remifentanil ile sedasyon uygulamışlar, ajanlar arasında SAB açısından fark olmadığını belirtmişlerdir (62). Yine çalışmamızdan farklı olarak yoğun bakımda takip edilen 40 eklamsili hastaya sedasyon için deksmedetomidin ya da midazolamın uygulandığı bir çalışmada gruplar arasında OAB açısından fark olmadığı gösterilmiştir (61). Postoperatif yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereken nöroşirurji hastalarında sedasyon için deksmedetomidin, midazolam ve

propofol ün karşılaştırıldığı bir çalışmada OAB'nın her 3 ilaçla da düştüğü, ancak bu düşüşün tüm ilaçlarda benzer olduğu gösterilmiştir (67).

Yoğun bakım hastalarında renal yetmezlik, hepatik yetmezlik gibi multipl organ disfonksiyonu insidansı yüksek olup ilaçların farmokokinetiğinin etkilendiği ve beklenen hipotansif yan etki daha şiddetli olabilmektedir. Hipotansiyon, ilacın direkt kardiyak depresyon ve ya vazodilatör etkisine bağlı olabilir ancak yoğun bakım hastalarında genelde hastanın anksiyete ve bilinç düzeyindeki değişikliğe bağlı olarak azalan endojen katekolamin düzeyi de önemli bir faktördür. Söz konusu hipotansiyon sedatiflerin küçük dozlar halinde titre edilmesi ve hipovolemiden kaçınılması ile minime indirilebilmektedir. Propofolün de yoğun bakım hastalarında derin bir sedasyon oluşturması, anksiyeteyi iyi derecede gidermesi ile azalan katekolamin düzeyi de hipotansiyon gelişmesinde önemli bir etken olmaktadır. Bizim ve birçok araştırmada sedatif ajanların kan basıncında genel bir azalmaya yol açtığı, en belirgin azalmanın propofol ile yapılan sedasyonda gerçekleştiği görülmektedir.

Yoğun bakım hastalarında yeterli oksijenasyonu sağlamak için mekanik ventilasyon sıklıkla uygulanmaktadır. Mekanik ventilasyon tedavisinden optimum yararı sağlayabilmek hastanın ventilatörle uyumsuzluğunu önleyebilmek için sedatif ajanlardan faydalanılmaktadır (8,9). Dolayısıyla mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında sedatif ajanların oksijenasyon üzerinde olumlu etki yapması beklenir. Çalışmamızda oksijenasyonun bir göstergesi olan SpO₂ kullanılmıştır. Çalışmamızda 0 ve 1. saatte sedasyon tipleri SpO₂ değerlerinde bir farklılık göstermezken, 12. Saatte propofol ve deksmedetomidin grubunda SpO₂ midazolama göre dahayüksek değerler oluşturdu. Sedasyon uygulaması ile 1. Saatten itibaren tüm sedatif ajanlar SpO₂'yi yükseltirken, en belirgin artış 12. Saatte ve propofol ile gerçekleşti. En az artış ise midazolam ile gerçekleşti. Çalışmamızda sedatif ajanlar beklendiği gibi SpO₂ değerini yükseltmiş, ancak anlamlı ve belirgin artış propofol ile gerçekleşmiştir. Bu sonuçlardan hasta ile mekanik ventilasyon uyumunun en iyi propofol ile sağlandığı söylenebilir.

Gupta ve arkadaşlarının yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ramsey sedasyon skoru 2-4 olacak şekilde midazolam ya da deksmedetomidin uygulamışlar. Sedasyon sonrası SpO₂ değerleri her iki

grupta da artmış. Ancak artış baz değerlere göre anlamsızmış. Deksmetomidin midazolama göre SpO2 derlerini anlamlı olarak daha fazla yükseltmiştir (73). Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin ile midazolama göre daha yüksek SpO2 değerleri elde edilmiştir. Venn ve arkadaşlarının yoğun bakım gerektiren 33 postoperatif hasta üzerinde yaptıkları çalışmada deksmedetomidin ile yapılan sedasyonda paO2:FiO2 oranının kullanılmayana göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (74). Mekanik ventile edilen hastalarda sedasyon için deksmedetomidin ve midazolamın karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise her iki grupta da PaO2 değerlerinde artış tespit edilmiş, ancak gruplar arasında fark bulunmamış (60). Huang ve arkadaşları da 62 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada deksmedetomidin ve midazolam karşılaştırılmış. Ramsey sedasyon skoru 2-3 olacak şekilde uygulanan sedasyon sonrası her iki grupta da SpO2 ve PaO2:FiO2 oranında artış tespit edilmiş. Ancak bu artış gruplar arasında farklı değilmiş (75). Bir başka çalışma 60 yoğun bakım hastasında yapılmış. Çalışmada propofol ve midazolam kıyaslanmış. SpO2 propofol grubunda çalışma boyunca değişmemiştir. Midazolam grubunda ise ilk 6 saatte değişmediği, 7-9. Saatlerde ise azaldığı gösterilmiştir (66).

