# ECMO UYGULANAN HASTALARDA SEDASYON, ANALJEZİ VE DELİRYUM

11. BÖLÜM

*Dr. Seda SEVEN, Dr. Beliz BİLGİLİ, Dr. İsmail CİNEL*

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun (ECMO) ciddi kardiyo-pulmoner yetmezliği olan seçilmiş hastalarda destekleyici tedavi olarak kullanımı giderek artmaktadır. Ekstrakorporeal Yaşam Destek Örgütü (ELSO), 2000 yılından bu yana, ECMO uygulanan toplam yenidoğan, pediatri ve yetişkin sayısında yaklaşık % 380 civarında artış olduğunu bildirmektedir[1]. ECMO tek başına altta yatan hastalığı tedavi etmemekte, patolojiye yönelik tedaviler sırasında zaman kazanmamız konusunda işlev görmektedir. Öte yandan ECMO tedavisinin invaziv olması ve buna bağlı komplikasyonların fazlalığı göz önüne alındığında hastanın mümkün olan en kısa sürede ECMO'dan ayrılması tercih edilmektedir. Bu noktada ''optimum sedasyon'' ECMO hastaları için sonuçları iyileştirmede önemli bir rol oynamaktadır.

Geleneksel mekanik ventilasyon ile tedavi edilen hastaların aksine ECMO uygulanan hastalarla ilişkili ağrı, ajitasyon ve deliryum yönetimi ile ilgili kılavuzlar, stratejiler veya değerlendirme yöntemleri hakkında mevcut kanıtlar sınırlıdır. Son dönemde ECMO'nun klinik uygulamasının hızla gelişmesine bağlı olarak sedasyon stratejilerine ilişkin protokoller de geliştirilmektedir. Örneğin ECMO uygulanan hastanın ağır sedasyon ile yatağa bağlı tutulduğu ilk uygulamaların aksine sedasyonun erken kesilmesi ve erken mobilizasyon protokolleri oluşturulmuştur[1]. Halihazırda ideal sedasyon yönetimi için yeni literatür bilgisine gereksinim devam etmektedir.

## 11.1 Analjezi ve Sedasyon

Yoğun bakım ünitesindeki hastalar istirahatte ya da işlemler sırasında sıklıkla ağrı duymaktadırlar. Ağrı hissi hem akut hem de uzun dönemde sekellere yol açabilmektedir[2]. Akut ağrının yol açtığı katekolamin artışı, sitokinlerin proinflamatuar dengesini arttırarak arteriyolar vazokonstriksiyona bağlı doku hipoperfüzyonuna ve katabolik hipermetabolizmaya katkıda bulunabilmektedir[3 4]. Yoğun bakım hastalarında ağrı, ajitasyon ve deliryum tedavisi için klinik uygulama kılavuzlarında ''sedasyon için önce analjezi'' yaklaşımı savunulmaktadır. Analjezi bazlı bir rejim ile yeterli hasta konforu sağlanamadığında sedatif ajanların başlanması önerilmektedir[5]. ECMO uygulanan hastalar için durum diğer yoğun bakım hastalarına yaklaşım ile benzer olmakla birlikte, ECMO uygulanan hastalarda bu uluslararası rehberde belirtilen tüm önerilerin uygulanmasını kısıtlayan bazı önemli farklılıklar mevcuttur.

Ajitasyon ve anksiyete yoğun bakım hastalarında sıklıkla görülmekte ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkisi bulunmaktadır. Altta yatan ağrı, deliryum, hipoksemi, hipoglisemi, hipotan-

siyon veya ilaçlardan çekilme gibi durumları saptamak ve önlemek önceliklidir. ECMO uygulamasının kendi başına hiperaljezik etkisi olmamakla birlikte hastanın altta yatan nedenlere bağlı ağrı ve anksiyetesinden dolayı sedasyon sıklıkla gerekmektedir. ECMO sırasında kullanılacak sedasyon stratejileri merkezlere göre farklılıklar göstermektedir. Kısa süreli ve hafif sedasyon hedeflenmekle birlikte bazı klinik durumlarda daha derin sedasyona gereksinim duyulabilmektedir.

