# Comparison of Isoflurane Inhalation and Midazolam in Geriatric ICU Patients

## Geriatrik Yoğun Bakım Hastalarında İzofluran İnhalasyonu ile Midazolam'ın Karşılaştırılması

Geriatrik Yoğun Bakım Hastalarında İzofluran / Isoflurane in Geriatric ICU Patients

Selda Peker, Asu Özgültekin, Güldem Turan, Emine Dinçer, Osman Ekinci
Haydarpasa Numune EAH, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Özet**

Amaç: Bu çalışmanın amacı; yoğun bakımda takip edilen, mekanik ventilasyon endikasyonu olan 60 yaş üstü hastalarda sedasyon amaçlı uygulanan izofluran inhalasyonu ve midazolam infüzyonunun etkinlik, maliyet ve deliryum üzerine etkileri açısından karşılaştırılmasıdır. Gereç ve Yöntem: En az 48 saat mekanik ventilasyon uygulanması öngörülen 30 hasta, iki eşit grupta çalışmaya dahil edildi. Grup İ'ye 1- 5 ml/saat izofluran, grup M'ye 0.1-0.2 mg/kg/saat midazolam ile sedasyon uygulandı. Hastaların sedasyon düzeyi Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalasına (RASS) göre -2–(+1) olacak şekilde saatlik takip edildi. Sedasyon süresince hastaların hemodinamik parametreleri saatlik, biyokimyasal parametreleri günlük takip edildi. Weaning aşamasında toplam sedasyon süresi ve hastaların uyanma zamanı ve ekstübasyon zamanları kaydedildi. Verbal komutlara yanıt verdiklerinde konfüzyon değerlendirme ölçeği ile günde 2 kez olmak üzere deliryum değerlendirmesi yapıldı. Maliyet hesaplaması yapıldı. Bulgular: Midazolam alan gruptaki hastaların RASS skorları ortalaması İsofluran grubuna göre yüksek bulunmuştur (p=0.035). Uyanma ve ekstübasyon süreleri midazolam grubunda anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Maliyet grup İ'da grup M'den yüksektir ((p=0.0274). Tartışma: İzofluran grubunda sedasyon düzeyi midazolam grubuna göre daha iyi, uyanma ve ekstübasyon süreleri de daha kısa gözlenmiştir. İzofluran inhalasyonuyla sedasyon yaşlı yoğun bakım hastalarında kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler**

İzofluran; Midazolam; Geriatri; Sedasyon; Yoğun Bakım

**Abstract**

Aim: The aim of this study; isoflurane inhalation and midazolam used for sedation of the geriatric ICU patients were compared regarding the effectiveness, cost and delirium parameters. Material and Method: 30 patients who predicted to use mechanical ventilation at least 48 hours were included in this study and divided into 2 equal groups. In group I (n=15) 1-7ml/hour isoflurane, in group M (n=15) 0.1-0.2 mg kg-1h-1 midazolam infusion were administrated. Sedation level was scored with Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) between -2–(+1), recorded hourly. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rates (HR) were recorded hourly and labratory parameter were recorded daily. Total sedation time, time to weak up and extubation time were recorded during weaning period. When the patients answered to verbal stimulation, delirium level was recorded twice in a day by confusion assessment scale. The cost were recorded.Results: RASS was significantly lower in group I when compared with group M (p=0.035). Weak up and extubation times were longest in group M. The costs were higher group I than goup M (p=0.0274). Discussion: In isoflurane group, sedation level was better than in midazolam group. Weak up and extubation times were shortest in isoflurane. Sedation by the isoflurane inhalation can be used in geriatric ICU patients.

