

T.C.

Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Şef V.: Uzm.Dr. Asu ÖZGER ÖZGÜLTEKİN

**YOĞUN BAKIMDA NONİNVAZİV MEKANİK
VENTİLASYON UYGULANAN HASTALARDA
DEKSMEDETOMİDİN SEDASYONUNUN
UYGULAMANIN BAŞARISI ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı

Uzm.Dr. Asu ÖZGER ÖZGÜLTEKİN

Dr. Serda ÇİZMECİOĞLU SÖZKES

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve tecrübelerini aktaran; kararlılığı ile prensiplerimizden taviz vermememiz gerektiğini öğreten, tezimi hazırlarken gösterdiği sabır ve hoşgörüsü için şef vekilimiz

Dr. Aşu ÖZGÜLTEKİN'e,

İlgi ve anlayışı ile tüm tecrübelerini aktararak eğitimime büyük katkıda bulunan, çalışma ahlakını tüm meslek hayatımda örnek alacağım, Anesteziyoloji-1 ve Reanimasyon Servisi şefi, değerli hocam

Dr. Neşe AYDIN'a,

Eğitim sürecimdeki katkılarından dolayı şef yardımcımız *Dr. Emine DİNÇER'e,*

Emekleri, öğrettikleri, sabır ve hoşgörülerini için tüm *uzmanlarıma,*

Eğitimim boyunca dostluk ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlık sürecimin güzel ve zorlu anlarını paylaştığım tüm *asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathane hemşireleri, anestezi teknisyenleri ve personeline,*

Beni sabır, sevgi ve fedakarlıkla büyüten canım *annem'e,*

Her zaman yanımda olduğunu, varlığını hissettiğim canım *babam'a,*

Beni her zaman destekleyen *kardeşime ve Aslıgül'e*

Hoşgörü, sabır ve sevgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her koşulda bana destek olan, her zaman gurur duyduğum sevgili *eşim'e,*

Varlığıyla hayatıma renk katan *minik kuzum'a*

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımla.

Dr. Serda ÇİZMECİOĞLU SÖZKES

İÇİNDEKİLER

| | |
|---------------------------------|-----------|
| A.GİRİŞ..... | 1 |
| B.GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| C.MATERYAL VE METOD..... | 30 |
| D.BULGULAR..... | 33 |
| E.TARTIŞMA..... | 42 |
| F.SONUÇ..... | 49 |
| G.ÖZET..... | 50 |
| H.KAYNAKLAR..... | 52 |

A. GİRİŞ

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), yoğun bakımda akut solunum yetmezliğinde günümüz tedavisinde yerleşmiş bir tedavi şeklidir. İyi uygulanmış bir NIMV ile hasta entübasyondan korunur. Böylece başta nozokomiyal enfeksiyonlar olmak üzere, entübasyona bağlı komplikasyonlar önlenmiş olur. Bu ventilasyon tekniği ile yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalma süresi daha kısa, maliyetler de daha düşüktür. Hastanın oral alınımını ve konuşmasını engellemediğinden hasta için de daha konforlu bir tedavi yöntemidir.

Akut solunum yetersizliğinde NIMV uygulamaları son yıllarda daha yaygın kullanılır hale gelmiştir. Bu gelişmenin en önemli nedenleri; 1) daha iyi tolere edilir interface çeşitlerinin (nazal, oronazal ve tam yüz maskeleri, helmet, nazal tıkaç, ağız parçası) geliştirilmiş olması, 2) NIMV'nin düşük maliyeti ve kolay uygulanabilir olması, 3) entübasyon ile ilişkili morbidite ve komplikasyonların önlenmesi 4) hem NIMV için özel geliştirilmiş ventilatörlerle hem de standart ventilatörlerle uygulanabilir olmasıdır.

Yoğun bakım hastalarında sedasyonun sağlanması yoğun bakım tedavisinin önemli komponentlerinden biridir. Bu hastaların sedatize edilmeleri için birçok neden mevcuttur. Yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı olmak başlı başına bir anksiyete nedenidir. Bunun dışında ağrı ve ajitasyon gibi olumsuz faktörler stres yanıtının oluşmasına neden olmaktadır. Bu da yoğun bakım hastalarında miyokard oksijen tüketiminde artış, hiperkoagülabilité, immünosupresyon, ventilatör ile uyumsuzluk ve endotrakeal tüp, kataterler veya monitorizasyon bağlantılarının çekilmesi ile sonuçlanan bir stres yanıtının oluşmasına neden olur. Anksiyete ve bununla ilişkili olan ajitasyon ve deliryum gibi bozukluklar yoğun bakımdaki hasta popülasyonunda çok büyük oranda görülmektedir (1,2). Anksiyeteyi azaltmak, depresyonu önlemek, uykuyu düzenlemek, küçük girişimlerin distressini azaltmak, amnezi oluşturmak ve mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak amacıyla yoğun bakım hastalarında sedasyon uygulanması endikedir. Etkili sedasyon ve analjezi kritik hastaların tedavi sürecini kolaylaştırır ve kısaltır. Uygun sedasyonun

komplasyonları ve yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerini azalttığına dair sonuçlar vardır.

Sedasyon ve analjezi uygulamaları sonucunda yoğun bakım ünitesinde konforlu bir süreç ve kolay uyandırılabilir hasta amaçlanmaktadır. Hastaların tedavilerinin sonuçlarını etkilediği için sedasyon çok dikkatli olarak uygulanmalıdır. Hipoksi ve hiperkarbi gibi ajitasyon gözlenen düzeltilebilir nedenleri ortaya çıkarabilmek için hastaların değerlendirilmelerinin dikkatle yapılması, sedasyon hedeflerinin belirlenmesi, objektif ve sübjektif sedasyon skalalarının kullanılması ve sedatiflerin farmakolojileri ile yan etkileri ve bu ilaçların yoğun bakım hastasındaki farmakokinetiğinin bilinmesi gerekmektedir.

Etkili bir noninvaziv mekanik ventilasyon için hastanın rahat ve ventilatör ile uyumlu olması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca deliryum ve ajitasyon, ciddi komplasyonlara neden olabilir ve bu nedenlerle NIMV başarısızlıkla sonuçlanır. Tüm bunlar sedasyon ile önenebilir. Ancak NIMV sırasında hava yolu güvenirliliği invaziv mekanik ventilasyondaki (IMV) gibi korunamamıştır, bu nedenle sedasyon uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kullanılacak ajan hastanın solunumunu deprese etmemeli, şuurunu çok fazla etkilememeli, hemodinamisini bozmamalıdır. Hastaya konfor ve hastanın cihazla uyumunu sağlamalıdır. Santral etkili alfa-2 adrenerjik agonist olan deksmedetomidinin solunum üzerine önemli olumsuz etki yapmaksızın sedasyon, analjezi ve anksiyolizis oluşturduğu bilinmektedir (3,4,5).

Biz bu çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde NIMV uygulanan hastalarda sedasyon amaçlı kullanılan deksmedetomidin infüzyonunun; kardiyorespiratuar, sedasyon ve dolayısı ile NIMV sonuçları üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

B. GENEL BİLGİLER

1. NIMV GENEL ÖZELLİKLERİ

Endotrakeal entübasyon (ETE) ve mekanik ventilasyon yaşam kurtarıcı bir işlemdir. Bununla birlikte artifisyel hava yolları infeksiyöz komplikasyonlara ve trakeal hasara yol açabilir (6,7). NIMV solunum yetersizliği olan hastalarda bu tür komplikasyonları önlemek amacıyla geliştirilen alternatif bir yaklaşımdır. NIMV, invaziv artifisyel hava yolu gibi ventilatör cihazı ile hasta arasında invaziv bir bağlantı aracına ihtiyaç duyulmadan mekanik ventilasyon uygulamasını ifade eder (8).

2. NIMV EKİPMANI VE TEKNİKLERİ

İnvaziv veya noninvaziv pozitif basınçlı ventilatörler, solunuma hava yoluna basınçlı gaz vererek katkıda bulunurlar, bu şekilde transpulmoner basınç artar ve akciğerler şişer. Arkasından oluşan ekshalasyon, akciğerlerin elastik tepki gücü (elastic recoil) ve bazen de ekspiratuar adalelerin aktif kasılma gücü katkısı ile olur. IMV ve NIMV arasındaki temel fark, NIMV’de gazın bir maske ile verilmesidir. NIMV’nin açık solunum devresi, ağızdan veya maske etrafından hava kaçakları oluşmasına izin verir. Bu nedenle, NIMV’nin başarılı olabilmesi için, ventilatör sistemi bu hava kaçaklarını etkili bir şekilde kompanse edebilmeli, konforlu ve hasta tarafından kabul edilebilir olmalıdır (9).

2.1 NIMV Ekipmanı

1. Ara bağlantılar (İnterface)
2. Ventilatör devreleri
3. Ventilatör

2.1.1 Ara bağlantılar (interface):

Ventilatör devrelerini yüze bağlayan parçalardır. Bunlar NIMV esnasında basınçlı gazın üst hava yoluna girmesini kolaylaştırır. Mevcut ara bağlantılar arasında; nazal, oronazal, tam yüz maskeleri ve helmet bulunmaktadır. Ayrıca kronik solunum yetmezliği olan hastalarda uzun süreli kullanım amaçlı olarak nazal tıkaç ve ağız parçaları da bulunur.

a. Nazal maskeler: Nazal maske, kronik kullanımda CPAP veya NIMV uygulanması için sıklıkla kullanılır. Standart nazal maske, üçgen veya koni şeklinde, şeffaf, plastik, burna tam oturan ve yumuşak bir basınçla hava mühürü oluşturan bir aygıttır. Standart nazal maske hava mühürü oluştururken, burun köprüsü üzerinde oluşan basınca bağlı ciltte iritasyon, kızarıklık, bazen de ülserasyonlar oluşabilir. Bu komplikasyonu azaltmak için alın destekleri kullanılabilir (10). Oronazal maskeye göre: 1) daha konforludur ancak hava kaçağı daha fazla olduğu için PaCO₂'yi düşürmede daha az etkilidir 2) daha az ölü boşluğa (105 ml'ye karşın 250 ml) yol açmakta 3) daha az klostrorobiye neden olmakta 4) eğer kusma gerçekleşir ise potansiyel komplikasyonları azaltmakta ve maskeyi çıkarmadan ekspektorasyona ve oral alıma müsaade etmektedir.

b. Oronazal maskeler: Oronazal maske burnu ve ağız aynı anda kaplar. Genellikle akut solunum yetmezliğinde kullanılır, ancak kronik uygulamalarda da faydalı olabilir. Akut solunum yetmezliğinde NIMV'yi araştıran çalışmaların yarısında oronazal maske kullanılmıştır. Oronazal maske yemeyi, konuşmayı ve ekspektorasyonu etkiler, klostrorobik reaksiyonlar görülebilir, nazal maskeye kıyasla

aspirasyon ve yeniden soluma riski daha fazladır. Bunun yanında nazal maske soluması esnasında ağızdan çok kaçak olan kişilerde oronazal maske tercih edilir (10).

c. Tam yüz maskesi (full face mask): Şeffaf plastikten yapılmış bir maskedir, yüzü çepeçevre sarıp yüz oluşumları üzerinde direkt basıncı engelleyebilmektedir. Oldukça konforlu, ancak pahalı olan bu maskede yeniden soluma (rebreathing) da fazla olmakta ve karbondioksit atılımı nispeten az olmaktadır. Dispneik hastalar genellikle ağızdan solunum yaptıklarından, ağızdan solunumun nazal pasaj direncini bypass etmesi ve nazal maske ile solunum sırasında ağızın açılması hava kaçağına ve etkinliğin azalmasına yol açması nedeniyle tam yüz maskesi tercih edilebilir.

d. Helmet: Şeffaf, lateks içermeyen, polivinilklorürden imal edilir, bütün kafayı boyundan itibaren içine alır. Hastaya iki adet koltuk altından geçen askı ile adapte edilir ve konvansiyonel solunum devresi ile ventilatöre bağlanır. Basınç ayarlanmasından sonra silindir şeklini korumasını sağlayan rijid bir halkası vardır. Bu halka üzerinde, nazogastrik sondanın hava kaçağına yol açmaksızın geçişini sağlayabilecek bir ara parça yer almaktadır. Ayrıca bu ara parça, bir pipet yardımıyla hastanın sıvı gıdalar alabilmesinde sağlar. Hastanın çevresi ile tatminkar bir iletişim içerisinde olması iyi tolere edilmesini sağlar. Sabitleme sistemi daha az cilt nekrozuna neden olurken koltuk altlarında ağrıya neden olabilir. Ölü boşluğun fazla olması CO₂ retansiyonuna neden olur. Hastaya adaptasyonun güç olması, aspirasyon riskinin olması, gözlerde tahrişe yol açması ve işitsel sorunların olması diğer önemli dezavantajlarındandır (11,12).

2.1.2 Ventilatör devreleri:

a. Tek hortumlu devreler (NIMV ventilatörleri): Ölü boşluk artabilir. Akım düşük tutulursa geri soluma ile CO₂ retansiyonu olabilir.

b. Çift hortumlu devreler (Yoğun bakım ventilatörleri): Ölü boşluk azdır, geri soluma olmaz.