Yoğun bakım hastalarında olduğu gibi ECMO uygulanan hastalarda da sedasyon hedefimiz; hastayı minimum sedasyonla rahat ettirmek, günlük sedasyon tatili ve fizyolojik uyku ve uyanıklık döngüsünü sağlamak, mümkün olduğunca kas gevşetici kullanmaktan kaçınmak olmalıdır.

### 11.1.1 Analjezi ve sedasyonun değerlendirilmesi

Sedasyon ve analjezi seviyelerinin izlenmesi komplikasyonların önlenmesinde çok önemlidir. Yoğun bakım hastalarında ağrı ve ajitasyonun sistematik olarak değerlendirilmesi ve protokol bazlı tedavi ile; ağrı ve ajitasyonda azalma yanı sıra mekanik ventilasyon süresinde kısalma ve nozokomiyal enfeksiyon insidansında azalma gösterilmiştir[6]. Her ne kadar hastanın kendisinin ağrıyı değerlendirmesi altın standart olarak kabul edilse de, yoğun bakımlarda bunu ölçmek oldukça zordur. Davranışsal ölçekler, iletişim kuramayan hastalarda ağrıyı ölçmede objektif araçlar olarak geliştirilmiştir. Özellikle davranışsal ağrı ölçeği (BPS) ve yoğun bakım ağrı gözlem ölçeğinin (COPT) ağrısını ifade edemeyen ancak sağlam motor fonksiyonu olan hastalarda hem güvenilir hem de uygulanabilir oldukları, klinik sonuçların iyileştirilmesine katkılarının oldukları gösterilmiştir[7-9] (Tablo-1) .

**Tablo 1:** Yoğun Bakım Ağrı Gözlem Ölçeği (The Critical Care Pain Observation Tool - CPOT)

| | 0 | 1 | 2 |
|---|---|---|---|
| Yüz İfadesi | Gevşek,rahat | Gergin ifade, buruşuk alın ve yüz | Sık kaş çatma, çene sıkma, çenede titreme |
| Ağlama | Sessiz, ağlamıyor | Uysal inleme, aralıklı ağlama ve şikayetçi olma | (entübe değilse) devam eden gürültü, bağırma, çığlık |
| | Uyuyor ya da uyanık | | (entübe ise) yüz hareketlerinden anlaşılan sessiz ağlama |
| Nefes Alma | Rahat, güçlük yok | Solunum sesinde artma, solunumda güçlük, gergin görüntü | Nefes alıp vermede zorlanma, soluk soluğa kalma, solunum sayısında artma |
| Aktivite | Rahat, kolayca hareket edebilir | Kıvranma, öne-arkaya hareket etme, gergin olma | Fleksiyon veya çekme, tekmeleme, bacakları yukarı kaldırma, ağrıdan kurtulmaya çalışma |
| Teselli | Rahat | Bazen dokunma ve konuşma ile güven verilebilir | Rahatlaması ve tesellisi zor |

*Gèlinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation Of Critical- Care Pain Observation Tool in Adult Patients. American Journal of Critical Care 2006; 15(4):420- 427

