

T.C.

Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Şef V. : Uzm. Dr. Asu ÖZGER ÖZGÜLTEKİN

**YOĞUN BAKIMDA GERİATRİK HASTALARDA İZOFLURAN  
İNHALASYONU İLE İNTRAVENÖZ MİDAZOLAM  
İNFÜZYONUNUN ETKİNLİK, MALİYET VE DELİRYUM  
ÜZERİNE ETKİLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Selda PEKER

İSTANBUL 2010

T.C.

Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Şef V. : Uzm. Dr. Asu ÖZGER ÖZGÜLTEKİN

**YOĞUN BAKIMDA GERİATRİK HASTALARDA İZOFLURAN  
İNHALASYONU İLE İNTRAVENÖZ MİDAZOLAM  
İNFÜZYONUNUN ETKİNLİK, MALİYET VE DELİRYUM  
ÜZERİNE ETKİLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Selda PEKER

İSTANBUL 2010

## ÖNSÖZ

İlgi ve anlayışı ile tüm tecrübelerini aktararak eğitimime büyük katkıda bulunan değerli hocam Dr. Neşe AYDIN'a,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve çalışma ahlakını tüm meslek hayatımda örnek alacağım şef vekili Dr. Asu ÖZGÜLTEKİN'e

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 her zaman sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen tüm aileme,

Hoşgörü, sevgi ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, hep yanımda olan Hakan'a

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

Dr Selda PEKER

## 1. GİRİŞ

Yoğun bakımda yatan hastalara tanı ve tedavi amaçlı mekanik ventilasyon, invaziv arter katateri, santral ven kataterizasyonu, entübasyon, yara bakımı, hemodiyafitasyon vs gibi hayat kurtarmak amaçlı ağırlı olabilecek girişimler yapılmaktadır. Bu işlemler hasta için konforsuz ve ağırlıdır. Ağrı ve anksiyete yoğun bakım ünitelerinde hastayı kurtarma çabaları sırasında sıklıkla unutulmakta veya gözardı edilmektedir. Bu yüzden mekanik ventilatördeki hastalarda belkide en önemli konulardan biri sedasyondur.

Yoğun bakım ünitesinde sedatif ve analjezikler en yaygın kullanılan ilaçlardır (1). Ajan seçimi ve kullanım şekli üniteler arasında büyük oranda değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakımda kullanılan çeşitli sedasyon ajanlarının etkileri, etki süresi ve eliminasyon şekilleri dolayısıyla vücutta kalış süreleri birbirinden farklıdır (2). Diğer yandan sedatif ve analjeziklerin uygulanan dozları da önemlidir. Aşırı derin sedasyonda hastada ventilatör bağımlılığı gelişebilirken, yetersiz sedasyon ve analjezi ise kritik durumlarda hastaya ciddi psikolojik yükler (anksiyete, ajitasyon, delirium gibi semptomlar) getirebilir (3,4).

Delirium kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar ve dalgalanmalar ile seyreden, akut başlangıçlı geri dönüşümlü şuur bozukluğu olup son yıllarda mortaliteyi arttırması açısından yoğun bakım ünitelerinde üzerinde çok durulan bir konudur (5). Dikkat çeken diğer bir konu; yoğun bakımda kullanılan sedatif ve analjeziklerin deliriumla olan ilişkisidir. Birçok çalışmada morfinin delirium için güçlü bir predüktör olduğu, per-operatif kullanılan benzodiazepinlerin post-operatif deliriuma yol açabileceği ve genel olarak sedatif ve analjeziklerin deliriumla ilişkilendirilen komayı indüklediği gösterilmiştir (6,7,8).

Tüm bu faktörler klinik pratikte hastanın taburculuğunun uzaması ve maliyette artış olarak yansımaktadır. Yeterli konfor ve aşırı sedasyondan kaçma arasındaki dengenin sağlanamaması, daha hızlı etkili ve vücuttan hızlı elimine olan sedatif ajanların arayışını gündeme getirmiştir. Volatil anestezi ajanları bu açıdan önemli bir potansiyele sahiptir. İnhalasyon ajanları son yıllarda subanestezi dozlarında sedasyon amaçlı kullanılmaktadır. Yoğun bakımda volatil ajanların intravenöz ajanlara üstünlüğü gösterilmiş olsa da kullanımı istenilen düzeyde yaygınlaşmamıştır. Muhtemelen uygulandığı zorluk, ekshale edilen ajanın

ortamdan uzaklaştırılmasındaki ekipman yetersizliği ve uzun süre uygulanımında potansiyel florid iyon nefrotoksisitesi buna yol açan sebeblerdir.

Biz bu çalışmada yoğun bakımda 60 yaş üstü geriatrik hastalarda midazolam infüzyonu ile izofluran inhalasyonunu etkinlik, maliyet ve deliryum üzerine etkileri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### Yoğun Bakımda Deliryum

Yoğun bakım sendromu, yoğun bakım psikozu, akut konfüzyon durumu, akut beyin sendromu diye pekçok isimle anılan deliryum, terminoloji kargaşası ve tanı zorluğu nedeniyle yakın döneme kadar karmaşık kalmış bir konudur (9).

Deliryum kelimesi Yunanca “saçma konuşmak” anlamına gelen “Leros” kelimesinden ve Latince “izin dışına çıkmak” anlamındaki “delirare” veya “delirare decedere” kelimelerinden köken almaktadır (10). Diğer terminolojiler bu durumun yoğun bakımda yatmanın bir parçası, doğal sonucu olduğunu tanımlaması ve dolayısı ile konunun önemszenmemesine neden olduğu için deliryum kelimesi tercih edilir (11,12).

### Tanım

Deliryum, mental durumda dalgalanmalar şeklinde akut değişiklikler, disorganize düşünce ve dikkatsizlikle karakterize bir durumdur. Yoğun bakımda mekanik ventilasyondaki hastalarda morbidite, mortalite, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi, hastane maliyeti ve uzun dönem kognitif disfonksiyonu arttırırır (12,13).

Deliryumun tanımında altın standart; genelde psikiyatristler tarafından kullanılan klinik olarak hikaye ve muayene değerlendirmesine göre tüm diğer psikiyatrik tanıların da sınıflandırıldığı, uluslar arası kılavuz olan, “**diagnostic and statistical manual for mental disorders (DSM-IV)**” kriterleridir (14).

**Tablo 1. Deliryum İçin DSM-IV Tanı Kriterleri**

- a. Dikkatin odaklanması ve dikkatin sürdürülmesi ile karakterize bilinç bozukluğu (örneğin; çevrenin farkında olmada azalma),
- b. Hafızada eksiklikler, oryantasyon bozukluğu, konuşmada zorluk gibi bilişsel bozukluklar veya daha önceden demans olmaksızın algılamada bozulma,
- c. Bozuklukların kısa sürede gelişmesi (genellikle saatler veya günler içinde) ve aynı gün içinde bozukluğun şiddetinin değişiklik göstermesi,
- d. Hikaye, fizik muayene veya laboratuvar testleri ile bozukluğun sebebinin aşağıdakilerden birine bağlanabilmesi;
  - Genel durumun fizyolojik sonucu olarak,
  - İlaça veya toksik maddelere bağlı olarak,
  - Çekilme sendromuna bağlı olarak,
  - Yukarıdaki sebeplerden birden fazlası.

### **Deliryum Tipleri**

Her ne kadar DSM kriterleri ile açıkça tanımlanmış olsa da deliryum özellikleri hastadan hastaya değişiklikler gösterir (10). Deliryum konfüzyonun yanı sıra hipoaktif, hiperaktif veya mikst pek çok motor komponenti içerebilir.

Hiperaktif deliryumda hasta uyarılara aşırı duyarlıdır ve psikomotor aktivitesi artmıştır. Düşmelerle sonuçlanabilen ortamdan kaçma çabası, kateterlerin çekilmesi ile kendini gösterebilen tıbbi cihazlardan kurtulma çabası, bağırma, çağırma, şikayet etme, küfür etme, söylenme gibi seslenmeler, diğer insanlara saldırma hiperaktif deliryumun davranışsal örnekleri arasında sayılabilir (15). Hipoaktif deliryumda ise duyarlılık ve psikomotor aktivite azalmıştır. Genelde demans ve depresyonla karıştırılır (16). Bir hasta gün içinde hem hiperaktif hem de hipoaktif olabilir ve bu durum mikst tip olarak da adlandırılabilir (10,15). Yapılan bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastaların %94'ünde hipoaktif deliryum gözlenirken, %6'sında hiperaktif deliryuma rastlandığı bildirilmiştir (12).

### İnsidans

Yoğun bakım çalışmalarında hastaların %80'inde deliryum bildirilmiştir (12,17). Hasta popülasyonunun tipi (yaş, genel durum), çalışmanın tipi ve tanı kriterleri değişik çalışmalarda farklı oranlar bildirilmesine neden olmaktadır (2). Deliryum yoğun bakım unitesi (YBÜ)'ne yattıktan sonra ortalama ikinci veya üçüncü günde başlamaktadır. Etkisi taburculuk sonrası aylar ya da yıllar sürebilmektedir (17).

### Klinik Önem

Hastanede yatan hastalarda konfüzyon sebebi olan deliryum akut bilinç düzeyi değişiklikleri, dikkat bozukluğu ve düşünce akışında düzensizlik ile karakterize olup, hastaların hastanede kalış süresini uzatır (17). Ayrıca deliryumun yüksek mortalite oranlarıyla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (17,18). Bu kadar klinik önem taşımasına rağmen deliryumdaki hastaların %64-84'ünde deliryum klinisyenler tarafından fark edilmemektedir (12,19,20). Bu sebeplerle deliryum ve kullanılan ilaç tedavileri, yaşlılarda bakım kalitesinin artırılması için gerekli ilk üç önemli parametre arasında, iki ayrı birbiriyle ilişkili faktör olarak sıralanmıştır (10,21).

YBÜ hastalarında, pek çok sistemi kapsayan akut hastalıkları, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar ve diğer pek çok faktör nedeniyle konfüzyon görülebilmektedir. Özellikle hiperaktif hastalarda kateterlerin çekilmesi, kendi kendini ekstübe etme, hastanın güvenliği ve bakımı açısından büyük problem oluştururken, hipoaktif hastalarda deliryum sıklıkla atlanabilmekte ve hastaların aspirasyon ve reentübasyon riskleri artmaktadır (12,22).

Deliryum yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini de uzatmaktadır (12,23). Yoğun bakımda deliryum süresi ve kullanılan psikoaktif ilaçlar, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (12).

Deliryumun bir başka klinik önemi de yoğun bakımda kalış süresi sonunda iyileşmemesi, deliryuma giren hastalarda serviste hatta evlerine giderken bile uzun dönem psikolojik etkilerin sürmesidir (12,24,25). Deliryum geçirmiş hastaların hastaneden çıktıktan sonra bile fonksiyon kayıplarının olduğu, bakıma ihtiyaçlarının olduğu ve tekrar yatılı bir merkezde izlenmeleri gerektiği bildirilmiştir (25,26).

### **Patofizyoloji**

Deliryumun patofizyolojisi açık olmamakla beraber umut vaad eden araştırmalar sürmektedir. Mevcut hipotezleri destekleyen en geniş çalışmalar yoğun bakım tedavisi almayanlar üzerinde yapılmıştır. Kritik hastalık ve yoğun bakım deliryumu arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **Nörotransmitter Bozukluk**

Deliryum teorisi: Normal kognitif fonksiyon davranış ve modda değişim oluşturan nörotransmitterlerin inaktivasyonu, sentezlenmede aksama olarak düşünülmektedir (27). Deliryum patofizyolojisinde özellikle dopamin ve asetilkolin olmak üzere birçok nörotransmitter sistemde düzensizlik olduğu gösterilmiştir. Bu nörotransmitterlerin birbirlerine karşıt davranması dopamin arttığında asetilkolinin azalması nöronal instabilite olarak sonuçlanmaktadır. Özellikle dopamindeki aşırılık, asetilkolindeki tükenme deliryumla ilişkilendirilmiştir (28,29). Gaba aminobutirik asit, serotonin, endorfin ve glutamatın da deliryum patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (27).

### **İnflamasyon**

Kritik hastalıklarda çoklu organ disfonksiyonu sebebi olarak en büyük rolü inflamasyon oynamaktadır (30). İnflamasyonla beraber endotoksin ve sitokinlerdeki artış ta deliryum gelişimiyle muhtemel ilgilidir. İnflamasyon kritik hastalıkta endotelial hasar, trombin formasyonu ve mikrovasküler uyum kaskatını başlatan (ör: tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-1, diğer sitokinler ve kemokinler) mediyatörleri üretirler (31).

Yapılan hayvan çalışmalarında bu inflamatuvar mediatörlerin kan-beyin bariyerini geçişleri, beyindeki vasküler permeabilite artışı ve bunun sonucunda deliryumlu septik şoktaki hastalarda görüne uyumlu elektroensefalogramdaki değişimler gösterilmiştir (32,33,29,34).

İnflamasyon alfa-1 adrenoreseptör aktivasyonu ya da nörotransmitter sentezi ile cerebral konstriksiyonu ve eritrositler, nötrofiller, plateletler ve fibrin mikroagregat formasyon oluşumunu dolayısıyla beyin kan akımında azalmayı ve serebral disfonksiyonu indükleyebilir (35,36).

### **Oksidatif Metabolizmada Bozukluk**

Bir başka hipotez; nörotransmisyon imbalansıyla gelişen serebral oksidatif metabolizmadaki ciddi düşme deliryumla ilişkilendirilmiştir (37). Engel ve romano deliryumlu hastalar üzerinde klasik incelemelerde EEG kullanmışlar (38). Ve yaptıkları çalışmalarda beyin metabolizmasındaki düşüş ile beraber EEG'de diffüz yavaşlama tespit etmişlerdir. Araştırmacılar hipotezinde kritik hastalıklardaki çoklu organ disfonksiyonunun patogenezinde önemli bir faktör olarak serebral yetersizlik (cerebral oksidatif metabolizmadaki global kayıp) sonucunda deliryum geliştiğine kanaat getirmişler (39).

### **Nötral Aminoasitlerde Artış**

Nörotransmitter düzeyleri ve fonksiyonları birçok aminoasit preküsörlerinin plazma konsantrasyonlarını arttırmalar. Bazı araştırmacılar nötral aminoasitlerdeki artışın deliryum gelişimine katkıda bulunabileceğini idda etmektedirler (36). Beyine giren aminoasitler sodyum bağımsız nötral aminoasit transporter tip-1'i regüle ederler (40).

Triptofan bir esansiyel aminoasittir ve serotonin preküsörüdür. Tirozin; fenilalanin, valin, lösin ve izolösin gibi birkaç nötral aminoasitle LAT-1 transporterla kan beyin bariyerini geçmek için yarışır. Fenilalanin de bariyeri geçmek için yarışır. Diğer nörotransmitterlerle kıyaslandığında fenilalanin ve triptofan cerebral alımı ve dopamin ve norepinefrin düzeylerini artırır. Dolayısıyla bu iki nörotransmitter deliryum patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (37).

### **Risk Faktörleri**

Deliryum risk faktörleri, deliryuma yatkınlık oluşturan ve deliryumu başlatan faktörler olarak iki grup altında toplanabilir (41,42). Yatkınlık yaratan faktörler, hastane kabulünde var olan ve hastanın başlangıçtaki hassasiyetini belirleyen faktörlerdir. Deliryumu başlatan faktörler ise deliryumun gelişmesine sebep olan olumsuz uyarılar ve hastane ile ilgili faktörlerdir.

Hasta deliryuma girmeye yatkın ise hafif bir başlatıcı uyarı deliryuma girmesine sebep olabilir. Terside mümkündür; deliryuma dirençli bir hasta çok ağır uyarılarla bile deliryuma girmeyebilir. Genel olarak hastanede yatmakta olan hastalarda başlangıçta bilişsel işlev bozukluğunun olması, ağır hastalık, dehidratasyon ve yaş deliryumu arttıran faktörler olarak bildirilmiştir. Erkek cinsiyet,

alkol alışkanlığı, kırıklar, depresyon, görme bozuklukları, demans deliryuma yatkınlık oluşturunken; hastanın bağlanması, beslenme bozuklukları, çoklu ilaç kullanılması, idrar sondası, enfeksiyonlar, duyuşal uyarıların fazlalığı ya da azlığı (sosyal izolasyon), gürültü, ağrı, nöroleptik veya narkotik kullanılması, hastane odasının sık değışmesi, hastanın bulunduğı ortamda saat olmaması, hastanın gözlüklerinin olmaması, cerrahi, tıbbi girişimler ve yoğun bakımda kalış deliryumu başlatan faktörler olarak bildirilmiştir (10,24,25,43).

Cerrahi geçirmiş hastalar özellikle risk altında oldukları için, bu hasta grubunda delirium risk faktörleri ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Yaş, alkol kullanımı, kronik bilişsel işlev bozuklukları, uzun süre cerrahi için beklemek, serum sodyum, potasyum, glikoz düzeylerinde bozukluklar, düşük hemoglobin, intraoperatif kanama, enfeksiyonlar, solunum sistemi hastalıkları, ateş, hipotansiyon, hipokalsemi, azotemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hiperamilazemi, hiperbilirubinemi, metabolik asidoz, postoperatif kan transfüzyonları, postoperatif hareket kısıtlılığı ve ağrı, cerrahi geçirmiş hastalarda önemli risk faktörleridir (10,44).

Uykusuzluk, melatonin salınımının sirkadyen ritminin bozulması da oldukça etkindir. Uyku ritmi ile yoğun bakım deliryumu arasındaki ilişkiye dair çok çalışma olmamasına rağmen uykusuzluk kognitif fonksiyonları bozar. ve yoğun bakımdaki kritik hastalar günlük ortalama 2 saat uyurlar (45).

Coper ve ark. 20 mekanik ventilatörlü yoğun bakım hastasında polisomnograf kullanmış ve tüm hastalarda şiddetli uykusuzluk ya da hiç uyumadıklarını tespit etmişlerdir (46). Araştırmacılar bu bozukluğun protein sentezine, selüler ve humoral immüniteye ve enerji tüketimine zararlı olduğu ve eninde sonunda deliryumda gözlenen organ disfonksiyonları gelişebileceğini öne sürmüşlerdir. Yoğun bakımdaki hastalar küçük bir uyarıyla uyanırlar. Bunun metabolik dengesizlik, mekanik ventilasyon ve sedatif ve analjezik medikasyon kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (47). Çünkü sedasyon ve analjezik amaçlı kullanılan ajanlar direk deliryuma yol açabilir ya da uyku ritmini bozarak kognitif fonksiyonları etkileyebilir.

Yabancı bir ortamda bulunmak, sık sık yer değiştirmek, pencerelerin olmaması gibi çevre ve hastaneyle ilgili faktörler de deliriumun gelişmesine neden olabilir (10,48).

Genel olarak deliryum risk faktörleri üç grupta toplanabilir. Birinci grubu akut hastalığın kendisi, ikinci grubu hastanın yaş ve kronik problemleri, üçüncü grubu da iatrojenik ve çevresel faktörler oluşturur (12). Tablo 2’de Yoğun bakım hastalarında deliryum risk faktörleri görülmektedir (12,22,23).