Kardiyak aritmiler, sık rastlanılan ve mortaliteden sorumlu tutulan komplikasyonlardır. Elektrolit dengesizlikleri, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, uzamış konjenital ya da edinsel QT sendromu genel ve lokal anestezipler gibi pek çok etken aritmi yapabilir (76,77). QT intervalindeki uzamalar ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve aritmi riskinin belirlenmesinde yol gösterici olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (78). Kalp hızı değişikliklerinin QT intervali üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için düzeltilmiş QT (QT_c) kullanılmaktadır.

Uzamış QT_c intervalinin kardiyak sorunu olmayan hastalar için önemi bilinmemektedir. Ancak uzamış QT_c intervali ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, akut miyokardiyal infarktüs ve hatta ani ölüm ile ilişkilendirilmiştir (78). Uzamış QT_c 'nin en azından miyokardiyal patolojiye sahip hastalar için tehlikeli bir durum olduğu söylenebilir (79). Çünkü strese yol açan işlemler sırasında koroner arter hastalığı olan hastalarda QT dispersiyonunda olmayanlara göre artış olduğu tespit edilmiştir (80).

Laringoskopi, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, pansuman, aspirasyon, ışık ve gürültü sempatoadrenal aktivitenin belirgin stimülasyonuna yol

açar. Bu sempatik aktivasyon sırasında plazmada artan katekolamin düzeyleri ile QT intervali arasında direkt bağlantı olduğu gösterilmiştir (81). Dolayısıyla sempatik aktivasyonun aritmi insidansı ile direkt ilişkili olduğu söylenebilir. Yoğun bakım ünitelerinde strese yol açan sebeplerin neden olduğu sempatik aktivasyonun köreltilmesi için sedasyon uygulanmaktadır. Uygulanan sedasyonun sempatik aktivasyonu azalmak suretiyle tehlikeli aritmileri azaltması beklenirken, yoğun bakımlarda kullanılan sedatif ajanların QT intervali üzerine direkt etkileri bilinmemektedir. Bu tez çalışmasında yoğun bakım sedasyonunda sıklıkla kullanılan midazolam, propofol ve deksmedetomidinin QT ve QT_c değerleri üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

QT intervalinin ölçülmesi güç bir hesaplamadır. Manuel ve otomatik ölçüm yöntemlerinin hiçbirisi tam olarak doğru sonuç veren yöntemler değildir. Antzelevitch ve ark. QT ölçümü ile ilgili yaptıkları bir çalışmada manuel ölçüm yöntemini daha güvenilir bulmuşlardır ve otomatik ölçüm yöntemi ile karşılaştırıldığında otomatik ölçüm sırasında %50 hastada yanlış sonuç bulunduğunu bildirmişlerdir (82). Çalışmamızda manuel ölçüm uygulandı ve her ölçüm aynı anestezi uzmanları tarafından gerçekleştirildi. Ekg çekimi de aynı anestezi uzmanları tarafından gerçekleştirildi. QT mesafesinin hesaplanmasında değerlendirilen EKG derivasyonu sayısı arttıkça QT değerlendirilmesinin güvenilirliği artmasından dolayı çalışmamızın güvenilirliğini arttırmak için bütün hastalarda 12 derivasyonlu EKG ölçümü yaptık.

Yoğun bakım hastalarında QT intervalini etkileyecek birçok durum söz konusu olabilir. Elektrolit anormallikleri bunlardan biridir. Özellikle hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi sıklıkla QT uzaması ile birlikte olduğu gösterilmiştir (83). Çalışmamızda elektrolit imbalansı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Yoğun bakımlarda sıklıkla kullanılan birçok ilaç da QT uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilaçlardan antiaritmikler, antibiyotikler, antiviraller, antiemetikler, antidepresanlar, antipsikotikler ve narkotiklerin QT dispersiyonunda uzamaya yol açtığı bildirilmiştir (84). Yoğun bakım medikasyonunda kullanılan birçok ilacın QT üzerine etkileri araştırılmış iken yine yoğun bakımlarda sıklıkla kullanılan sedatif ajanların etkileri bilinmemektedir.