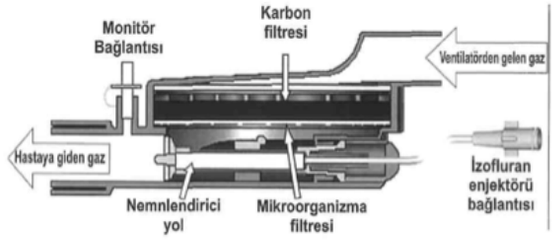
**Keywords**

Isoflurane; Midazolam; Geriartic; Sedation; ICU

DOI: 10.4328/JCAM.2482 Received: 10.04.2014 Accepted: 28.05.2014 Printed: 01.06.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 287-92
Corresponding Author: Güldem Turan, Haydarpaşa Numune EAH, Tıbbiye Cad. No: 2 Üsküdar, Istanbul, Turkey.
T.: +90 2164144502/1494 F.: +90 2163460582 E-Mail: gturanmd@yahoo.com

## Giriş

Yoğun bakımda inhalasyon sedasyonu ilk kez 1950'de mekanik ventilasyon ihtiyacı olan polio hastalarında nitröz oksit kullanılmasıyla tanımlanmıştır. Ancak yan etki olarak megaloblastik anemi ve nörolojik disfonksiyonlar gözlenmiştir [1]. Yoğun bakımda inhalasyon ajanlarının intravenöz ilaçlara göre üstünlüğü bilinse de klinikte uygulanımı pek yoktur. Temel sorun bu yöntemin karışık gözükmesidir. AnaConDa (ACD) yoğun bakımda volatil ajanların kullanımını sağlayan küçük bir düzenek olarak tanımlanabilir. Bu cihaz 1990' ların sonunda özellikle yüksek akımlı ventilatörlerde izofluran ve sevofluran uygulanması ve inhaler ajanın tüketimini azaltmak için tekrar solunması amacıyla geliştirilmiştir. ACD modifiye bir ısı ve nem değiştiricisidir, her hasta için tek kullanımlıdır ve kullanım süresi 72-96 saattir. Humitventler (HME) gibi ACD da Y parçası ve endotrakeal tüp arasına yerleştirilir. Ölü boşluk yaklaşık 100 ml, havayolu rezistansı 60 1t/dk hava akımında 2,5 cm/H20'dur. Nem değiştirme etkinliği 750 ml olup 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. ACD' da anestezik ajan buharlaştırıcı bir yolla verilir. İnspiryum sırasında ACD' dan geçen taze gaz akımı anestezik ajanı buharlaştırır. Ekspiryum sırasında ekshale edilen anestezik ajan ACD' daki karbon filtre tarafından absorbe edilir. Hastanın aldığı ikinci nefeste ajan serbest bırakılır ve tekrar inhale edilir (Şekil 1). ACD adaptasyon ihtiyacı oluşturmaksızın tüm modern ventilatörlerle uyumludur [2].




Şekil 1. AnaConDa yapısal içerik şeması

Yoğun bakım ünitelerinde deliryum; kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar ve dalgalanmalar ile seyreden, akut başlangıçlı geri dönüşümlü şuur bozukluğu olup mortaliteyi arttırabilir. Yoğun bakımda kullanılan sedatif ve analjeziklerin deliryumla ilişkisi bulunmaktadır. Yeterli konfor ve aşırı sedasyondan kaçma arasındaki dengenin sağlanamaması, daha hızlı etkili ve vücuttan hızlı elimine olan sedatif ajanların arayışını gündeme getirmiştir. Volatil anestezik ajanlar bu açıdan önemli potansiyele sahiptirler ve subanestezik dozlarda sedasyon amaçlı kullanılmaktadırlar [3,4].