ECMO uygulanan hastalarda yaşamsal parametrelerin ve ECMO devresinin izlenmesi gibi sedasyonun izlenmesi de hasta bakımında esastır. Genel olarak her dört saatte bir klinik skorlama sistemlerinin kullanılması ve sedasyon titrasyonu önerilmektedir[1 5]. Sedasyon ile ilgili olarak öncelikle Richmond ajitasyon-sedasyon ölçeği (RAAS) ve sedasyon-ajitasyon ölçeğinin (SAS) sedasyon derinliğini ölçmek için en geçerli ve güvenilir testler olarak kabul edilmesi söz konusudur[9 10] (Tablo 2). İşitsel uyarılmış potansiyeller (AEPs), bispektral indeks (BIS), narcotrend indeksi (NI), hasta durum indeksi (PSI) veya entropi (SE) gibi beyin fonksiyonlarının objektif ölçümüne dayanan monitorizasyon tekniklerinin birincil yöntem olarak kullanılması ise önerilmemektedir. Ne var ki komadaki hastalarda ve kas gevşetici kullanılan hastalarda olduğu gibi skorlama sistemlerinin kullanılamadığı durumlarda söz konusu testlerin kullanılması işlevsel kabul edilmektedir[11]. Elektroensefalogram (EEG) izlemi ise sadece nonkonvülsif nöbet geçirdiğinden şüphelenilen hastalarda kullanılmalıdır.

**Tablo 2:** Richmond Ajitasyon-Sedasyon Ölçeği (Richmond Agitation-Sedation Skala- RASS)

| | | |
|---|---|---|
| **+4** | Boğuşma halinde | İleri derecede boğuşuyor, şiddet uyguluyor, personel tehlikede |
| **+3** | Çok ajite | Tüpleri ve kateterleri çekiyor/çıkarıyor, agresif |
| **+2** | Ajite | Anlamsız hareketler, ventilatör ile senkronize değil |
| **+1** | Huzursuz | Endişeli fakat hareketler agresif/şiddetli değil |
| **0** | Uyanık ve sakin | |
| **-1** | Uykulu | Sese göz teması ile uyanıklığı sürdürüyor (>10 saniye) |
| **-2** | Hafif sedatize | Sese göz teması ile kısa süreli uyanıklık (<10 saniye) |
| **-3** | Orta derece sedatize | Sese hareket yanıtı fakat göz teması yok |
| **-4** | Derin sedatize | Sese yanıt yok, fiziksel uyarıya hareket yanıtı mevcut |
| **-5** | Uyandırılamıyor | Sese veya fiziksel uyarıya yanıtsız |

*Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients.. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Nov 15;166(10):1338-44

ECMO kullanımı konusunda deneyimli merkezlerdeki mevcut klinik uygulamaları ele alan iki önemli anket çalışmasının sonuçlarına göre klinisyenlerin yarısından fazlası tarafından ECMO uygulanan hastaların daha yüksek sedasyon gereksinimi olduğu ileri sürülmüştür[12 13]. Katılımcıların sadece yarısının takiplerinde sedasyon skorları kullandığı ya da günlük sedasyon tatilleri uyguladıkları görülmüştür. En sık kullanılan sedatifler midazolam (% 48) ve propofol (% 19), en sık kullanılan analjezikler fentanil (% 44) ve morfin (% 20) olarak saptanmış, yardımcı ajan olarak sıklıkla deksmedetomidin (% 74), propofol (% 72) ve ketamin (% 49) gibi ajanların kullanıldığı bildirilmiştir[12 13].

ELSO'nun erişkinlerde genel ECMO rehberinin sedasyon için önerileri[1];

1. Kanülasyon sırasında hava embolisine neden olabileceğinden spontan solunumu önlemek, metabolik hızı en aza indirmek, kanülasyonu zorlaştırabilecek hareketlerden kaçınmak ve hasta konforu sağlamak için ilk 12 ila 24 saat boyunca hasta sedatize edilmelidir.