Çalışmamızda deksmedetomidin QT mesafesini hem 1. hem de 12. saatte diğer ajanlara göre kıyaslandığında uzattığı tespit edilmiştir. 12. Saate ise propofolün QT mesafesinde kısaltmaya yol açtığı görülmüştür. Kalp atım hızlarındaki farklılık aritmi riskinin belirlenmesinde QT mesafesinin kullanılmasına engel teşkil edebilmektedir. Bu nedenle düzeltilmiş QT (QT_c) mesafesi daha değerli bir parametre olacaktır. Çalışmamızda 0 ve 1. Saatlerde QT_c mesafesinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Ancak sedasyonun ilerleyen (12. Saatte) saatlerinde deksmedetomidinin QT_c mesafesini uzattığı, midazolamın değiştirmedığı, propofolün ise kısalttığı görülmüştür. Çalışmamızın sonuçlarından yoğun bakım sedasyonunda kullanılan ajanlardan deksmedetomidinin ölümcül ventriküler aritmi oluşturma riski yüksek olduğundan kullanımında dikkatli olunması, propofolün ise QT_c mesafesini kısalttığından tercih edilmesi gerektiği söylenebilir.

Mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında sık kullanılan sedatif ajanların QT mesafesine etkisinin araştırıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle karşılaştırmalarda deksmedetomidin, midazolam ve propofolün başka kullanım alanlarındaki sonuçlar kullanılmıştır. Çalışmamızda propofolün QT mesafesini kısalttığı tespit edilmiştir. Whyte ve arkadaşlarının (85) 2005 yılında propofol ile çocuklarda yaptığı bir çalışmada; propofolün QT mesafesini kısalttığını bildirmişler, propofolün uzun QT sendromlu çocuklarda bile güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. İnhalasyon anestezikleri ve propofol ile yapılan çalışmalarda özellikle propofolün 0,2-5 mg/kg tek doz şeklinde indüksiyonda kullanımı ile QT süresi arasındaki ilişki araştırılmış, bu doz aralığının QT'yi uzatmadığı gösterilmiş ve propofolün QT uzaması olan çocuk hastalarda bile çok güvenli olduğu vurgulanmıştır(86). Aynı şekilde 2010 yılında Hanci(87) ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anestezi indüksiyonunda sevofluran ya da propofol kullanmışlar, propofolün QT_c mesafesinde bir değişikliğe neden olmadığını tespit edilmiştir. Başka araştırmacılar da QT mesafesinin propofol ile değişmediğini bildirmişlerdir (88,89). Çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak Higashijima(90) ve arkadaşlarının 50 spinal cerrahi geçirecek hastada indüksiyonda thiamylal ve propofolü karşılaştırdıkları çalışmada propofolün QT mesafesini belirgin olarak kısalttığını tespit etmişlerdir. Yine çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak Kazancı ve arkadaşlarının 46 genel cerrahi hastasında indüksiyonda propofol ve sevofluran ve

desfluranı karşılaştırdıkları çalışmada propofolün QTc mesafesini anlamlı olarak kısalttığı göstermişlerdir (91). Bizim kullandığımız dozlarda propofolün kullanılarak QT mesafesinin araştırıldığı çalışma yoktur. Propofolün QT mesafesini değiştirmediyi bildiren çalışmaların da bizim sonuçlarımızı desteklediğini düşünmekteyiz. Çünkü bu çalışmalarda propofol anestezi indüksiyonunda kullanılmıştır. Yani bizim kullandığımız dozların çok üstündedir. Bu tez çalışmasından farklı olarak 2008 yılında Kim ve arkadaşlarının hedef kontrollü propofol infüzyonunun QTc mesafesine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, propofol infüzyonu ve endotrakeal entübasyon sırasında QTc değerlerinin baz değerlere göre anlamlı olarak uzadığı tespit edilmiştir (92). Yine yetişkin hastalarda metoheksital, midazolam ve propofolün anestezi indüksiyonunda kullanıldığı bir çalışmada da tüm anesteziklerin QT mesafesini uzattığı bildirilmiştir (79). Saarnivaara ve arkadaşları 123 çocuk hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmalarında propofolün QT mesafesini uzattığını bildirmişlerdir (93).