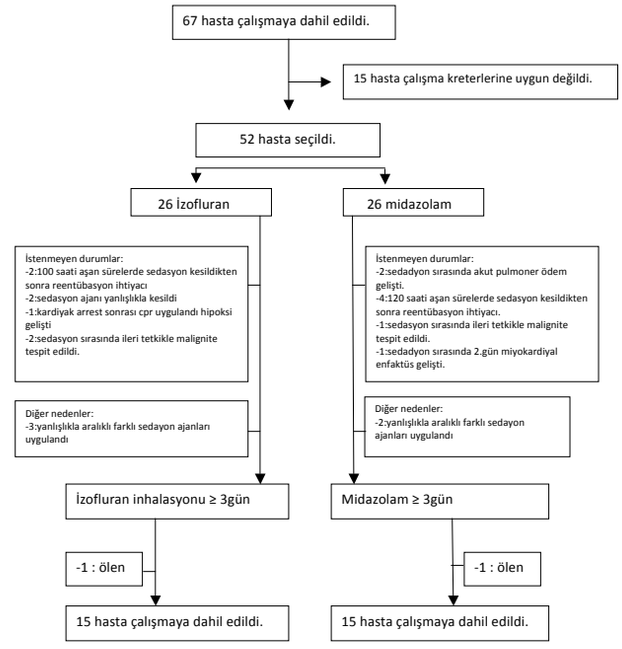
Çalışmamızda; yoğun bakımda takip edilen, mekanik ventilasyon endikasyonu olan 60 yaş üstü hastalarda sedasyon amaçlı uygulanan izofluran inhalasyonu ve midazolam infüzyonunun etkinlik, maliyet ve deliryum üzerine etkileri açısından karşılaştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Hastane Etik Kurul onayı alındı. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım ünitesine kabul edilen ve minimum 48 saat mekanik ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı olan 60 yaş üstü 67 olgu çalışma için değerlendirildi. GKS:15'in altında olan, intrakranial patolojisi olan, dekompanze kalp yetmezliği, malignite, geçirilmiş myokard infaktüs, nöropsikiyatrik hastalığı olan, ailesinde 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 öncesi ilaç ve alkol bağımlılığı olan 15 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

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 çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın devamı esnasında 22 hasta çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta 15'er hasta ile çalışma tamamlandı (Tablo 1).

Tablo 1. Randomizasyon Şeması




15 kişilik 1. gruba (grup-M) intravenöz midazolam 0.05 mg/kg yükleme yapıldı, ardından l-5 mg/sa aralığında midazolam infüzyonuna başlandı. Diğer 15 kişilik 2. gruba (grup-İ) mekanik ventilatöre adapte olabilen filtre aracılığıyla izofluran inhalasyonu başlangıçta 3-10 ml 10 dk bolus yükleme ardından l-5 ml/sa aralığında idame uygulandı. Analjezi ihtiyacı olabilecek hastalara sedasyon başlamadan önce tedaviye günlük nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) eklendi. Hastaların sedasyon düzeyleri subjektif yöntemlerle değerlendirildi. Bu amaçla Richmond sedasyon skalası (RASS) kullanıldı. Hasta sedasyon düzeyi -2-+1 aralığında olacak şekilde 15 dk' lık aralıklarla takip edilerek grup-M'de 0.l mg/kg/st, grup-İ' de 0.05 ml/st dozlarında infuzyon 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 in-

füzyon oranının grup-M' de 5 mg/st' ı, grup-İ' de 7ml/st' ı aşması halinde remifentanil 0.l mcg/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 yanı sıra SP02 ve EtC02 değerleri de monitörize edildi, ölçülen ortalama arter basıncının 70 mmHg'ın altında olması halinde her iki grupta sedasyon derinliği değerlendirilerek istenilen aralıkta ise (derin sedasyonda değilse) öncelikle sıvı dengeleri değerlendirilerek gerektikçe infuzyon hızlarının arttırılması ve ihtiyaç halinde 5mcg/kg/dk'dan başlayan dozlarda vazopressör (dopamin) verilmesi planlandı.

Ayrıca hastaların rutin takibi olan günlük BUN, kreatinin, ALT, AST, protrombin zamanı gibi biyokimyasal parametreleri de izlendi. Klinik olarak uygun zamanda (minimum 48 saat) sedasyon azaltılarak sonlandırıldıktan sonra verilen komutlara tam uyum sağladıkları ana dek geçen süre, ekstübasyon zamanları, yoğun bakımda kalış süreleri ve hastalara uygun sedasyon düzeyi sağlanabilmesi ve sürdürülebilmesi için gerekli olan ilaçların (midazolam, izofluran, remifentanil ve dopamin) 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-Intensive Care Unit (CAM-ICU) metodu kullanılarak deliryum değerlendirilmesi yapıldı. Bu süre içine herhangi bir nedenle reentübasyon ve yeniden sedasyon başlanılması 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 gibi) ki-kare testi, ölçümle elde edilen sürekli verilerin değerlendirilmesinde ise parametrik testlerin kullanılabildiği durumlarda t-testi, kullanılamadığı durumlarda ise Mann Whitney-U testleri kullanılmıştır.