2.1.3 Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NPPV) uygulanabilen ventilatörler:

a. Standart (konvansiyonel) yoğun bakım ventilatörleri: NIMV günümüz teknolojisi ile bu amaç için üretilmiş özel ventilatörler ile uygulanabilmekle beraber en çok konvansiyonel ventilatörler kullanılmaktadır. Bu ventilatörler ile yüksek basınç (30-50 cmH₂O) ve yüksek FiO₂ uygulanabilir ayrıca detaylı monitorizasyon ile hastalar yakın takip altında tutulabilir. Ancak çeşitli hava kaçaklarının varlığı cihazın sık alarm vermesine neden olur. Konvansiyonel ventilatörler sadece 20-30 lt'ye kadar hava kaçağını kompanse edebilirler. Hava kaçağını önlemek amacıyla maskenin yüze daha sıkı bir şekilde oturtulmasında ciltte nekroza neden olur.

b. NIMV ventilatörleri (Bilevel ventilatörler (Bilevel Positive Airway Pressure: BİPAP)): Bu cihazlara “bi-level” (çift basınçlı) (BİPAP) cihazlar da denilmektedir. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) uygulanan ve tedaviye uyum gösteremeyen hastalarda, hasta-ventilatör uyumunu arttırmak amacıyla üretilmiştir (13). CPAP cihazı, yüksek devirli bir jeneratör, düşük dirençli bir hortum ve basıncı ayarlamaya yarayan valvlerden oluşan bir çeşit kompresördür. BİPAP cihazları ise, PSV (Pressure Support Ventilation: basınç destekli ventilasyon) ve PEEP (Positive End Expiratory Pressure: pozitif ekspiriyum sonu basıncı) uygulayan, basınç sikluslu taşınabilir ventilatörlerdir. Teknik olarak CPAP cihazlarından farkı, iki ayrı hava yolu basıncı oluşmasına olanak sağlayan manyetik bir valf taşımasıdır. Klasik BİPAP cihazına sensitif bir akım trigeri eklenerek BİPAP S (Spontan) ve BİPAP S tipine time mod (zaman modu) eklenerek BİPAP S/T versiyonları üretilmiştir (14). Bu ventilatörlerin performans karakteristikleri sıklıkla yoğun bakım ventilatörleri ile boy ölçüşebilmektedir (15). Bu avantajlarına karşın, “bi-level” cihazlar, cihazına göre, 20-40 cmH₂O'dan fazla basınç oluşturamazlar. Ancak en büyük avantajları hava kaçağını daha iyi kompanse etmeleridir, 100 lt'ye kadar kompensasyonu sağlarlar. BİPAP cihazları inspiratuar akımlarını sistemdeki kaçağa göre değiştirebilirler, böylece de kaçağın mevcut olduğu durumlarda daha iyi gaz değişimine imkan tanırırlar. Bu cihazların önemli kısıtlılıklarından birisi, pasif ekshalasyon valvi ile beraber tek tüp kullandıkları için yeniden solumaya (rebreathing) yol açabilmeleridir

(16). Eski BİPAP ventilatörlerde; alarm sistemlerinin, monitörlerinin, oksijen bağlantılarının ve internal bataryalarının olmaması ve basınç kapasitelerinin sınırlı olması gibi problemler, yeni kuşak BİPAP cihazlarında çözümlenmiştir. Kronik solunum yetmezliklerinin akut ataklarında, BİPAP ventilatörler ile yoğun bakım ventilatörleri arasında etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (17).

Çalışma prensibi olarak, ventilatörün solunumu başlatması için ventilatörü tetiklemesi gerekir. Tetikleme klasik olarak iki şekilde olur:

1. Basınç tetiklemeli: Hasta kendi eforu ile inspiriyuma başladığında sistemde solunum merkezi uyarısının gücü ve solunum kaslarının gücü ile orantılı bir negatif basınç oluşur ve ventilatör bunu solunumun başlatılması için bir uyarı olarak kabul eder. Solunum merkezinin uyarı gücü arttıkça, oluşturulan negatif basınç daha belirgin hale gelir.

2. Akım tetiklemeli: Genellikle sistemde sabit ve devamlı akım varlığında hastanın inspiratuar eforu ile başlayan akım, ventilatör tarafından solunumun başlaması için bir uyarı olarak kabul edilir.

Solunumun tetiklenmesi için gerekli efor, akım tetiklemeli modda basınç tetiklemeli moda göre daha düşüktür. Akım tetiklemeli modda solunum işinin daha az olması, tetikleme fazından ve kısmen de PEEP'in görece olarak daha az olması sorumludur.

NIMV'de kaçak, basınç tetiklemeli uygulamada basınçta düşüğe yol açarak yeni bir nefesin başlamasına yol açar (autocycling). Akım tetiklemeli uygulamada PEEP korunur, ancak yine de "autocycling" olabilir.

3. NIMV'DE UYGULANAN MODLAR

3.1 BİPAP

Basınç destekli (Pressure Support) ve CPAP kombinasyonu bir moddur. Bu modda önceden ayarlanmış bir inspirasyon basıncı spontan solunum eforlarına yardımcı olur. Bazı ventilatörlerde seçilmiş ekspirasyon basıncı üzerine istenilen inspirasyon desteği kadar "Pressure Support" (PS) ilave edilir ve PEEP'teki ayarlamalardan etkilenmez. Diğer bazı makinelerde zirve inspiratuar [Inspiratory Positive Airway Pressure (IPAP)] ve zirve ekspiratuar [Expiratory Positive Airway Pressure (EPAP)] basınç ayarı yapılır ve bu iki basıncın arasındaki fark "Pressure Support" tur. Bu makine ile EPAP arttırıldığında, aynı oranda IPAP arttırılmazsa, PS azalacaktır. Diğer ventilatör modlarından en büyük farkı her nefeste daha farklı bir inspirasyon süresinin oluşabilmesidir, bu şekilde hastanın spontan solunum şekline yakın bir hava verme şekli oluşur. Hastanın başlattığı hassas bir tetikleme sistemi basınç desteğini yollamaya başlar ve inspiratuar akımdaki azalma ventilatörün ekspiratuar siklusa geçmesine neden olur. Bu şekilde, hastanın hem inspirasyon süresini hem de dakika solunum sayısını ayarlamasına izin verir.

Spontan, spontan-zamanlı ve zamanlı üniteler olmak üzere üç ayrı türü bulunur (18):

a. BİPAP S (Spontan modda): IPAP ve EPAP düzeylerinin siklusu, hastanın solunum çabasına yanıt olarak oluşur.

b. BİPAP S/T (Spontan –zamanlı modda): tüm solunum çabaları hasta tarafından başlatılır ve spontan moddaki IPAP düzeyi gibi desteklenir, ama minimum bir solunum hızı ayarlanmalıdır. Böylece, eğer hasta ayarlanmış zaman aralığı içinde inspiratuar çaba oluşturmayı başaramazsa, makine geleneksel mekanik ventilatörlerin A/C modundakine benzer şekilde, basınç siklusunu IPAP düzeyine kadar destekler.

c. BİPAP T (Zamanlı mod): kontrol ayarlamaları temelinde, hasta çabası olmaksızın basınç destekli soluklar uygular.

3.2 CPAP

İnspirasyon ve ekspirasyon esnasında devamlı sabit bir basınç vererek, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) artırır ve çökmüş veya iyi havalanmayan alveolleri açar, sağdan sola şanti azaltarak oksijenizasyonu düzeltir. FRC'deki düzelme akciğer kompliyansını da düzelterek solunum işini azaltır (19). İlave olarak sol ventrikül transmural basıncını azaltıp, "afterload"u azaltarak kardiyak "output"u artırabilir, bu da akut pulmoner ödem tedavisi için cazip bir mod oluşturur (20,21). İntrensek pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEPi) solunum işini, inspirasyon eşliğini (threshold) yükselterek artırır, CPAP uygulaması bunu dengeler (22). Akut solunum distresinde CPAP vermek için uygulanan basınç 5-12.5 cmH₂O arasında değişir. Bu basınçlar, komprese edilmiş gaz kaynağına bağlı CPAP valvi, obstrüktif apne tedavisinde kullanılan portatif ev CPAP üniteleri veya yoğun bakım ventilatörleri ile seçilen modele göre, CPAP, istem, "flow-by" veya sürekli akım teknikleri ile verilebilir, bunlar arasında hastaya yüklenen iş az miktarda farklılık gösterir.

3.3 Orantılı destek ventilasyonu (Proportional Assist Ventilation) (PAV)

Burada basınç veya volüm yerine, hastanın eforu hedeflenir (23). Hastanın inspiratuar akımını ve bunun integrali volümünü, anında izleyerek, hastanın solunum eforuna hızlı bir şekilde yanıt verme kapasitesine sahiptir. Solunumun normal fizyolojiye yakın bir şekilde desteklenmesi söz konusudur. Volüm, basınç ve solunum sayısının ayarlanması söz konusu değildir. Tüm kontrol hastadadır. Ventilatör hastanın rezistif ve elastik komponentlerini destekler. Hastanın eforu sonucu oluşan akım ve volümün analizi sonrasında hemen akım belirli bir miktarda (akım veya rezistif destek) ve ikincil bir kazanç olarak da volüm (volüm veya elastik destek) desteklenir. Bu moddaki en sık sorun aşırı destek vererek aşırı volüm, basınç oluşturması ve hastanın konforunun bozulmasıdır. Bu modun NIMV'de uygulanması akım ve volüm analizinin güçlüğü sorununu ortaya çıkarmaktadır. Bu sorunun çözümü için elastik destek giderek artırılır ve bu artışlara aşırı destek oluşana kadar devam edilir. Aşırı desteğin olduğu seviyenin %60-80'i elastik destek seviyesi

olarak belirlenir. Rezistif destek ampirik olarak hastanın rezistansına göre ve hastanın konforuna bakılarak yapılır. Bu modun uygulanmasında klinik tecrübe önemli rol oynamaktadır.

NIMV özellikle KOAH, kardiyojenik pulmoner ödem ve immünsüpresif hastaların solunum yetmezliğinde başarı ile kullanılır olmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. NIMV ile tedavi edilebilen akut solunum yetmezliği çeşitleri

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Obstrüktif<ul style="list-style-type: none">• KOAH• Astım• Kistik fibrozis• Üst hava yolu obstrüksiyonu➤ Restriktif<ul style="list-style-type: none">• Göğüs duvarı deformitesi• Nöromusküler hastalık• Obezite hipoventilasyonu | <ul style="list-style-type: none">➤ Parankimal<ul style="list-style-type: none">• AIDS'e bağlı pnömoni• ARDS• İnfeksiyöz pnömoni➤ Kardiyojenik<ul style="list-style-type: none">• Akut pulmoner ödem➤ Bronkoskopi ve gastroskopiye yardım➤ Postoperatif hipoksemi➤ Entübe edilmeyecek hastalar |
|--|--|

NIMV endikasyonları genel olarak trakeal entübasyonlu invaziv ventilasyon ile aynıdır (Tablo 2). Ancak NIMV'nin kullanılmadığı bazı durumlar söz konusudur (Tablo 3).

Tablo 2. NIMV endikasyonları

- Yardımcı solunum kaslarının kullanılmasını gerektiren ve paradoksal karın hareketlerine yol açan orta veya ağır dispne
- Takipne (>25/dakika)
- Arter kan gazında: pH < 7.35; pCO₂ >45 mmHg veya PaO₂/FiO₂<200 mmHg

Tablo 3. NIMV kontrendikasyonları

- Kardiyak veya respiratuar arrest
- Solunum dışı organ yetmezliği
- Ciddi üst gastrointestinal kanama
- Hemodinamik instabilite
- Kardiyak aritmi
- Fasiyal cerrahi, travma veya deformite
- Üst hava yolu obstrüksiyonu
- Hastanın koopere olmaması/hava yolunu koruyamaması
- Hastanın solunum sekresyonlarını temizleyememesi
- Yüksek aspirasyon riski

4. NIMV GENEL UYGULAMA PROTOKOLÜ

1. Hastaya yapılacak işlem kısaca anlatılarak hastanın sakinleşmesi ve uyumunun artırılmasına çalışılır.
2. Hastaya 45°'lik açı vermek üzere yatağın baş kısmı kaldırılır.
3. Hastaya uygun maske seçilir.
4. Apne durumunda devreye girmek üzere dakikada 12 solunum olacak şekilde backup hızı ayarlanır.
5. Ventilatör çalıştırılır, CPAP 0 cmH₂O, PSV 8-10 cmH₂O düzeyine ayarlanır ve başlangıçta bir kaç dakika boyunca maske el ile hasta yüzünde tutularak hastanın sisteme senkronize olması sağlanır.
6. Hastanın uyum sağlamasını takiben hava kaçağını önlerken fazla cilt basısına neden olmayacak sıklıkta baş bantları ile maske sabitlenir. Hava kaçağını önlemek için maske yastığına benzoin jeli sürülebilir. Yine burun kemerinde sık olarak görülen bası nekrozunu önlemek amacıyla hidrokolloid örtüler kullanılabilir.
7. Maske güvenli hale geldikten sonra CPAP basıncı 5 cmH₂O seviyesine getirilir, hasta konforunu artırmak, dakika solunum sayısını 25'in altına düşürmek ve en yüksek (>7 ml/kg) ekspire edilen tidal hacime ulaşabilmek için PSV düzeyi 2-3 cmH₂O'luk artışlar ile optimize edilir. Oksijenizasyondaki hedef FIO₂ oranı 0.6 veya daha düşük düzeyde iken arteriyel oksijen saturasyonunu %90'nın üzerinde tutmaktır. Bunu sağlamak için CPAP düzeyi 2-3 cmH₂O'luk artışlar ile ayarlanır.
8. Basınç alarmlarını IPAP veya PSV düzeyi ± 2 cmH₂O olarak ayarlanır.
9. Hafif sedasyon yapılabilir.
10. Hasta teşvik edilir, sık kontrollerle gerekli ayarlamalar yapılır.

11. Hastaların NIMV sırasında sürekli olarak EKG ve O2 saturasyonunun takibi, arter kan gazı (AKG) analizlerinin bazal düzeyle karşılaştırmak üzere en azında ilk 2 saat içinde, sonra 2-6 saat ve 6-12 saat içinde takibi yapılır.

Bütün bu önlemlere rağmen NIMV uygulanan hastaların bir bölümünde invaziv ventilasyona gerek duyulmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. NIMV'den IMV'ye geçme endikasyonları

| |
|---|
| 1. Gaz değişimi, dispne ve letarjinin düzeltilememesi, |
| 2. Endotrakeal entubasyon ihtiyacının ortaya çıkması, |
| 3. Hemodinamik stabilitenin bozulması, |
| 4. Ciddi ventriküler aritmilerin ortaya çıkması, |
| 5. Konforsuzluk nedeniyle maskeyi tolere edememesi, |
| 6. Maskenin yüze tam oturmaması ve |
| 7. Hastanın kendi isteği üzerine NIMV'ye son verilebilir. |

NIMV akut uygulamada başarıyı etkileyen faktörler Tablo 5'te gösterilmiştir. NIMV'ye bağlı istenmeyen etkiler ve komplikasyonlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. NIMV akut uygulamada başarıyı belirleyen faktörler

- Genç yaş,
- Düşük APACHE skoru,
- Koopere olabilen,daha iyi nörolojik skoru olanlar,
- Ventilatör ile solunumu koordine edebilenler,
- Daha az hava kaçağı,
- Hiperkarbi, ancak çok ileri değil ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg} < 92 \text{ mmHg}$),
- Asidemi, ancak çok ileri değil ($7.10 < \text{pH} < 7.35$),
- Gaz değişimi, kalp ve solunum hızında 2 saat içinde olumlu değişme.