**Tablo 2. Yoğun Bakım Hastalarında Deliryum Risk Faktörleri**

- Benzodiazepin veya narkotik kullanılması
- Rektal tüp veya idrar sondası
- İşitme veya görme bozuklukları
- Santral venöz kateterler
- Hipo veya hiperglisemi ( $< 80$  veya  $> 120$  mg/dL)
- Hipo veya hipernatremi ( $< 135$  veya  $> 145$  mg/dL)
- Hipotermi veya ateş ( $< 36$  veya  $> 38^{\circ}\text{C}$ )
- Hastanın bağlanması
- $> 70$  yaş
- Tüple beslenme veya total parenteral nütrisyon
- Önceden geçirilmiş depresyon hikayesi
- Hipertansiyon
- Sigara kullanım öyküsü
- Kardiyojenik veya septik şok
- BUN/kreatinin oranının  $\geq 18$  olması
- Böbrek yetmezliği (kreatinin  $\geq 2$  mg/dL)
- Konjestif kalp yetmezliği hikayesi
- Felç, epilepsi hikayesi
- Son hafta içinde ilaç aşırı dozu veya illegal ilaç kullanımı
- Bakım evinden transfer olma
- Son ay içinde alkol alışkanlığı
- Malnütrisyon
- Karaciğer hastalıkları (bilirubin  $> 2$  mg/dL)
- Hipo veya hipertroidi
- Anemi
- Mekanik ventilasyonun süresi.

## Ölçekler

Yoğun bakımda hastalarla iletişim zor olduğu için kritik hastalarda deliryumun fark edilmesi ve tanısının konması zor olabilmektedir. Deliryumun tanısında daha önce bahsedildiği gibi altın standart; tüm diğer psikiyatrik tanılarının da sınıflandırıldığı, DSM-IV kriterlerine göre klinik olarak hikaye ve muayene ile bir psikiyatrist tarafından tanı konmasıdır (14).

Ancak bu ölçeğin sadece psikiyatristler tarafından uygulanabilmesi nedeniyle mekanik ventilatördeki hastalarda deliryumun tanısında hemşireler ve yoğun bakım doktorları gibi psikiyatrist olmayan insanların da kullanabileceği ölçekler geliştirilmiştir (15).

Bu ölçeklerden bir tanesi Dubois ve ark. tarafından geliştirilen yoğun bakım deliryum izlemi kontrol listesi (Intensive Care Delirium Screening Checklist)'dir (22,49). Bu liste sekiz maddeden oluşur. Bilinç değişikliği, dikkati toplayamama, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, psikoz, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, uygunsuz konuşma veya duygu durumu, uyku/uyanıklık siklusunun bozulması ve semptomların dalgalanması deliryum kontrol listesinin maddeleridir (49). Her bir madde 0 veya 1 puan alır ve toplam puan dörtten fazla ise deliryum tanısı konur. Bu ölçeğin sensitivitesi %99 spesifitesi %64 olarak bildirilmiştir (49).

**Tablo-3. The Intensive Care Delirium Screening Checklist**

| Checklist Item                         | Tanım                                                  |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bilinç düzeyinde değişimler            |                                                        |
| A                                      | Yanıt yok                                              |
| B                                      | Tekrarlayan uyarılara yanıt                            |
| C                                      | Hafif uyarılara yanıt                                  |
| D                                      | Normal uyanıklık                                       |
| E                                      | Normal uyarılara aşırı yanıt                           |
| Dikkatsizlik                           | Dikkatin kolay dağılması                               |
| Oryantasyon bozukluğu                  | Zaman, yer ya da kişi                                  |
| Halüsinasyon-delüzyon-psikozis         | Klinik belirtiler ya da anlamlı davranış               |
| Psikomotor ajitasyon ya da retardasyon | İlaç ya da sınırlama ihtiyacı duyulan ajitasyon        |
| Uygunsuz konuşma ya da mod             | Olaylara ilgili ya da anlamsız konuşmalar              |
| Uyku/uyanıklık siklusunda bozulma      | Günde 4 saatten az uyku, gece uyanıklık, tüm gün uyuma |
| Dalgalanma semptomları                 | Sürekli semptomatik                                    |
| Toplam skor                            | 0 to 8                                                 |

Şayet hasta A ya da B ise değerlendirme durdurulur.

Diğer bir ölçek yoğun bakımda sıklıkla tercih edilen Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği (YBU-KDO)

The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)]'dir. Bu ölçek son olarak geliştirilen ölçektir. Ve ingilizce orjinalinin sensitivitesi %93-100, spesifisitesi %98-100 ve güvenilirliği K= 0.96 olarak bildirilmiştir (12,17,50,7). Bu ölçeğin avantajı açık ve konuşamayan mekanik ventilatörlü hastalarda uygulamanın kolay olmasıdır.

CAM-İCU ile deliryum iki basamakta tanımlanır. İlk basamakta hastanın bilinç düzeyi standart sedasyon skalası kullanılarak değerlendirilir. Bu amaçla Richmond Sedasyon Sedasyon Skalası (RASS) kullanılır (51,52). Skala +4'ten -5'e kadar 10 puanlık skorlamalardan oluşur. Deliryumun değerlendirilebilmesi için hastanın sedasyon düzeyi belirlenip değerlendirmeye uygun olup olmadığına bakılır. Hastanın RASS skoru -4 ya da -5 ise hasta komadadır ve deliryum değerlendirilmesi yapılamaz. Ancak hasta RASS'a göre -3 veya daha uyanıksa konfüzyon değerlendirilmesi yapılabilir. (Tablo 3)

**Tablo-4 1. Basamak: Sedasyon düzeyini değerlendirme (RASS) (51,52)**

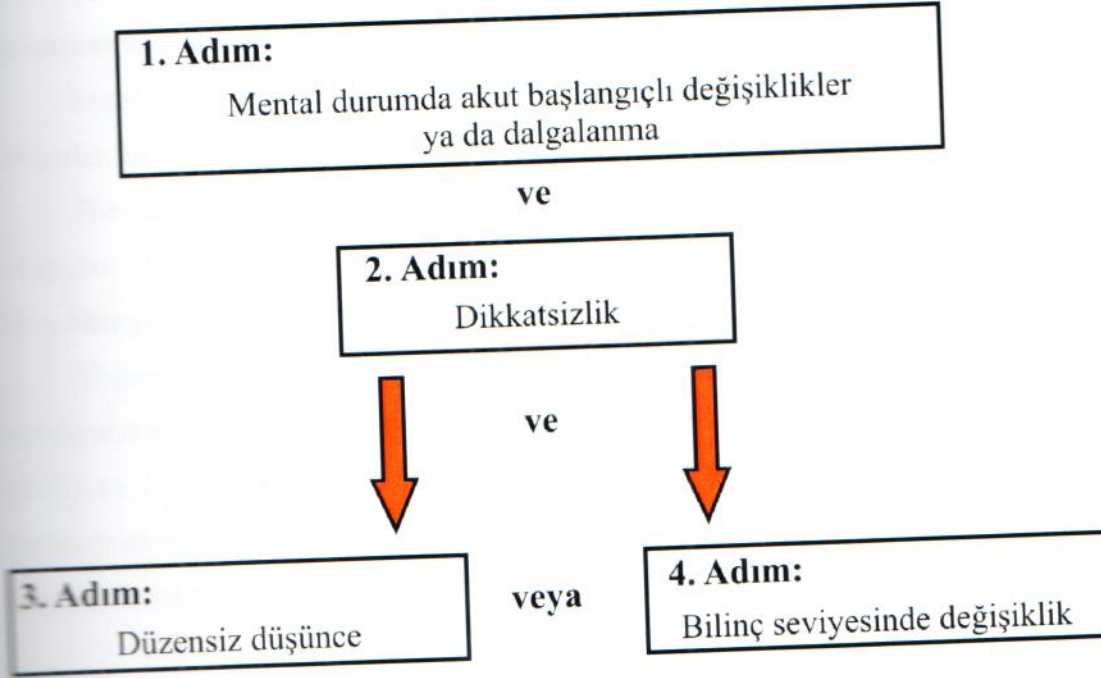
|     |                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| -4: | Bariz saldırgan etraftakiler için tehlike                                             |
| -3: | Tüpleri ve kataterleri çeker, agresif                                                 |
| -2: | Sık, amaçsız hareketler, ventilatörle boğuşma                                         |
| -1: | Anksiyöz ancak hareketler şiddet içermez                                              |
| 0:  | Sakin                                                                                 |
| +1: | Alert değil ancak sesle uyanıklığı devam ediyor. Göz kontağı kuruyor (10sn'den fazla) |
| +2: | Seslenmekle kısa göz kontağı kuruyor (10sn'den az)                                    |
| +3: | Seslenmekle göz açıyor ya da hareket ediyor ancak göz kontağı kırmıyor                |
| +4: | Seslenmekle yanıt yok. Fiziksel uyarıya hareket ya da göz açıyor                      |
| +5: | Seslenmekle ya da fiziksel uyarıya yanıt yok                                          |

Hastanın sedasyon düzeyinin deliryum değerlendirmesine uygun olduğu saptandıktan sonra 2. basamak konfüzyon değerlendirme ölçeğinin uygulanmasıdır. Bu basamakta 4 adımda değerlendirme yapılır.

**Tablo-5. 2. Basamak: Konfüzyon değerlendirme ölçeği**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                               |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1. adım: Hastanın bilinç durumunda ani değişiklik oldu mu?<br>1A ya da 1B'den birine cevabınız 'evet' ise pozitifdir.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pozitif                                                                                                                                       | Negatif                         |
| 1A-Hastanın bazal mental durumunda farklılık var mı?<br>ya da<br>1B-Son 24 saatte bilinç durumunda herhangi bir değişiklik oldu mu?                                                                                                                                                                                                                                                                      | Evet                                                                                                                                          | Hayır                           |
| 2. Adım: Dikkatsizlik<br>2A ya da 2B'den birinde skor 8'den düşükse pozitifdir.<br>İlk olarak harf testi uygulanır. Hasta testi başarıyla yapabildiyse 3. adıma geçilir. Ancak hasta testi yapamadıysa resim testi uygulanır.                                                                                                                                                                            | Pozitif                                                                                                                                       | Negatif                         |
| 2A- Harf testi; Hastaya 1sn süreyle normal tonda 10 tane harf okunur. Ve hastadan her 'A' harfini duyduğunda elinizi sıkması istenir. Testin uygulanamama durumunda<br>2B- Resim testi; Hastaya 3 sn süreyle 5 tane resim gösterilir. ardından 5 tane daha yeni resim eklenerek hastadan eski resimleri tanınması istenir.<br>Her doğru yanıt 1 puandır. Ve skor 8'den düşükse pozitifdir.               |                                                                                                                                               |                                 |
| 3. Adım; Disorganize düşünceler<br>skor 4'ten düşükse pozitifdir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pozitif                                                                                                                                       | Negatif                         |
| 3A- Aşağıdaki setler gün içinde farklı zamanlarda uygulanabilir.<br>SET A<br>1-Taş suda yüzer mi?<br>2-Denizde balık olur mu?<br>3-1kg 2kg'dan daha mı ağırdır?<br>4-Çivi çakmak için çekiç mi kullanırsın?<br>Skor: her bir doğru yanıt 1 puan<br>3B- Hastanın bir elinin ilk iki parmağı kaldırılır. Ardından hastadan aynı şeyi diğer elinde yapması istenir.<br>Hasta yapabiliyorsa skor: 1 puandır. | SET B<br>1- Yaprak suda yüzer mi?<br>2- Denizde fil olur mu?<br>3- 2 kg 1kg'dan daha mı ağırdır?<br>4- Odun kesmek için çekiç mi kullanırsın? | Toplam skor 3A+3B<br>5 puandır. |
| 4. Adım: bilinç düzeyinde değişiklik<br>aktüel RASS skoru 0'dan farklı ise pozitifdir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Pozitif                                                                                                                                       | Negatif                         |
| Deliryum değerlendirmesi: 1. adım ve 2. adım 3.adım yada 4. adımdan biri pozitif ise deliryumdur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pozitif                                                                                                                                       | Negatif                         |

Bu değerlendirme sırasında ilk iki adım pozitif olarak değerlendirildikten sonra 3. ve 4. adıma geçilir. Son 2 adımdaki değerlendirmelerden herhangi birinin pozitifliği ilk 2 adımla beraber deliryum tanısı koydurur.



**Şekil-1. Deliryum değerlendirmesi (CAM-ICU)**

Genelde tercih edilen yöntem; hastanın izlendiği süre boyunca günde en az iki kez olmak üzere CAM-ICU ile deliryum değerlendirmesi yapılır. Her bir değerlendirmede tespit edilen deliryum semptomları kaydedilir ve semptomların görülme sıklığına göre hastada deliryum olup olmadığına karar verilir.

### **Yoğun Bakımda Sedasyon**

Günümüzde kritik hastalık bir insanın yaşayabileceği en ciddi stres kabul edilmekte ve yoğun bakım koşullarında çeşitli nedenlerle gelişen ağrı, korku ve anksiyetenin organizmanın nöroendokrinolojik stress yanıtını etkileyerek deliryum oluşturabildiği ve mortaliteyi ciddi biçimde etkilediği düşünülmektedir (53,54). Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde yatan bir hasta için sedasyon ve analjezi uygulaması tedavinin belki de en önemli komponentidir (55,57).

gün bakım hastalarında güvenli tedavi uygulamaları ve konforun en uygun sedasyon düzeylerini tanımlamak, bu düzeyi yakalayabilmek ve sürdürmek amaçtır. Bu amaca uygun olarak uygun sedatif ajan, uygun dozda, hastanın sedasyon düzeyinin sürekli monitörizasyonu ile dozun düzenli olarak ayarlanması gerekmektedir.

İstenilen sedasyon düzeyine ulaşabilmek için zaman içerisinde farklı stratejiler tanımlanmıştır.

American College of Critical Medicine of the Society of Critical Care (ACCM) ve The Society of Critical Care Medicine (SCMM) 2002 yılında geliştirerek yayınlamıştır (58,18).

Gün bakım ünitesinde sedasyon monitörizasyonu için sedasyon düzeyinin belirlenmesinde 1974'te Ramsey ve ark. tanımladığı Ramsey Sedasyon Skalası ve Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası (RASS) günümüzde de hala kullanılmaktadır (59). Fakat zamanla değişik sedasyon skalaları ve özellikle Bispectral Index (BİS) gibi EEG'den geliştirilen objektif yöntemler tanımlanmıştır.

#### **Genel Sedasyon Endikasyonları**

Sedasyon sadece anksiyolizis ve ajitasyon için değil farklı endikasyonlar için de uygulanabilmektedir. Aşırı oksijen tüketiminin azaltılması, kafa içi basınç düşürme gibi bazı uygulamalarda sedatifler adjuvan olarak kullanılabilir.

#### **Tablo-6. Sedasyon Endikasyonları**

|                                    |
|------------------------------------|
| Aljezi                             |
| anksiyete                          |
| apne                               |
| iriyum                             |
| ta bakımının kolaylaştırılması     |
| es yanıtın sınırlandırılması       |
| ri oksijen tüketiminin azaltılması |
| nezi                               |
| ka içi basınç kontrolü             |
| betlerin sayısının azaltılması     |

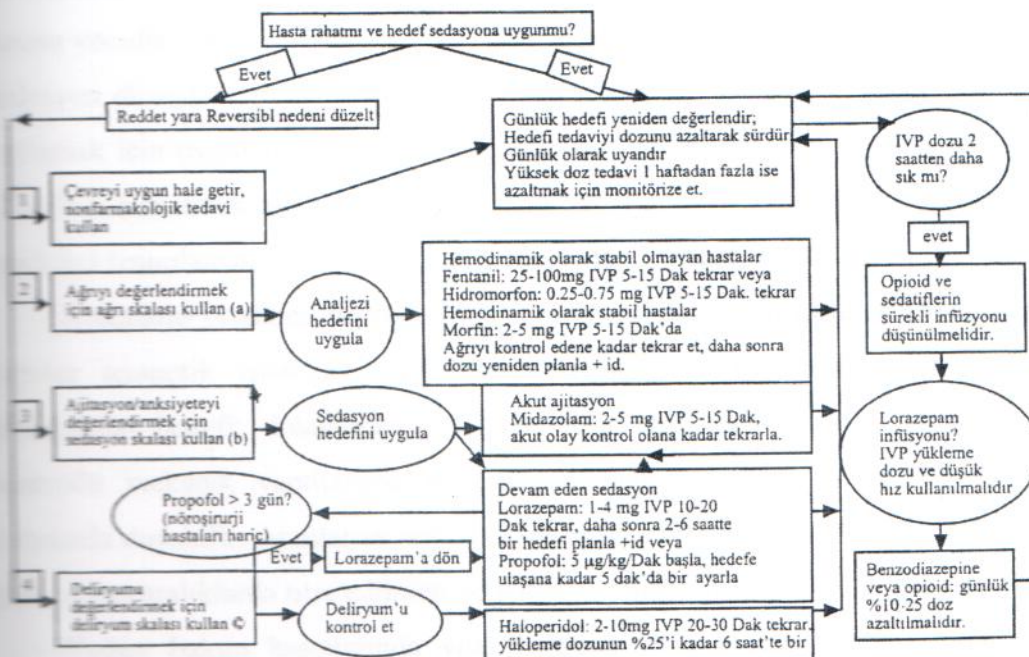
## Sedasyon Algoritması

Planlanan sedasyon düzeylerine ulaşabilmek için bir algoritma planlayıp uygulamak çok zordur. Bu zorluğun nedeni de yoğun bakım hastalarında araya giren, sedasyonun kesilmesini ya da düzeyinin değiştirilmesini gerektirecek beklenmedik komplikasyonların oluşmasıdır.

Bazı çalışmalarda sedasyon uygulamalarında algoritma kullanılmasının mekanik ventilasyon süresine etkisinin olmadığı veya negatif etkilerinin olduğu bildirilirken bazılarında ise ventilasyon süresini azalttığı bildirilmiştir (60,61).

Akut beyin hasarı olmayan hasta grubunda algoritma kullanılmış ve hastanın yoğun bakım ünitesine tolerans geliştirmesine yardımcı olduğu, bilinci koruduğu, mekanik ventilatörde kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir (62).

Ve bu amaçla ACCM ve SCMM tarafından 2002 yılında bir rehber geliştirilerek yayınlanmıştır (18). Bu rehberde sedasyon ve analjezinin hedefleri ve monitörizasyon yöntemleri ile bu hedefler için basamakları içeren bir algoritma tanımlanmıştır.



Şekil-2. ACCM ve SCMM'nin önerdiği mekanik ventilatör desteği uygulanan hastalar için sedasyon ve analjezi algoritmi (61)

Sedasyon uygulamalarında istenilen sedasyon düzeyine ulaşabilmek için; öncelikle hasta değerlendirilmelidir, gerekli sedasyon hedefi belirlenmelidir, analjezik ve sedatif seçimi yapılmalıdır. Uygulanan sedatiflerden sonra hastanın sedasyon düzeyi yeniden değerlendirilmeli, tedavinin seyri ve olası beklenmedik etkilere göre hareket edilmelidir.

### **Sedasyonun Hedefi**

Yoğun bakımda sepsis, mekanik ventilatöre bağlı hastalar, kafa travmalı hastalar, KOAH'lı hastalar farklı sedasyon düzeyini gerektirir, tedavinin farklı süreçlerinde de, ventilatörden ayırma veya invaziv işlem uygulanacağı zaman hedef yeniden planlanmalıdır. Farklı mekanik ventilasyon modları farklı sedasyon düzeylerini gerektirir. Sedasyonda kullanılan sedatif ve analjezik ajanlar; yarılanma ömürleri ve metabolizma hızları açısından hastanın genel durumu da dikkate alınarak sedasyon düzeyleri takip edilmeli uygun planlama yapılmalıdır.

Yoğun bakımda heterojen bir hasta popülasyonu vardır ve herkesin bireysel bir sedasyon skoru vardır. Hastaların herbiri için spesifik bir hedef belirlemek gerekebilir. Bunun içinde sedasyonun monitörizasyonu gerekmektedir. Belli bir amaca yönelik olarak kullanılması gereken sedasyonda, farklı hastalık grupları farklı sedasyon düzeyleri gerektirmektedir. Örneğin ARDS'li hastalarda prone pozisyonu sağlamak için uygulanan derin sedasyon ile ventilatörden ayırmak için anksiyeteli KOAH'lı hastalarda uygulanan sedasyonun farklı amaçları vardır. Bu yüzden hasta modelini tanımlamak ve hastaları kategorize etmek gerekmektedir.