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

## Bulgular

Yaş ortalamaları [Grup İ (n=15); 77.8 ± 8.2; grup M (n=15); 72.6 ± 10.3], cinsiyet dağılımına göre (Grup İ; 8 K/7 E, grup M; 10 K/5 E) ve sedasyon süreleri (Grup İ; 71 ± 28.2; grup M; 84.4 ± 37.8) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Midazolam alan gruptaki hastaların RASS skorları ortalaması İsofluran grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.035) (Grafik 1).

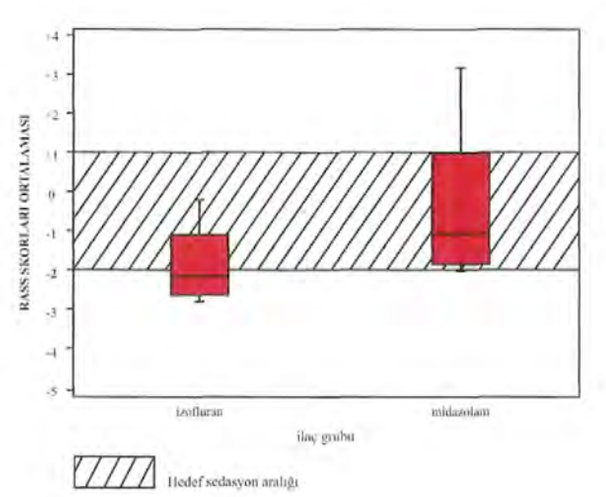
Uyanma ve ekstübasyon süreleri izofluran grubunda daha kısa iken; maliyet açısından izofluran grubunda maliyet daha fazla bulunmuştur (Tablo 2).

İzofluran grubunda 8 hastada hipotansiyon gözlenmiş ve dopamin 5mcg/kg/dk dozunda uygulanarak hemodinamik stabilizasyon sağlanmıştır, midazolam grubunda ise; hipotansiyon gözlenen hasta olmamıştır.

İlaç gruplarına göre; deliryum varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grup İ'de; 4 hastada, grup M'de 6 hastada deliryum tespit edilmiştir. (Ki-kare değeri=0.840, p=0.359).

## Tartışma

Sedatif ve analjezikler yoğun bakımda vazgeçilmez ilaçlardır.




Grafik 1. Grupların Richmond Sedasyon Skalası Ortalama Karşılaştırılması

Tablo 2. Grupların uyanma, ekstübasyon süreleri ve maliyet karşılaştırılması

| | Grup İ (İzofluran, n=15) | Grup M (Midazolam, n=15) | p |
|---|---|---|---|
| Uyanma Süresi (dakika) | 77.5 ± 63.2 | 158,1 ± 86.7 | 0,01 |
| Ekstübasyon Süresi (dakika) | 94.2 ± 63.9 | 173.1± 86.7 | 0.017 |
| Maliyet (TL) | 335.4 ± 17.8 | 194.4± 29.7 | 0.0274 |

Yüksek akımlı ventilatörlere uyumlu, minyatür bir vaporizatörü ve nemlendiricisi olan tekrar solumalı sistemle volatil ajan tüketimini sınırlayan AnaConDa (ACD)' nın kullanıma girmesiyle yoğun bakımda volatil ajanlar da sedatiflere dahil edilmiştir.