Tablo 6. NIMV'nin istenmeyen etkileri ve komplikasyonları

| | |
|-----------------------|--------------------|
| *Hava kaçağı | *Rahatsızlık hissi |
| *Eritem | * Cilt nekrozu |
| *Mukozalarda kuruma | * Göz iritasyonu |
| *Aerofaji | * Klostrofobi |
| *Aspirasyon pnömonisi | * Pnömotoraks |

5. YOĞUN BAKIMDA SEDASYON

Yoğun bakım ünitesinde sağlıkları kritik olarak tehdit altında olanlar, çeşitli fiziksel ve duysal streslerle karşı karşıya kalabilmektedirler. Yoğun bakım ünitesinde çeşitli nedenlerle gelişen ağrı, korku ve anksiyetenin organizmada nöroendokrinolojik stres yanıtı arttırarak mortaliteyi ciddi biçimde etkilediği düşünülmektedir (24,25). Ağrı, akut ajitasyon, konfüzyon ve psikoz tıbbi acil olarak kabul edilmektedir. Bir kişinin kendini bulabileceği en korkunç durumlardan biri de terapötik olarak paralize edilip bunun tamamen farkında olmasıdır. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde yatan bir hasta için tedavi protokolünde yer alması gereken en önemli basamaklardan biri sedasyon ve analjezi uygulaması olduğu kabul edilmektedir (26,27). İnvaziv girişimler, mekanik ventilasyon uygulanması, cerrahi işlemler, uykunun düzenlenmesi, nöbetlerin önlenmesi, beyni korumak amaçlı ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanması sedasyon endikasyonları arasında sayılabilir.

5.1 Tanımlar ve Etyoloji

Ajitasyon: İç sıkıntının yansıması sonucu görülen aşırı motor aktivite olarak tanımlanabilir (28). Hasta stresini ajitasyon olarak ifade eder. Entübe ve şuuru bulanık hastalarda stresin sebebini tespit etmek her zaman mümkün olmayabilir. Ağrı, anksiyete, deliryum, psikozlar, yoğun bakım ortamındaki rutinler ve tedaviler sık olarak ajitasyona neden olabilir. Yoğun bakım ünitesinde 130 tedavi gören hastanın incelendiği bir prospektif kohort çalışmasında hastaların % 71' de en az bir defa ajitasyon geliştiği ve %41 oranında da kendine zarar verebilecek kadar ciddi olduğu görülmüştür (29). Ajite hastalar tedavi edevatlarını çıkarmaya daha yatkındır. Sonuç olarak inotrop gibi önemli tedavileri devam edemeyebilir, kanama olabilir, tedavileri olumsuz etkilenebilir, kalış süreleri uzayabilir.

Anksiyete: Gerçek veya farazi tehlikelere karşı geliştirilen sürekli endişe ve otonomik uyarılmalar hali olarak tanımlanabilir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ızdırıp ve ölüm korkusu, iletişim kuramama, yaşamının başkalarının elinde olması gibi endişelerden meydana gelir. İnsanda işitme duyusu en geç bozulan duyu olup yoğun bakım hastasının tesadüfen duyduğu medikal yorumlar ve monitör alarmı gibi alışılmamış sesler anksiyete için diğer ciddi nedenlerdir. Sağlık durumunun hızla bozulması, medikal hastalıklar, ilaçlar, anksiyeteye yol açabilir. Anksiyete semptomları Tablo 7’ de özetlenmiştir. Anksiyeteye neden olabilen durumlar arasında kardiyovasküler, endokrinolojik, metabolik, nörolojik ve solunumsal patolojiler ayrıca anemi, ilaçlar ve tümörler sayılabilir.

Tablo 7. Anksiyetede görülen somatik ve otonomik belirtiler.

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

Deliryum: Organik mental bir durumdur. Zamanla azalıp artan, geri dönüşüm olasılığı olan hezeyanlarla karakterize, bilinç ve yüksek beyin fonksiyon bozukluğu halidir. Yoğun bakım ünitesinde hastanın davranış ve mental durum değişikliği, psikotik davranışlar aksi ispatlanıncaya kadar deliryum olarak kabul edilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların %70-80 inde görülebilir (30,31). Deliryum hastanede uzun süre yatış, tedavi masraflarında artış, mortalite ve morbiditede artışa yol açabilir. Bu nedenle zaman geçirilmeden değerlendirilmeli ve

tedavi edilmelidir. Yaşlılar, kardiyotomi geçirmiş olanlar, önceden demansı olanlar, alkol ve uyuşturucu alanlar ve ciddi yanığı olanlar özellikle deliryuma yatkındırlar. Deliryumlu hastalarda aralıklı dezoryantasyon, duyumsama, kısa süreli hafızada bozulma vardır. İnfeksiyon, travma, organ yetmezlikleri, kranial patolojiler, endokrin ve metabolik bozukluklar, ilaçlar, yoksunluk sendromları deliryumun sık görülen sebepleri arasındadır.

5.2 Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon Endikasyonları

1- Cerrahi işlemler sırasında:

- Yara debridmanı
- Yara eksplorasyonu
- Trakeostomi açılması
- Toraks tüpü yerleştirilmesi

2- Analjezi uygulamasına yardımcı olmak amacıyla:

- Analjeziklerle sinerjik etki
- Radyolojik işlemler sırasında
- Absenin perkütanöz drenajı
- Diagnostik incelemeler

3- Akut müdahale sırasında:

- Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulaması
- Kardiyoversiyon uygulaması

4-İnvaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamaları sırasında

- 5- Terapötik paralizi uygulaması sırasında
- 6- Yoğun bakım psikozu durumunda
- 7- Uykunun düzenlenmesi amacıyla
- 8- Terminal dönem hastanın bakımı sırasında
- 9- Amnezi
- 10- Çekilme sendromunun önlenmesinde
- 11- Nöbetlerin önlenmesinde
- 12- Beynin korunmasında

Amerika Birleşik Devletlerindeki 166 yoğun bakım ünitesinin katıldığı bir ankette 18 değişik ajanın sedasyon için kullanıldığı görülmüştür (32). Ama günümüzde ideal bir sedasyon ajanı hala bulunmamaktadır.

5.3 İdeal Bir Sedasyon Ajanında Aranılan Özellikler

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

8. Eliminasyonu renal, hepatik ve akciğer fonksiyonlarından bağımsız olmalı
9. Aktif metabolitleri olmamalı
10. Doza bağımlı etkileri monitörize edilebilmeli
11. Yan etkileri minimal olmalı
12. İlaç etkileşimleri minimal olmalı
13. Ucuz olmalı

5.4 Yoğun Bakım Hastalarında Sedasyon Değerlendirilmesi ve İzlenmesi

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

Özellikle devamlı IV infüzyon ile sedasyon uygulanıyorsa sedasyon derinliğini düzenli değerlendirmek önemlidir. Öyle görünmektedir ki, düzenli değerlendirme, fazla sedasyonu ve cevapsızlık halinin diğer nedenlerini ekarte etmek için yapılan gereksiz diagnostik girişimlerin sayısını azaltmaktadır. Düzenli değerlendirmenin, sedatif kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Sedasyon değerlendirilmesi ve ne sıklıkla kullanılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur. Birçok klinik değerlendirme yöntemleri mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde en çok ve en uzun zamandır kullanılan skalalardan biri Altılı Ramsay Sedasyon Skalasıdır. Ancak bu skala derin sedasyon seviyelerini tam olarak tanımlayamaz ve bazen tanımlanamamış ajitasyon durumları mevcut olabilir.

Son zamanlarda, sedasyon ve ajitasyon değerlendirilmesinde on noktalı Richmond Ajitasyon-sedasyon skalası (RASS) yaygın olarak kullanılmaktadır. İyi yönetilmeyen

yoğun bakım ünitelerinde sedasyon skorlarının kullanımının az olduğu ve sedatif ilaçların kullanımının da fazla olduğu görülmektedir.

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

- Riker Sedasyon –Ajitasyon-Skalası
- Ramsay Sedasyon Skalası (Tablo-8)
- Motor Aktivite Değerlendirme Skalası
- Addenbrookes Skoru
- Richmond Ajitasyon Skalası
- Comfort Skalası (Pediatrik Olgular İçin)
- Vancouver etkileşim ve rahatlık skalası sayılabilmektedir.

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

Tablo 8. Ramsay Sedasyon Skalası

| <u>Durum</u> | <u>Sedasyon Düzeyi</u> |
|--|------------------------|
| Anksiyöz ve Ajite | 1 |
| Kooperasyon kurulabilir, sakin, oryante | 2 |
| Sözel uyaranlara yanıt verebilir | 3 |
| Uykuda, hafif uyaranlara yanıt verebilir | 4 |
| Uykuda, hafif uyaranlara yanıtı yok | 5 |
| Uyaranlara yanıtız | 6 |

*Hedef, RSS'yi 2-3 arasında tutmaktır.

5.5 Yoğun Bakımda Sedasyon Yöntemleri

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

a. Farmakolojik olmayan yöntemler:

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

b. Farmakolojik Uygulamalar:

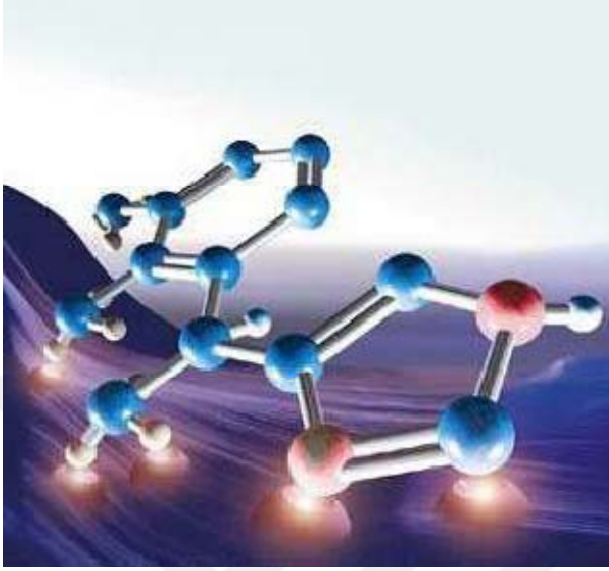
Kritik hastalarda sedasyon için kullanılacak ilaç seçeneği çok fazladır. Burada ajan seçimi genellikle yoğun bakım hekiminin tecrübesi ve altta yatan hastalık sürecine bağlıdır. Yoğun bakım hastalarında ilaçların metabolizma ve eliminasyon hızları da sıklıkla değişmiştir. Bu açıdan kritik hastanın sedasyonunda spesifik ajanların seçiminde ve doze edilmesinde son derece dikkatli olunmalıdır. Yoğun bakım hastasını isetenen sedatif etki açısından monitörize etmekte güçtür. Ayrıca uyarıların derecesi, ağrı ve diğer ilaçların uygulamaları da sedatif gereksinimini ve yanıtını değiştirmektedir.

5.6 Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Tablo 9. Yoğun bakım sedasyonunda kullanılan farmakolojik ajanlar.

| İlaç Grubu | Spesifik Ajanlar |
|--------------------------|--|
| Antihistaminikler | Difenhidramin |
| Benzodiazepinler | Midazolam, Diazepam, Lorezepam, Klonazepam |
| Barbitüratlar | Fenobarbital, Pentobarbital |
| Santral Alfa-agonistleri | Klonidin, Deksmetomidin |
| Anestezikler | Tiopental, Propofol, Ketamin, Etomidat, İzofloran, Enfloran, Halotan, Azot protoksit |
| Nöroleptikler | Haloperidol, Droperidol |
| Antipsikotikler | Klorpromazin, Torazin |
| Opioidler | Morfin, Kodein, Hidromorfon, Fentanil, Alfentanil, Remifentanil |
| Diğer | Paraldehit, Skopalamın, Hipnoz |

6. DEKSMEDETOMİDİN



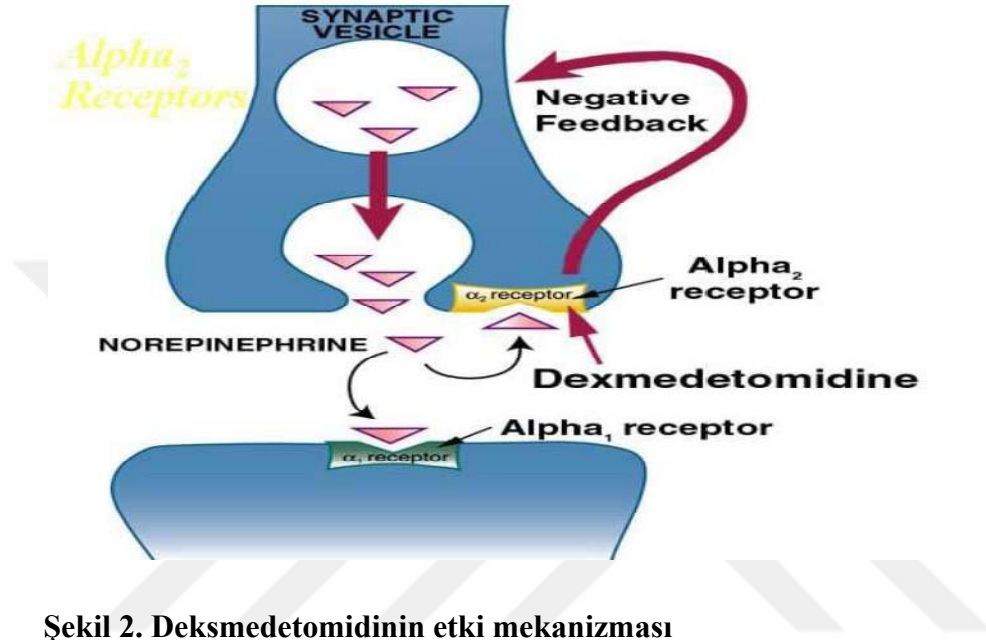
Şekil 1. Deksmetomidinin kimyasal yapısı

Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3- dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid (Şekil 1) şeklinde düzenlenmiştir (32). Moleküler ağırlığı 236.7'dir; ampirik formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir. Dilüsyonu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur.

Deksmetomidindeki aktif madde deksmetomidin olup, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir (33). Medetomidin, alfa-2 adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır (34,35). Alfa-2 adrenoseptörler stimüle edildiğinde noradrenalin salınımını engeller (36). Sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp atım hızını azaltır, sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar (37). Deksmetomidin hidroklorid beyaz veya beyazımsı bir tozdur, suda tamamen çözünür ve 7.1'lik bir iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir. pH'si 4.5-7.0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Deksmetomidinin her 1 ml'si, 118 mcg'lik deksmetomidin HCl (100 mcg baz

deksmedetomidine eşdeğer) ve 9 mg sodyum klorid içermektedir. Bu solüsyonda koruyucu bulunmaz ve solüsyon aditif veya kimyasal stabilizatörler içermez.