2. Venöz kanül yerleşimi sırasında spontan solunumu önlemek dışında, nöromuskuler blokaj nadiren kullanılmalıdır.
3. Hasta ECMO'da stabilleştikten sonra tüm sedasyon ve narkotiklere detaylı nörolojik muayene için ara verilmesi önerilmektedir.
4. Hastanın kaygı ve rahatsızlık düzeyine bağlı olarak sedasyon ve analjezi ihtiyacı devam edebilir.
5. VV-ECMO sırasında sedasyonun birincil amacı endotrakeal entübasyonu tolerasyonu sağlamaktır. Bu yüzden sedasyonun azaltılabilmesi için 5 yaşın üzerindeki hastalarda ECMO uygulamasının erken dönemlerinde trakeostomi düşünülmelidir.
6. Sedasyon minimal olmalıdır, ancak hastanın dekanülasyon riski taşıyan kanülleri veya perfüzyon hattını tıkayan tüpleri çekmemesi önemlidir.
7. Sedasyon, doğal metabolik hızı arttırmamak için yeterli olmalıdır ve venöz drenaj sağlanamıyorsa sistemik kas gevşemesi ve soğutma gerekli olabilir. Hasta endişeli ise, taşınır veya öksürürse venöz kan drenajı sınırlanır ve kan akımı sistemik perfüzyon veya gaz değişimini desteklemek için yeterli olmayabilir.
8. Nörolojik muayeneye izin verecek kadar sedasyon ve analjezi tatili günlük olarak yapılmalıdır.
9. Yetişkin hastalar için Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skoru (RASS) skoru sedasyonu yönetmekte kullanılacak iyi bir yoldur.

## 11.2 ECMO'da İlaç Farmakokinetiği

Yoğun bakım ünitesinde sedatif ve analjeziklerin doğru doz ve uygun sürede kullanımı, ilaç yan etkilerini azaltmakta, mortalite ve morbidite oranını düşürmektedir[14]. Yoğun bakım hastalarında çoğu ilacın farmakokinetik ve farmakodinamikleri değişmektedir[15]. ECMO uygulanan hastalarda ise bu durum daha da karmaşıktır. ECMO devresi ve ilaçların fizikokimyasal özellikleri arasındaki etkileşim, birçok önemli ilacın farmakokinetiğinde ve ilaç dozlarında değişikliğe yol açmaktadır. ECMO uygulanan hastalarda ideal dozlar bilinene kadar en azından ilaç dozları için bu değişikliklerin bilinmesi kritik öneme sahiptir.

ECMO devresinin tüm bileşenleri iyonik veya kovalan bağlı biyoaktif materyallerle kaplıdır, ayrıca hastanın dolaşan hacmine ek olarak ekstrakorporeal hacim sağlamaktadır. Bu durum, dağılım volümünde bir artışa ve plazma ilaç konsantrasyonlarında azalmaya neden olmaktadır. Bu adsorpsiyon fenomeninin üstesinden gelmek için ECMO desteği süresince daha yüksek doz ilaç uygulanması, toksisiteye neden olabilmektedir. Tersine, devre bir hazne görevi görebilmekte ve ilaç uygulamasının durmasından sonra bile sekestre edilen ilacı hastaya tekrar dağıtarak potansiyel olarak uzun süreli istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Oksijenatör, boru hattı, devre yaşı ve hazırlama çözeltisinin bileşimi ilaç adsorbsiyonunu etkilemektedir. Silikon membrana göre PVC tüplerle çok daha fazla ilaç adsorbsiyonu olmaktadır[16]. Kullanılmış devrelere göre yeni devrede gözlenen kayıpların daha yüksek olduğu, kullanılmış devrelerin önceki doygunluğa bağlı olarak daha az sekestrasyona neden olabileceği gösterilmiştir[17].

İlacın kimyasal özellikleri de ECMO devresi ile etkileşimini belirlemektedir. Göz önünde bulundurulması gereken spesifik kimyasal özellikler arasında moleküler boyut, iyonizasyon sabiti (pKa) ve iyonlaşma derecesi, lipofiliklik ve plazma proteinine bağlanma bulunmaktadır. Birçok ex vivo çalışmada, lipofilite ve protein bağlanma derecesinin, ECMO devresinde tutulan ilacın oranını etkileyen önemli faktörler olduğunu göstermiştir[18].