Deliryum yatış süresi, morbidite ve mortaliteyi arttırması açısından yoğun bakım ünitelerinde üzerinde çok durulan bir klinik tablodur. Deliryumun; aşırı duyusal uyarı, görme ve işitme kusuru, immobilite, azalmış aktivite, sosyal izolasyon, farklı ve yeni bir ortam, gürültü, gece-gündüz ayrımının yapılamaması, çalışan personelin sürekli değişmesi gibi birçok nedeni vardır. Deliryum gelişimi bunların yanısıra hastanın komorbiditesi ve sedatif ve analjezik medikasyonla da ilişkilendirilmiştir [5]. Tüm bu faktörlerin deliryuma neden olduğu bilinmekle beraber nedenlerin bazılarından (yoğun bakım fiziksel koşulları) kaçınmak oldukça zordur. Bu nedenle engel olunabilir faktörler arasında, hastalara yoğun bir şekilde uygulanmakta olan sedatif ve analjezik ajanlarla ilgili birçok çalışma olmasına rağmen son yıllarda yoğun bakımda kullanımı yaygınlaşan inhalasyon ajanlarının subanestezik konsantrasyonlarda deliryumla ilişkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada inhalasyon ajanlarının intavenöz ajanlarla kıyaslandığında medikal ve ticari anlamda etkinliği ve deliryum üzerine etkisini araştırmak 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 obstüktif akciğer hastalığı ve/veya pnömoni ön tanısı olan hastalar değerlendirmeye alındı.

Günümüzde yoğun bakımda inhalasyon anesteziklerinin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda ortak görüş; uzun süreli izofluran kullanımının güvenilir, istenilen sedasyon düzeyine ulaşımın kolay ve sedasyon sonlandırıldıktan sonra hastanın hızlı ve kolay uyandırılabilir olduğu yönündedir. Diğer bir ortak görüş de; majör yan etkisinin vazopressör desteğine ihtiyaç duyacak kadar hipotansiyon ve kardiyak outputta düşme yapabildiğidir [4].

Sackey ve ark. yaptıkları bir çalışma yoğun bakımda inhalasyon sedasyonu uygulanan 11 hastadan 8' inde vazopressör ihtiyacı duyulmuştur [6]. Araştırmacılar gibi biz de 8 hastamızda hipotansiyon gözlediğimiz için, hipotansiyonun yoğun bakımda izofluran inhalasyonunun majör yan etkisi olduğu kanısındayız. Çalışmamızda midazolam grubunda ise hiçbir hastada hipotansiyon nedeniyle vazopressör desteği gerekmedi, hemodinamileri stabil seyretti. Ancak sedasyon yetersizliği sık rastlanan bir durumdu. 5mg/st infüzyon dozuna rağmen istenilen sedasyon düzeyine ulaşılamayan 7 hastaya ek remifentanil infüzyonu başlamak gerekti.

İzofluran grubunda gözlenen başka bir nokta karbondioksit (C02) retansiyonu ile gelen hastalarda sedasyonun ilk birkaç saatinde alınan kan gazlarında kabul edilebilir sınırlarda olan parsiyel karbondioksit basıncının arttığı ancak 2. saatten itibaren kan gazı takiplerinde bu durumun tam tersine döndüğü ve daha önce de kabul edilebilir sınırlarda olan arteriyel pH' nın daha da düzeldiği ve parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının azaldığı gözlemlendi. LW. Sturesson ve ark. yaptıkları bir çalışmada ACD ile volatil anestezik kullanımında, cihazı mekanik ventilatöre bağladıkları ilk 30 dakikada hastalarda C02 retansiyonu geliştiğini gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar bu durumu tam olarak açıklayamamakla beraber hiperkapni gelişimini ACD' deki mevcut ölü boşluğa ve hastanın ekshale ettiği C02 ile % 90 absorbe edilen volatil ajanın, 2. inspiryum ile hasta tarafından alınırken aynı yoldan geçmesine bağlamışlardır [7]. Biz klinik olarak tespit edilen C02 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 bronkodilatatör etkisi ile sedasyonun ilk birkaç saatinde akciğer seslerinin midazolam grubuna göre normale daha yakın hale gelmesi dikkat çekiciydi.