Michaloudis ve arkadaşlarının 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada anestezi indüksiyonunda midazolam ya da propofol kullanmışlar, her iki ilacın da QT mesafesine etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir(94). Michaloudis ve arkadaşlarının sonuçları çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir. Michaloudis ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada da midazolamın QT mesafesini değiştirmediyi göstermişlerdir(95). Benzer olarak Owczuk ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada midazolamın QT mesafesini etkilemediğini göstermişlerdir (96). Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak yetişkin hastalarda metoheksital, midazolam ve propofolün anestezi indüksiyonunda kullanıldığı bir çalışmada midazolamın QT mesafesini uzattığı bildirilmiştir(79).

Deksmedetomidinin QT intervali üzerine etkisin araştırıldığı birkaç çalışma dışında başka çalışma bulunmamaktadır. 2008 yılında Hammer ve arkadaşlarının çocuklarda ablasyon ve elektrofizyolojik çalışma sırasında, dexmedetomidin infüzyonu ile sinüs ve atrioventriküler nodda yavaşlama ile QTc mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı uzama saptamışlardır. Bradikardi eğilimi olan hastalarda dexmedetomidin kullanımının QT mesafesinde uzama riskini artırdığı kanaatine varmışlardır(97). Hammer ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak;

Chrysostomou ve arkadaşları kardiyotorasik operasyon geçiren ve konjenital kalp hastalığı olan 0-17 yaşları arasındaki pediatrik yoğun bakım hastalarında deksmedetomidinin elektrokardiyografik etkilerini araştırmışlar. Deksmetomidinin QT mesafesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir(98). Aynı şekilde Reade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı 20 hastaya holoperidol ya da deksmedetomidin verilmiş. Deksmetomidinin QT intervalinde anlamlı bir artışa neden olmadığını tespit etmişlerdir(99).

Sonuç olarak; Deksmetomidin kalp atım hızını en fazla düşüren ajan olmuştur. Bradikardik ve ciddi kalp bloğu olan hastalarda dexmedetomidinin kalp hızını azaltıcı yan etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Negatif kronotrop ajanlarla birlikte kullanıldığında additif farmakodinamik etkiler oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Sedatif ajanların kan basıncında genel bir azalmaya yol açtığı, en belirgin azalmanın propofol ile yapılan sedasyonda gerçekleştiği görülmektedir. Mekanik ventilatör ile uyumsuzluğu bütün sedatif ajanlar azaltarak SpO2 düzeyinde bir artışa neden olmuştur. Ancak SpO2 artışı en fazla propofol ile gerçekleşmiştir. Ölümcül aritmilerin bir göstergesi olan QT uzamasına deksmedetomidin ve midazolam yol açmıştır. QT mesafesine propofol olumlu bir etki yaparak bu mesafeyi kısaltmıştır. Netice; yoğun bakım sedasyonlarında hastada taşikardi varsa deksmedetomidin, kan basıncı yüksek ise propofol, kan basıncı ve kalp atım hızı düşük ise midazolam, mekanik ventilatörle uyumsuzluk sonucu oksijenasyonda yetersizlik varsa propofol, uzun QT aralığına sahip hastalarda ise propofolün tercih edilmesi kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1-Anksiyete ve ajitasyonun giderilmesinde, mekanik ventilasyon ve invaziv işlemlerin uygulanmasında sedasyon işlemi yoğun bakımın önemli bir komponentidir. Ancak sedasyon uygulamalarında kullanılan ajanların hemodinamik parametreler üzerindeki etkileri dikkate alınmalıdır.

2-Kalp atım hızı, SPO2 ve OAB parametreleri açısından sedasyonun erken dönemlerinde (0 ve 1. Saatlerde) anlamlı bir fark bulunamamıştır.

3- Kalp atım hızını bütün sedatif ajanlar düşürmüştür.