6.1 Farmakodinami

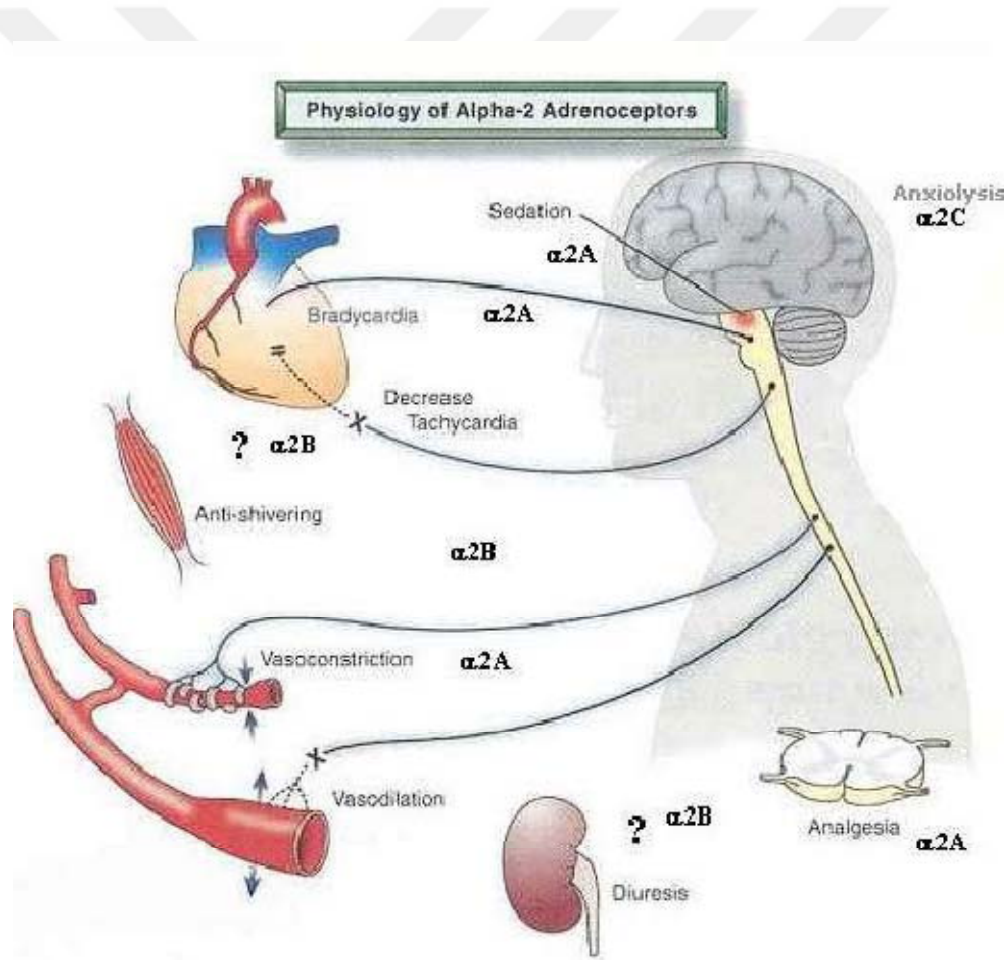


Şekil 2. Deksmetomidinin etki mekanizması

Alfa-2 adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Postsinaptik alfa-2 adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde, sıçanlarda alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C olarak bilinen 3 alt grup bulunmuştur (38,39). Bu 3 alt grup reseptör, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir (39,40). Hücresel düzeyde her 3 alt grup da, bu G1/G0 sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik AMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı Ca kanallarını inhibe ve K kanallarını hiperpolarize ederler (41,42). Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmektedir. Deksmetomidin, fare beyininde doza bağımlı olarak siklik GMP üretimini azaltır (43). Son zamanlardaki

araştırmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden otoresptörlerinin büyük çoğunluğunun alfa-2A alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (44).

İnsitu hibridizasyon yöntemi kullanılarak memeli santral sinir sistemindeki tüm alfa-2 adreno reseptör alt grubunun belirteçleri tespit edilmiştir. Alfa-2B reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, alfa-2A ve alfa-2C alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (40,46). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde alfa-2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler. Alfa-2A alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur.



Şekil 3. Alfa-2 adreno reseptörlerin fizyolojisi

Alfa-2A adreno reseptör alt grubunun deksmedetomidini ana farmakolojik ve terapötik etkilerinin çoğunu oluşturmasındaki kritik rolü alfa-2A mutant farelerinden

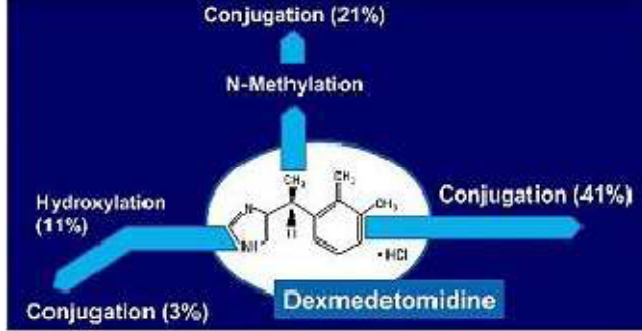
elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. Örneğin; fonksiyonel alfa-2A reseptör alt grubundan yoksun farelerde; deksmedetomidinin sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken; alfa-2B ve alfa-2C reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur. Buna ilave olarak alfa-2A reseptörlerinin, kemirgenlerde locus ceruleusta deksmedetomidinin hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir. İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir (39).

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik alfa-2 adreno reseptörlerin stimulasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (46). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin alfa-2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki alfa-2 adreno reseptörlere bağlanması analjezi sağlar (48,49).

Deksmedetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. Örneğin deksmedetomidinin 0,6 ng/ml'lik hedef plazma konsantrasyonu izofluran için MAC'ı %47 azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükmektedir (50).

Son bilgiler deksmedetomidinin geçici global iskemiye maruz kalan gerbillerde iskemik hasarı önlediğini düşündürmektedir (51). Kan damarındaki periferik alfa-2B reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif alfa-2A, alfa-2B agonistlerinin hızlı IV injeksiyonu takiben bradikardiyle ilişkili olarak, SVR artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçici ve santraldir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen alfa-2 adreno reseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu Na ve su atılımını stimule eder (52). Sıvı dengesi ve hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli alfa-2 reseptör agonistlerin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınım stimulasyonu veya adrenal steroidogenez blokajı sayılabilir (53).

6.2 Farmakokinetik ve Metabolizma



Şekil 4. Deksmetomidinin metabolizması

Yapılan hayvan çalışmalarında (fare, tavşan ve köpek) subkutan veya intramusküler uygulamadan sonra deksmetomidin hızla absorbe olarak en yüksek plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Doz artışı ile plazma konsantrasyon zaman eğrisi (AUC) değerinde plazma konsantrasyonundan (Cmax) daha fazla artışlar gözlenmiştir. Köpeklerde IV ve IM tek doz sonrasındaki AUC karşılaştırması ile 50 mcg/kg IM doz için %60'lık ortalama biyoyararlanım olduğu tahmin edilmiştir (54). Dağılım yarı ömrü kısa (ortalama 6 dk) ve kararlılık durumundaki dağılım volümü yaklaşık 118 lt olarak bulunmuştur. Köpeklerde IV ve IM uygulamadan sonra ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 0.68-1.31 saat arasında değişmektedir ve daha yüksek IM dozlarda artmaya eğilim gösterir.

6.3 Kardiovasküler Etkiler

Deksmetomidinin kardiovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır ve sempatotik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Deksmetomidin uygulaması ile kan basıncı ve/veya kalp hızında azalmalar meydana gelebilir. Deksmetomidin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu azaltır ve bu nedenle bu etkilerin, desensitize otonom sinir sistemi kontrolü olan hastalarda (örneğin; yaşlılık, diyabet, kronik hipertansiyon, ciddi kardiyak hastalık)

veya hipotansif ve/veya hipovolemik olan hastalarda daha belirgin olması beklenmektedir. Hipotansiyon ve bradikardinin önlenmesinde, deksmedetomidin uygulamasından önce hastanın hemodinamik stabilitesinin ve normovolemisinin dikkate alınması gerekmektedir. Hipovolemik olan hastalar deksmedetomidin tedavisi altında hipotansif hale gelebilirler. Bu nedenle uygulamadan önce ve uygulama sırasında sıvı ilavesinin yapılması gerekir. Ek olarak, deksmedetomidin diğer vazodilatatörler veya negatif kronotropik ajanlarla birlikte uygulandığı durumlarda, aditif bir farmakodinamik etki oluşabilir, dolayısıyla dikkatli şekilde ve uygun titrasyonla uygulanmalıdır. Deksmetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (55), kalp hızı ve kan basıncını da doza bağımlı olarak azaltır (56).

6.4 Respiratuar Etkiler

Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Deksmetomidin verilen hastalarda PCO₂'de görülebilen hafif bir yükselmeye karşın arteriyel kan gazları değerleri klinik olarak normal sınırlar içerisinde kalmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan sedatif ve anesteziğe göre önemli bir avantajdır (57,58,59,60,61,62).

6.5 Sedasyon ve Anksiyoliz

Deksmetomidin; sedatif ve anksiyolitik etkisini SSS (Santral Sinir Sistemi)'de major adrenerjik innervasyon sahası olan locus ceruleus (LC)'da alfa-2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile gösterir. LC uyanma, uyku, anksiyete gibi önemli beyin fonksiyonları ve opioidler gibi SSS depresan ilaçlarla oluşan çekilme sendromları için anahtar modülatördür. Alfa-2 adrenoreseptör agonistleri ile oluşan

sedasyon, propofol ve benzodiazepinler gibi sedatif ajanlardan farklı olarak λ -aminobütirik asit (GABA) sisteminin aktivasyonuna dayanmaz.

Korteksi etkilemesinden dolayı kooperasyonlu bir sedasyon oluşturur. Hastalar kolaylıkla uyku halinden uyanıklılık haline geçebilir, uyaran verilmezse tekrar uyku haline dönebilirler (63,64). Çoğu sedatif ajanlarda görülen disinhibisyon deksmedetomidin için bildirilmemiştir. Kognitif bozukluk daha az belirgindir.

6.6 Analjezi

Alfa-2 agonistlerin belirgin analjezik etkileri olduğu bilinmektedir. Deksmetomidinin opioid ihtiyacını %30-50 azalttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (65,66). Ancak alfa-2 agonistlerin analjezik etkileri opioidler kadar güçlü değildir (67). Bu gruptaki ilaçların analjezik etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Beyin, spinal kord ve periferik mekanizmaların hepsi etkili gibi görünmektedir. Spinal kord üzerindeki alfa-2 reseptör subtiplerinin aktivasyonu, nosiseptif sinyallerin beyne geçişini azaltarak opioidlerin analjezik etkilerini artırır (68).

C. MATERYAL VE METOD

Çalışma Şubat 2010- Ağustos 2010 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde gerçekleştirildi. Toplam 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubumuz 18 ile 85 yaş arasında; dahili ve/veya cerrahi nedenli akut solunum yetersizliği sonucu (AKG'da hipoksemi ve/veya hiperkarbi), minimum 24 saat mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olan kadın ve erkek hastalardan seçildi.

NIMV kriterlerine uygun, orta veya ağır dispnesi, takipnesi (>25 /dakika), arter kan gazında: $pH < 7.35$; $PCO_2 >45$ mmHg veya $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg, GKS:15 olan; kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi.

GKS:15'in altında, kooperasyon güçlüğü olan, kardiovasküler instabilite (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü), dekompanse kalp yetmezliği, diyalize ihtiyaç duyan böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, solunum arresti, gastrointestinal sistem kanaması, yüksek aspirasyon riski varlığı, bol sekresyon varlığı, yeni geçirilmiş yüz veya gastroözofajeal cerrahi, hava yolunu koruyamayan, yanık, kraniofasial travma, nazofarengeal anomalisi olan ve yoğun bakıma kabul edildiğinde hamile olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Yoğun bakıma alınan hastalara noninvaziv EKG, periferik oksijen saturasyonu (SPO₂) monitorizasyonu uygulandıktan sonra bazal değerler kaydedildi. 41 kişilik hasta grubu, aydınlatılmış hasta onamı alındıktan sonra kapalı zarf yöntemi ile randomize edilerek, 2 gruba ayrıldı. 21 kişilik 1.gruba (Grup-D) intravenöz deksmedetomidin 1 mcg/kg 10 dakikada yükleme yapıldıktan sonra 0.2 mcg/kg/saat dozunda infüzyona başlandı. Hastaların sedasyon düzeyleri subjektif yöntemlerle değerlendirildi. Bu amaçla Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) kullanıldı. Hasta sedasyon düzeyi Ramsay 2-3 olacak şekilde 15 dk'lık aralıklarla takip edilerek 0.1 mcg/kg/saat dozlarında infüzyon miktarları artırılarak veya azaltılarak titre edildi. Maksimum doza (0.7 mcg/kg/saat) ulaşılmasına rağmen hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşamadığında aynı protokolle yükleme dozu tekrarlandı. Üç bolus dozundan sonra yine de hedef sedasyon düzeyine ulaşamazsa; hastada hipotansiyon

ve bradikardi görülmezse, infüzyon dozunun 1 mcg/kg/saat'e çıkarılması planlandı. Deksmetomidin sedasyonu sırasında ortalama arter basıncı 70 mmHg'nin ya da bazal değerinin %30 altına düştüğünde, parenteral sıvı girişi artırılarak gereğinde dopamin 5 mcg/kg/dk bazal dozdan başlanarak, kan basıncı regüle edilmeye çalışıldı. Dopamin infüzyonunun 10 mcg/kg/dk'nin üzerine artırılmasını gerektiren durumlarda, deksmedetomidin kesilip farklı bir ajanla devam edilmesi ve hastanın çalışma dışı bırakılması planlandı. İhtiyaç halinde kalp hızı 50 atım/dk'nin altına indiğinde bradikardi tedavisinde atropin kullanılması planlandı. 20 kişilik 2.grup (Grup-S) kontrol (=plasebo) grubu olarak alındı ve serum fizyolojik infüzyonu uygulandı. Her iki grupta da hemodinamik, solunumsal nedenlerle ya da tolerasyon problemi gibi farklı nedenlerle invaziv ventilasyon gereken hastalar entübe edilerek çalışma dışı bırakıldı. Benzer durumda kontrol grubunda ajite oldukları için aralıklı olarak başka bir sedasyon ajanı kullanmak zorunda kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara Allen testi yaparak ulnar arterin açık olduğu gözlendikten sonra 20 G kanül ile radial arter kataterizasyonu uygulandı. İnvaziv arter monitorizasyonu sağlanıp, bazal değerler kaydedildi. Deksmetomidin uygulamasından önce, hastaların hemodinamik stabiliteleri ve normovolemileri değerlendirilerek, gerekli görülürse uygulama öncesi sıvı replasmanı yapıldı.