Hastaların ortalama hedeflenen sedasyon ihtiyacı; o an ki akut hastalığına ve yapılan terapötik işlemlere bağlı olarak değişebilir. Yoğun bakımda ortalama sedasyonun hedefi; dokunulunca uyanabilecek bir hasta modelide olabilir, tam kontrollü mekanik ventilasyon desteği sağlaması için çok derin bir sedasyon ihtiyacıda duyabilir. Arzulanan sedasyon seviyesi; hastanın değişen klinik durumuna göre uygun aralıklarda titre edilmeli ve takibi yapılmalıdır.

Yoğun bakım hastalarında vital bulgular (kan basıncı, nabız) sedasyonun derinliğini göstermede sensitif ve spesifik değildir. Bunun için sedasyonun bir amacı olmalıdır ve her hasta için ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Düzenli değerlendirme ve tedaviye yanıt sistemik olarak dökümente edilmelidir.

## **Sedasyon Stratejileri**

Yoğun bakımdaki hastalarda genellikle devamlı ve uzun süreli sedasyon uygulamakta, bu durum mekanik ventilasyon sürecini uzatmakta ve hastanın sedasyon derinliğini sıkca takip gerektirmektedir (61,63,64).

Devamlı infüzyon yerine aralıklı intravenöz sedasyon verilmesinin daha faydalı olduğu, hastalardan kısa sürede yanıt alındığı, mekanik ventilasyon sürecini, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (65). Aynı zamanda kritik hastalık ilişkili uzun dönem hastane süreciyle gelen psikolojik bozukluk gibi komplikasyon insidansını azalttığı da bildirilmiştir (66,67).

Günümüzde bu sedasyon stratejisi önerilmektedir. Bu yöntemin ilaç birikimini azalttığı ve uzamış uyanma zamanını kısalttığı gözlenmiştir (68).

## **Sedasyonun Değerlendirilmesi**

Sedasyonun uygun düzeylerini sürekli olarak yakalayabilmek için sedasyonun değerlendirilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bütün bunlara rağmen sedasyonu en uygun düzeyde tutabilmek ve sürdürebilmek oldukça zordur ve yoğun bakım ünitelerinde kabul görmüş altın bir standart yoktur (69).

## **Sedasyonun Değerlendirilmesinde Yöntemler**

### **1-Ramsey Sedasyon Skalası (RSS)**

Ramsey ve arkadaşları tarafından 1974'te tanımlanmıştır. Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan değerlendirilmesi basit bir skarlama sistemidir. Bazı otörler tarafından sedasyondan ziyade bilinci değerlendirdiği düşünülmüştür (70).

### **3- Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS)**

Riker ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (71). Kolay uygulanabilir bir skarlama sistemi olmasına rağmen hasta ve ventilatör arasındaki ilişkiyi değerlendirmez.

**Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MASS) (72).**

AS'dan uyarlanmıştır ve hastalar 7 kategoride tanımlanmıştır. Yoğun bakım  
nde kullanımında diğer skalalarla karşılaştırıldığında güvenilir ve  
abilir bulunmuştur.

**Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS) (51,52)**

ha çok deliryum değerlendirmesi için kullanılmaktadır.

### **Sedasyon ve Analjezi Uygulama Prensipleri**

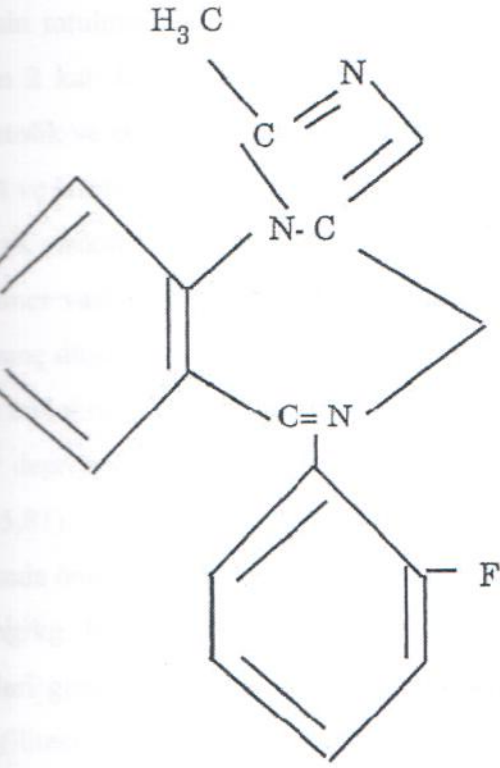
lli standartlar oluşturulmaya çalışılsa da, her yoğun bakım ünitesi kendi  
e ihtiyaçlarına göre farklı ajanlar kullanmaktadır. Uzun süreli (yedi günü  
infüzyon veya yüksek doz opioid, benzodiazepin ve propofol  
alarında eksiklik semptomlarının ortaya çıkabileceği hesaba katılarak dozun  
k kesilmesi gereklidir. En önemli nokta sedasyon ve analjezinin esnek ve  
rilebilir olması, sonlandırıldığında hastanın kullanılan ilaçların etkisinden  
de çıkabilmesi, gerektiğinde gene kısa sürede istenen sedasyon ve analjezi  
ulaşılabilmesidir.

rica kullanılan ilaçların yan etkileri, diğer ilaçlarla etkileşimleri, aktif  
i, birikici etkisi olmamalı, ucuz ve kolay hazırlanabilir olmalıdır (73). Bu  
liklerde ilaç olmamasına rağmen, amaca göre yoğun bakımda kullanılacak  
ları şöyledir:

### **Tablo 7. Yoğun Bakım Sedasyonunda Kullanılan Farmakolojik Ajanlar**

| bu         | Spesifik Ajanlar                                             |
|------------|--------------------------------------------------------------|
| minikler   | Difenhidramin                                                |
| zepinler   | Midazolam, diazepam, lorazepam, klonazepam                   |
| tlar       | Fenobarbital, pentobarbital                                  |
| ler        | Tiopental, propofol, ketamin, etomidat, izofluran, enfluran, |
| kler       | halotan, azot protoksit                                      |
| tikler     | Haloperidol, droperidol                                      |
| n ajanları | Klorpromazin, torazin                                        |
|            | İzoflurane, sevoflurane                                      |

zolam



3.

Midazolam (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4 H imidazo- [1.5-a] [1.4] diazepine maleate) Fryer ve Walser tarafından sentezlenmiştir (74). Etkileri diazepam benzeyen fakat etki süresi daha kısa ve spesifik etkilemeyen, benzodiazepindir (75,76,77). Midazolam yoğun bakım da sıklıkla kullanılan suda çözünürlüğü en fazla kısa-etkili benzodiazepindir. Diazepamdan bir diğer farklılığı venöz irritasyon, ağrı ve kusma yapmamasıdır (74,75). Molekül ağırlığı 362 dir.

Midazolam anksiyolitik, hipnotik, antikonvülsan, kas gevşetici ve anterograd amnezik etkileri olan bir benzodiazepindir (75,74). Diazepamdan daha hızlı ve kısa etkili amnezik etkisi daha fazladır (78). Bolus midazolamın santral etkilerinden dışındaki redistribüsyona bağlı olarak yarı ömrü çok kısadır (20-30 dakika) bu özellik midazolamın yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon olarak kullanılması için uygun olanak sağlar (79,80).

Benzodiazepinler, inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirik asitin (GABA) etkilerini potansiyelize ederler. GABA birikimi ve benzodiazepin reseptörlerinin tutulması ile etkilerini oluştururlar. Midazolamın reseptör afinitesi diazepamdan 2 kat daha fazladır (74). Midazolam bolus dozlarda hafif derecede sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncında düşmeye neden olur. Kardiyak output, atım volümü ve kardiyak indeks azalır.

Sistemik vasküler rezistansı etkilemez. Miyokardın O<sub>2</sub> ihtiyacını %34 oranında azaltır. Koroner vasküler rezistansda değişiklik yapmaz. Koroner perfüzyon basıncı, diastolik basınç düşmesine bağlı olarak azalır. Kalp atım hızına belirgin etkisi yoktur. Strese bağlı endokrin yanıtları hafifletir. Nöromusküler kavşakta etkisi yoktur. Hafif respiratuvar depresyon oluşturur. Sedatif dozlarda hipoksik ventilatör cevabı inhibe eder (74,75,81). İntrakraniyal ve intraoküler basıncı düşürür. İ.M. olarak uygulandığında önemli bir doku irritasyonuna neden olmadan hızla absorbe olur.

0.1 mg/kg. lık doz İ.M. olarak uygulandıktan 10 dakika sonra anksiyolitik ve sedatif etkileri görülmeye başlar. Maksimum etki 30-40 dakikadır. Fizyolojik pH'da yüksek lipofilitesinden dolayı başlangıç etkileri hızlı oluşur.

Midazolam hemen tamamen karaciğerde hidroksilasyon ve glukronidasyon yoluyla metabolize olur. %1'den az miktarı böbreklerden değişmeden atılır. Oral uygulamada biyoyararlanımı %44'tür. Klirensi hepatik kan akımına bağlıdır (74,75,82). Şişman kişilerde dağılım volümünde önemli artış olur. %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Sepsis veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda midazolam daha yavaş metabolize olur bu nedenle sürekli infüzyon uygulamasında yüksek serum konsantrasyonuna bağlı olarak uzamış koma görülebilir (83,84). En önemli metaboliti á-hidroksimetil-midazolamdır ve klinik aktivitesi önemsizdir.

Midazolam ve diğer benzodiazepinler hemodializ ile efektif olarak elimine edilemezler. Midazolamın volüm dağılımı proteine bağlanma değişikliklerine bağlı olarak kritik hastalıkta veya böbrek yetmezliğinde de artabilir (83,85). Bu değişim istenilen etki için daha yüksek doz uygulamasını gerektirebilir ve bu durum kritik hastalarda ilacın etki süresi ve etkinliğini etkileyebilir.

Erişkin hastalarda midazolamın sürekli infüzyon olarak rutin sedatif dozu 2-3mg/saat (0.03 -0.04mg/kg/saat)'tir. Narkotiklerle kombine kullanılmıyorsa bu doz 10-40mg/saat kadar yükseltilebilir. 48 saatten daha fazla süren infüzyonlarda bilinç

düzeyindeki iyileşme bu iki ajana göre daha yavaştır. Bazı hastalarda uyanıklık hemen oluşsa da ventilatörden ayrılma ve çevreyle kooperasyon günlerce sürebilir. Hastanın mevcut patolojisi, yaşı ve son organ fonksiyon bozukluğu da genelde sedasyonun süresi konusunda kesin bilgi veremez. Midazolam yenidoğan ve çocuklar üzerindeki etkileri tatminkârdır. Farmakokinetikleri biraz değişse de devamlı infüzyon uygulamasından mükemmel sonuçlar alınmıştır. Bu yaş grubunda beklenmeyen yan etkiler henüz bildirilmemiştir (80,84,86).

### **İnhalasyon Anestezikleri:**

Nitröz oksit ve eterin analjezik etkinlikleri keşfedilmesiyle beraber İnhalasyon ajanları 19. yy'ın ortalarından beri operasyonlarda anestezi ve analjezi amaçlı kullanılmaktadır. İlk halojenlerden eter ve halotan 1954 yılında Charles suckling tarafından bulunmuştur. Halotanın ardından enfluran ve onun izomeri izofloran bulunmuştur. Desfluran ve sevorane inhalasyon ajanları ailesine en son katılmıştır.

### **Farmakokinetik**

İnhalasyon ajanları hava yoluyla verildikten sonra alveolar membrandan kan yoluyla beyin dokusuna hızlıca diffüze olurlar. Tüm inhalasyon ajanlarının alveolar konsantrasyon oranı onların kanda çözünürlüğü ile ilişkilidir (kan-gaz partiyon katsayısı). Klinik pratikte anestezi etkisi volatil ajanın kanda çözünürlüğü ne kadar zayıfsa (düşük kan-gaz partiyon katsayısı) etkisi o kadar hızlıdır. Diğer önemli bir faktör anestezi maddenin alveolar dengeye gelme hızıdır. Bunu etkileyen faktörler ventilasyon (hiperventilasyon hızı artırır), çeşitli organların uptake oranları (yüksek alım oranı kan gaz denge hızını yavaşlatır) ve akciğer ventilasyon/perfüzyon oranıdır (uyumsuzluk dengeye gelmeyi yavaşlatır).

Doku/kan çözünürlük katsayısı, doku volümü, perfüzyon oranı (%CO) ve arter doku arasındaki parsiyel basınç farkı anestezi gazın belli bir dokuya uptake oranını belirler. Yüksek kan akımı olan dokulardaki (ör: beyin ve böbrek) konsantrasyon saatler içinde kan konsantrasyonu ile dengeye gelirken, düşük kan akımı olan organlardaki (yağ dokusu) konsantrasyonun dengeye gelmesi günler alabilir. İlaç uygulandıktan sonraki eliminasyon fazında bu 'yavaş dokulardan' inhale gazın eliminasyonu özellikle obez hastalarda uzun zaman alabilir ve uzamış derlenme zamanına katkısı olabilir (87).

Uygulamadan sonra potansiyel olarak akciğer yoluyla temizlendiği için inhale ajanın eliminasyonunun organ metabolizmasından bağımsız olduğu söylenebilir. İnhal gazın pulmoner eliminasyonu tek eliminasyon şekli olsa da bütün inhale anestezipler bir inert gaz olan Xenon hariç değişik derecelerde metabolize edilirler (88). Halotanin yaklaşık %15-20'si, sevofloranın %5'i ve izofloranın da %0,2'si metabolize edilir (89,90,91). Desfluran metabolizması sadece %0,02 dir (92).

Modern inhale halojenli anestezipler temel olarak karaciğerde (sitokrom p 450) metabolize edilirler. Çeşitli metabolitler ve inorganik flor oluşur, idrarla atılır (88,92).

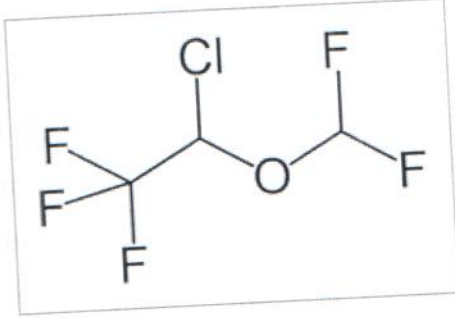
### **Farmakodinamik**

İnhale gazların SSS üzerine etki mekanizması kısmen anlaşılmıştır (88,93). Yağda çözünürlüğün anesteziğin etkinliği belirlediğini vurgulayan Meyer-Overton kuralı kısmen doğru olsa da inhale anesteziplerin etkisinin nasıl gerçekleştiğini spesifik olarak açıklamamaktadır (88,93). Meyer-Overton kuralının açık bir istisnası birbirlerinin izomeri ve benzer lipit çözünürlüne sahip olan enfluran ve izofluranın farklı potansa sahip olmasıdır (88).

Tüm inhale gazların etki yeri için belli bir hedef olduğunu belirten üniter narkoz teorisi, farklı anesteziğin ajanların farklı SSS bölgelerindeki spesifik reseptör modülasyonu anlaşıldığından terkedilmiştir (93). Analjezi temel olarak spinal korddaki reseptör modülasyonu ile gerçekleşirken hipnoz ve amnezi etkilerinin beyindeki inhibitör sistemin (GABA-Glisin) aktivasyonu ve eksitatör sistemin (glutamat) inhibisyonu yoluyla olduğuna inanılmaktadır (93).

Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) şuan kullanılan tüm anesteziğin gazların anesteziğin etkisinin bir ölçütüdür (88,93). 1 MAK bir gazın deneklerde cerrahi uyarıya motor yanıtı %50 baskılayan end-tidal konsantrasyonudur (tek başına uygulandığında). MAK değerleri farklı inhalasyon ajanları için değişir ve yaş bağımlıdır. İzofluran için 40-50 yaş aralığında 1 MAK değeri yaklaşık %1,15'tir. Ancak yaşlı hastalarda daha düşüktür (88).

## İzofluranın Sistemler Üzerine Etkileri



Şekil 4. İzofluran

### Santral Sinir Sistemi (SSS) Etkileri

Tüm diğer halojenize anestezikler gibi izofluran serebral metabolik hızı ve serebral kan akımını azaltır (88). 1 MAK'ın üzerindeki değerlerde serebrovazodilatasyon ve buna ikincil olarak intrakranial kompliansın azalmasına bağlı olarak basınç artışı olabilir (94). İzofluran'ın dirençli status epileptikusta ara sıra kullanılmasının nedeni SSS epileptik aktivitesini azalması ya da kaldırmasıdır (95,96).

### Kardiyovasküler Etkileri

İzofluranın kan bıncını düşürücü etkisi temelde sistemik vasküler rezistansı düşürmesine daha az olarak da miyokardiyal depresyona bağlıdır (97,88). Kalp hızı doz bağımlı olarak artar (88). İzofluranın anestezi sırasında koroner vazodilatatör etkisi koroner çalma sendromu olarak bilinen koroner kan akımının aterosklerotik miyokardiumdan diğer bölgelere redistribisyonuna yol açar (88). Klinikte bu durumun miyokardiyal iskemiye yol açtığına dair çok az kanıt vardır (98). Onun yerine son veriler izofluranın da dahil olduğu inhale anesteziklerin miyokardiyal protektif etkisini gösterir (99,100,101). İn hale anesteziklere maruziyetin iskemik hasar sonrası miyokardiyal hücre nekrozunda azalmaya yol açan anestezi ön koşullanmaya neden olduğu gösterilmiştir (102). Mekanizma tam olarak açık olmamakla birlikte anestezi ön koşullanma miyokard hücresindeki K-ATP kanallarının aktivasyonu aracılığıyla olmaktadır (99,102).

## Solunumsal Etkiler

İzofluran tidal volümde dolayısıyla dakika ventilasyonunda azalmaya yol açar. İzofluranla hiperkarbiye duyarlılık azalmasına rağmen apneik eşik düşmemiştir (88). Hipoksiye yanıt tüm halojenize anestezi ajanlar tarafından üretilir. Bahsedilen etkiler subanestezi dozlarında da geçerlidir (88). İzofluran hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu 0,6 MAK değerinde %50 azaltır (doz bağımlı olarak) (103). Bronkomotor tonus normal koşullarda izoflurandan anlamlı oranda değişmez. Fakat askaris antijeni kaynaklı güçlü histamin salınımının vazokonstriksiyon yaptığı gösterilmiştir (104,105). Çok sayıdaki vaka sunumu kronik status asmatikus vakalarının izofluranla tedavi edildiğini bildirmiştir (106,107).

## İzofluran Metabolizması İlişkili Toksisite Riski

Halojenli bir anestezi olan halotan, anestezisi sırasında 1/35000 oranında görülen hepatik nekroz vakalarından sorumlu tutulmuştur (88). İzofluran anestezisi sonrası hepatik disfonksiyon nadir olarak rapor edilmiştir. Yeterli kanıt olmamasına rağmen izofluran maruziyeti sonrası hepatotoksisite tamamen dışlanamaz (88). İzofluran anestezisi ile ilişkili birkaç hepatotoksisite vakasına rağmen izofluran anestezisi uygulanmış milyonlar bu riskin izofluranda halotandan daha az olduğunu gösterir. Bu durum izofluranın muhtemelen daha az metabolize edilmesine bağlıdır (88,92).

## Yoğun Bakımda İzofluran ile Uzun Süreli Sedasyon

Yoğun bakımda inhalasyon sedasyonu ilk kez 1950'de mekanik ventilasyon üretilen hastalarında nitroz oksit kullanılmasıyla tanımlanmıştır. Ancak yan etki olarak megaloblastik anemi ve nörolojik disfonksiyonlar gözlenmiştir (109). O dönemden bu yana izofluran ve desfluran gibi farklı inhalasyon ajanları kullanılmıştır (110,111,112,113).