4- Dexmedetomidin grubunda 12. saatte kalp atım hızında midazolam ve propofol grubuna göre belirgin azalma saptandı. Deksmetomidin kalp atım hızını en fazla düşüren ajan olmuştur. Bradikardik ve ciddi kalp bloğu olan hastalarda dexmedetomidinin kalp hızını azaltıcı yan etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Negatif kronotrop ajanlarla birlikte kullanıldığında additif farmakodinamik etkiler oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

5- Sedatif ajanların kan basıncında genel bir azalmaya yol açtığı, en belirgin azalmanın propofol ile yapılan sedasyonda gerçekleştiği görülmektedir. Propofol grubunda 12. saatte ortalama basınç düzeylerinde midazolam grubuna göre belirgin azalma saptandı.

6-. Mekanik ventilatör ile uyumsuzluğu bütün sedatif ajanlar azaltarak, SpO2 düzeyinde bir artışa neden olmuştur. Ancak SpO2 artışı en fazla propofol ile gerçekleşmiştir. Midazolam grubunda 12. saatte SPO2 düzeyi değerlendirildiğinde, diğer iki sedatif ajana göre daha düşük olduğu saptandı

7- QT mesafesi için 0. saatte, QTc mesafesi için 0. ve 1. saatte değişik sedatif ajanlar arasında bir fark bulunamadı.

8- Hem 1. hem de 12. saatte deksmedetomidinin diğer iki ajana göre QT mesafesini anlamlı şekilde uzattığı görüldü.

9- Ölümcül aritmilerin bir göstergesi olan QTc uzamasına en fazla yol açan sedatif ajan deksmedetomidin iken, propofol QTc mesafesini kısaltmıştır.

10- Midazolam QTc mesafesini deksmedetomidine göre daha az uzatmıştır.

11- Yoğun bakım sedasyonlarında hastada taşikardi varsa deksmedetomidin, kan basıncı yüksek ise propofol, kan basıncı ve kalp atım hızı düşük ise midazolam,

mekanik ventilatörle uyumsuzluk sonucu oksijenasyonda yetersizlik varsa propofolün tercih edilmelidir.



KAYNAKLAR

- 1-) Ostermann ME, Keenan AP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit. JAMA 2000; 283:1451-9.
- 2-) Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. Crit Care Med 2002; 30: 746-52.
- 3-) Borgeat A, Suter MP. indications for sedation and analgesia. Sedation and analgesia in the critically ill (Ed.Park GR, Sladen RN).Basel, Blackwell Science, 1995; p 3-18.
- 4-) Kong KL, Willhats S M, Prys C: Plasma catecholamine concentration during sedation in ventilated patients requiring intensive therapy. int Care Med;16: 171-174, 1990.
- 5-) Klein P, Kemper M, Weissman C, Rosenbaum S: Attenuation of the hemodynamic responses to chest physical therapy. Chest;93:38-42, 1989.
- 6-) Pelosi P, Malacrida R, Gattinoni L: Sedation and analgesia for patients requiring mechanical ventilation Sedation and Analgesia in The Critically ill(Ed.Park GR,Sladen RN)'da.Basel,Blackwell Science,;86-107, 1995.
- 7-) Cristopher W, Brovn B, Gutierrez G: Gas transport and delivery. Textbook of Critical Care, 2,Edition (Ed: Schoemaker WC). Philadelphia, W B Saunders Company: p 492-500, ,1989
- 8-) Slutsky AS: Mechanical ventilation; ACCP concensus conference. Chest; 104:1833-1859, 1993.
- 9-) Moral AR: Yoğun bakımda ventilatör desteği. Erciyes Tip Dergisi; 17: 46-52, 1995.
- 10-) Schelling G, Richter M, Roozendaal B, et al. Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health related quality of life outcomes after cardiac surgery. Crit Care Med 2003; 31: 1071-9.