Midazolamın yoğun bakımda uzun süreli kullanımında birikici etkilerinin görülebileceği, eliminasyonunun organ disfonksiyonu olan hastalarda ve yaşlı ve obez hasta gruplarında uzayabileceği gösterilmiştir [8,9]. Bizim hasta grubumuzun da 60 yaşın üzerinde ve bazı komorbiditeleri olan hastalar olduğu düşünülürse uyanma sürelerinin bir miktar uzayabileceği beklenen bir sonuçtur.

İzofluran grubunda hızlı uyanmanın ekstübasyon sürelerini de etkilediğini gözlemledik. Ekstübasyon zamanı izofluran grubunda midazolam grubuna göre anlamlı derecede hızlıydı.

Grupların ortalama maliyet hesapları yapıldı. AnaConDa cihazının tek kullanımlık olması ve beraberinde enjeksiyon pompası ve infüzyon hattı maliyeti arttırmaktadır. İzofluran grubunda bir hastanın yoğun bakımda kaldığı sürece ortalama maliyeti 335.4 TL, midazolam grubunda ise ortalama 194.4TL olarak belirlendi (0.0274).

İzofluranın yoğun bakımda kullanımını sınırlayabilecek etmenlerden biri de; ekshale edilen gazın ventilatörün ekspiryum çıkışından ortama salınmasını ve bunu engellemek için efektif bir atık sisteminin olma gereğidir. Coleman ve ark'ı [10] isofluranın çevre kirliliği ve tüketimi açısından yaptıkları bir çalışmada yoğun bakımda toplam 15 hastadan 10' nunda aktif atık sistemi kullanmış 5 hastada kullanmamışlardır. Hemşirelerin de yakalarına yerleştirilen dosimetreden 8 saati aşan sürelerde örneklemelerden sürekli spektrofotometrik ölçümler yapılmış ve havadaki izofluran konsantrasyonu 0.1 ppm olarak ölçülmüştür. Bu sonuç uluslararası kabul edilebilir düzeyin (l0 ppm) çok altındadır. Araştırmacılara göre sonuçlar değerlendirildiğinde aktif atık sistemi kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Biz de hem bu bulgulara dayanarak hem de ünitede yalnızca tek bir hastanın izofluran ekshalasyonu söz konusu olduğundan atık sistemi olmasa da uygulamamızı gerçekleştirdik.

Volatil anesteziklerin uzun süreli kullanımı sonucu endişe edilen diğer bir konu da metabolizma sonucu ortaya çıkan plazma inorganik florid düzeyidir. Renal yetmezlik açısından tehdit oluşturan sınır 50 mcmol/lt olarak belirlenmiştir [11]. Kong ve ark. [12] en az 24 saat mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 46 hastaya sedasyon dozunda (% 0.1-0.6) izofluran inhalasyonu uygulamışlar, sedasyon sonlandırıldıktan 12 saat sonra plazma inorganik florid düzeyi 4.03 mcmol/lt-13.57 mcmol/lt olarak ölçülmüştür. Biz de çalışmamızda hem günlük laboratuar parametreleriyle hem de klinik gözlemlerimizde karaciğer ve böbrek yetmezliğine rastlamadık. Yalnızca bir hastada sedasyonun 4. gününden itibaren kreatinin yüksekliği, 6. gününde ise anüri gözlendi. Eş zamanlı konjestif kalp yetmezliği olan hastanın bu durumunu kardiyak dekompansasyon kaynaklı olduğu kanısına vardık. Hasta çalışma dışı bırakıldı.

Deliryum sıklıkla ventile edilen hastalarda gözlenen mortaliteyi, hastanede kalış süresini ve maliyeti arttıran bir risk faktörüdür. 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 anesteziklerin 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, posttravmatik stres bozukluğu, hallüsinasyon ve delüzyon benzeri bulgular açısından araştırmışlar ancak bu konuda çalışma sonunda varılan sonuçların yetersiz olduğundan ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğundan bahsetmişlerdir [6].