İzofluranın 1980'den beri yoğun bakımda sedasyon amaçlı kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda midazolam ile kıyaslandığında izofluranın sedasyon açısından daha efektif ve daha kısa uyanma zamanı olduğu gösterilmiştir (111).

Diğer bir çalışma izofluranın uyanma zamanı ve sedasyon kalitesi açısından propofolle eşdeğer olduğunu göstermiştir (112). Kardiyak cerrahi sonrası uygulanan izofluran sedasyonunda taşiflaksi ve hepatik ya da renal yan etkiler gözlenmemiştir.

(114). Postop sedasyon amaçlı desfluran ve propofol kıyaslandığında desfluranın daha hızlı weaning ve uyanma zamanı tespit edilmiştir (115). Ayrıca yoğun bakımda izofluran sedasyonu ile tedaviye dirençli status asmatikus ve status epileptikus tedavisinde olumlu sonuçlar alınmıştır (95,96,106,116,117).

Uzamış izofluran ya da sevofluran anestezi ve sedasyonu toksik olarak değerlendirilen inorganik flor seviyelerinde artışla ilişkilendirilmiştir (108). İzofluran sedasyonu ile ilgili çalışmalarda ajanın 96 saati aşkın sürelerde kullanımının ardından ölçülen inorganik flor seviyesinin renal yetmezlik ile ilişkilendirilen uluslararası kabul edilebilir düzeyin (50mcmol) çok daha altında olduğu gösterilmiştir (108). Bir başka çalışmada baş ve boyun operasyonu yapılacak 9 ergin hastaya ortalama 19.2 MAKSaat izofluran anestezisi verilmiş. Ve ölçülen plazma inorganik florid konsantrasyonunun 3,5 – 43.2 mcmol/l arasında olduğu tespit edilmiştir (114).

Ve şu ana kadar izofluran ya da sevofluran anestezisi sonrası yükselen inorganik florid seviyesinin renal yetmezliğe yol açtığı rapor edilmemiştir (118,88,100).

### **Yoğun Bakımda İzofluran Sedasyonunun Çevreye Etkileri**

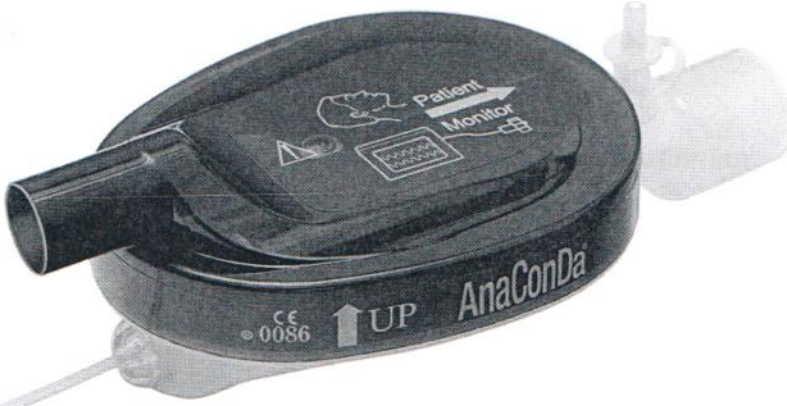
Inhaler anesteziklerin yoğun bakımda daha yaygın kullanılmasını savunan otoriteler, izofluranın uygulanımı sırasındaki kişilerin izoflurana maruziyeti konusunu dile getirmişlerdir (115,112).

Öteden beri yoğun bakım çevre koşulları operasyon odası çevre koşullarının tersine inhaler anestezik ajan maruziyetinin potansiyel riskleri konusunda çok dikkat çekmemiştir. Ve ventilasyon standartları operasyon odasındaki kadar katı değildir. Akciğer hasarı olan hastalarda yüksek akımlı ventilatör modları kullanılır. Bu durum yüksek akımla kullanılan inhaler ajanın tekrar döngüye girmediğini ve ekshalasyonla anestezik ajanın ventilatörün ekspiryum çıkışından çıkarak yoğun bakımı kontamine ettiği gerçeğini gündeme getirmiştir.

Yoğun bakım koşullarında inhalasyonla sedasyonun araştırıldığı birçok çalışmada protokolün bir parçası olarak aktif ya da pasif temizleme tanımlanmaktadır (110,119,111,112). Temizleme aygıtları kullanıldığında ortamda izofluran ölçümlerinin kabul edilebilir seviyelerde olduğu gösterilmiştir (120,121).

## AnaConDa

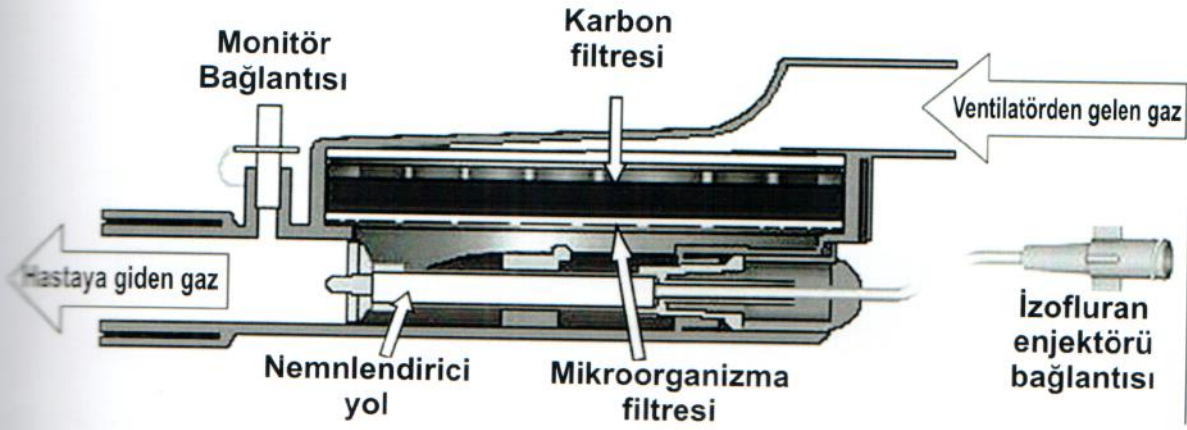
Yoğun bakımda inhalasyon ajanlarının intravenöz ilaçlara göre üstünlüğü linse de klinikte uygulanımı pek yoktur. Temel sorun bu yöntemin karışık izlenmesidir. ACD yoğun bakımda volatil ajanların güvenli ve basit bir şekilde uygulanımını sağlayan küçük bir düzen olarak tanımlanabilir. Bu cihaz 1990'ların sonunda özellikle yüksek akımlı ventilatörlerde izofluran ve sevofluran uygulanımı ve alerji ajanının tüketimini azaltmak için tekrar solunması amacıyla bir alet değiştirilmiştir.



Şekil 5. AnaConDa

Anestezik tutucu cihaz (ACD) modifiye bir ısı ve nem değiştiricisidir. Humitventler (HME) gibi ACD da Y parçası ve endotrakeal tüp arasına yerleştirilir.

Ölü boşluk yaklaşık 100ml, havayolu rezistansı 60lt/dk hava akımında 30cmH<sub>2</sub>O'dur. Nem değiştirme etkinliği 750ml, tidal volümü 30cmH<sub>2</sub>O/lt hava akım etkinliği diğer mevcut humitventlere benzerdir. ACD aynı zamanda bir viral ve bakteriyel filtre içerir. Standart HME özelliklerinin yanında ACD'da izofluran ve sevofluran enjeksiyon pompasıyla ACD'ya verilmesi için bir infüzyon hattı mevcuttur.



Şekil 6. AnaConDa Sistem şeması

ACD'da anestezi ajan buharlaştırıcı bir yola verilir. İnspiryum sırasında ACD'dan geçen taze gaz akımı anestezi ajanı buharlaştırır. Ekspiryum sırasında ekshale edilen anestezi ajan ACD'daki karbon filtre tarafından absorbe edilir. Hastanın aldığı ikinci nefeste ajan serbest bırakılır ve tekrar inhale edilir. İnhaler ihtiyacının tekrar solunmasına bağlı olarak azaltılmasını ve izofluranın aktif karbon tarafından absorpsiyonu ile havadaki ekshale edilen gaz miktarının düşürülmesini sağlar.

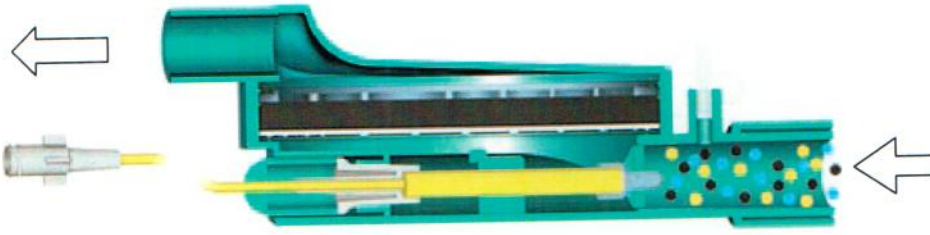
Bununla birlikte ACD adaptasyon ihtiyacı oluşturmaksızın tüm modern ventilatörlerle uyumludur.

İnspiryumun başlaması



Volatil anestezi minyatür vaporizatör tarafından sürekli verilir.

Ekspiryumun başlaması



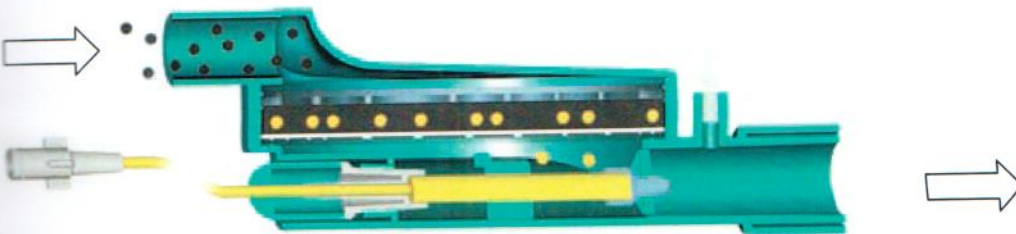
Hasta hava oksijen co2 ve volatil anesteziik karışımını ekspire eder

Ekspiryum sonu



Ekspire edilen volatil anesteziik carbon filtre tarafından absorbe edilir.

İnspiryum başlangıcı



Filtrede depolanmış volatil anesteziik inhalasyon için hazır

### Şekil 7. AnaConDa Çalışma Sistemi

### 3. MATERYAL METOD:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım ünitesine kabul edilen ve minimum 48 saat mekanik ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı duyan 60 yaş üstü 67 olgu çalışmaya dahil edildi. GKS:15'in altında olan intrakranial patolojisi olan, dekompanze kalp yetmezliği, malignite, geçirilmiş myokard infarktüs, nöropsikiyatrik hastalığı olan, ailede ya da kendisinde malign hipertermi öyküsü olan, allerji öyküsü olan, diyalize ihtiyaç duyan böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan, yoğun bakıma kabul edildiklerinde hamile olan, yoğun bakım süreci ilaç ve alkol bağımlılığı olan 15 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Derin sedasyon yerine sadece mekanik ventilasyona uyum gerektirecek düzeyde, gereğinde uyandırılabilir bir sedasyon için; çalışmaya dahil edilen hastaların bilinç muayeneleri yapıldıktan sonra rastgele kapalı zarf usulü seçilen benzer hastalıklara sahip 52 hasta iki grup halinde değerlendirildi. 26 kişilik 1. gruba (grup-M) intravenöz midazolam 0.05mg/kg yükleme yapıldı, ardından 1-5mg/sa aralığında infüzyona başlandı. Diğer 26 kişilik 2. gruba (grup-İ) mekanik ventilatöre adapte olabilen filtre aracılığıyla izofluran inhalasyonu başlangıçta 3-10ml 10 dk bolus yükleme ardından 1-5ml/sa aralığında idame uygulandı. Analjezi ihtiyacı olabilecek hastalara sedasyon başlamadan önce tedaviye günlük NSAİD eklendi. Hastaların sedasyon düzeyleri subjektif yöntemlerle değerlendirildi. Bu amaçla Richmond sedasyon skalası (RASS) kullanıldı. Hasta sedasyon düzeyi -2-+1 aralığında olacak şekilde 15dk'lık aralıklarla takip edilerek grup-M'de 0.1mg/kg/st, grup-İ'de 0.05ml/st dozlarında infüzyon miktarları artırılarak veya azaltılarak titre edildi.

İzofluran grubunda hastaların inspire ve ekspire edilen inhalasyon anestezik minimum alveolar konsantrasyon (MAK) Drager Vamos marka gaz analizörü ile monitörize edildi. Hastalarda istenilen klinik sedasyon düzeylerine ulaşıldıktan sonra verilen infüzyon oranının grup-M'de 5mg/st'ı, grup-İ'de 7ml/st'ı aşması halinde remifentanil 0.1mcg/kg/dk dozunda ek sedasyon ajanı eklendi. Hastaların invaziv arter kataterizasyonu uygulanarak sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı değerleri saatlik monitörize ve kayıt edildi. Hemodinamik takibin yanısıra SPO2 ve etCO2 eğerleride monitörize edildi, ölçülen ortalama arter

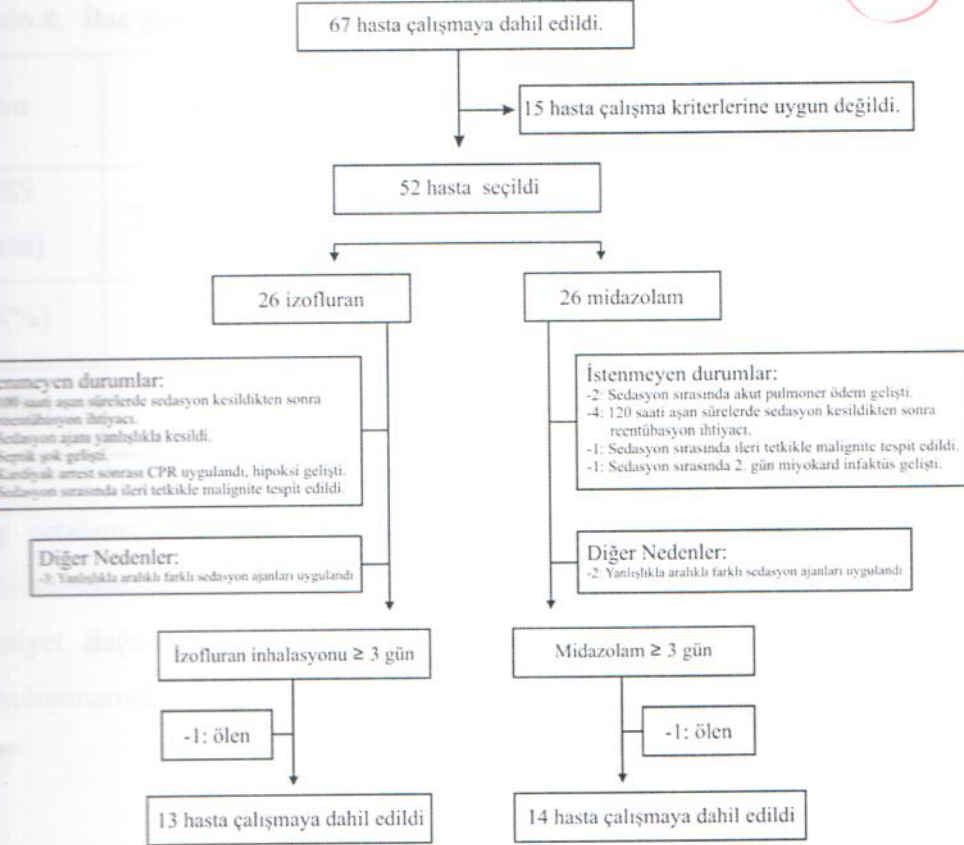
ncının 70mmHg'ın altında olması halinde gerek grup-M'de gerek grup-I'de sedasyon derinliği değerlendirilerek istenilen aralıkta ise (derin sedasyonda değilse) likle sıvı dengeleri değerlendirilerek gerektiğinde infüzyon hızlarının artırılması ihtiyaç halinde 5mcg/kg/dk'dan başlayan dozlarda vazopressör (dopamin) verilmesi planlandı.

Ayrıca hastaların rutin takibi olan günlük BUN, kreatinin, ALT, AST, trombosit sayısı gibi biyokimyasal parametreleri de izlendi. Klinik olarak uygun sedasyonda (minimum 48 saat) sedasyon azaltılarak sonlandırıldıktan sonra verilen ilaçlara tam uyum sağladıkları ana dek geçen süre, ekstübasyon zamanları, yoğun bakımda kalış süreleri ve hastalara uygun sedasyon düzeyi sağlanabilmesi ve sedasyonun sürdürülebilmesi için gerekli olan ilaçların (midazolam, izofluran, remifentanil ve fentanyl) maliyetleri açısından her iki grup karşılaştırıldı.

Bununla birlikte sedasyonu sonlandırılan hastalara günde iki kez olmak üzere en az 3 gün en fazla 5 gün boyunca CONFUSION ASSESSMENT METHOD-EXTENSIVE CARE UNIT (CAM-ICU) metodu kullanılarak deliryum değerlendirildi. Bu süre içinde herhangi bir nedenle reentübasyon ve yeniden sedasyon başlanması gereken hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences SPSS for Windows 15.0 programı ile yapılmıştır. Kesikli verilerin analizinde (var-yok, 0-1) ki-kare testi, ölçümle elde edilen sürekli verilerin değerlendirilmesinde ise parametrik testlerin kullanılabildiği durumlarda t-testi, kullanılamadığı durumlarda Mann Whitney-U testleri kullanılmıştır.