- 11-) Devlin JW, Fraser GL, Kanji S, Riker RR. Sedation assessment in critically ill adults. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1624-32.
- 12-) Crippen DW: The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. *Crit Care Clin* 1990; 6: 369-92.
- 13-) Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol P* 2000; 27: 753-766.
- 14-) Demling DH: *Adult Respiratory distress Syndrome: Current Concepts*. New Horizons 1993; 1: 388.
- 15-) Demling DH: Respiratory failure after cerebral injury. *New Horizons* 1993; 1: 440
- 16-) Pillbeam SP: *Mechanical ventilation: Physiological and Clinical Application*. 2nd Ed. St Louis, Mosby-Year book, Inc; 1992,p 75.
- 17-) Erol E. Ust Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde İntravenöz Şuurlu Sedasyon Amacıyla Kullanılan Midazolamın Diazepam ve Plasebo ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1996, 1-5.
- 18-) Sahinoğlu H. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. *Türkiye Klinikleri Yayın Serisi*. 1.Baskı. Ankara: 1992
- 19-) Bergbom-Engberg I, Haljamae H. Assessment of patients' experience of discomforts during respirator therapy. *Crit Care Med* 1989; 7: 1068-72.
- 20-) Durbin CG, Jr, MD. Sedation in the critically ill patient. *New Horizons* 1994; 2:64-74.
- 21-) Sanders KM, Cassem EH. Psychiatric complications in the critically ill cardiac patients. *Tex Heart Inst J* 1993; 20: 180-7.
- 22-) Park G, Sladen RN: *Sedation and analgesia in critically ill*. 1 st ED. Blackwell Science Oxford. New Horizons 1995: 3-60.

- 23-) Hampton JR. Pratik EKG, 3. baskı. Nobel Tıp Kitap evleri. İstanbul 1999; 1-4.
- 24-) Acartürk E. Pratik Elektrokardiyografi, 5. baskı. İstanbul 2005; 11-25.
- 25-) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. Anupdate. Circulation 1993; 88: 782-84.
- 26-) Oktay S, Süleymanlar G. Pratik Elektrokardiyografi, 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara 1992; 50-51.
- 27-) Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. N Engl J Med 1992;327: 846-852.
- 28-) Allan WC, Timothy KW, Vincent GM, et al: Long QT syndrome in children: The value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. J Med Screen 2001; 8: 173-177
- 29-) Smith I, White PF, Nathanson M. Propofol. An update on its clinical use. Anesthesiology 1994; 81: 1005-1043.
- 30-) Hasdoğan M. Hedef Kontrollü İnfüzyon Yöntemi İle Total İntravenöz Anestezi Uygulanan Hastalarda Rocuronium Bromidin Kronofarmakolojisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. 2006
- 31-) Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. J. Mayo Clin. Proc. 63:381,1988.
- 32-) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Propofol. In: Clinical Anesthesiology. 3th edition, New York: Mc Graw-Hill, 2002: 173-174.
- 33-) Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy DM. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 6th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 317-378.

- 34-) Kumar A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. Crit Care Med 1992; 20: 483-48
- 35-) Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA: effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. Clin Pharm 1993; 12: 483-487
- 36-) Roy-Byrne PP, Uhde TW, Holcomb H, et al. Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects, Psychopharmacology 1987; 91: 30-33.
- 37-) Kayhan, Z, Klinik Anestezi. Yogun bakımda sedasyon ve analjezi. Vol. 3. 2004: Logos Yayıncılık. 851-855. İstanbul
- 38-) Jonh P. Kress, A.S.P, Jesse B. Hall, Sedation and analgesia in the intensive care unit. Am J Resp Crit Care Med. 2002; 166,1024-8
- 39-) Nordt, S.P. and R.F. Clark, Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. J Emerg Med, 1997; 15: 3, 357-65
- 40-) Fragen, R.J., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. Clin Ther, 1997; 19: 367-8
- 41-) JG R. and G. PSA, Clinical Anaesthesia. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics, ed. M. RD. 1994, USA. 247-89
- 42-) Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedativeanalgesic agent. BUMC Proceedings, 2001; 14, 13-27
- 43-) Riku Aantaa R.V., Dexmedetomidine, a novel alpha 2adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. Drug of the Future, 1993; 18:1,49056.
- 44-) Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E., et al., Dexmedetomidine--a novel alpha 2- adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1989; 13: 5, 635-51