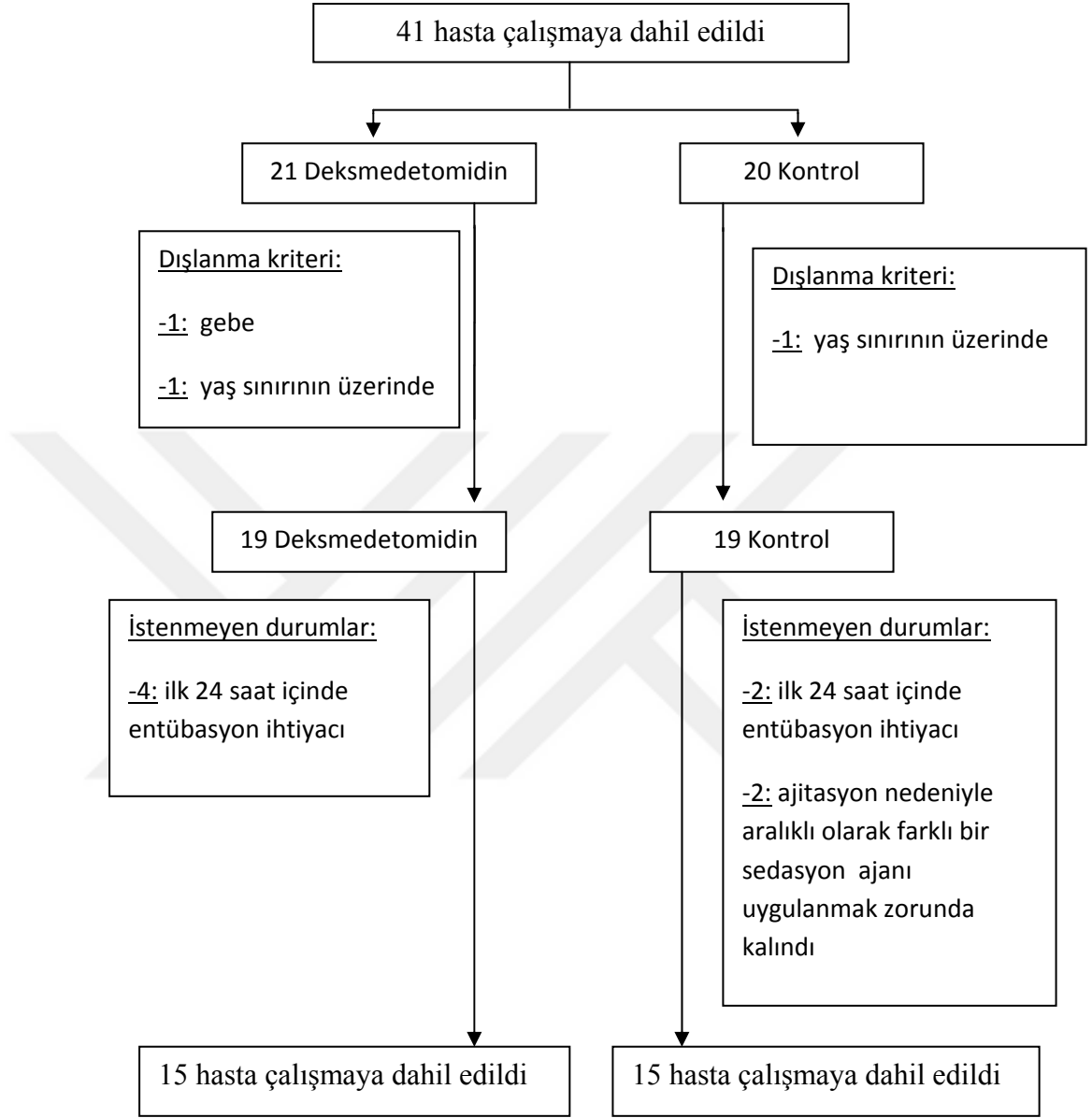
Her iki gruptaki hastalara, NIMV yapılmaya başlanırken, işlem kısaca anlatıldı. Hastaya 45°'lik açı vermek üzere yatağın baş kısmı kaldırıldı. Uygun boyutta oronazal valvsiz maske (Air cushion mask) seçilerek, sirküler devre yardımı ile CPAP modunda NIMV (Servo-i–Maquet-Sweden) uygulandı. Apne durumunda devreye girmek üzere dakikada 12 solunum olacak şekilde backup hızı ayarlandı. CPAP 0 cmH₂O, PSV 8-10 cmH₂O düzeyine ayarlandı ve başlangıçta bir kaç dakika boyunca maske el ile hasta yüzünde tutularak hastanın sisteme senkronize olması sağlandı. Hastanın uyum sağlamasını takiben hava kaçağını önlerken fazla cilt basısına neden olmayacak sıklıkta baş bantları ile maske sabitlendi. Maske güvenli hale geldikten sonra CPAP basıncı 5 cmH₂O seviyesine getirildi, hasta konforunu artırmak, dakika solunum sayısını 25'in altına düşürmek ve en yüksek (>7 ml/kg) ekspire edilen tidal hacime ulaşabilmek için PSV düzeyi 2-3 cmH₂O'luk artışlar ile

optimize edildi. CPAP düzeyi 2-3 cmH₂O'luk artışlar ile ayarlandı. Basınç alarmları PSV düzeyi ± 2 cmH₂O olarak ayarlandı. Uygulanan pik pozitif basınç düzeyinin üst özofagus istirahat sfinkter basıncının (33 \pm 12 mmHg) altında olmasına dikkat edildi.

Radial arterden kan alınarak AKG çalışıldı ve pH, PO₂, PCO₂, SO₂ bazal değerleri kaydedildi. Sonrasında 30.dk, 1.-2.-4.-6.-12.-24. saatlerde PH, PCO₂, PO₂, SO₂, solunum sayısı, kalp tepe atımı, sistolik ve diyastolik arter basınçları kaydedildi. 24.saati tamamlayan hastalarda işlem devam etse de, deksmedetomidin ile serum fizyolojik infüzyonları sonlandırıldı ve çalışma kayıtlarının alınmasına son verildi. Ancak sonrasındaki entübasyon gereksinimleri, NIMV uygulanma süreleri, yoğun bakım servisinde yatış süreleri ve sağkalımları kaydedildi.

İstatistik analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 programı ile yapıldı. Kesikli verilerin analizinde (var-yok, 0-1 gibi) ki-kare testi, ölçümle elde edilen sürekli verilerin değerlendirilmesinde ise non-parametrik bir test olan Mann Whitney-U testleri kullanıldı. İstatistik anlamlılık sınırı olarak %95 güven aralığında p=0.05 alındı.

D. BULGULAR



Şekil 5. Randomizasyon Şeması

Çalışma Şubat 2010- Ağustos 2010 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirmeler “deksmedetomidin” (n:15) ve “kontrol” (n:15) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir (Şekil 5).

Tablo 10. Yaş ortalamaları ve cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı

| Grup | Deksmetomidin | Kontrol | P |
|---------------|---------------|-----------|-------|
| Erkek [n (%)] | 7 (%46.7) | 7 (%46.7) | 1 |
| Kadın [n (%)] | 8 (%53.3) | 8 (%53.3) | 1 |
| Yaş [ort±SS] | 63.1±14.7 | 68.9±11.3 | 0.161 |

Gruplar ile cinsiyetlerin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).

Gruplar ile yaş ortalamalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 11. Tanıların gruplara göre dağılımı

| Grup | Tanı | | | |
|---------------|--------|------|---------|------|
| | Dahili | | Cerrahi | |
| | n | % | n | % |
| Deksmetomidin | 8 | 53.3 | 7 | 46.7 |
| Kontrol | 11 | 73.3 | 4 | 26.7 |

Ki-kare değeri=1.292 $p=0.256$

Gruplar ile tanıların dağılımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 12. NIMV uygulama ve Yoğun Bakımda yatış sürelerinin gruplara göre dağılımı

| Grup | Deksmetomidin | Kontrol | P |
|-------------------------------------|----------------------|----------------|----------|
| NIMV uygulama süresi (ort±SS) | 2.6±1.8 | 2.3±1.3 | 0.744 |
| Yoğun Bakımda yatış süresi (ort±SS) | 14.1±12.9 | 8.5±5.4 | 0.512 |

Gruplar ile NIMV uygulama sürelerinin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Gruplar ile Yoğun Bakımda yatış sürelerinin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 13. İlk 24 saatteki ve sonraki entübasyon varlığına göre oranlar

| Gruplar | Deksmetomidin | Kontrol | p |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------|----------|
| İlk 24 saatteki entübasyon oranı | %21.1 (n=4) | %10.1 (n=2) | P=0.374 |
| 24.saatten sonraki entübasyon oranı | %40 (n=6) | %73.3 (n=11) | P=0.065 |

Gruplar ile ilk 24 saatteki entübasyon varlığının oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

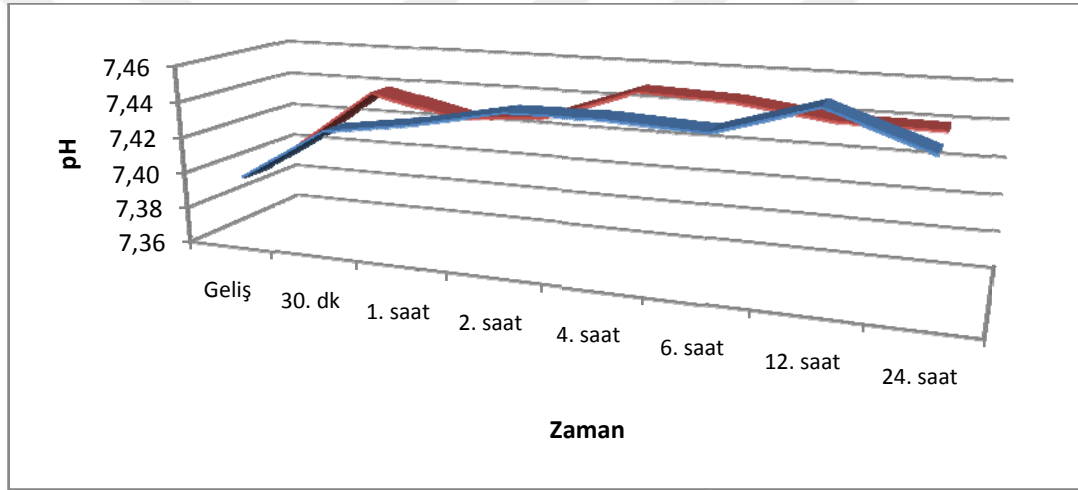
Gruplar ile 24.saatten sonraki entübasyon varlığının oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 14. Mortalite oranları

| Grup | Deksmedetomidin | Kontrol | P |
|---------------|-----------------|-----------|-------|
| Eksitus % (n) | %33 (5) | %46.7 (7) | 0.456 |

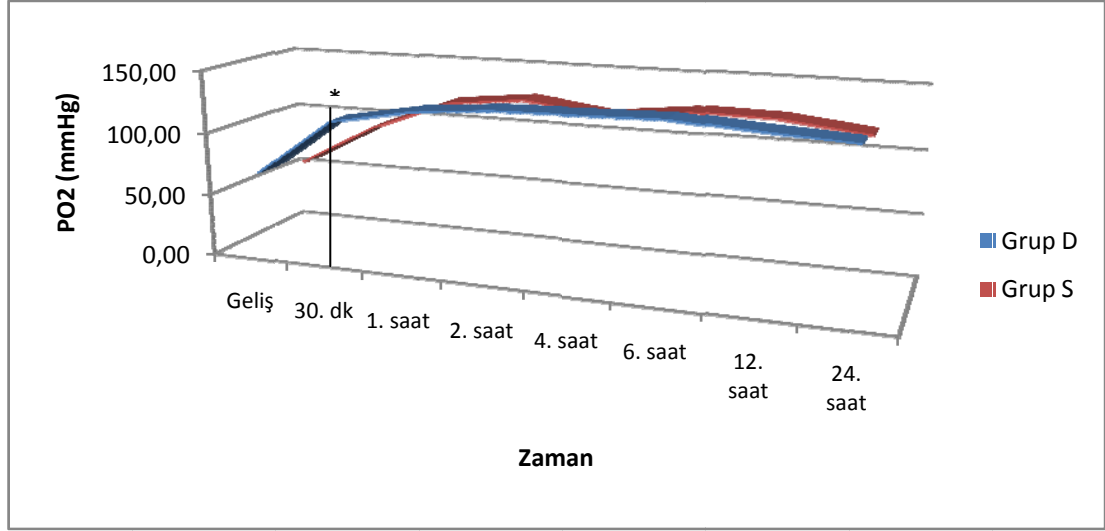
Ki-kare değeri=0.556, p=0.456

Gruplar ile mortalite oranlarının dağılımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).



Şekil 6. Grupların zamana göre pH değişim grafiği

Gruplar arasında pH değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 6).