Güç analizine göre en az  $n \geq 30$  olması halinde sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



**Şekil 8. Randomizasyon Şeması**

Çalışma Haziran 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon servisinde yapıldı. Olgular "İzofluran" (n:26) ve "Midazolam" (n:26) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

## İlaç Gruplarının Dermografik Dağılımı

Tablo 8. İlaç gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyetlere göre dağılımı

| İlaç grubu               | İzoﬂuran          | Midazolam          | t-testi                 | p       |
|--------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|---------|
| yaş ort±SS<br>(maks-min) | 77.8 ±8.2 (60-94) | 72.6 ±10.3 (60-96) | 1.530                   | 0.137   |
| Kadın n(%)               | 8 ± 53.3          | 10 ± 66.7          | Ki-kare<br>değeri=0.556 | p=0.456 |
| Erkek n(%)               | 7 ± 46.7          | 5 ± 33.3           |                         |         |

Yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tablo 9. Sedasyon süresi

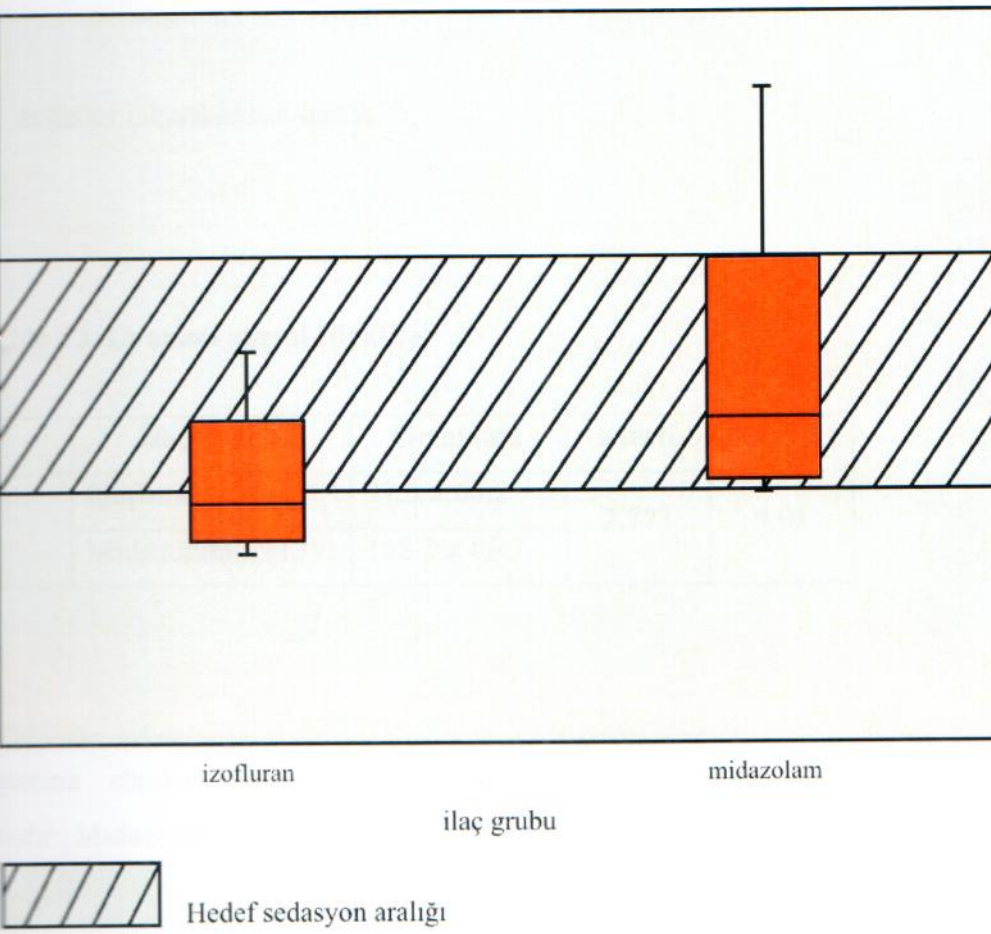
|                    | İlaç grubu          | Ortalama ± SS<br>(saat) | t-testi | p     |
|--------------------|---------------------|-------------------------|---------|-------|
| Sedasyon<br>süresi | İzoﬂuran<br>(n=15)  | 71.0 ± 28.2             | 1.100   | 0.280 |
|                    | Midazolam<br>(n=15) | 84.4 ± 37.8             |         |       |

Her iki grup arasında sedasyon süreleri bakımından anlamlı bir fark oluşmamıştır ( $p=0.280$ ).

## 0. Richmond ajitasyon sedasyon skalasına (RASS) göre değerlendirme

|       | İlaç grubu       | Ortalama $\pm$ SS | t-testi | p değeri |
|-------|------------------|-------------------|---------|----------|
| skoru | İzofluran (n=15) | 2.2 $\pm$ 0.4     | 2.275   | 0.035    |
| ası   | Midazolam (n=15) | 2.9 $\pm$ 1.0     |         |          |

RAAS skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. İlaç alan gruptaki hastaların RAAS skorları ortalaması İzofluran grubuna göre derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.035$ ).



ekil 9. İlaç gruplarının RASS skoru ortalamalarının grafiği

İzofluran grubu ort 2.2 $\pm$ 0.4, midazolam grubu 2.9 $\pm$ 1.0 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 11. Uyanma süresi (dakika)**

|               | İlaç grubu      | Ortalama     | t-testi | p değeri |
|---------------|-----------------|--------------|---------|----------|
| Uyanma süresi | İsofluran(n=14) | 77.5 ±63.2   | 1.641   | 0.113    |
|               | Dormicum(n=14)  | 275.4 ±446.7 |         |          |

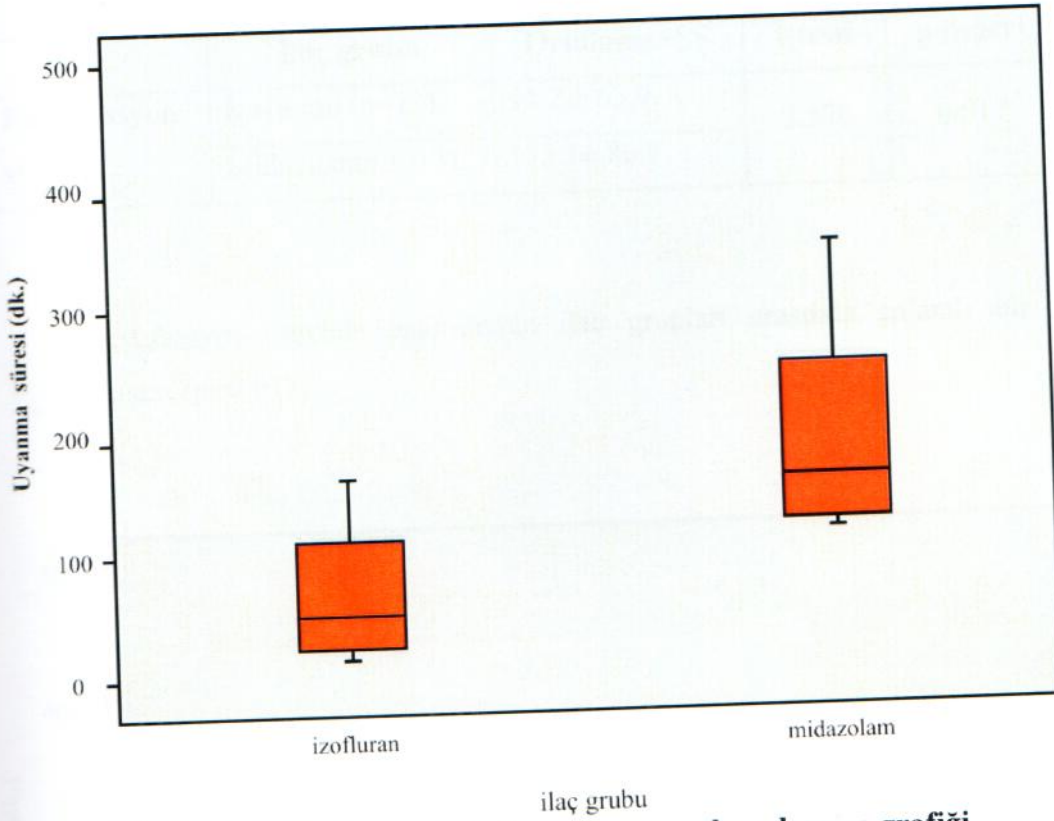
Uyanma süreleri bakımından ilaç grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.113$ ).

Uç değerler çıkarıldıktan sonra:

**Tablo 12. Uyanma süresi (dakika)**

|               | İlaç grubu      | Ortalama     | t-testi | p değeri |
|---------------|-----------------|--------------|---------|----------|
| Uyanma süresi | İzofluran(n=14) | 77.5 ± 63.2  | 2.773   | 0.01     |
|               | Midazolam(n=13) | 158.1 ± 86.7 |         |          |

Uyanma süreleri bakımından ilaç grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Midazolam için uyanma süresi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.01$ ).



Şekil 10. İlaç gruplarının uyanma süresi ortalamalarının grafiği

Tablo 13. Ekstübasyon süresi (dakika olarak)

|                    | İlaç grubu      | Ortalama     | t-testi | p değeri |
|--------------------|-----------------|--------------|---------|----------|
| Ekstübasyon süresi | İzofluran(n=14) | 225.0 ±377.5 | 0.598   | 0.555    |
|                    | Dormicum(n=14)  | 345.0 ±648.7 |         |          |

Ekstübasyon süreleri bakımından ilaç grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.555$ ).

Uç değerler çıkarıldıktan sonra

**Tablo 14. Ekstübasyon süresi (dakika olarak)**

|                    | İlaç grubu       | Ortalama±SS | t-testi | p değeri |
|--------------------|------------------|-------------|---------|----------|
| Ekstübasyon süresi | İzofluran (n=12) | 94.2 ± 63.9 | 2.570   | 0.017    |
|                    | Midazolam(n=13)  | 173.1± 86.7 |         |          |

Ekstübasyon süreleri bakımından ilaç grupları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. (p=0.017)



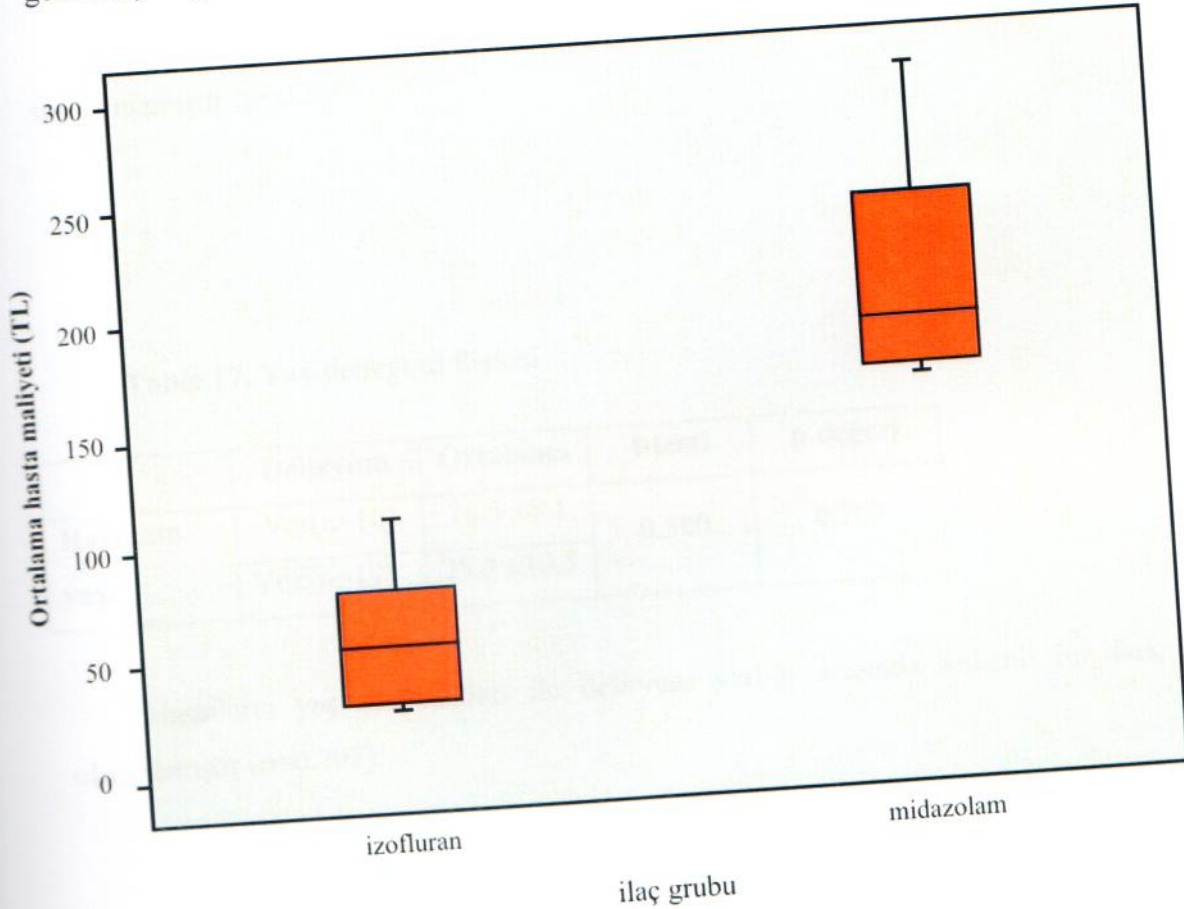
**Şekil 11. İlaç gruplarının ekstübasyon süresi ortalamalarının grafiği**  
Midazolam için ekstübasyon süresi anlamlı derecede yüksek olmuştur (p=0.017).

İlk tabloda standart sapma (değerlerin dağılımı) çok yüksek olduğu için, midazolam değerleri çok geniş bir aralıkta dağılmışlar. Tek başına ortalama değil de beraberinde standart sapma değerlerini de hesaba katıldığı için bu tabloda anlamlı bir fark bulunamamıştır. İkinci tabloda ise, uç değerler çıktıktan sonra hastaların verileri normal dağılıma daha uygun hale geldiği için karşılaştırma yapabilmış ve anlamlı bir fark bulunabilmıştır.

**Tablo 15. İlaç maliyeti**

|               | İlaç grubu      | Ortalama      | p     |
|---------------|-----------------|---------------|-------|
| İlaç maliyeti | İzofluran(n=15) | 58.6 ± 27.3   | 0.037 |
|               | Midazolam(n=15) | 194.4 ± 297.0 |       |

+ Ana Con Da = 285 TL Enjektör N 40 TL, 12 me N 20 TL  
İzofluran'ın Midazolam'a göre anlamlı şekilde daha az maliyetli olduğu görülmüştür (p=0.037).



**Şekil 12. İlaç grupların maliyet ortalamalarının grafiği**

Maliyet hesaplamalarında AnaConDa cihazı perfüzatör ve perfüzatör setleri gibi temel ekipmanlardan kabul edildiğinden sadece ilaç maliyetleri değerlendirilmeye alınmıştır.

**Tablo 16. Delirium ve ilaç gruplarına göre dağılımı**

| İlaç grubu | Delirium |      |     |      | Toplam |       |
|------------|----------|------|-----|------|--------|-------|
|            | Var      |      | Yok |      |        |       |
|            | n        | %    | n   | %    | n      | %     |
| İzofluran  | 4        | 26.7 | 11  | 73.3 | 15     | 100.0 |
| Midazolam  | 6        | 42.9 | 8   | 57.1 | 14     | 100.0 |
| Toplam     | 10       | 34.5 | 19  | 65.5 | 29     | 100.0 |

Ki-kare değeri=0.840, p=0.359

İlaç gruplarına göre delirium varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.359).

**Tablo 17. Yaş-delirium ilişkisi**

|                      | Delirium  | Ortalama   | t-testi | p değeri |
|----------------------|-----------|------------|---------|----------|
| <b>Hastanın yaşı</b> | Var(n=10) | 74.5 ±8.1  | 0.380   | 0.707    |
|                      | Yok(n=19) | 75.9 ±10.5 |         |          |

Hastaların yaş ortalamaları ile delirium varlığı arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır (p=0.707).

**Tablo 18. Deliryum durumuna göre sedasyon süreleri**

|                        | <b>Deliryum</b> | <b>Ortalama± SS</b> | <b>t-testi</b> | <b>p değeri</b> |
|------------------------|-----------------|---------------------|----------------|-----------------|
| <b>Sedasyon süresi</b> | Var (n=10)      | 86.3± 40.4          | 0.850          | 0.403           |
|                        | Yok (n=19)      | 75.2± 29.3          |                |                 |

Deliryum varlığına göre sedasyon süresi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.403).

**Tablo 19. Deliryum durumuna göre uyanma süreleri**

|                      | <b>Deliryum</b> | <b>Ortalama ± SS</b> | <b>t-testi</b> | <b>p değeri</b> |
|----------------------|-----------------|----------------------|----------------|-----------------|
| <b>Uyanma süresi</b> | Var (n=10)      | 201.0± 148.2         | 0.625          | 0.538           |
|                      | Yok (n=18)      | 331.7± 647.0         |                |                 |

Deliryum varlığına göre ekstubasyon süresi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.538).

## E- TARTIŞMA

Bilindiği gibi sedatif ve analjezikler yoğun bakımda vazgeçilmez ilaçlardır. 1980'den bu yana volatil ajanlarının yoğun bakımında kullanıma girmesi için birçok çalışma yapılmış ancak yüksek akımlı ventilatörlerle inhalasyon ajanının sedasyon dozunda verilmesinin zorluğu, volatil ajanların yoğun bakımda kullanımını sınırlamıştır.

1990'ların sonunda yoğun bakımda inhalasyon ajanların kullanımı için özellikle yüksek akımlı ventilatörlere uyumlu, minyatür bir vaporizatörü ve nemlendiricisi olan tekrar solumalı sistemle volatil ajanın tüketimini sınırlayan bir alet geliştirilmiştir: AnaConDa (ACD).

Günümüzde ACD'nin devreye girmesiyle yoğun bakımda kullanılan sedatiflere volatil ajanlar da dahil edilmiştir.

Oldukça güncel diğer bir konu da son yıllarda yoğun bakımda yatış süresi, morbidite ve mortaliteyi artırması açısından yoğun bakım ünitelerinde üzerinde çok durulan deliryumdur. Deliryumun birçok nedeni vardır. Aşırı duysal uyarı, görme ve işitme kusuru, immobilité, azalmış aktivite, sosyal izolasyon, farklı ve yeni bir ortam, gürültü, gece-gündüz ayrımının yapılamaması, saat olmaması, çalışan personelin sürekli değişmesi gibi nedenler deliryumun gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Deliryum gelişimi bunların yanı sıra hastanın komorbiditesi ve sedatif ve analjezik medikasyonla da ilişkilendirilmiştir (47). Tüm bu faktörlerin deliryuma neden olduğu bilinmekle beraber nedenlerin bazılarında (yoğun bakım fiziksel koşulları) kaçınmak oldukça zordur. Bu nedenle engel olunabilir faktörler arasında, hastalara yoğun bir şekilde uygulanmakta olan sedatif ve analjezik ajanların da ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve varolan koşullardan bağımsız bir deliryum gelişim nedeni olup olmadıklarının ortaya çıkarılması, her bir ajan için güncel bir konu haline gelmiştir. Yoğun bakım hastalarında (184 hastada) yapılan çalışmada özellikle lorazepam, fentanyl, morfin ve propofol gibi sedatif ve analjeziklerin deliryumla ilişkisi gösterilmiştir (122).

Deliryumla ilişkilendirilen bunca ajan ve bu konuda birçok çalışma olmasına rağmen son yıllarda yoğun bakımda kullanımı oldukça yaygınlaşan inhalasyon ajanlarının subanestezi konsantrasyonlarda deliryumla ilişkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada inhalasyon ajanlarının intavenöz

ajanlarla kıyaslandığında medikal ve ticari anlamda etkinliği ve deliryum üzerine etkisini görmek istedik.

Çalışmamızda hasta grubu deliryumun en sık rastlandığı popülasyondan 60 yaş üstü ileri yaş hastalardan seçildi. İnhalasyon ajanlarının sistemik etkilerinin risk oluşturabileceği hasta grubu çalışma dışı bırakıldı. Bu amaçla kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve/veya pnömoni ön tanısı olan hastalar değerlendirmeye alındı.

İnhalasyon ajanlarının yoğun bakımda avantajları bilinse de kullanımı teknik problemlerden ötürü yaygınlaşmamıştır (inspire edilen gaz konsantrasyonunun ayarlanamaması, ekshale edilen ajanın ortamdaki uzaklaştırılamaması gibi nedenler ). A. K. McIndoe ve ark. çalışmalarında inhalasyon ajanlarının bronkodilatör etkisinden faydalanmak üzere bronkospazmik hastalarda bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla yoğun bakım ventilatörlerinin inspiryum koluna özel bir vaporizör yerleştirmişlerdir. Araştırmacılar deneysel çalışmalarında inhale edilen gaz konsantrasyonunun klinikte kullanılan güvenilir izofluran konsantrasyon oranından daha fazla olduğunu gözlemlemişler, ayrıca ventilatörde daha yüksek bir hava yolu basıncı ile karşılaşmışlar, dolayısıyla bu yöntemle yoğun bakımda volatil ajan kullanımının güvenilir olmadığı kanısına varmışlardır (123).