- 45-) Mantz, J, Dexmedetomidine. Drugs Today (Bare), USA, 1999; 35: 3, 151-7.
- 46- Belleville, J.P., D.S. Ward, B.C. Bloor, et al., Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. Anesthesiology, 1992; 77: 6, 1125-33.
- 47-) Bol CJ, Vogelaar JP, Mandema JW. Anesthetic profile of dexmedetomidine identified by stimulus-response and continuous measurements in rats. J Pharmacol Exp Ther, 1999; 291:1, 153-60.
- 48-) Öznur Doğan, Süheyla Ünver, Yeliz İrem Tunçel, Selma Keleş, Zeynep Cengiz Süner. Monitörize Anestezi Bakımında Deksmidetomidin ile midazolam / Remifentanil Kombinasyonunun Karşılaştırılması. J Turk Anaesth Int Care 2011; 39(6):292-301.
- 49-) Venn, R.M, J. Hell, and R.M. Grounds, Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care, 2000; 4: 5, 302-8
- 50-) Bhana N, Goa KL, McClellan K.J. Dexmedetomidine. Drugs, 2000; 59: 2,263-8.
- 51-) Akçabay M. Yoğun bakım ünitesinde sedasyon ağrı kontrolü ve paralitik ilaç kontrolü. Yoğun Bakım Dergisi 2002; 2: 151-61.
- 52-) Muellejans B, Lopez A, Cross MH, et al. Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, doubleblind controlled trial. Crit Care 2004; 8:R1-R11.
- 53-) Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. Crit Care Med. 2009 Dec;37(12):3031-9.)
- 54-) Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a

survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. J Crit Care. 2009 Dec;24(4):556-62

- 55-) Kaygusuz K, Gürsoy S, Kunt N, Kafalı H. Yoğun Bakımda Kullanılan Sedatif Ajanların Hemodinami Ve Oksijen Transportu Üzerine Etkileri. Erciyes Tıp Dergisi 2004; 26 (4) 165-177.
- 56-) Ülger MH, Demirbilek S, Köroğlu A, Borazan H, Ersoy MÖ: Orta kulak cerrahisinde deksmedetomidin ile kontrollü hipotansiyon – İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2004; 11(4) 237-241.
- 57-) Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. Intensive Care Med. 2010 Jun;36(6):926-39.
- 58-) Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. Br J Anaesth 2001; 86: 650–6
- 59-) Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, et al. Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. Anesthesiology 2005; 103: 269-73
- 60-) Nimet Senoglu, Hafize Oksuz, Zafer Dogan, Huseyin Yildiz, Hilmi Demirkiran, Hasan Ekerbicer. Sedation During Noninvasive Mechanical Ventilation With Dexmedetomidine or Midazolam: A Randomized, Double-Blind, Prospective Study. 2010;71(3): 141-153.
- 61-) Esmaoglu A, Ulgey A, Akin A, Boyaci A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. Crit Care. 2009;24(4): 551-5.
- 62-) Turan G, Dinçer E, Özgültekin A, Ormancı F, Akgün N. Yoğun Bakımda Sedasyon Uygulamasında Deksmetomidin, Remifentanil ve

Midazolam'ın Karsılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2007; 5: 1-6.

- 63-) Elbaradie S, Mahalawy FE, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. Propofol for Short-Term Sedation of Postoperative Mechanically Ventilated Patients. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2004; 16 (3): 153-158.**
- 64-) Çelikel N. Bupivakain ile Spinal Anestezi Uygulamasında Propofol ve Midazolam ile Sedasyon Sağlanması, İntratekal Fentanil İlavesinin Sedasyon ve Analjezi Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1997.**
- 65-) Derbent A, Sakarya M, Derbent A, Moral AR. Yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda propofol ile sedasyonun hemodinamik ve metabolik etkileri. Ege tıp Dergisi. 2001; 40(3): 191-197.**
- 66-) Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, Shau-Ting L, Hsing-I C. Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. J Clin Nurs. 2008;17(11):1510-7.**
- 67-) Srivastava vk, Agrawal S, Kumar S, Mishra A, Sharma S, Kumar R. Comparison of Dexmedetomidine, Propofol and Midazolam for Short-Term Sedation in Postoperatively Mechanically Ventilated Neurosurgical Patients. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8(9): 04-07.**
- 68-) Paliwal B, Rai P, Kamal M, Singariya G, Singhal M, Gupta P, Trivedi T, Chouhan DS. Comparison Between Dexmedetomidine and Propofol with Validation of Bispectral Index For Sedation in Mechanically Ventilated Intensive Care Patients. J Clin Diagn Res. 2015; 9(7): 01-05.**
- 69-) Öztürk T, Caka A, Gülerce G. Sedation for Fiberoptic Bronchoscopy, Fewer adverse Cardiovascular Effecets with Propofol than with Midazolam, Schmertsther 2004;39: 597- 602.**