Birçok ilacın ECMO sırasında volüm dağılımı artmaktadır. ECMO devresini doldurmak için kullanılan ''priming'' sıvı, ilaç sekestrasyonu, sıvı resüsitasyonu, hipoalbüminemi, pH, ekstrakorporeal devreye sekonder olan sistemik inflamatuar yanıt ve kapiller kaçak, renin-anjiotensin sistemin upregülasyonu, pompanın non-pulsatil özelliği bu artışın başlıca nedenlerini oluşturmaktadır. Volüm dağılımı artışının miktarı ilaçların özellikle lipofilik veya hidrofilik karekteristiklerine bağlı olarak değişmektedir[19]. Erişkinlerde lipofilik ilaçlar zaten geniş volüm dağılımına sahip olduklarından ECMO tedavisi sırasında önemli bir değişiklik gözlenmeyebilir, diğer taraftan hidrofilik ilaçlarda önemli volüm dağılımı artışı görülebilmektedir[20].

Dağılım volümü artışından sonra ikincil etken de ilaç klirensinin azalmasıdır. ECMO hastalarında daha düşük ilaç klirensi gösterilmiştir. ECMO sırasındaki ilaç klirensi ile ilgili verilerin çoğu yenidoğan hasta grubundadır. Ancak yenidoğan döneminde organlar immatür, renal ve/veya heparik klirensleri farklı olduğu için erişkinlere göre farklılık gösterebilmektedir. ECMO uygulanan hastalarda azalmış ilaç klirensine neden olabilecek farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. Plazma proteinine bağlanmada değişiklik, sistemik inflamasyon ya da inotroplara sekonder artmış kardiyak output, artmış dağılım hacmi ve organ disfonksiyonu ile birlikte doku hipoperfüzyonuna bağlı olarak klirens azalmaktadır.

ECMO hastalarına sıklıkla karaciğer ve böbrek yetmezliği de eşlik eder, bu durum ilaç farmakokinetiğini değiştirebilmektedir. Akut böbrek yetmezliğinde uygulanan sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) sırasında da ilaç eliminasyonlarında değişiklikler olabilmektedir. Eş zamanlı ECMO ve CRRT sırasındaki ilaç farmakokinetikleri ile ilgili ise çok az sayıda çalışma mevcuttur[21].

ECMO'nun bağımsız olarak farmakodinamik yanıtları değiştirebilmesi de söz konusudur. ECMO'nun hepatik sitokrom yolaklarındaki değişiklikleri ilaç metabolizmasındaki olumsuz etkilerini daha da arttırabileceğine dair yeni veriler bulunmaktadır.

### 11.2.1 ECMO'da sedatif-analjezik ilaçların farmakokinetiği

Yoğun bakım ünitesinde sıklıkla kullanılan sedatif ve analjezik ilaçların genellikle lipofilik yapıda olmaları ve plazma proteinlerine yüksek bağlanma oranlarına sahip olmaları, ECMO devresi tarafından adsorbsiyona uğramalarına ve hedeflenen kan seviyelerine ulaşılmasında zorluklara yol açmaktadır.

Ex vivo ECMO modelinde sedatif ilaç kayıplarının değerlendirdiği bir çalışmada; %40'dan %98'e artan biçimde propofol > diazepam > midazolam > lorezepam devrede ilaç kayıpları gözlemlenmiştir[17]. İlerleyen dönemlerde polivinilklorür tüpler ve membran oksijenatörden oluşan yetişkin ECMO devrelerini kullanan ex vivo çalışmalarda öncekilere benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Deksmedetomidin konsantrasyonlarında 24 saatte % 93 e kadar

kayıp gözlemlenmiştir[22] . Başka bir çalışmada devrede kalan ilaç konsantrasyonu bazale göre 1 saatin sonunda fentanil için %30 ve midazolam için % 50 , 24 saatin sonunda ise bu oranın fentanil %3 ve midazolam %13 olduğu saptanmıştır[23]. Bununla birlikte, ECMO devresinde morfin konsantrasyonlarının değişmediği gözlenmiştir[23]. İnsan tam kanı ile prime edilmiş yetişkin ECMO devreleri kullanan ex vivo çalışmada 30 dakikada bazal propofol konsantrasyonlarının % 70'inin ve 24 saatte ise neredeyse tamamının devrede kaybolduğu gösterilmiştir[24].