Anestezi tutucu cihazın (ACD) kullanıma girmesi yoğun bakımda inhalasyon ajanlarının güvenle uygulanımını dolayısıyla yüz güldürücü sonuçlar alınmasını sağlamıştır. ACD yüksek akımlı mekanik ventilatörlere uyumlu endotrakeal tüp ile Y parçası arasına yerleştirilen modifiye bir ısı ve nem değiştirici özelliği olan minyatür bir cihazdır. Yine bronkospazmik hastalarda volatil ajanlarla bir çalışma yapılmış bu amaçla ACD kullanılmıştır. Hastalar refrakter astım bronşiale tanılı olup ciddi karbondioksit retansiyonu ve derin asidozla çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmanın sonunda son derece yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar cihazın medikal anlamda yoğun bakımda volatil anesteziklerin uzun süreli ve güvenle kullanılabilmesi açısından çok elverişli olduğu kanısına varmışlardır (124).

ACD yoğun bakımlarda inhalasyon ajanlarının sedasyon amaçlı kullanımını pratik olarak sağlamıştır. Ancak tek kullanımlık oluşu ve yüksek kabul edilebilir bir maliyeti oluşu cihazın dezavantajı olarak kabul edilebilir. Bunun yanı sıra infüzyon pompası ile respiratuar sisteme giren ajan hasta tarafından inspire edilip, ekspirasyonla gaz verildikten sonra cihazın içindeki aktif karbon filtresi tarafından

ve %90 oranında hastaya tekrar verilir. Cihaz bu şekilde tekrar solumalı  
emle volatil ajanın tüketiminin azalmasını sağlamakta ve maliyete olumlu  
e yansımaktadır. Bu durum ACD'ın ekonomik ve medikal anlamda yoğun  
volatil anesteziklerin uzun süreli ve güvenle kullanılabilmesi açısından çok  
lduğunu düşündürmektedir.

çalışmaya yoğun bakıma kabul edilen mekanik ventilatör ihtiyacı olan 67  
hasta alındı. Bunlardan 15 tanesi çalışmaya alınma kriterlerine  
arı için çıkarıldı. Minimum 48 saat sedasyon ihtiyacı duyan Kalan 52 hasta  
ki gruba ayrıldı. 26 kişilik bir gruba izofluran inhalasyonu diğer gruba ise  
m infüzyonu uygulandı.

nümüzde yoğun bakımda inhalasyon anesteziklerinin kullanımı ile ilgili  
pek çok çalışmada ortak görüş; yoğun bakımda uzun süreli izofluran  
ının güvenilir, istenilen sedasyon düzeyine ulaşımın kolay ve sedasyon  
ıldıktan sonra hastanın hızlı ve kolay uyandırılabilir olduğu yönündedir.  
ortak görüş de major yan etkisinin vazopressör desteğine ihtiyaç duyacak  
potansiyon ve kardiyak outputta düşme yapabildiğidir (113,116).

çalışma süresince her iki grup arasında dikkat çeken nokta midazolamla  
en sedasyon düzeyine daha zor ulaşıldığı hatta ek sedasyon ihtiyacı  
ğu (7 hastaya ek remifentanil inf.), sedasyon sonlandırıldıktan sonra ise  
ın geciktiğidir. İzofluran grubunda ise gerek başlangıçta gerekse sedasyon  
en sonra uyanmanın daha hızlı olduğu gözlenmiştir ( $p=0.001$ ). (Tablo-11).  
kalası ile değerlendirilen hastalarda hedeflenen skor aralığı belirlenmiş olsa  
uran grubunda hastaların daha derin uyuduğu ve sedasyonun daha efektif  
dikkat çekmiştir ( $p=0.035$ ) (Tablo-10) (125,122, 111,113).

im hastaların hemodinamileri yakın takip edildi ve izofluran grubunda 8  
hipotansiyon gelişti. Hastaların sedasyon düzeyleri değerlendirildikten sonra  
vi dengeleri sağlandı. Ardından ihtiyaç halinde dopamin desteği başlandı.  
n grubunda vazopressör ihtiyacı duyan 1 hasta haricinde (Sedasyonun 4.  
en itibaren böbrek fonksiyon testleri bozuldu ve anüri gelişti, hasta çalışma  
akıldı) hemen hemen hiçbir hastanın dopamin desteği başlangıç dozundan  
azla arttırılmak zorunda kalınmadı. Vazopressör desteği ile takiplerinde  
namileri stabil seyretti. Yoğun bakımda inhalasyon sedayonu uygulanan

farklı çalışmalarda hemodinamik açıdan benzer bulgular gözlenmiştir. Sackey ve ark. yaptıkları bir çalışma yoğun bakımda tedavi gören 11 hasta üzerinde yapılmış. 11 hastadan 8'inde vazopressör ihtiyacı duyulmuştur (116,126). Araştırmacılar ve biz hipotansiyonun yoğun bakımda izofluran inhalasyonunun major yan etkisi olduğu kanısındayız. Midazolam grubunda ise hiçbir hastada hipotansiyon nedeniyle vazopressör desteği gerekmedi, hemodinamikleri stabil seyretti. Ancak sedasyon yetersizliği sık rastlanan bir durumdu. 5mg/st infüzyon dozuna rağmen istenilen sedasyon düzeyine ulaşamayan 7 hastaya ek remifentanil inf. başlanmak zorunda kalındı.

İzofluran grubunda gözlenlenen başka bir nokta karbondioksit (CO<sub>2</sub>) retansiyonu ile gelen hastalarda sedasyonun ilk birkaç saatinde alınan kan gazlarında parsiyel karbondioksit basıncının daha da arttığı idi. Ancak 2. saatten itibaren kan gazı takiplerinde bu durumun tam tersine döndüğü ve arteriyel pH'nın düzeldiği ve parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının azaldığı gözlemlendi. L. W. Stureson ve ark. yaptıkları bir çalışmada ACD ile volatil anestezi kullanımı, cihazı mekanik ventilatöre bağladıkları ilk 30 dakikada hastalarda CO<sub>2</sub> retansiyonu geliştiğini gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar bu durumu tam olarak açıklayamamakla beraber hiperkapni gelişimini ACD'deki mevcut ölü boşluğa ve hastanın ekshale ettiği CO<sub>2</sub> ile %90 absorbe edilen volatil ajanın , 2. inspiyum ile hasta tarafından alınırken aynı yoldan geçmesine bağlamışlardır (127). ACD literatürlerde status astmatikuslu çocuklarda CO<sub>2</sub> retansiyonu beklenebilecek hastalarda da kullanılmaktadır (116). Biz klinik olarak tespit edilen CO<sub>2</sub> retansiyonun anlamlı bir etki oluşturmadığını ve yüksek risk oluşturmadan kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte klinik gözlemlerimizde izofluran grubunda gerek istenilen sedasyon düzeyine hızlı ulaşılması ve hastanın stabilleşmesi gerek izofluranın bronkodilatör etkisi ile sedasyonun ilk birkaç saatinde akciğer seslerinin midazolam grubuna göre normale daha yakın hale gelmesi dikkat çekiciydi.

Hastalar hem klinik hem laboratuvar parametreleri açısından weaning aşamasına geldiklerinde sedasyonları sonlandırıldı. Sedasyon süreleri izofluran grubunda ortalama 71.0 saat midazolam grubunda ise ortalama 84.4 saat idi (p=0.28). (Tablo-9). Uyanma süreleri ( verbal komutlara yanıt verilen ana dek geçen süre) izofluran grubunda dikkat çekecek boyutta hızlıydı: İzofluran grubunda ortalama 77.5dk

midazolam grubunda 275,4dk idi. (p:0.01).(Tablo-12). Midazolamın yoğun bakımda uzun süreli kullanımında birikici etkilerinin görülebileceği, eliminasyonunun organ disfonksiyonu olan hastalarda ve yaşlı ve obez hasta gruplarında uzayabileceği gösterilmiştir (76, 128, 129). Bizim hasta grubumuzun da belli yaşın üzerinde ve bazı komorbiditeleri olan hastalar olduğu düşünülürse uyanma sürelerinin bir miktar uzayabileceği beklenen bir sonuçtur. Midazolam kullanımı ile diğer bir güçlük; ajanın tek başına yetmediği, yoğun bakımda hastaların istenilen sedasyon düzeyine ulaşamadığı ve ek sedasyon ajanı ihtiyacı duyulmasıdır (130,111, 113).

Oysaki akciğerler yoluyla vücuda alınan inhalasyon ajanlarının doz aşımı gibi yan etkilerinin ortaya çıkması durumlarında dahi inspiryumdaki konsantrasyonunun azaltılması ile etkinin hızlıca geri döndürülebileceği bildirilmektedir (111,113,131, 132 ).

İzofluran grubunda hızlı uyanmanın ekstübasyon sürelerini de etkilediğini gözlemledik. Ekstübasyon zamanı izofluran grubunda midazolam grubuna göre anlamlı derecede hızlıydı (94.2dk/ 173.1dk) (p:0.017) (Tablo-14).

Gerek klinik gözlem olarak gerek istatistiksel olarak izofluran grubunda midazolam grubuna göre tespit edilen bu anlamlı fark üzerine grupların ortalama maliyet hesapları çıkarıldı. ACD cihazı perfüze ve perfüze setleri gibi temel ekipmanlardan kabul edildiğinden ve yapılan çalışmalarda teknik ekipmanların maliyet hesabına katılmadığı göz önünde bulundurularak, ACD hesaplamalar dışında tutulmuş olup sadece ilaç maliyetleri değerlendirilmeye alınmıştır. Hastalara sedasyon süresince eklenmek durumunda kalınan ek sedasyon ajanları ve vazopressör desteği de katılarak yapılan hesaplamalar sonucu; izofluran grubunda bir hastanın yoğun bakımda kaldığı sürece ortalama maliyeti 58.6TL, midazolam grubunda ise ortalama 194.4TL olarak belirlendi. (p:0.037) (tablo 15). Bu konuda birçok çalışma yapılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (133,131).

Çalışmamızın başlangıcında yoğun bakım ünitemizde cihazla ilgili problemler yaşadık. Ünitedeki sağlık çalışanları özellikle gece nöbetlerinde cihaza hastanın konumuna göre pozisyon vermekte, aspirasyonlar sırasında cihazın kapatmakta ve açmakta sorunlar yaşadılar. Sonuçta hastalara yanlışlıkla farklı sedasyon ajanları kullanılarak hastalar çalışma dışı bırakılmak durumunda kaldı. Biz bu durumun

eni yeni kullanıma girmesi ve sağlık personelinin cihazı tanımaması ve ilgili yetersiz eğitimden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

luranın yoğun bakımda kullanımını sınırlayabilecek etmenlerden biri de; edilen gazın ventilatörün ekspiryum çıkışından ortama salınmasını ve bunu ek için efektif bir atık sisteminin olma gereğidir. Erken çalışmalarda yayılan gaz konsantrasyonunun oranından emin olunamaması bu konuda yaratmıştır. Ancak ACD'nın, karbon filtresi ile ekshale edilen gazın %90'ını edip, 2. inspiyumla tekrar hastaya göndermesi ve ortama yayılan ajan bu sayede çok az olması ve günümüzde ölçülebilmesi bu konudaki yok etmiştir.

leman ve ark.1 isofluranın çevre kirliliği ve tüketimi açısından yaptıkları bir a yoğun bakımda toplam 15 hastadan 10'unda aktif atık sistemi kullanmış 5 kullanmamışlardır. Hastaların başucuna hemşirelerin de yakalarına len dosimetreden 8 saati aşan sürelerde örneklemelerden sürekli otometrik ölçümler yapılmış ve havadaki izofluran konsantrasyonu 0.1ppm ölçülmüştür. Bu sonuç uluslararası kabul edilebilir düzeyin (10ppm) çok ır (120). Araştırmacılara göre varılan sonuçlar değerlendirildiğinde aktif atık kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. hem bu bulgulara dayanarak hem de ünitelerde yalnızca tek bir hastanın n ekshalasyonu söz konusu olduğundan atık sistemi olmasa da uygulamamızı eştirdik.

olatil anesteziğin uzun süreli kullanımı sonucu endişe edilen diğer bir konu abolizma sonucu ortaya çıkan plazma inorganik florid düzeyidir. Renal lik açısından tehdit oluşturan sınır 50mcmol/lit olarak belirlenmiştir (134).

Osborne ve ark. bir çalışmada yoğun bakımda 5 hastaya 7. güne dek uzayabilen de isofluran inhalasyonu ile sedasyon uygulamışlardır. Hastaların iyon k elektrod yöntemiyle hergün plazma inorganik florid düzeylerini lerdir. Ölçümlerde florid konsantrasyonu 12mcmol/lit ile 29mcmol/lit rında tespit edilmiştir (135). Kong ve ark. ise en az 24 saat mekanik syon ihtiyacı olan 46 hastaya sedasyon dozunda (%0.1-0.6) izofluran syonu uygulamışlar, sedasyon sonlandırıldıktan 12 saat sonra plazma inorganik düzeyi 4.03 mcmol/lit-13.57 mcmol/lit olarak ölçülmüştür. (136). Başka bir

çalışma Tanigami ve ark. tarafından yapılmıştır. Yoğun bakıma kabul edilen kardiyovasküler cerrahi sırasında 98 MAK-Saat izofluran anestezisi almış 40 hastada hiçbir renal, hepatik ve kardiyovasküler yan etkiye rastlamamışlardır. Aynı hastalarda günlük serum inorganik florid düzeyleri takip edilmiş en yüksek serum florid düzeyi 45mcmol/l olarak ölçülmüştür. Araştırmacılar ölçülen hiçbir değerin renal yetmezlikle ilişkilendirilebilecek kadar yüksek olmadığını, bu şartlar altında izofluranın yoğun bakımda ve genel anestezide uzun süreli güvenle kullanılabileceği kanısına varmışlardır (114). Biz de çalışmamızda hem günlük laboratuvar parametreleriyle hem de klinik gözlemlerimizde karaciğer ve böbrek yetmezliğine rastlamadık. Yalnızca bir hastada sedasyonun 4. gününden itibaren kreatinin yüksekliği, 6. gününde ise anüri gözlemlendi. Eş zamanlı konjestif kalp yetmezliği olan hastanın bu durumunu kardiyak dekompanseasyon kaynaklı olduğu kanısına vardık. Hasta çalışma dışı bırakıldı.

Deliryum sıklıkla ventile edilen hastalarda gözlenen mortaliteyi, hastanede kalış süresini ve maliyeti arttıran bir risk faktörüdür. Deliryumla ilişkilendirilen birçok risk faktörünün yanında özellikle yoğun bakımda kullanılan sedatif ve analjezikler üzerinde durulmakta ve bu konuda pek çok çalışma bulunmaktadır (137, 138,139,140). Yoğun bakımda inhalasyon ajanlarının da kullanıma girmesi ile volatil ajanlarının deliryum üzerine etkileri aslında araştırılması gereken bir konudur.

İzofluranın genel anestezide kullanımı ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar oldukça yaygındır. Genel anestezide yaygın kullanılan izofluranın postoperatif deliryum yapabilmesi açısından kesin bir kanıt bulunamasa da ajan sorumlu tutulmuştur. Buna rağmen yoğun bakımda efektif bir sedasyon ajanı olarak kabul gören volatil anesteziğin deliryumla ilişkisine dair çalışmaların çok az ve yetersiz olduğunu söyleyebiliriz. Araştırmacılar izoflurana düşük dozda uzun süre maruz kalan hastalarda uzun ve kısa vadede psikolojik morbidite, travmatik stres bozukluğu, hallüsinasyon ve delüzyon benzeri bulgular açısından çalışmışlar ancak bu konuda çalışma sonunda varılan sonuçların yetersiz olduğundan ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğundan bahsetmişlerdir (139).

Deliryum her yaşta görülebilmekle beraber ileri yaşlarda daha sık gözlenmiştir. 1). İleri yaşlardaki hastalarda deliryumun etyolojisinde predispoze ve presipite faktörleri gözetilerek yapılan organize birçok çalışmada deliryum oluşumunda;

muhtemel en önemli risk faktörünün yaş ilerledikçe beliren kognitif sapmalar olduğu belirlenmiştir (141).

Bu nedenle çalışmamızı deliryumun en çok gözleendiği yaşlı hasta popülasyonu ile yaptık. Çalışmanın tamamlanabildiği toplam 27 kişiye deliryum değerlendirmesi yapıldı. Hastalar ortalama 3-4 günlük sedasyonun ardından verbal komutlara cevap verdikleri anda RASS sedasyon skalasına göre değerlendirildi. Deliryum değerlendirmesi için hastanın sedasyon düzeyinin istenilen aralıkta (-3 ve daha uyanık) olup olmadıklarına bakıldı. Uygun olan hastalara konfüzyon değerlendirme ölçeği kullanılarak gözlenen deliryum semptomları kayıt edildi. Volatil ajanlardan özellikle izofluranın çok düşük oranda metabolize olduğu ve akciğerler yoluyla atıldığı bilinmektedir. Bu kısa etkisinden ötürü izofluranın insan psikolojisi üzerine etkilerinin de erken dönemde görülebileceği düşünülebilir. Bu nedenle değerlendirmeler hastanın sedasyonu sonlandırıldıktan hemen sonra en az 3 en fazla 5 gün olmak üzere ve günde iki kez yapıldı. Genelde yapılan çalışmalarda değerlendirmeler bizim de yaptığımız gibi ajan kesilmesinden hemen sonra yapılmaktadır. SHI Cheng-mei ve ark. postoperatif yoğun bakım ihtiyacı duyan 164 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada deliryumu değerlendirmişler ve deliryum semptomlarını ilk 3 günde gözlemlemişlerdir (142). Bir başka çalışmada Pisani ve ark. da yoğun bakımda benzodiazepinlerin deliryum oluşumunda risk faktörleri arasında olduğunu, benzodiazepinlerin bu etkisinin yoğun bakım sürecinin özellikle ilk 48 saatinde geliştiğini vurgulamışlardır (143).

Değerlendirme saatleri olarak özellikle gün içinde 13:00 ve 17:00 saatleri tercih edildi. Deliryuma neden olan en önemli çevresel faktörler gece-gündüz ritmi, uyku düzeni, ışık, gürültü gibi etkenlerin düzensizliğidir. Bunların deliryum üzerine etkileri bilindiğinden değerlendirme yapılırken hastaların her türlü fiziksel koşullarının stabil olduğu değerlendirme saatlerini seçmek makul gibi görünmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada Vincent ve ark. yaşları 18-84 arasında değişen 15 yoğun bakım hastasında 24 saatlik süreçte günün belli saatlerinde ve her gün aynı saatlerde deliryum değerlendirmesi yapmışlardır. Hastaların mekanik ventilatör süreleri, dahili ve cerrahi tanıları ve kullanılan sedatif ve opioidler birbirine benzer olup deliryum değerlendirilmesi sabah 08:00 -10.00, öğle 12:00-14:00 ve akşam 20:00-22:00 saatleri arasında yapılmıştır. Deliryum risk

faktörlerinden sayılan uykusuzluğu ekarte etmek adına akşam 10:00 ve sabah 08:00 saatleri arasında değerlendirme yapılmamıştır. Yaklaşık 3 hafta süren çalışma sonunda araştırmacılar 3 değerlendirme zamanı arasında anlamlı fark gözlemlenmemişlerdir. Deliryum pozitifliği sabah 08:00-10:00 arasında %87, öğlen 12:00-14:00 saatleri arasında %73, akşam 20:00-22:00 saatleri arasında % 63 olarak ölçülmüştür. Değerlendirme zamanları arasındaki fark anlamlı kabul edilmemiştir (144).