- 70-) Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P.: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans.II.Hemodynamic changes.Anesthesiology 1992;77: 1134-42.
- 71-) Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. Anesth Analg 2002; 95: 461-6.
- 72-) Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. Int Care Med 1997; 23: 1258- 1263.
- 73-) Gupta S, Singh D, Sood D, Kathuria S. Role of dexmedetomidine in early extubation of the intensive care unit patients. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31(1): 92-8.
- 74-) Venn RM1, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care. 2000;4(5):302-8.
- 75-) Huang Z1, Chen YS, Yang ZL, Liu JY. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. Intern Med. 2012;51(17):2299-305.
- 76-) Kaplan JA, Thys DM.Electrocardiography. In: Miller RD Anesthesia Vol.11990;1101-1127.
- 77-) Davies JM. Complication of general anaesthesia. In: Nimmo WS, Smith G.Anesthesia Vol.1 1989: 502-521.
- 78-) Arildsen H, May O, Cristhian EH, et al. Increased QT dispersion in patients with insülin dependent diabetes mellitus. International Journal of Cardiology 1999;71: 235 42.
- 79-) Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, Rautiainen P, Suvanto A. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 276-281.

- 80-) Ay B, Fak AS, Toprak A, Gögüs Y, Oktay A. QT Dispersion Increases during Intubation in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Electrocardiology* 2003; 36 (2): 99-103.
- 81-) Andreoli T, Bennett CJ, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. *Cecil Essentials of Medicine, Elektrokardiografi*,1993: 21-23.
- 82-) Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17: 43-51.
- 83-) Abriel H, Schlapher J, Keller DI, Gavillet B, Buclin T, Biollaz J et al. Molecular and clinical determinants of drugs- induced long QT syndrome: An iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly* 2004;134: 685-94.
- 84-) Caitlin Kennelly C, Esaian D. Drug-Induced Cardiovascular Adverse Events in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Q.* 2013; 36(4): 323–334.
- 85-) Whyte SD, Booker PD and Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth Analg* 2005;100(1): 71-7.
- 86-) Yamada M, Hatakeyama N, Malykhina AP, Yamazaki M, Momose Y, Akbarali HI. The effects of sevoflurane and propofol on QT interval and heterologously expressed human ether-A-Go-Go related gene currents in xenopus oocytes. *Anesth Analg* 2006;102(1): 98 103.
- 87-) Hanci V, Aydin M, Yurtlu BS, et al. Anesthesia induction with sevoflurane and propofol: evaluation of P-wave dispersion, QT and corrected QT intervals. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26: 470–7.
- 88-) Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, Puehringer F. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval: *Anesth Analg* 2000 Jan; 90(1):25-7.
- 89-) Sen S, Ozmert G, Boran N, Turan H, Caliskan E. Comparison of single-breath vital capacity rapid inhalation with sevoflurane 5% and propofol

- induction on QT interval and haemodynamics for laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 543–6.
- 90-) Higashijima U, Terao Y, Ichinomiya T, Miura K, Fukusaki M, Sumikawa K. A comparison of the effect on QT interval between thiamylal and propofol during anaesthetic induction. *Anaesthesia* 2010; 65: 679–83.
- 91-) Kazanci D, Unver S, Karadeniz U, Iyican D, Koruk S, Yilmaz MB, Erdemli O. A comparison of the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on QT, QTc, and P dispersion on ECG. *Ann Card Anaesth*. 2009 Jul-Dec;12(2): 107-12.
- 92-) Kim DH, Kweon TD, Nam SB, Han DW, Cho WY, Lee JS. Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QTc interval. *Anaesthesia* 2008; 63: 1061–4.
- 93-) Saarnivaara L, Hiller A, Oikkonen M. QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993; 37: 419–23.
- 94-) Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, Konstantinidou AS, Pollard BJ. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 364–8.
- 95-) Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 577–83.
- 96-) Owczuk R, Twardowski P, Dylczyk-Sommer A, et al. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. *Anaesthesia* 2009; 64: 609–14
- 97-) Hammer GB, Drover DR, Cao H, et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg* 2008; 106: 79–83.

- 98-) Chrysostomou C, Komarlu R, Lichtenstein S, Shiderly D, Arora G, Orr R, Wearden PD, Morell VO, Munoz R, Jooste EH. Electrocardiographic effects of dexmedetomidine in patients with congenital heart disease. *Intensive Care Med* 2010; 36: 836–842.
- 99-) Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie W, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Critical Care* 2009, 13:R75 (doi:10.1186/cc7890) online at: <http://ccforum.com/content/13/3/R75>