Deliryum her yaşta görülebilmekle beraber ileri yaşlarda daha sık gözlenmiştir. İleri yaşlardaki hastalarda deliryumun etyolojisinde predispoze ve presipite risk faktörleri gözetilerek yapılan organize birçok çalışmada deliryum oluşumunda; muhtemel en önemli risk faktörünün yaş ilerledikçe beliren kognitif sapmalar olduğu belirlenmiştir [13].

Bu nedenle çalışmamızı deliryumun en çok gözlendiği yaşlı hasta popülasyonu ile yaptık. Çalışmanın tamamlanabildiği toplam 30 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 konfuzyon 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 çalışma-

larda değerlendirmeler bizim de yaptığımız gibi ajan kesilmesinden hemen sonra yapılmaktadır. Shi CM ve ark [14] postoperatif yoğun bakım ihtiyacı duyan 164 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada deliryumu değerlendirmişler ve deliryum semptomlarını ilk 3 günde gözlemlemişlerdir. Bir başka çalışmada Pisani ve ark. [15] da yoğun bakımda benzodiazepinlerin deliryum oluşumunda risk faktörleri arasında olduğunu, benzodiazepinlerin bu etkisinin yoğun bakım sürecinin özellikle ilk 48 saatinde geliştiğini vurgulamışlardır.

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. İzofluran da bu konuda suçlanan bir ajandır [16-19]. Ancak erişkin ya da bizim çalışmamızdaki gibi ileri yaş grubunda yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Midazolam uygulanan grupta ise hastalar sedasyon kesildikten sonra ortalama 2.5 saatte uyandılar ve tam oryante olduklarından hemen değerlendirilebildiler.

Deliryum patofizyolojisinde rol alan 3 önemli mörotransmitter dopamin, gama aminobütirik asit ve asetil kolindir. Bu nörotransmitterlerdeki herhangi bir sapma nöronal instabilite ile sonuçlanır. Deliryum açısından daha çok dopamindeki aşırı artma, asetil kolindeki tükenme suçlanmıştır. Asetil kolin sentezi birkaç prekürsör, enzimler ve reseptörler aracılığıyla olmaktadır. Bu yoldaki herhangi bir aksaklık deliryum oluşumuna neden olabilir [20-21]. Beyinde iskemi ve immünolojik stres durumlarında asetilkolin düzeyi değişebilir. İzofluranın asetilkolin üzerine etkilerini gösteren çalışmalar vardır. İzofluranın beynin hipotalamik paraventriküler nükleus ve nukleus 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 beynin 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 [22]. Çalıştığımız 60 yaş üzeri grupta uzun süreli düşük doz izofluran sedasyonu ardından gördüğümüz bu konfuzyon ve ajitasyon durumunun yine beyin nörotransmitterleri ile ilgili değişimler ve asetilkolin seviyesindeki azalma kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

60 yaş üstü 375 hasta ile yapılan bir çalışmada deliryum açısından dexmedetomidin ve midazolamı karşılaştırılmış, çalışmanın sonunda dexmedetomidin grubunda % 54 oranında, midazolam grubunda % 76.6 oranında deliryum saptanmıştır [23]. Yedi yıl boyunca ergin hastalarda deliryumla benzodiazepinlerin ilişkisine dair bir çalışmada benzodiazepin kullanılan hastalarda % 21.3 oranında deliryum gözlenmiştir [24]. Diğer bir çalışma 60 yaş üstü 93 hastada midazolam veya fentanil kullanıldığında midazolam verilen hastalarda % 59 oranında deliryum tespit edildiğini bildirmektedir. Ely ve ark [25] 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. Bizim çalışmamız sonucunda izofluran grubunda 15 hastadan 4'ünde, midazolam grubunda 15 hastadan 6'sında deliryum semptomları gözlendi.