Deliryum değerlendirmesi hastada 1-Ani bilinç değişikliği, 2-Dikkatsizlik, 3-Desorganize düşünce ve 4-Aktüel bilinç durumu değerlendirmesi olmak üzere 4 adımda yapılmaktadır. Hastada deliryum var diyebilmek için yukarıda saydığımız bulgulardan ilk ikisinin ve 3. veya 4. bulgunun pozitif olması gerekmektedir.(Tablo-4)

Değerlendirme sırasında hastaların kan gazı değerleri, tüm biyokimyasal ve hemodinamik parametreleri normal olup klinik olarak stabillerdi. Yoğun bakım ünitemizde değerlendirme sürecinde hastalar için tüm şartlar (ses, ışık, monitör alarmları, sürekli değişen personeller gibi durumlar) her hasta için aynı olup, hastalıkları da benzerdi. Konfüzyon değerlendirme ölçeğinde dikkatsizliğin ölçüldüğü 2. adımda harfleri tanımayan hastalara resim testini uygulayabilmek için uluslararası kabul edilen boyutlarda renkli obje resimleri edinildi. Değerlendirme sürecinde en çok sorun yaşanan durum dikkatsizliğin ölçüldüğü 2. adımda okuma yazma bilmeyen hastaların 'A' harfini yakalayamamaları idi ( Tablo-4). Bu durumda resim testi ile devam edildi ve başarıyla uygulanabildiği gözlemlendi.

Çalışmada izofluran grubundaki hastaların hemen hemen hepsinde ortalama uyanma süreleri 1 saat 15 dk olmasına rağmen ilacın kesilmesinden 24 saat sonrasına kadar deliryum değerlendirmesi yapılamadı. Hastalar verbal komutlara uyuyordu ancak ajite ve tam olarak oryante değillerdi. Kısa etkili inhalasyon ajanlarının uyanma sırasında ajitasyona neden olduğunu tespit eden çok sayıda çalışma vardır. Ancak bu durum daha çok pediatrik yaş grubunda gözlenmiş ve çalışmalar yine de bu grupta yapılmıştır (145,146,147,148).

İzofluran da bu konuda suçlanan bir ajandır (145,149,150). Ancak erişkin ya da bizim çalışmamızdaki gibi ileri yaş grubunda yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bilindiği gibi nörotransmitterlerin imbalansı kognitif fonksiyonları ve davranışları etkilemektedir. Deliryum patofizyolojisinde rol alan 3 önemli nörotransmitter dopamin, gama aminobütirik asit ve asetil kolindir. Dopamin nöron uyarılabilirliğini artırır, asetil kolin ve gama aminobütirik asit azaltır. Bu nörotransmitterlerdeki herhangi bir sapma nöronal instabilite ile sonuçlanır. Deliryum açısından daha çok dopamindeki aşırı artma, asetil kolindeki tükenme suçlanmıştır (151). Kolinergik fonksiyonlarda azalma deliryum ve kognitif sapmalara yol açabilir. Asetil kolin sentezi birkaç prekürsör, enzimler ve reseptörler aracılığıyla olmaktadır. Bu yoldaki herhangi bir aksaklık deliryum oluşumuna neden olabilir. Beyinde iskemi ve immünolojik stres durumlarında asetilkolin düzeyi değişebilir (152, 153, 154, 155).

İzofluranın asetilkolin üzerine etkileri çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (156, 157, 158). İzofluranın beyin hipotalamik paraventriküler nükleus ve nükleus traktus solitarius bölgelerinde asetilkolin seviyelerini düşürdüğü bilinerek ilginç bir deneysel çalışma yapılmıştır. Genç olarak kabul edilen 3 aylık ve yaşlı olarak kabul edilen 28 aylık ratlarda, iki saatlik izofluran anestezisinin ardından ilk iki saatte ratların beyin belli bölgelerindeki asetilkolin seviyelerine bakılmış ve anlamlı fark bulunmuştur. Yaşlı ratlarda asetilkolin seviyesi genç gruba göre daha fazla düşme göstermiştir. Ancak 3. saatten sonra yapılan ölçümlerde bir fark gözlenmemiştir (159). Çalıştığımız 60 yaş üzeri grupta uzun süreli düşük doz izofluran sedasyonu ardından gördüğümüz bu konfüzyon ve ajitasyon durumunun yine beyin nörotransmitterleri ile ilgili değişimler ve asetilkolin seviyesindeki azalma kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Midazolam uygulanan grupta ise hastalar sedasyon kesildikten sonra ortalama 2.5 saatte uyandılar ve tam oryante olduklarından hemen değerlendirilebildiler. Çalışma sırasında izofluran grubunda 5 hasta 5 gün, 3 hasta 4 gün, 5 hasta 3 gün değerlendirilebildi. Midazolam grubunda ise 14 hastadan 4'ünde 4 gün, 10 hastaya ise 3 gün değerlendirme yapılabildi.

Çalışma sonunda izofluran grubunda 15 hastadan 4'ünde (%26.7), midazolam grubunda 14 hastadan 6'sında (%42.9) deliryum semptomları gözlemlendi. İki grup arasında deliryum gelişimi açısından görülen fark istatistiksel olarak anlamsız gibi görünse de klinik olarak bir fark görüldüğü söylenebilir ( $p=0.707$ ) (tabl 16.).

İncelediğimiz 60 yaş üstü grupta deliryum görülme oranı %34.5 iken, deliryum görülen hastaların yaş ortalaması 75 olarak belirlendi (tablo 16, 17). Yine bu grup hastaların sedasyon ve uyanma süreleri sırasıyla ortalama  $201 \pm 148,2$  ve  $86,3 \pm 40,4$  iken deliryum olmayan grupta sedasyon ve uyanma süreleri sırasıyla ortalama  $331,7 \pm 647$  ve  $75,2 \pm 29,3$  olarak belirlenmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0.538$ ,  $p=0.403$ ) (tablo 18,19).

Deliryum çok sayıda predispozan ve presipitan faktörlerin etkileşimi ile gelişen multifaktöryel bir model olarak tanımlanmıştır. Gerçekte ve literatürlerde deliryum nedeni olarak suçlanan hastaya ait faktörler; yaş, enfeksiyon, serebro vasküler olay, malnütrisyon, çok sayıda ilaç kullanımı, yüksek kan basıncı, genel anestezi, erkek cinsiyet, alkol gibi faktörlerin de bilinen ortam faktörleri yanı sıra sorumlu olabileceği söylenmektedir, ilaç grubu olarak antikolinerjikler, sedatifler ve özellikle benzodiazepinler ve opioidler suçlanmaktadır (141).

Bir çalışmada 60 yaş üstü 375 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada deliryum açısından dexmedetomidin ve midazolamı karşılaştırmış, çalışmanın sonunda %54 oranında dexmedetomidin, %76.6 oranında midazolam ile sedatize edilen hastalarda deliryum saptanmıştır (160). Bir başka çalışma 65 yaş üstü 420 hasta üzerinde yapılmış ve dexmedetomidin grubunda %33, midazolam grubunda %55 oranında deliryum semptomları gözlenmiştir (161). Yine 7 yıl boyunca ergin hastalarda deliryumla benzodiazepinlerin ilişkisine dair bir çalışmada benzodiazepin kullanılan hastalarda %21.3 oranında deliryum gözlenmiştir (162). Diğer bir çalışma 60 yaş üstü 93 hastada midazolam veya fentanyl kullanıldığında midazolam verilen hastalarda %59 oranında deliryum tespit edildiğini bildirmektedir. Benzer birçok çalışma sonunda sedatif ve analjezikler deliryumla ilişkilendirilmiştir (22,163,8)

Benzodiazepinler ve opioidlerin deliryum gelişiminde etkili oldukları söylene de Pandharipande ve ark. bunları modifiye edilebilir risk faktörleri olarak tanımlamışlardır. Bu grup deliryum süreciyle ilaçlar arasında bir bağ kuramayıp bu süreçte benzodiazepinlerin ve opioidlerin kullanım kısıtlamasına gerek olmadığını bildirmektedir (164).

Deliryum sıklıkla ventile edilen hastalarda mekanik ventilatör süresini, mortaliteyi, hastanede kalış süresini ve maliyeti arttırmaktadır. Thomason ve ark. yoğun bakımda ventilatör desteği almayan hastalarda deliryum değerlendirmesi

yapmışlar. Deliryum gelişen hastalarda yoğun bakımda kalış süresinin deliryum tespit edilmeyen hastalara göre %29 oranında, hastanede kalış süreleri ise %41 oranında daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.023$ ). Hastaların hastane mortaliteleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p:0.58$ ) (165).

Ely ve ark 224 yoğun bakım hastasında yaptıkları bir çalışmada konfüzyon değerlendirme ölçeği ve richmond ajitasyon sedasyon skalası kullanarak 183 hastada deliryum tespit etmişlerdir. Uzun dönem takiplerde deliryumu olan hastaların 6 ay ve üzerinde sürelerde mortalite oranları %15-%34 olarak bulunmuştur. Ortak görüş deliryumun hastanede kalış süresini uzatabileceği ve ölümü hızlandırabileceği yönündedir. Hastaların yaşları, kritik hastalıkları ve komorbiditeleri göz önünde bulundurulduğunda deliryumun hastanede kalış süresini uzattığı ve 6 aylık mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu kanısına varmışlardır (166).

Deliryumun daha çok genel anestezi kullanımı ile bağlantılı olduğunu öne süren birçok araştırmacı deliryumun şiddetli mental konfüzyonla giden aylarca devam edebilen ve daha şiddetli mental kayıplar oluşturarak demansa ilerleyebileceğini öne sürmüşlerdir.

Gerçekte bu iki hastalık arasındaki ilişki tam olarak net olmamakla beraber yeni çalışmalar genetik bir ilişki olasılığını ve iki hastalık arasındaki ilişki netleştirebildiğinde demansla savaşılabileceğini iddia etmektedir. Araştırmacılara göre deliryum etkileri daha çok yoğun bakımda kalış öyküsü olan ve cerrahi geçirmiş hastalarda görülmektedir. Birkaç çalışmada Alzheimer hastalığının bir komponenti olan demansla deliryum arasında bir bağlantı kurulmuştur. Deliryumlu hastalarda birkaç yıl sonra hafızada, organize düşüncelerde ve sonunda tüm günlük fonksiyonlarda bozulmalar gözlenmiştir (141).

Jackson ve ark. iki hastalık arasında genetik bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Deliryum semptomları gösteren bir grup yoğun bakım hastasında Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynayan b-amiloid protein (APOE-4) adı verilen gen proteinin biriktiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar genetiğin deliryum oluşumu açısından predispose bir faktör olduğunu düşünmüşlerdir (167).

Alzheimer hastalarında, beyinde b-amiloid protein miktarı oldukça fazladır. Anestezi maddelerin de hücre ölümüne neden olabilecek kadar b-amiloid protein birikimine yol açabileceğini öne süren Xie ve ark.uzun yıllardır güvenle kullanılan

izofluranın fareler üzerinde etkilerini görmek için laboratuvar şartlarında beyin kültür hücrelerine izofluran vermişler ve anesteziik maddenin bazı hücrelerin ölümünü tetiklediğini gözlemlemişlerdir (168).

İnouye ve ark. izofluran anestezisinin postoperatif deliryum oranının çok yüksek olmasından yola çıkarak anestezinin deliryum için bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak bu konuda kesin bir kanıt bulunamamıştır (152).

Günümüzde birçok çalışma deliryumla demans arasında ilişkiye dair kanıt sunmaktadır. İki hastalığın oluşum mekanizması benzer olup serebral oksidatif metabolizmada azalma, kolinergic aktivite eksikliği ve inflamasyonun rol aldığı öne sürülmüştür (18).

Ancak iki hastalık arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda deliryum sonrası kognitif fonksiyonlarda bozulmanın oldukça uzun sürdüğü bilinmektedir (13).

Deliryumun patofizyolojisinin anlaşılması bizlere hastalığı erken dönemde tanıyabilme ve ilerleyici kognitif bozukluklarla giden demansa dönüşmesini engelleme fırsatı verecektir.

Sonuç olarak çalıştığımız 60 yaş üstü hasta grubunda ortalama 3-4 gün süren midazolam veya izofluran sedasyonunun ardından ortalama %34 deliryum oranı tespit ettik. İzofluran grubunda rastladığımız oran midazolam grubundan bir miktar daha düşük çıksa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilemedi.

Yoğun bakım sedasyonunda birçok avantajı olan ve kolay kullanılabilen bir yöntem olan inhalasyon sedasyonu ile ortaya çıkabilecek deliryum oranının daha netleşmesi için daha yüksek hasta sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## 5. SONUÇ:

Yoğun bakımda midazolam ve izofluranla yapılan sedasyon uygulamasında izofluran grubunda sedasyon başarısı daha yüksek iken, midazolam grubunun hemodinamik olarak daha stabildi. . Uyanma süreleri izofluran grubunda daha kısa ancak kognitif fonksiyonların geri dönüşü midazolam grubunda daha iyi olarak gözlemlendi. Deliryum hasta sayısı izofluran grubunda miktar olarak daha düşük olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Daha yüksek hasta sayılı çalışmalarla izofluranın deliryum açısından değerlendirilmesinin daha net sonuçlar vereceği kanısındayız.

## 6. ÖZET

Bu çalışmada amaç mekanik ventilatör ihtiyacı duyan 60 yaş üstü hastalarda sedasyon amaçlı verilen izofluran inhalasyonu ve midazolam infüzyonunun etkinlik,maliyet ve deliryum üzerine etkileri açısından karşılaştırılmasıdır.

En az 48 saat mekanik ventilatör ihtiyacı duyan kadın ve erkek toplam 52 hasta, randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir grup %0.1-0.7ml/saat izofluranla, diğer grub ise 0.1-0.2mg/kg/saat midazolam ile sedatize edildi. Hastaların sedasyon düzeyi Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalasına göre +2-(-1) olacak şekilde saatlik takip edildi. Hastaların sedasyon süresince hemodinamileri saatlik, biyokimyasal parametreleri günlük takip edildi. Weaning aşamasına gelen hastaların toplam sedasyon süreleri ve sonlandırıldıktan sonra uyanma anları ve ekstübasyon zamanları kaydedildi. Verbal komutlara yanıt verdiklerinde konfüzyon değerlendirme ölçeği ile en az 3 gün en fazla 5 gün toplamda günde 2 kez olmak üzere deliryum değerlendirmesi yapıldı.

Sonuç olarak izofluranla sedatize edilen grupta sedasyon düzeyi midazolam grubuna göre daha tatminkardı. Uyanma ve ekstübasyon süreleri izofluran grubunda midazolam grubuna göre oldukça hızlıydı.

Deliryum izofluran grubunda kısmen daha az tespit edilmiş olsa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Farina ML, Levati A, Tognoni G: A multicentre study of ICU drug utilization. *Intensive Care Med* 1981; 7: 125±31
- 2- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation; *New Engl J Med* 2000; 342: 1471±7
- 3- Kress J, Lacy M, Pliskin N et al: The long term psychological effects of daily sedative interruption in critically ill patients; *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A954
- 4- Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome; *Crit Care Med* 1998;26: 651±9
- 5- Koolhoven I, Tjölñ-A-Tsien MRS, van der Mast RC. Early diagnosis of delirium after cardiac surgery; *Gen Hosp Psychiatry* 18:448-451, 1996.
- 6- Dubouis MJ, Bergeron N, Dumont M, et al: Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors; *Intensive Care Med* 2001, 27:1297-1304.
- 7- Oimet s, Kavanagh bp, Gottfried SB, et al: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium; *Intensive Care Med* 2007, 33:66-73.
- 8- Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al: The relationship of postoperatif delirium with psychoactive medications; *JAWA* 1994,272:151-1522.
- 9- Schelly G, Stoll C, Meiser M, et al: Health-related quality of life and post-travmatic stres disorder in suviors of adult respiratory distess syndrome; *Crit Care Med* 26:651-659, 1998.
- 9- Tullmann DF: Assessment of delirium; Another step forward. *Crit Care Med* 2001;29:1481-3.
- 10- Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM: Early recognition of delirium; Review of the literature. *J Clin Nurs* 2001;10:721-9.
- 11- McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, et al: Intensive care unit syndrome; A dangerous misnomer. *Arch Intern Med* 2000;160:906-9.
- 12- Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al: The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay; *Intensive Care Med* 2001;27:1892-900.

- 13- Lin SM, Liu CY, Wang CH, et al (2004): The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients; *Critical Care Medicine*; 32: 2254-2259.
- 14- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC, 1994.
- 15- Rapp CG, Menten JC, Titler MG: Acute confusion/ delirium protocol; *J Gerontol Nurs* 2001;27:21-33.
- 16- Inouye S, Foreman M, Mion L, et al: (2001) Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings; *Archives of Internal Medicine*; 161:2467-2473.
- 17- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU); *JAMA* 2001;286:2703-10.
- 18- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult; *Crit Care Med* 2002;30:119-41
- 19- Francis J, Martin D, Kapoor WN: A prospective study of delirium in hospitalized elderly; *JAMA* 1990;263:1097-101.
- 20- Inouye SK. The dilemma of delirium: Clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients; *Am J Med* 1994;97:278-88.
- 21- Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, et al: Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults; *J Am Geriatr Soc* 2000;48:363-9.
- 22- MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, et al: Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors; *Intensive Care Med* 2001;27:1297-1304.
- 34- 23- Granberg AIR, Malmros CW, Lundberg DBA: Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment; *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:726-31.
- 24- McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, et al: Delirium in the intensive care unit: Occurrence and clinical course in older patients; *J Am Geriatr Soc* 2003;51:591-8.

- 25- Hewitt J: Psycho-affective disorder in intensive care units: A review; *J Clin Nurs* 2002;11:575-84.
- 26- Ely EW, Margolin R, Francis J, et al: Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU); *Crit Care Med* 2001;29:1370-9.
- 27- Trzepacz PT: Update on the neuropathogenesis of delirium; *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:330-334. doi: 10.1159/000017164.
- 28- Trzepacz PT: Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment; *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19:429-448. doi: 10.1016/S0193-953X(05)70299-9.
- 29- Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Jr, et al: The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients; *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998;6:31-41.
- 30- Marshall JC: Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome; *Crit Care Med*. 2001;29:S99-106. doi: 10.1097/00003246-200107001-00032.
- 31- Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis; *N Engl J Med*. 1999;340:207-214. doi: 10.1056/NEJM199901213400307.
- 32- Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, et al: Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex; *Clin Sci (Lond)*. 1999;96:461-466.
- 33- Huynh HK, Dorovini-Zis K: Effects of interferon-gamma on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells; *Am J Pathol*. 1993;142:1265-1278.
- 34- Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, et al: Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1); *Am J Physiol*. 1984;246:R994-R999.
- 35- Breslow MJ, Miller CF, Parker SD, et al: Effect of vasopressors on organ blood flow during endotoxin shock in pigs; *Am J Physiol*. 1987;252:H291-H300.
- 36- Van Der Mast RC: Pathophysiology of delirium; *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11:138-145.
- 37- Lipowski ZJ: *Delirium: Acute Confusional States Rev edition*; New York: Oxford University Press; 1990.

- 38- Engel GL, Romano J: Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency; *J Chronic Dis.* 1959;9:260-277. doi: 10.1016/0021-9681(59)90165-1.
- 39- Fink MP, Evans TW: Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels; *Intensive Care Med.* 2002;28:369-375. doi: 10.1007/s00134-001-1191-4.
- 40- Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E: Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev*; 1980;32:315-335.
- 41- Inouye SK, Viscoli JM, Horwitz RI, et al: A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics; *Ann Intern Med* 1993;119:474-80.
- 42- Inouye SK, Charpentier PA: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons, a predictive model and interrelationship with baseline vulnerability; *J Am Med Association* 1996;275:852-7.
- 43- McCusker J, Cole M, Abrahamowics M, et al: Environmental risk factors for delirium in hospitalized older people; *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1327-34.
- 44- Aldemir M, Ozen S, Kara IH, et al: Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit; *Critical Care* 2001;5:265-70.
- 45- Aurell J, Elmqvist D: Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care; *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:1029-1032.
- 46- Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al: Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation; *Chest.* 2000;117:809-818. doi: 10.1378/chest.117.3.809.
- ⑦ 47- Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al: Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects; *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:708-715. doi: 10.1164/rccm.2201090.
- 48- Olofsson K, Alling C, Lundberg Det al: Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients; *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:679-84.
- 49- Dubois MJ, Bergeron N, Dial S, et al: ICU delirium screening checklist: A new tool; *Intensive Care Med* 1999;25:160.