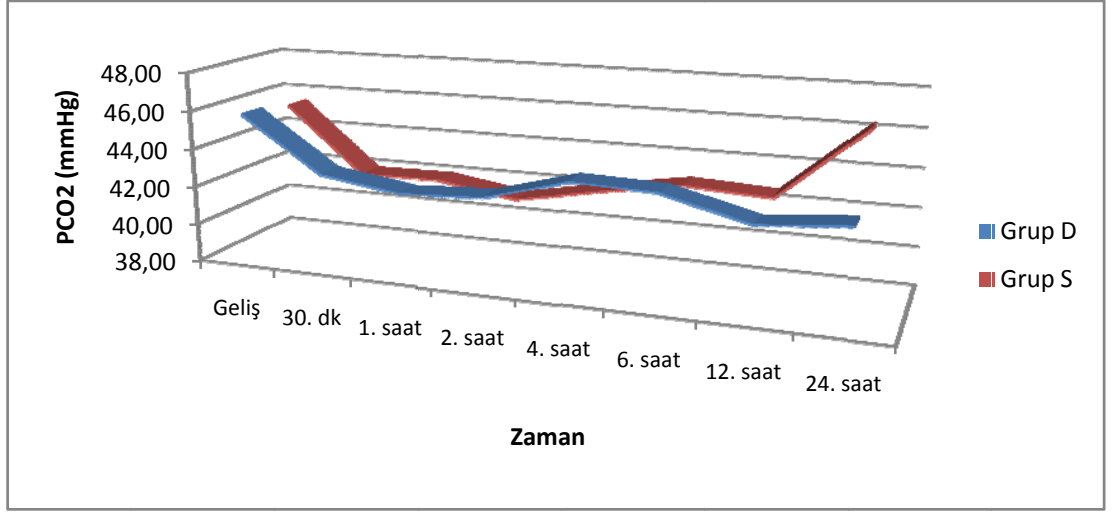
Şekil 7. Grupların zamana göre PO2 değişim grafiği

*p:0.023

Tablo 15. Grupların 30. dakikadaki PO2 değerlerine göre dağılımı

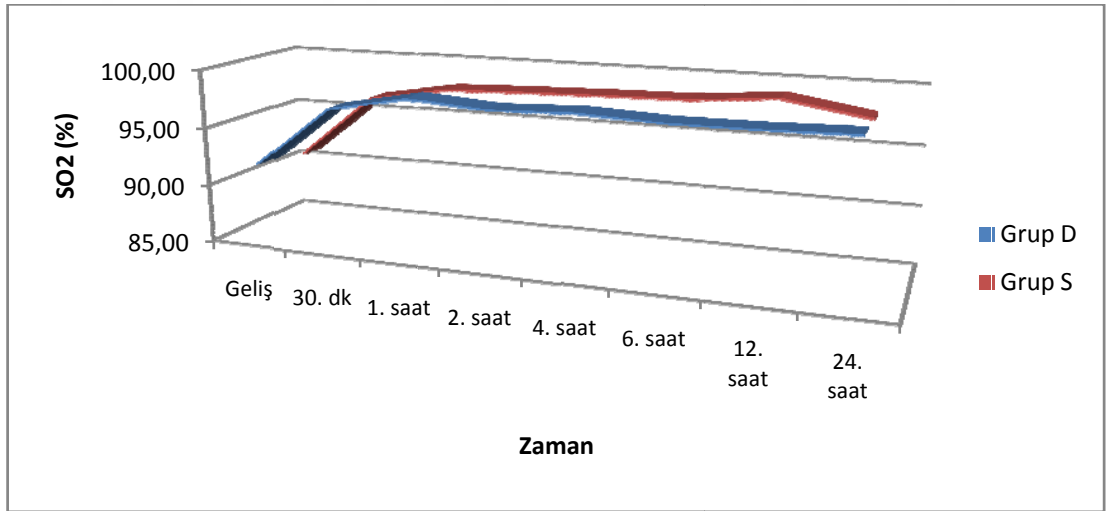
| | Grup | n | Ort±SS | P |
|------------|---------------|----|------------|-------|
| 30. dk PO2 | Deksmetomidin | 15 | 112.6±47.0 | 0.023 |
| | Kontrol | 15 | 84.2±42,9 | |

30. dakikadaki PO2 değerleri deksetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.05$) (Tablo 15).



Şekil 8. Grupların zamana göre PCO2 değişimlerinin grafiği

Gruplar arasında PCO2 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 8).

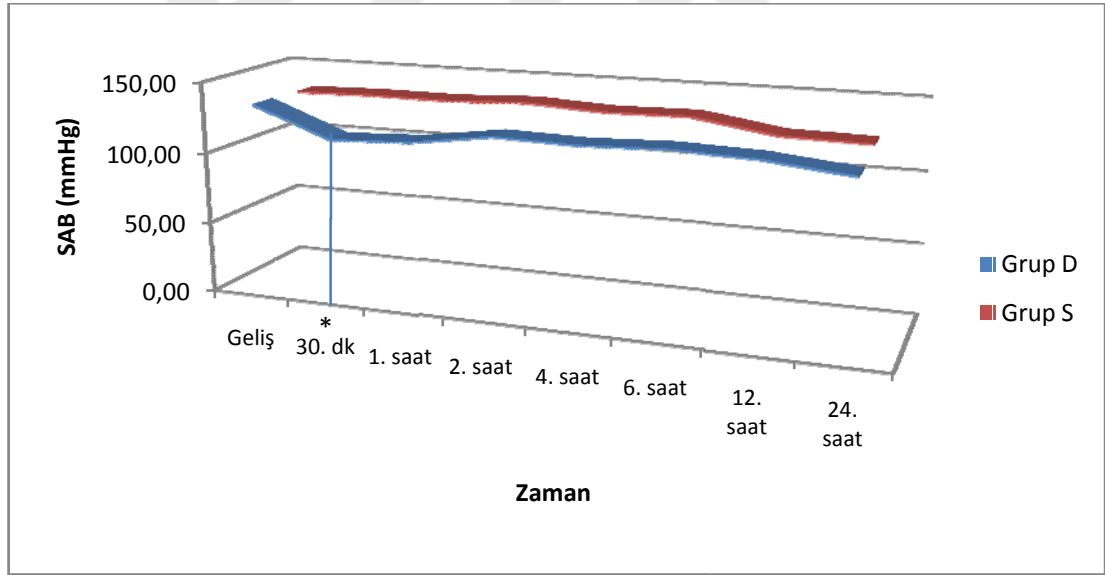


Şekil 9. Grupların zamana göre SO2 değişimlerinin grafiği

Tablo 16. Grupların 12. saat SO2 değerlerine göre dağılımı

| | Grup | n | Ort.±SS | p |
|---------------------|---------------|----------|----------------|----------|
| 12. saat SO2 | Deksmetomidin | 15 | 97.8±2.2 | 0.021 |
| | Kontrol | 15 | 98.9±1.3 | |

12. saatteki SO2 değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 16).



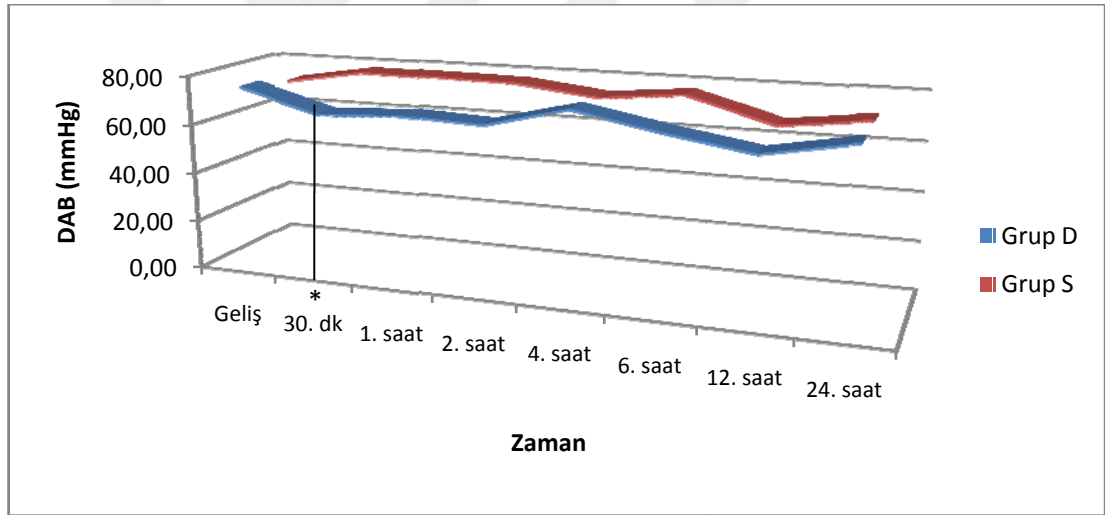
Şekil 10. Zamana göre sistolik arter basınçlarının (SAB) değişimi

*Bolus doz uygulaması

Tablo 17. Grupların 30. dakika SAB değerlerine göre dağılımı

| | Grup | n | Ort.±SS | p |
|-----------------------|-----------------|----------|----------------|----------|
| 30. dakika SAB | Deksmedetomidin | 15 | 112.3±19.8 | 0.019 |
| | Kontrol | 15 | 133.2±25.5 | |

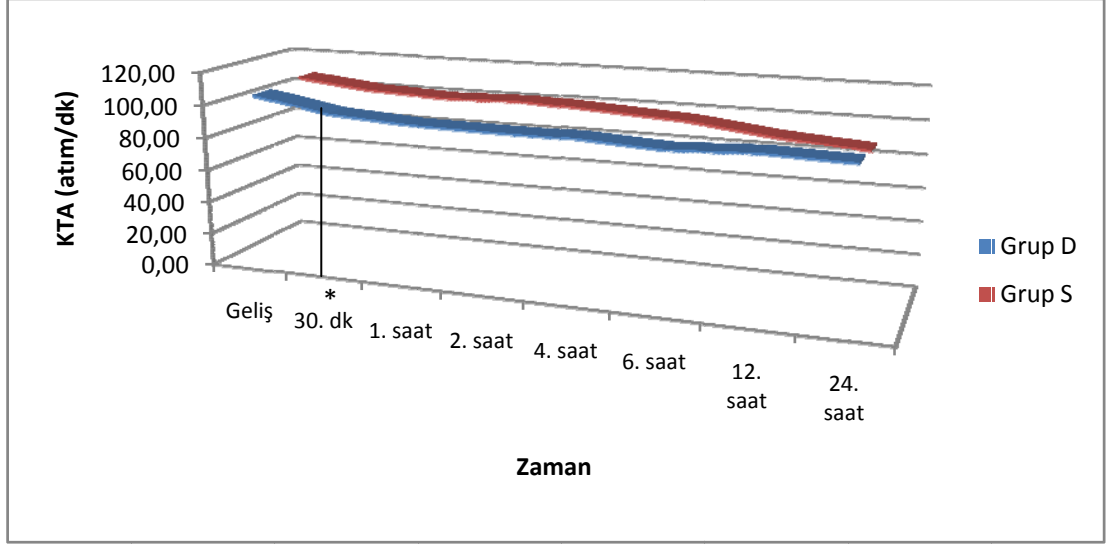
30. dakikadaki SAB değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 17).



Şekil 11. Zamana göre diastolik arter basınçlarının (DAB) değişim grafiği

*Bolus doz uygulaması

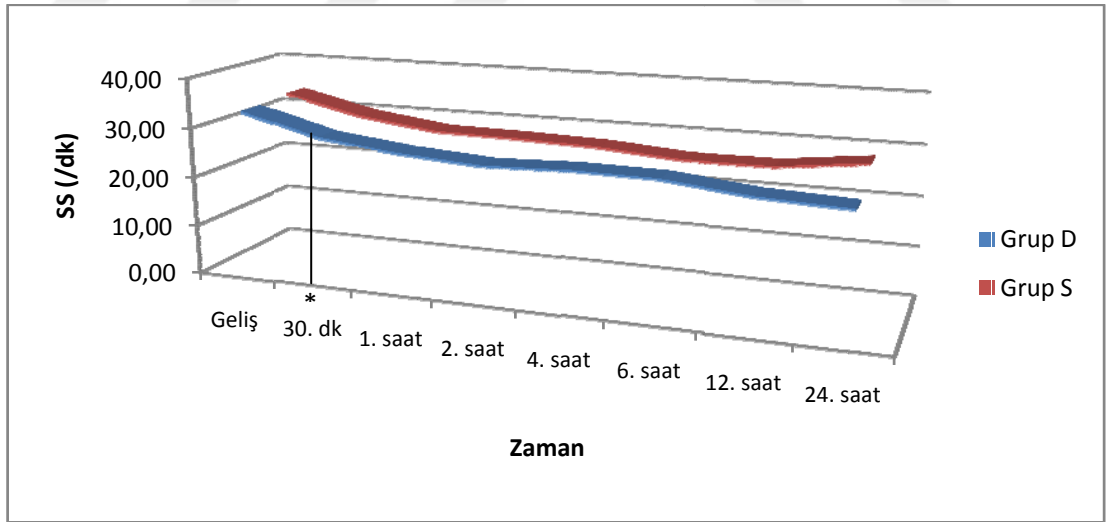
Gruplar arasında DAB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Zamana göre kalp tepe atımı (KTA) değerlerinin değişim grafiği

*Bolus doz uygulaması

Gruplar arasında KTA değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 11).



Şekil 12. Zamana göre solunum sayısı (SS) değerlerinin değişim grafiği

*Bolus doz uygulaması

Gruplar arasında solunum sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 12).

E. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan hastalar birçok aşamada ventilatör fonksiyonları ile etkileşir. Bu etkileşim uyum içinde ve senkronize olduğu zaman hastanın solunum işi azalır hasta-ventilatör uyumu iyi olurken; senkronize olmadığı zaman hasta ventilatörle savaşıyor, ajite olur, solunum işi artar ve solunum kas yorgunluğu gelişir.

NIMV'un başarılı bir şekilde uygulanmasının temel belirleyicilerden biri hasta-ventilatör uyumunun sağlanmasıdır. Bu uyum; dispne, etkin olmayan solunum çabaları ve solunum işini azaltır; böylelikle tedavinin etkinliğini arttırdığı ve tedavi süresi kısaltabildiği için önemlidir. Bu da sedasyon ile sağlanabilir.

Sedasyon dinamik hiperinflasyonu, O₂ tüketimini ve CO₂ üretimini azaltır. Hastanın hemodinamik olarak daha stabil olmasını ve ventilatör ile uyumunu sağlar. Böylece hastanın hem uyanık, sakin ve koopere olması; hem de düzenli bir uyku ritminin olması sağlanır. Bunun yanı sıra; sedasyon teorik olarak hasta-ventilatör uyumunu düzeltse de; hipoksi ve hiperkapni nedeniyle mental durumu bozulmuş ajite ve ventilatörle savaşan hastada sedasyon uygulanması, solunum depresyonuna da neden olarak zaten stabil olmayan klinik durumu daha da bozabilir. Bu hastalarda hemodinamik denge ve şuur durumu da göz önünde tutulması gereken faktörlerdir. Bu nedenle, sedasyonun hiç uygulanmadığı ve bu parametrelerin etkilenmediği kontrol hasta grubuyla, solunumu minimal düzeyde etkilediği düşünülen deksametomidini NIMV uygulaması sırasında karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 41 kişi dahil edilerek hastalar; Grup D (n:21) ve Grup S (n:20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup D' den ve Grup S' den birer kişi uygulama başladıktan kısa süre sonra yaş sınırının üzerinde oldukları öğrenilerek çalışma dışı bırakıldılar. Grup D' den bir kişinin de uygulama başladıktan sonra gönderilen laboratuvar sonuçları arasında gebe olduğu anlaşıl原因 olarak çalışma dışı bırakıldı. Ondokuzar kişilik iki grup olarak devam eden çalışmamızda, Grup D' den 4 kişi, hipoksilerinin

düzelmemesi üzerine ilk 24 saat içinde (1.,4.,4. ve 6. saatlerde) entübe edilerek çalışma dışı bırakıldı.

Grup S'deki 2 kişi, respiratuar asidozlarının devam etmesi üzerine 2. ve 12.saatte entübe edilerek çalışma dışı bırakıldılar.