ECMO uygulanan hastalarda sedatif analjezik ilaçların doz gereksiniminde artış olduğu sonraki dönemlerde yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir. 30 hastanın sedasyon verilerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada, ECMO uygulanan hastalarda ihtiyaç duyulan midazolam dozunda ortalama günde 18 mg, morfin dozunda ortalama günde 29 mg gibi önemli artış gözlenmiştir[25]. Diğer bir retrospektif çalışmada ECMO uygulanan hastaların uygulanmayanlara göre aynı sedasyon düzeyleri için daha yüksek dozda ve daha uzun sürede sedatif ilaca ihtiyaç duydukları gösterilmiştir[26]. Prospektif kohort bir çalışmada ise, ortalama günlük opioid ve benzodiyazepin gereksinimi önceki çalışmalara göre düşük bulunmuştur[27]. Ek olarak öncekilere kıyasla ECMO desteği süresince ilaç gereksinimlerinde artış gösterilememiştir. Bu çalışmadan farklı sonuçlar elde edilmesinde farklı analiz yöntemlerinin kullanılmasının, hedef sedasyon skorlarının düşük olmasının ve benzodiazepin olmayan sedatiflerin sıklıkla kullanılmasının etkili olduğu ileri sürülmüştür[27]. Ketamin ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, iki olgu sunumunda ketamin infüzyonunun başlatılmasından sonra opioid ve/veya sedatif gereksiniminde azalma olduğu saptanmıştır[28 29]. Yoğun bakımda sıklıkla kullanılan sedatif-analjezik ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerine ECMO'nun etkisi Tablo 3'de gösterilmektedir.

Mevcut çalışmaların çoğu, kritik hastalıklarda gözlenen fizyolojik değişiklikleri göz önüne almayan in vitro modellere dayanmaktadır. Diğer veriler yenidoğanlardan elde edilmiştir, gelişimsel ve yaşa bağlı fizyolojik farklılıklar nedeniyle yetişkinler için geçerli olmayabilir. Erişkinde yapılan klinik çalışma sayısı ise çok azdır. Tüm bunlar dikkate alındığında ECMO tedavisi alan hastalarda sedatif ve analjezik ilaç uygulanması bu farmakokinetik değişiklikleri de göz önüne alarak dozlama stratejisi geliştirmek, yakın monitorizasyon yapmak ve hastalara özel bireyselleştirilmiş protokoller oluşturmayı hedeflemelidir.

Klinik pratiğe dair doz ayarlama rehberlerinin olmaması gelecekte bu konuyu açıklığa kavuşturacak yeni çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektetir. Halen devam etmekte olan The ECMO PK Project[30] ve ASAP-ECMO Study[31], ECMO sırasındaki farmakokinetik değişiklikleri araştırmak için tasarlanan mekanik ve klinik araştırmaların iki örneğidir. İki çalışmadan elde edilen veriler ile ECMO sırasında kullanılmak üzere en uygun ilaçların ve bu ilaçlar için dozu optimize etme stratejilerinin tanımlanması beklenmektedir