Sonuç olarak; çalıştığımız 60 yaş üstü hasta grubunda; yoğun bakımda midazolam ve izofluranla yapılan sedasyon uygulamasında izofluran grubunda sedasyon başarısı daha yüksek iken, maliyet daha yüksekti ve midazolam grubu hemodinamik olarak daha stabildi. Uyanma süreleri izofluran grubunda daha kısa ancak kognitif fonksiyonların geri dönüşü midazolam grubunda daha iyi olarak gözlemlendi. Deliryum gözlenen hasta sayısı izofluran grubunda miktar olarak daha düşük olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Daha yüksek sayıda ve farklı grup hastalarla yapılacak çalışmalar, yoğun bakımda inhalasyon sedasyonunun kullanımının değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

*Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı*

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Kaynaklar**

1. Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS. Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anesthesia. Lancet 1956; 270 (6922):527-30.
2. Izurieta R, Rabatin JT. Sedation during mechanical ventilation: A systematic review. Critical Care Medicine 2002; 30(12):2644-8.
3. Kress J, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The long term psychological effects of daily sedative interruption in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168(12):1457-61.
4. Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK. Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. Intensive Care Med 2006; 32(6):927-33.
5. Gabor JY, Thornley AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE 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(5):78-15.
6. Sackey PV, Martling CR, Carlsward C, Sundin O, Radell PJ. Short-and-long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam- a pilot study. Crit Care Med 2008; 36(3): 801-6.
7. Stresson LW, Johansson M, Bodelsson M, Malmkvist G. Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDa) in cardiac surgery patients. Br J Anaesth 2009; 102(4):470-6.
8. Mc Clure JH, Brown DT, Wildsmith JA. Comparison of the i.v. administration of midazolam and diazepam as sedation during spinal anesthesia. Br J Anaesth 1983; 55(11):1089-93.
9. Malacrida R, Fritz ME, Sutter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous infusion to intensive care patients. Crit Care Med 1992; 20(8):1123-6.
10. Coleman MA, Coles S, Lytle T, Bennetts FE. Prevention of atmospheric contamination during isoflurane sedation. Clin Intensive Care 1994; 5(5):217-20.
11. Tanigami H, Yahagi N, Kumon K, Watanabe Y, Haruna M, Matsui J et al. Long term sedation with isoflurane with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery. Artifs Organs 1997; 21(1):21-3.
12. Kong KL, Tyler JE, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane sedation for patients undergoing mechanical ventilation: metabolism to inorganic fluoride and renal effects. Br J Anaesth 1990; 64(2):159-62.
13. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J. 2004; 80(945):388-93.
14. Shi CM, Wang DX, Chen KS, Gu XE. Incidence and risk factors of delirium in critically ill patients after non-cardiac surgery. Chin Med J 2010; 120(8):993-9.
15. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. Arch Intern Med 2007; 167(15):1629-34.
16. Meyer RR, Münster P, Werner C, Brambrink AM. Isoflurane is associated with a similar incidence agitation/delirium as sevoflurane in young children-a randomi-

zed controlled study. Paediatr Anaesth 2007; 17(1):56-60.
17. Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishguro Y, Nakata Y et al. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. Anasth Analg 2000; 91(3):563-6.
18. Dalens BJ, Pinard AM, Letourneau DR, Albert NT, Truchon RJ. 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; 102(4):1056-61.
19. 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; 109(2):225-32.
20. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008; 63(7):764-72.
21. Dong HL, Fukuda S, Murata E, Higuchi T. Excitataory and inhibitory actions of isoflurane on the cholinergic ascending arousal system of the rat. Anesthesiology 2006; 104(1):122-33.
22. Jansson A, Olin K, Yoshitake T, Hagman B, Herrington MK, Kehr J et al. Effects of isoflurane on prefrontal acetylcholine release and hypothalamic for response in young adult anda ged rats. Exp Neurol 2004; 190(2):535-43.
23. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. for the SEDCOM Study group. Dexmetadomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009; 301(5):489-99.
24. Lin RY, Heacock LC, Fogel JF. 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 2010; 27(1):51-61.
25. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 2004; 291(14):1753-62.

*How to cite this article:*
Peker S, Özgültekin A, Turan G, Dinçer E, Ekinci O. Comparison of Isoflurane Inhalation and Midazolam in Geriatric ICU Patients. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 3): 287-92.