Grup S'deki diğer 2 hastaya, ajite oldukları için aralıklı olarak diğer bir sedasyon ajanı uygulandı ve hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Böylece çalışmamız, 15'er kişilik 2 gruptan oluştu (Şekil 5).

Her iki grup arasında, hastaların; tanıları, cinsiyetleri ve yaş ortalamalarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Deksmetomidin grubunda, yükleme dozunun uygulanması ile beraber hastaların tümü istenilen Ramsay sedasyon skoruna ulaştı ve 2 hasta hariç 0.2-0.7 mcg/kg/saat aralığında idame dozlarıyla, hastaların maskeleriyle ve ventilatörleriyle uyumlu oldukları görüldü. Ek bolus doz gereken iki hastadan ilki olan 30 yaşındaki erkek hastada maksimum dozda (0.7 mcg/kg/saat) deksmetomidin sedasyonu uygulanmasına rağmen, hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşılamaması ve hastanın ajite olması sebebiyle, hastaya 4., 14., ve 22. saatlerde 1 mcg/kg 10dk'da bolus dozlar uygulandı. Tekrarlanan bu bolus dozlarla NIMV uyumu sağlandı. Aynı şekilde, maksimum dozdan uygulanmasına rağmen ajite olan 48 yaşındaki bayan hastaya tek sefer 1 mcg/kg bolus doz uygulanması yeterli oldu.

Deksmetomidin grubunda bolus dozu takiben, hemodinamik açıdan, daha sonra ilk 24 saat içinde hipoksi nedeniyle çalışma dışı bırakılan bir hastada, dopamin 5 mcg/kg/dk infüzyonunu gerektirecek hipotansif atak dışında tekrarlayan bolus dozların uygulandığı hastalarda dahil olmak üzere, hiçbir bolus doz uygulanan hastada vazokonstriktör destek gerektirecek hipotansif atak olmadı.

Deksmetomidin infüzyonu sırasında ise 3 hastada hipotansiyon gelişmesi üzerine, vazokonstriktör desteği gerekti. 68, 70 ve 41 yaşlarındaki hastalarda, sırasıyla 1., 6. ve 1. saatlerde, her üçünde de infüzyon 0.2 mcg/kg/saat dozundan giderken hipotansiyon gelişmesi üzerine, parenteral sıvı girişi artırılıp dopamin 5 mcg/kg/dk dozundan tedavilerine eklendi. 41 yaşındaki hastada, 12. saatin sonunda

vazokonstriktör destek ihtiyacı kalmadığından stoplandı. Diğer 2 hastada 24. saatin sonunda sedasyonun kesilmesi ile birlikte vazokonstriktör destek kesildi.

Hastaların çalışma amaçlı takiplerinin sürdüğü, ilk 24 saatteki entübasyon oranları grup D’de %21.1 iken grup S’de %10.1 idi. Gruplar arasında 24 saatteki entübasyon oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). NIMV’de başarı, hastaların cihazı ve maskeyi tolere edebilmesiyle orantılıdır. İlk 24-48 saatte oluşan başarısızlıktan genellikle hasta-ventilatör ya da hasta-maske uyumsuzluğu gibi teknik nedenler sorumluyken, 2. günden sonraki başarısızlıkta medikal nedenler daha ön planda sorumludur (69). Literatürde hastaların maske intoleransı %20-25 olarak bildirilmiştir (70). Her ne kadar ilk 24-48 saatteki başarısızlıkta teknik nedenler ön planda olsa da; çalışmamızda deksmedetomidin grubundaki hastaların ventilatörle uyumları yeterli düzeydeydi. İlk 24 saatte entübe edilen hastalarda, yeterli tidal volüm ve basınç uygulanmasına rağmen dispnelerinin artması ve hipoksilerinin düzelmemesi entübasyon nedeni olarak belirlenmiştir.

NIMV uygulanmaya başlanmasından 48 saat sonra oluşan başarısızlık geç başarısızlık olarak tanımlanır. Görülme oranı %0-20’dir (71). Geç başarısızlığın nedeni hastanın günlük yaşam aktivite skorunun düşük olması, taşikardi varlığı, eşlik eden komplikasyonların varlığı (özellikle hiperglisemi) ve düşük pH’dır (72). Geç başarısızlık kötü prognoz göstergesidir. Hastaların %50’sinden fazlasında IMV’ye geçilir (71).

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, 24. saatten sonraki entübasyon oranı deksmedetomidin grubunda %40 iken, kontrol grubunda %73.3 idi. Bunun, klinik açıdan göz ardı edilemeyecek bir farklılık olması dikkat çekicidir. Bu hastaların, kontrol grubundakilerin %72.7’si, sedasyon stoplandıktan sonraki ilk 24 saat içinde, %27.2’si ise sedasyon stoplandıktan sonraki 3. 24 saatte entübe edilmişlerdir. Deksmetomidin grubunda ise %16.6’sı sedasyon stoplandıktan sonraki ilk 24 saatte entübe edilmiş olup %83.3’ü, 5. günden sonra entübe olmuştur. Kontrol grubundaki hastalar, sedasyonsuz, buldukları durumdan hoşnut ve konforlu olmadıkları için 24 saati tamamlayabilselerde, bu durum 2. 24 saat içinde NIMV’yi sürdürememelerine neden olmuş olabilir. Kontrol grubundaki 2 hasta, 24. saatlerini henüz tamamladıklarında alınan arter kan gazlarında, hipoksi ve hiperkarbilerinin entübasyon sınırında olması üzerine entübe edildiler. Diğer 3 hasta ise benzer

nedenlerle NIMV başladıktan sonraki 2. 48 saat içinde entübe edilmiş oldular. İlk 24 saatte deksmedetomidin uygulanan gruptaki hastaların, hasta-ventilatör uyumları çok daha iyi olduğundan, NIMV daha efektif uygulanabildi. Bu durumun da sonraki takiplerinde, entübasyon gereksinimini azaltarak olumlu etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Deksmedetomidinin bolus doz uygulamasının hemodinamik yanıtı yaklaşık 15.dk' ya denk gelmektedir, solunumun deksmedetomidin sedasyonu altında dengelendiği zamanlama ise 30. dakikadaki kan gazı parametrelerine yansıdığı düşünülebilir. Çalışmamızda, 30. dakikadaki PO₂ değerleri deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$).

Gruplar arasında pH, PCO₂ değerlerine göre istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İstatistiksel olarak 12. saatteki SO₂ değeri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olsada klinik bu değerler anlamlı farklılık ifade etmemektedir ($p<0.05$).

Deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre, klinik olarak hemodinamiyi bozmayan ve bu nedenle müdahaleye gerek duyulmayan düzeyde hipotansif bir seyir gözlenmektedir. 30. dakikadaki SAB değerleri bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$).

Klinik ve istatistiksel olarak fazla anlamlı olmasa da, deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre kalp tepe atımlarının normale daha yakın sınırlarda seyrettiği görülmektedir. Bu durumdan deksmedetomidinin bradikardik etkisi ya da kontrol grubundaki muhtemel anksiyetenin sorumlu olduğu düşünülebilir.

Solunum sayısı açısından deksmedetomidin grubunun, kontrol grubuna göre daha az taşipneik seyrettiği gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Akada ve ark.'nın yaptığı çalışmada NIMV uygulanan hastalarda deksmedetomidinin etkinliği değerlendirilmiş; NIMV uygulaması sırasında ajite olan 10 hasta çalışmaya alınmıştır. Deksmedetomidin uygulamasının, KTA ve kan basıncını düşürdüğü ancak bradikardiye ve ciddi hipotansiyona neden olmadığı görülmüştür. Solunum sayısının

infüzyonun 2. saatinden itibaren azaldığı, PaO₂/FiO₂ oranının ve PCO₂ değerlerinin arttığı görülmüş. Tüm hastalar entübe olmadan, başarıyla NIMV'den weaning yapılabilmektedir. Bu çalışmada NIMV uygulaması sırasında uyumsuzluk gösteren ajite olan hastalarda deksmedetomidin sedasyonunun etkin olduğu gösterilmiştir (73) .

Şenoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada NIMV uygulanan hastalarda, deksmedetomidin ve midazolam sedasyonları karşılaştırılmıştır. Her 2 grupta da solunum sayılarında düşüş ve pH düzeylerinde artış görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Her 2 grupta da PCO₂ düzeylerindeki olumlu yönde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Deksmetomidin grubunda, midazolam grubuna göre; KTA infüzyon boyunca daha düşük seyretmiştir. Bu grupta hiçbir hastada yükleme dozlarına ya da infüzyona bağlı kardiyovasküler yan etki görülmemiştir. Sonuç olarak her 2 grupta da ventilasyon ya da oksijenizasyon açısından farklılık görülmemiş, ancak hastanın ventilatörle uyumluluğu ve kooperasyonu açısından, deksmedetomidin infüzyonunun tercih edilebileceği söylenmiştir (74).

Çalışmamızda; deksmedetomidin grubunda; kontrol grubuna göre hasta-ventilatör uyumu ve hastaların çevreleriyle uyumları daha iyiydi, hastalar konforlu bir şekilde tedavilerini sürdürdüler. Kontrol grubundaki hastalar huzursuz ve buldukları durumdan rahatsızdılar. Bu yüzden sık aralıklarla telkin edilmeleri ve cesaretlendirilmeleri gerekiyordu. Sık kontrollerle gerekli ayarlamalar yapıldı. Bu da deksmedetomidin grubuna göre kontrol grubundaki hastalarda, yatak başında daha fazla zaman geçirmeyi gerektirdi. Chevrolet ve ark.'nın yaptığı çalışmada NIMV kullanılan hastalarda daha fazla bakım zamanına gerek duyulduğu belirtilmiş ve bu da NIMV'nin başarısızlığı olarak yorumlanmıştır (75). Hastalara sedasyon uygulanmasının ayrılan zaman açısından daha avantajlı bir durum yarattığını söyleyebiliriz.

Kontrol grubundaki diabetik bir hastada 24. saatin sonunda maske basısına bağlı nazal köprü ülserasyonu gelişti (%3.3). Kramer ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, maske basısına bağlı cilt nekrozu, NIMV uygulanan hastalarda %13 oranında bildirilmiştir (76).

NIMV alan hastalarda gastrik distansiyon gelişebilmekte olup nazogastrik veya orogastrik tüp ile dekompresyon gerekli olabilmektedir. Gastrik distansiyonu önlemek için dikkat edilmesi gereken basit nokta, uygulanan pik pozitif basınç düzeyinin üst özofagus istirahat sfinkter basıncının (33 ± 12 mmHg) altında olmasını sağlamaktır. Çalışmamızda biz de bu konuya dikkat ettik. Hiçbir hastamızda, bulantı, kusma ve buna bağlı aspirasyon görmedik.

Meduri ve ark. NIMV pratiğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, her hastaya nazogastrik sonda (NGS) takılmış ve bu nedenle bir miktar hava kaçağı olmasına rağmen hiçbir hastada aerofajiye bağlı gastrik distansiyon ve kusma gelişmediği bildirilmiştir (77). Rutin NGS uygulanımı konusunda fikirbirliği yoktur. NIMV'de çoğu çalışmada gastrik içeriğin aspirasyonu için potansiyel risk mevcut olduğu bildirilmektedir. Meduri ve ark.'nın yaptıkları bir diğer çalışmada, pozitif basınç düzeyinin 30 cmH₂O altında olduğu sürece gastrik aspirasyon gelişmediği ifade edilmektedir (78). Sedasyon uygulanırsa NGS toleransının da artacağı açıktır ancak sedasyon düzeyinin hastanın havayolunu korumasına engel olmayacak düzeyde takibi elbette ki tartışılmaz öneme sahiptir.

Hasta-ventilatör uyumsuzluğu, ventilatör intoleransı, ajitasyon, yetersiz veya aşırı basınç uygulanması, nazal obstrüksiyonun varlığı, uygunsuz maske seçimi gibi nedenlerin sedasyonlu ya da sedasyonsuz yöntemin etkinliğinde önde gelen faktörler olduğu unutulmamalıdır (79).

Şentürk ve ark.'nın yaptığı çalışmada NIMV uygulanan ajite ya da ventilatörle uyumsuz olan 30 hastada deksmedetomidin infüzyonu uygulanıp etkinliği değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki birçok hastaya diğer bir sedasyon ajanı uygulamak gerekirken deksmedetomidin grubunda yan etki olarak hipotansiyon ve hipoglisemi görüldüğü bildirilmektedir. NIMV uygulamalarında deksmedetomidinin etkin olduğu ve güvenle kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (80).

Deksmedetomidin infüzyon uygulamalarında, bazı diğer sedasyon ajanlarında olduğu gibi mental durum fazla etkilenmemektedir (koma, delirium gibi) (65,66). Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, optimal düzeyde sedasyona ulaşıldığında

deksmedetomidin mental fonksiyonları lorazepamı göre daha az etkilemekte olduğunu randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (81).

Takasaki Y. ve ark.'nın yaptığı çalışmada, NIMV uygulanan akut solunum yetmezliği bulunan astımlı hastalarda sedasyon amaçlı deksmedetomidin uygulanıp, yararlılığı değerlendirilmiştir. Solunum semptomları ve fiziksel durumu, 1 saat içinde kayda değer bir gelişme göstermiş ve böylece invaziv mekanik ventilasyona geçiş önlenmiştir. NIMV ile deksmedetomidin sedasyonunun eşzamanlı kullanımı, özellikle maskelerine uyum sağlayamayan, ajite hastalarda etkili olmuştur. Deksmetomidinin NIMV uygulanan hastalarda, tedavi dozunda solunum depresyonuna neden olmadan güvenle uygulanabileceği sonucuna varılmıştır (82). Ayrıca, Groeben ve ark. hayvan deneylerindeki çalışmaları sonucunda; histaminin yol açtığı bronkokonstriksiyonda deksmedetomidin infüzyonunun tedavi edici bir etkisi olabileceği, astımlı hastalarda hava yolu reaktivitesinin azalmasını sağlayabileceği söylenerek benzer durumlarda kullanılması önerilmiştir (83). Solunum sistemi için yukarıdaki faydalı özellikleri göstermenin yanı sıra, ağır astımı olan hastalarda, taşikardi ve hipertansiyon gibi geniş hemodinamik stres yanıt gözlenir, deksmedetomidin sempatik aktiviteyi baskılayarak, kardiyovasküler stabilizasyonu sağlar (84,85). Solunum sistemi üzerine olan tüm bu olumlu etkileri sonucunda, deksmedetomidinin NIMV uygulamalarında bu açıdan da üstünlük taşıyan bir ajan olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda, her iki grup arasında NIMV uygulama süreleri, yoğun bakımda yatış süreleri ve mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

F. SONUÇ

Deksmetomidin, yoğun bakım hastalarında, hemodinamik ve solunumsal açıdan, stabil bir sedasyon düzeyi sağlamıştır. Oksijenizasyonla ya da ventilasyonla ilgili ilk 24 saatte her iki grup arasında belirgin bir farklılık görülmesi de, kontrol grubunda, özellikle ikinci 24 saatte olmak üzere, klinik olarak anlamlı sayılabilecek bir entübasyona gidiş oranı görülmüştür.