- 50- Bergeron N, Skrobik Y, Dubois MJ: Delirium in critically ill patients; *Critical Care* 2002;6:181-2.
- 51- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al: The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients; *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:1338-1344
- 52- Ely EW, Truman B, Shintani A, et al.: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).
- 53- Buckingham JC: Hypothalamo-pituitary responses to trauma; *Br Med Bull* 1985; 41: 203- 211.
- 54- 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.
- 55- Bion JF, Ledingham IM: Sedation in intensive care – a postal survey; *Intensive Care Med* 1987; 13: 215-16.
- 56- Bergbom-Engberg I, Haljamäe H: Assessment of patients' experience of discomforts during respirator therapy; *Crit Care Med* 1989; 7: 1068-72.
- 57- Adams HA: Sedative-analgesic medication in intensive care patients needing ventilator treatment; *Anaesthetist* 1988; 7: 1068-72.
- 58- 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.
- 59- Ramsey MAE, Savege TM, Simpson BRJ, et al (1974): Controlled sedation with alphaxolone/alphadolone; *Br Med J* ii:656-659.
- 60- Devlin JW, Holbrook AM, Fuller HD (1997): The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost; *Ann Pharmacother* 31:689-695.
- 61- Brook AD, Ahrens TS, Schaif R et al (1999): Effect of a nursing implemented sedation protocol on a duration of mechanical ventilation; *Crit Care Med* 27: 2609-2615.
- 62- Jonghe BJ Bastuji-Garin S, Fangio P et al (2005): Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury; *Crit Care Med* 33: 120-127.

- 63- Rhoney DH , Murry KR: national survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents and reversal agents in the intensive Care Unit; *Journal of Intensive Care Medicine* 2003; 18: 139-145.
- 64- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v.sedation is associated with prolongation of mechanic ventilation; *Chest*. 1998; 114: 541-548.
- 65- Malviya S, Voepel -Lewis T, RamamurthiRJ, et al:Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children:efficacy and recovery profile; *Paediatr Anaesth*, 2006; 16: 554-559.
- 66- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al: The long term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients; *Am J Respir Critic Care Med*. 2003; 168: 1457-1461.
- 67- Schweickert WD, Gehlbach B, Lacy M, et al: Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients; *Crit Care Med*. 2004; 32: 1272-1276.
- 68- Saito M, Terao y, Fukusaki M, et al: Sequential use of midazolam and propofol for long-term sedation in postoperative mechanically ventilated patients; *Anesth. Analg*. 2003; 96: 834-838.
- 69- Carrasco G (2000): Instruments for monitoring intensive vare unit sedation; *Crit Care* 4: 217-225.
- 70- Hansen-Flaschen J (1994): Beyond the Ramsey scale: need for a validated measure of asedating drug efficacy in the ICU; *Crit. Care Med* 22: 732-733.
- 71- Fraser GL, Prato BS, Riker RR et al(2000): Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU; *Pharmacotherapy* 20:75-82.
- 72- Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M et al (1999): Motor activity assessment scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit; *Crit Care Med* 27: 1271-1275.
- 73- Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit Care Med* (2002) 30 (1 Soppl Management).S97-123; quiz S124-25.
- 74- Reves JG., Fragen R.J., Vinik H.R., et al: Midazolam,Pharmacology and Uses; *Anesthesiology*. 1985, 310-324.

- 75- Collins VJ: Intravenous Anesthesia , Non Barbiturates Non Narcotics; In Principles of Anesthesiology. R3d Edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993, 756-772.
- 76- Mc Clure J.H, Brown D.T., Wildsmith J.A.: Comparison of the IV Administration of Midazolam and Diazepam as Sedation During Spinal Anaesthesia; British Journal of Anaesthesia. 1983, 1089-1093.
- 77- Barclay J.K., Hunter K., McMillan W: Midazolam and Diazepam Compared as Sedatives for Outpatient Surgery Under Local Analgesia; Oral Surgery. 1985, 349-355.
- 78- Morgan GE., Mikhail M.S., Murray M.S., et al: Regional Anesthesia & Pain Management, Clinical Anesthesiology; 3rd Edition. Los Angeles : The McGraw – Hill Companies; 2002 , 253-344.
- 79- Roy-Byrne PP, Uhde TW, Holcomb H, et al: Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects; Psychopharmacology 1987; 91: 30-33.
- 80- Malacrida R, Fritz ME, Sutter PM, et al: Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous infusion do intensive care patients; Crit Care Med 1992; 20. 1123-1126.
- 81- Gauthier R.A., Dyck B., Chung F., et al: Respiratory Interaction After Spinal Anesthesia and Sedation With Midazolam; Anesthesiology. 1992, 909-914
- 82- Allonen H., Ziegler G., Klotz D: Midazolam Kinetics; Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1981, 653-661.
- 33- Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, et al: Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients; Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 537-544.
- 84- Hartvig S, Roth B, Theisohn M: Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit; Eur J Pediatr 1991; 150: 784-788.
- 85- Shelly MP, Mendel L, Park GR: Failure of critically ill patients to metabolise midazolam; Anaesthesia 1987; 42: 619-626.
- 86 - Rosen DA, Rosen KR: Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit; Intensive Care Med 1991; 17: s15-s19.

- 87- Juvin P, Vadam c, Malek L, et al: Postoperative recovery after desflurane, propofol or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study; *Anesth Analg*. 2000; 91:714-719.
- 88- Miller DM, (Ed): *Miller's Anesthesia*. Sixth Edition (2005); Elsevier Churchill Livingstone.
- 89- Rehde K: Biotransformation of Halothane in humans; 1967, *Anesthesiology*. 2003; 99: 1220-1221.
- 90- Kharasch ED, Karl MD, Lanni, C, et al: Clinical sevoflurane metabolism and disposition. 1. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics; *Anesthesiology*. 1995;82: 1369-1378.
- 91- Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP, et al: Resistance of isoflurane to biotransformation in man; *Anesthesiology* 1975; 43:325-332.
- 92- Reichle FM, Conzen PF: Halogenated inhalational anesthetics; *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003; 17:29-46
- 93- Campagna JA, Miller KW, Forman SA: Mechanism of actions of inhaled anaesthetics; *N Engl J Med*. 2003;348:2110-24.
- 94- Grosslight K, Fosse R, Colohan AR, et al: Isoflurane for neuroanesthesia: risk factors for increases in intracranial pressure; *Anaesthesiology*. 1985;63:533-536.
- 95- Kofke WA, Young RS, Davis P, et al: Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series; *Anesthesiology*. 1989; 71:653-659.
- 96- Mirsattari SM, Sharpe MD, Yong GB: Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anaesthetic agents isoflurane and desflurane; *Arch neurol*. 2004;61: 1254-1259.
- 97- Maln TP jr, Dinardo JA, Isner RJ, et al: Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers; *Anesthesiology*. 1995; 83:918-28.
- 98- Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, et al: Multicenter study of general anesthesia; II. Results. *Anesthesiology*. 1990; 72: 262-268.
- 99- De Hert SG: Volatile anaesthetics and cardiac function; *Semin Cardiothorac Vasc anesth*. 2006; 10:33-42.

- 100- Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, et al: Differential protective effects of volatile anaesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo; *Anaesthesiology*. 2004; 101: 1313-1324.
- 101- Symons JA, Myles PS: Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis; *Br J Anaesth*. 2006;97
- 102- Kertsen JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase; *Anesthesiology*. 1997; 87:361-370.
- 103- Marshall C, Lindgren L, Marshall BE: Effects of halothane, enflurane and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro; *Anesthesiology*. 1984; 60: 304-308.
- 104- Katoh T, Ikeda K: A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine; *Can J Anaesth*. 1994; 41: 1214-1219.
- 105- Mitsuhashi H, Saitoh J, Shimizu R, et al: Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology*; 1994 Nov; 81(5): 1230-1234.
- 106- Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, et al: Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults; *Chest*. 1990;97:698-701.
- 107- Maltais F, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ, et al: Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile; *Paediatr Anaesth*, 2006; 16:554-559.
- 108- Cousins MJ, Mazze RI: Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man; *JAWA* 1973; 225: 1611.
- 109- Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, et al: Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia; *Lancet*. 1956; 270:527-530.
- 110- Appleyard TN, Hewlett A, Konieczko K, et al: Isoflurane sedation-multycentre study of 55 patients; *Clin Intensive Care* 1994; 5: 212-216.
- 111- Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C: Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit; *BMJ*. 1989; 298: 1277-1280.

- 112- Millane TA, Bennett ED, Grounds RM: Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. Acrossover study; *Anaesthesia*. 1992; 47:768-774.
- 5 113- Spencer EM, Willatts SM: Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safty; *Intensive Care Med* 1992; 18:415-421.
- 114- Tanigami H, Yahagi N, Kumon K, et al: Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery; *Artif Organs*. 1197; 21: 21-23.
- 115- Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, et al: Desflurane Compared With Propofol For Postoperative Sedation In The Intensive Care Unit; *Br J Anaesth*. 2003; 90: 273-280.
- 6 116- Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK: Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children; *Intensive Care Med*. 2006; 32: 927-33.
- 117- Meeke RI, Soifer BE, Gelb AW: Isoflurane for the management of status epilepticus; *DICP*. 1989; 23:59-581.
- 118- Kong KL, Bion JF: Sedating patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit-winds of change?; *Br J Anaesth*. 2003; 90:267-269.
- 119- Arnold JH, Truog RD, Rice SA: Prolonged admnistration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation; *Anesth Analg*. 1993;76:520-526.
- 3 120- Coleman MA, Coles S, Lytle T, et al: Prevention of atmospheric contamination during isoflurane sedation; *Clin Intensive Care* 1994; 5: 217-220.
- 121- Horeauf K, Koller C, Vescia F, et al: Exposure of intensive care personnl to isoflurane in long-term sedation; *Anesthesiol Intensivemed Notfallmed SCHMERZTHER* 1995; 30: 483-487.
- 122- E. Wesley Ely, MD, Cayce L. Strength, BSN, RN: Better Assessment and Better Management of Intensive Care Unit Delirium Leads to Better Outcomes for Intensive Care Unit.; Posted: 06/16/2008§
- 123- A. K. McIndoe<sup>1</sup>, P. Stewart<sup>1</sup> and I. H. Wilson. Department of Anaesthesia & Intensive Care, Royal Devon & Exeter Hospital (Wonford), Barrack Rd, Exeter, EX2 5DW, U. K.

124- Mutlu M , Gökhan. MD; Phillip DO, et al: Severe status asthmaticus: Management with permissive hypercapnia and inhalation anesthesia; Critical Care Medicine: February 2002 - Volume 30 - Issue 2 - pp 477-480.

② 125- Izurieta, Ricardo MD; Rabatin, et al: Sedation during mechanical ventilation: A systematic review. Critical Care Medicine; December 2002 - Volume 30 - Issue 12 - pp 2644-2648.

⑧ 126- M Sharpe and C Haris: Isoflurane anesthesia for status asthmaticus: 10 years' experience; Critical Care 2004, 8(Suppl 1):P16.

⑨ 127- L. W. Stureson, A. Johansson, M. Bodelsson\* and G. Malmkvist:. Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDaw) in cardiac surgery patients; British Journal of Anaesthesia 102 (4): 470-6 (2009)

128- S. Michalk<sup>1, 2</sup>, C. Moncorge<sup>1, 2</sup>, A. Fichelle<sup>1, 2</sup>, et al: Département de Réanimation Chirurgicale, Hôpital Bichat, Paris, France. Intensive Care Med. 1988. 15:37-41.

129- Current Opinion in Anaesthesiology: April 1998 - Volume 11 - Issue 2 - pp 147-155.

130- Di Liddo L, D'Angelo A, Nguyen B, et al: Etomidate versus midazolam for procedural sedation in pediatric outpatients: a randomized controlled trial; Ann Emerg Med. 2006 Oct;48(4):433-40,440.e1.epub 2006 Apr 27.

131- Erwan L'Her MD PhD, Lenai'g Dy MD, Riccardo Pili MD, et al: Feasibility and Potential Cost/Benefit of Routine Isoflurane Sedation Using an Anesthetic-Conserving Device: a Prospective Observational Study.

132- D G Kingdom. BMJ 1989;298:1642 (17 June),doi:10.1136/bmj.298.6688.1642.

⑫ 133- Sackey, Peter V. MD; Martling, Claes-Roland MD, PhD et al: Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. Critical Care Medicine; November 2004 - Volume 32 - Issue 11 - pp 2241-2246.

⑭ 134- Tanigami H, Yahagi N, Kumon K, et al: Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery; Artif Organs 1997;21(1): RR Paediatr Anaesth. 2007 Jan;17(1):56-60.

- 135- M. A. Osborne<sup>1</sup>, J. M. Eddleston<sup>2</sup> and W. McNicoll: Inorganic fluoride concentration after long-term sedation with isoflurane Critical Care Unit; Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, M13 9WL Manchester, UK.
- 15 136- Kong KL, Tyler JE, Willatts SM, et al: Isoflurane sedation for patients undergoing mechanical ventilation: metabolism to inorganic fluoride and renal effects; Br J Anaesth. 1990 Feb;64(2):159-62.
- 137- Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A: Benzodiazepines for delirium; *The Cochrane Library* (ISSN 1464-780X).
- 138- Janis Kelly: Benzodiazepines Linked to Post-ICU Depression; April 22, 2009
- 16 139- Sackey, Peter V. MD, PhD; Martling, Claes-Roland MD, PhD; et al: Short- and long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with.
- 17 140- K Alagiakrishnan, C A Wiens. (2004): An approach to drug induced delirium in the elderly; Postgrad Med J, 80, 388-393.
- 141- Albert F.G. Leentjens,<sup>a</sup> and Rose C. van der Mast.<sup>b</sup>: Delirium in Elderly People: An Update: Aetiology and Risk; Department of Psychiatry, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands
- 18 142- SHI Cheng-mei, WANG Dong-xin, CHEN Kai-sheng, et al: Incidence and risk factors of delirium in critically ill patients after non-cardiac surgery; Chinese Mdical Journal, 2010, Vol. 123 No. 8: 993-999.
- 19 143- Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, et al: Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit; *Arch Intern Med* 2007; 167:1629-1634.
- 144- Vincent Holly MSN, BA, RN: Does Timing of Delirium Assessment Affect CAM-ICU Results?; *The Journal for Advanced Nursing Practice* May/June 2006 Volume 20 Number 3 Pages 154 – 155.
- 20 145- Meyer RR, Münster P, Werner C, et al: Isoflurane is associated with a similar incidence agitation/delirium as sevoflurane in young children--a randomized controlled study; *Paediatr Anaesth*. 2007 Jan; 17(1): 56-60.
- 21 146- Shoichi Uezono, MD, Takahisa Goto, MD, Katsuo Terui, MD, et al: Emergence Agitation After Sevoflurane Versus Propofol in Pediatric Patients; *A & A* September 2000 vol. 91 no. 3 563-566.

- Dalens BJ, Pinard AM, Létourneau DR, et al: Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia; *Anesth Analg*. 2006 Apr;102(4):1056-61.
- Kuratani N, Oi Y: Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials; *Anesthesiology*. 2008 Aug;109(2):225-32.
- Bortone L, Ingelmo P, Grossi S, et al: Emergence agitation in preschool children: double-blind, randomized, controlled trial comparing sevoflurane and isoflurane anesthesia; *Paediatr Anaesth*. 2006 Nov;16(11):1138-43.
- Meral Kanbak <sup>A1</sup>, Fatma Saricaoglu <sup>A1</sup>, Seda Banu Akinci <sup>A1</sup>, et al: The Effects of Isoflurane, Sevoflurane, and Desflurane Anesthesia on Neurocognitive Outcome after Cardiac Surgery; A Pilot Study. Volume 10, Number 1 / February 2007.
- Van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998 Fall;11(3):138-45; discussion 157-8.
- Tammy T. Hsieh, Tamara G. Fong, Edward R. Marcantonio and Sharon K. Inouye: Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence; *Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2008) 63 (7): 764-772.
- Larry E. Tune, Susan Egeli: Acetylcholine and Delirium; *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:342-344
- Benjamin D. Robertson, MD<sup>1</sup> and Timothy J. Robertson, MD: Postoperative Delirium After Hip Fracture; *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2006;88:2060-2068. doi:10.2106/JBJS.F.00049
- Mustafa Aldemir<sup>1</sup>, Sakir Özen<sup>2</sup>, Ismail H Kara<sup>3</sup>, et al: Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit; *Critical Care* 2001, 5:265-270.
- Dong HL, Fukuda S, Murata E, et al: Excitatory and inhibitory actions of isoflurane on the cholinergic ascending arousal system of the rat; *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):122-33.
- Shichino T, Murakawa M, Adachi T, et al: Effects of isoflurane on in vivo release of acetylcholine in the rat cerebral cortex and striatum; *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Nov;41(10):1335-40.

- 158- M. V. Gomez<sup>2</sup> and M. A. M. Prado: The effect of isoflurane on the release of [<sup>3</sup>H]-acetylcholine from rat brain cortical slices <sup>1</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte-Minas Gerais, Brazil. Brain Research Bulletin Volume 52, Issue 4, 1 July 2000, Pages 263-267 .
- 159- Jansson A, Olin K, Yoshitake T, et al: Effects of isoflurane on prefrontal acetylcholine release and hypothalamic Fos response in young adult and aged rats; Exp Neurol. 2004 Dec;190(2):535-43.
- 160- Richard R. Riker, MD; Yahya Shehabi, MD; Paula M. Bokesch, MD; et al: For the SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients; *JAMA*. 2009;301(5):489-499. Published online February 2, 2009 (doi:10.1001/jama.2009.56).
- 161- Richard R. Riker, MD: Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Is Safe. Society of Critical Care Medicine's 37th Critical Care Congress Larry E. Tune, Susan Egeli. Acetylcholine and Delirium; *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:342-344.
- 162- Lin, Robert Y.; Heacock, Laura C.; Fogel, Joyce F: Drug-Induced, Dementia-Associated and Non-Dementia, Non-Drug Delirium Hospitalizations in the United States; 1998-2005: An Analysis of the National Inpatient Sample. *Drugs & Aging*: 1 January 2010 - Volume 27 - Issue 1 - pp 51-61.
- 163- Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium; *Intensive Care Med* 2007, 33:66-73.
- 164- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients; *Anesthesiology* 2006; 104:21-26.
- 165- Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, et al: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients; *Crit Care*. 2005;9: R375-81.
- 166- Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit; *JAMA*. 2004; 291:1753-1762.

- 167- Zhongcong Xie, MD, PhD<sup>1,2\*</sup>, Deborah J. Culley, M.D.<sup>3</sup>, Yuanlin Dong, M.D.<sup>1,2</sup>, et al: The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid  $\beta$ -protein level in vivo; Annals of Neurology Volume 64 Issue 6, Pages 618 – 627.
- 168- Zhongcong Xie,<sup>1,2</sup> Yuanlin Dong,<sup>1,2</sup> Uta Maeda,<sup>1,2</sup> et al: The Inhalation Anesthetic Isoflurane Induces a Vicious Cycle of Apoptosis and Amyloid  $\beta$ -Protein Accumulation; The Journal of Neuroscience, February 7, 2007, 27(6):1247-1254; doi:10.1523/JNEUROSCI.5320-06.2007

T.C.

Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Şef V. : Uzm. Dr. Asu ÖZGER ÖZGÜLTEKİN

**YOĞUN BAKIMDA GERİATRİK HASTALARDA İZOFLURAN  
İNHALASYONU İLE İNTRAVENÖZ MİDAZOLAM  
İNFÜZYONUNUN ETKİNLİK, MALİYET VE DELİRYUM  
ÜZERİNE ETKİLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Selda PEKER

İSTANBUL 2010