Sedasyon uygulanmayan kontrol grubunda, hasta-ventilatör uyumunu sağlayabilmek amacıyla, sık aralıklarla hastayı ikna edici, cesaretlendirici konuşmalar yapmak gerekmiş, deksmetomidin grubunda ise, hastalar ventilatörleriyle ve çevreleriyle uyumlu bir halde, konforlu bir şekilde tedavilerini sürdürdükleri gözlenmiştir. Böylece deksmetomidin uygulanmasının, hastalarda yatak başı daha az zaman harcamayı sağladığı dikkat çekici bir bulgu olmuştur.

Deksmetomidinin, NIMV uygulanan hastalarda etkin ve güvenle uygulanabilecek bir sedasyon ajanı olduğu sonucuna varılmıştır.

G. ÖZET

NIMV, yoğun bakımda akut solunum yetmezliğinde günümüz tedavisinde yerleşmiş bir tedavi şeklidir. İyi uygulanmış bir NIMV ile hasta entübasyondan korunur.

Yoğun bakım hastalarında sedasyonun sağlanması yoğun bakım tedavisinin önemli komponentlerinden biridir. Anksiyeteyi azaltmak, depresyonu önlemek, uykuyu düzenlemek, küçük girişimlerin distresini azaltmak, amnezi oluşturmak ve mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak amacıyla yoğun bakım hastalarında sedasyon uygulanması endikedir. Etkili bir noninvaziv mekanik ventilasyon için de durum benzerdir, hastanın rahat ve ventilatör ile uyumlu olması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca deliryum ve ajitasyon, ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve bu nedenlerle NIMV başarısızlıkla sonuçlanır. Tüm bunlar sedasyon ile önlenebilir. Ancak NIMV sırasında hava yolu güvenirliliği IMV’deki gibi korunamamıştır, bu nedenle sedasyon uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kullanılacak ajan hastanın solunumunu deprese etmemeli, şuurunu çok fazla etkilememeli, hemodinamisini bozmamalıdır.

Biz de bu amaçla, solunum sistemi üzerine minimal etkiye sahip olan deksmedetomidini kullandık. Deksmetomidinin etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla karşılaştırmalarımızı hiçbir sedasyon ajanının kullanılmadığı kontrol grubuyla yaptık.

Çalışma Şubat 2010- Ağustos 2010 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde gerçekleştirildi. Olgular “Deksmetomidin” (n:19) ve “Kontrol” (n:19) olmak üzere iki grup altında incelenmiş, NIMV uygulanan hastalar hemodinamik, solunumsal ve sedasyon parametreleri açısından 24 saat izlenmiştir.

Deksmetomidin, yoğun bakım hastalarında, hemodinamik ve solunumsal açıdan, stabil sedasyon düzeyi sağlamıştır. Oksijenizasyonla ya da ventilasyonla ilgili ilk 24 saatte belirgin bir farklılık görülme de, özellikle ikinci 24 saatte olmak üzere kontrol grubunda klinik olarak anlamlı sayılabilecek bir entübasyona gidiş oranı görülmüştür.

Sedasyon uygulanmayan kontrol grubunda, hasta-ventilatör uyumunu sağlayabilmek amacıyla, sık aralıklarla hastayı ikna edici, cesaretlendirici konuşmalar yapmak gerekmiş, deksmedetomidin grubunda ise, hastaların ventilatörleriyle ve çevreleriyle uyumlu bir halde, konforlu bir şekilde tedavilerini sürdürdükleri görülmüştür. Böylece deksmedetomidin uygulanması, hastalarda yatak başı daha az zaman harcamayı sağlamıştır.

Deksmedetomidinin, NIMV uygulanan hastalarda etkin ve güvenle uygulanabilecek bir sedasyon ajanı olduğu sonucuna varılmıştır.



H. KAYNAKLAR

1. Soliman HM, Melot C, Vincent JL (2001) Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the result of European survey. *Br J Anaesth* 87: 186- 192
2. Micek St, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH (2005) Delirium as detected by the CAM – ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 33: 1260-1265
3. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M: Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anest.* 74:220-225, 1991
4. Aanta RE, Konto JH, Scheinin M, Kallio AMI, Scheinin H: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery *Anesth Analg* 70:407-412, 1990
5. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Daza S, Stead SW, Laks H: Reduced narcotic requirement by clonidine with in proved hemodynamic and adrenergic stability in patient dergoing coronary bypass surgery. *Anest.* 67:11-19, 1990
6. Fagon JY, Chastre J, Hance AC, Montravers P. Nasocomial pnemonia in ventilated patients; a chort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
7. Pingleton SK. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respi* 32. Groeneveld GL, Hütteman U, Crie CP. Nasal inspiratory positive pressure ventilation. *Eur Respir Rev* 1992;2: 389-97.r *Dis* 1988;137:1463-93.
8. Conia A, Cuvelier A, Wysocki M, Muir JF. Noninvasive ventilation in acute respiratory insufficiency. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42:105-14.
9. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 192-211
10. Çelikel T.; Noninvaziv Mekanik Ventilasyon; *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(4): 225-145
11. Conti G., Antonelli M. andPietropaoli P. Rocco M., Dell'Utri D., Morelli A., Spadetta G, Noninvasive Ventilation by Helmet or Face Mask in

- Immunocompromised Patients: A Case-Control Study *Chest* 2004;126:1508-1515
12. Antonelli M., Pennisi M.A, Conti G., New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J* 2003,22:Suppl. 42, 65s-71s
 13. Deveci F., Deveci S.E.; Noninvasive Pozitif Basıncılı Mekanik Ventilasyon; *solunum Hastalıkları* 2002; 13:56-61
 14. Jubran A, Van de Graffe WB, Tobin MJ. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:129-36.
 15. Bunburaphong T, Imaka H, Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM. Performance characteristics of Bilevel pressure ventilators: A lung model study. *Chest* 1997;11:1050-60.
 16. Ferguson GT, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BIPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1126-35.
 17. Antonelli M., Conti C., Rocco M., A comparison of noninvasive Positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure; *N Engl J Med* 1998;339:429-35.
 18. Kerby GR, Mayer LS, Pingleton SK. Nocturnal Positive ventilation via nasal mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;135 738-40.
 19. Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1985;63:598-607
 20. Rasanen J, Vaisanen IT, Heikkila J, Nikki P. Acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and respiratory failure. *Chest* 1985;87:158-62.
 21. Fessler HR, Brower R, Wise R, Permutt S. Mechanism of reduced LV afterload by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 19
 22. Petrof BJ, Legere M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive Airway pressure reduced work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:281-9.88;65:1244-50.

23. Younes M, Puddy A, Roberts D, et al. Proportional assist ventilation: Results of an initial clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992;1145:121-9.
24. Buckingham JC. Hypotalamo-pituitary response to trauma. *Br Med* 1985, 41 : 203-211.
25. Jaattela A, Alho a, Avikainen V et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 45 patients with multiple injuries. *Br J Surg* 1975; 62 :177-81.
26. Bion JF, ledingham IM. Sedation in intensive care – a postal survey. *Intensive Care Med* 1987; 13: 215-16.
27. Adnas HA. Sedative-analgesic medication in intensive care patients needing ventilator treatment. *Anaesthetist* 1988; 7 :1068 – 72.
28. Tietze KJ, Wittbrodt ET. Use of sedative medications in critically ill patients. Uptdate 5.1
29. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML,. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy* 2000;20:75 82.
30. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, ET AL. Ely EW Costs as-socçated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 955-62
31. McNicoll L. Pisani MA. Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: Occurence and clinical course in older patients, *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 : 591-8.
32. Precedex Product Label: Abbott Laboratories Inc.
33. Hayashi Y, Maze M: Alpha2- Adrenoceptor Agonists and Anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 108- 18.
34. Aantaa R: Assesment of the Sedative Effects of Dexmedetomidine, an Alpha2- Adrenoceptor Agonist, with Analysis of Saccadic Eye Movements. *Pharmacol Toxicol.* 1991; 68: 394- 8
35. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R: Dexmedetomidine, a Novel Alpha2- Adrenergic Agonist. A Review of Its Pharmacodynamic Characteristics. *Drugs of the Future.* 1993; 18 (1): 49- 56.

36. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al: Dexmedetomidine, an Alpha2-Adrenoceptor Agonist, Reduces Anaesthetic Requirements for Patients Undergoing Minor Gynecological Surgery. *Anesthesiology*. 1990; 73: 230- 5.
37. Duke P, Maze M, Morrison P: Dexmedetomidine: A General Overview. *International Congress and Symposium Series- Redefining Sedation*. 1998; 221: 11- 22.
38. Lomasney, J.W., Cotecchia, Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. Molecular biology of alfa adrenergic receptors: implicatins for receptor classification and for structure-relationships. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1095:127-39,
39. Dexmedetomidine, Jean Mantz, Department of anesth. and critical care, and institut national de la sante et de la recherche medicale (INSERM), Hospital bichat, Paris, France *Drugs of today* 1999; 35(3): 151-157,
40. Hayashi, Y.,Rabin,B.C, Guo, T.Z.,Maze, M. Role of pertussis toxin-sensitive Gproteins in the analgesic and anesthetic actions of alfa2 adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 1995; 83: 816-22,
41. Maze, M.,Tranquilli, W alfa-2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605,
42. Nacif-Coelho. C, Correa-Sales, C, Chang, L.L., Maze, M. Perturbation of ion channel condvutance alters the hypnotic response to the d 2 –adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81: 152.
43. Vulliemoz, Y., Shen, H., Virag, L. d 2 Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in the Mouse brain. *Anest.* 1996; 85: 544 50,
44. Hayashi Y., Maze M.: d 2-Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18,
45. Scheinin M., Lomasney J.W., Hayden-Hixson D.M. et al.: Distribution of alpha2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21: 133- 49,
46. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE Reduction of postoperative pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985;10:649 ,

47. Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19; brussels;15-8.
48. Eisenach J.C., Shafer S.L., Bucklin B.A., Jackson C, Kallio A.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80:1349-59,
49. Pertovaara A., Kauppila, T., The effect of medetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990 ;179: 108-14,
50. Aantaa R., Jaakola M.L., Kallio A., Kanto J.: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055-60,
51. Kuhmonen J., Pokorny J., Miettinen, R.et al.Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia.*Anesthesiology* 1997; 87:371-7,
52. Duke, P., Maze, M., Morrison, P.Dexmedetomidine: A general overview. In: international Congress and Symposium Series 221, Redefining Sedation. Maze M., Morrison, P. (Eds). Royal Society of Medicine: London 1998; 11-22,
53. Maze M., Virtanen R., Daunt D., Banks S.J. Stover E.P., Feldman D . : Effects of Dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: invivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204-8,
54. Jean Mantz. Dexmedetomidine *Drugs of Today*. 1999; 35(3): 151-157
55. Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P. et al.: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans.II.Hemodynamic changes.*Anesthesiology* 1992,77: 1134-42.
56. Shafer A, White PF, Urquhart ML et al. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989;71:495,
57. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans I. Sedation, ventilation, and metabolic rate; Belleville JW, Ward DS, Byron C, Bloor, Maze:*Anesthesiology* 1992;77:1125- 1133,
58. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M: Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anest.* 74:220-225, 1991

59. Aanta RE, Konto JH, Scheinin M, Kallio AMI, Scheinin H: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery *Anesth Analg* 70:407-412, 1990
60. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Daza S, Stead SW, Laks H: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary bypass surgery. *Anest.* 67:11-19, 1990
61. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Lorifrne JF, Saada M, Clonidine induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *Anest.* 72:423-427, 1990
62. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K: Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anest.* 73:848-852, 1990
63. Martin E, Ramsey G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the α_2 -adrenoceptor agonists dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J intensive Care Med* 2003; 18:229-41
64. Venn RM, Grounds RN, Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit. Patient and clinician perceptions. *Br Jn Anaesth* 2001 ;87:684-90.
65. Arain SR, Ruehlow RM, Ulirsch TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth-Analg* 2004;54:1136-42
66. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
67. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine a novel α_2 -adrenoceptor agonist-in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46:281-5.
68. Eisenach JC. α_2 agonists and analgesia. *Exp Opin Invest Drugs* 1994;3:1005-10
69. Gürkan Ural Ö, Kaya A. KOAH'ta Yoğun Bakım. In: Umut S, Yıldırım N. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Istanbul: Turgut Yayıncılık, 2005:178-200.
70. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive Positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.

71. Moretti M, Clione C, Tampieri A et al. Incidence and causes of noninvasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000;55:819-25.
72. Lightowler JVI, Elliott MW. Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2000;55:815-6.
73. Akada S., Takeda S., Yoshida Y., Nakazato K., Mori M., Hongo T., Tanaka K., Sakamoto A.; The efficacy of Dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: Preliminary Study; *Anest.&Analg.*: vol.107, No.1, July 2008, 167-170
74. Şenoğlu N., Oksuz H., Doğan Z., Yıldız H., Demirkıran H., Ekerbicer H.; Sedation during noninvasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study; *current therapeutic research* 2010; vol.71;3: 141-153.
75. Chevrolet JC, Joliet P, Abajo B et al. Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1991;100:775-82.
76. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J et al. Randomised, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
77. Meduri GU, Conoscenti CC, Menoshe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989;95:865-70.
78. Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, Jones JB. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991;100:445-54.
79. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:540-77.
80. Şentürk O., Demirkıran O., Utku T., Urkmez S., Dikmen Y.; Dexmedetomidine-based sedation for noninvasive ventilation failure; 28th international symposium on intensive care and emergency medicine; *critical care medicine* 2008,12(suppl 2):P276.
81. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Wesley Ely E. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute

brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2644–53.

82. Takasaki Y., Kido T., Semba K.; Dexmedetomidine facilitates induction of noninvasive Positive pressure ventilation for acute respiratory failure in patients with severe asthma. *J Anesth* (2009) 23:147–150 DOI 10.1007/s00540-008-0712-5
83. Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the α_2 - adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology*. 2004;100:399–63.
84. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT, The Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*. 1995;82: 620–33.
85. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*. 2000;90:834–9.