**Tablo 3:** Yoğun bakımda sıklıkla kullanılan sedatif-analjezik ilaçların farmakokinetik özelliklerine ECMO'nun etkisi

| | ECMO Sırasında Beklenen Eki | ECMO Sırasında Gösterilen Değişiklikler | ECMO Sırasında Doz İhtiyacı ve Öneriler |
|---|---|---|---|
| Fentanil | Yüksek ilaç sekestrasyonu ve dağılım volümünde minimal artış | 24 saatte önemli ölçüde ilaç kaybı | Doz ihtiyacında artış, alternatif ilaçları düşün |
| Morfin | Minimal ilaç sekestrasyonu ve dağılım volümünde hafif-orta artış | Minimal-orta düzeyde ilaç kaybı | Tercih edilebilir |
| Midazolam | Yüksek ilaç sekestrasyonu ve dağılım volümünde orta düzeyde artış | Ciddi ilaç sekestrasyonu, 24 saatte %97 oranında kayıp | Artan dozlar gerekli, alternatif ilaçları düşün |
| Propofol | Yüksek ilaç sekestrasyonu ve dağılım volümünde minimal artış | 45 dakikada %70 ilaç kaybı | Artan dozlar gerekebilir, alternatif ilaçları düşün |
| Ketamin | Orta-yüksek ilaç sekestrasyonu ve dağılım volümünde minimal artış | Bilinmiyor | Yetersiz veri mevcut |
| Deksmetedomidin | Minimal- orta derece ilaç sekestrasyonu ve dağılım volümünde minimal artış | 1 saate devrede yaklaşık %40 kayıp | Başlangıç dozunda artış gerekli olabilir |

## 11.3 ECMO Uygulanan Hastalarda Deliryum

Deliryum , akut başlangıçlı beyin disfonksiyonu, dikkat ve farkındalıkta bozulma, bilinç düzeyindeki değişiklik veya dalgalanmalar ile karakterize bir sendromdur. Deliryumu olan hastalar ajite (hiperaktif deliryum) ya da letarjik (hipoaktif deliryum) olabilmekte veya iki alt tip arasında dalgalanma gösterebilmektedir[32-34].

Deliryumun mekanik ventilatör desteği altındaki erişkin yoğun bakım hastalarının % 80'ini etkilediği gösterilmiştir[35]. Negatif klinik sonuçlar arasında artmış mortalite, uzamış hastane yatış süresi, artmış bakım maliyeti ve demans sayılabilir[36-38].

Önceden var olan demans, hipertansiyon ve/veya alkolizm öyküsü ve başvuru sırasındaki hastalığın şiddeti deliryum için önemli risk faktörü olarak tanımlanmaktadır[35]. Yaş, yoğun bakım dışındaki deliryum için en önemli risk faktörlerinden olup yoğun bakımda anlamlı değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir[39]. Koma ise yoğun bakım hastalarında deliryum gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür[40]. Hastalığın neden olduğu durumlar, iyatrojenik veya çevresel faktörler deliryumu tetikleyebilmektedir.

ECMO uygulanan hastalarda deliryum hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Hastalıklarının ciddiyeti ve komorbiditeleri deliryuma eğilimi artırmaktadır. ECMO uygulanan hastalarda

deliryum görülme oranlarının uygulanmayan hasta gruplarında bildirilenlerden yüksek olduğu varsayılabilir. ECMO uygulanan hastalarda deliryumu değerlendiren bir çalışmada sedasyon derinliği yeterli olan tüm hastalar deliryum açısından değerlendirilmiş, hastaların dörtte birinin en az bir kere ajite olduğu gösterilmiştir[13]. Ek olarak haloperidol ve ketiapinin sıklıkla ve daha yüksek dozlarda kullanıldığı gösterilmiştir[13].

### 11.3.1 Deliryum yönetimi

Deliryum yönetimi izlem, önlem ve tedavi olarak üç adımlı bir yaklaşımdır. Yoğun bakım için konfüzyon değerlendirme metodu (CAM-ICU) ve yoğun bakımda deliryum tarama kontrol listesi (ICDSC) yetişkin yoğun bakım hastalarında en güvenilir deliryum tarama ve izleme araçlarıdır[41-43].

Deliryum önlenmesi için öncelikli yaklaşım risk faktörlerini azaltmak ve buna yol açan iyatrojenik nedenleri en aza indirmek olmalıdır. Nonfarmakolojik uygulamalar öncelikle tercih edilmelidir. Aile üyeleriyle temas yoluyla çevresel uyarım sağlamak, hastayla konuşmak, tanıdık nesneleri ve fotoğrafları yatak alanına yerleştirmek, fiziksel kısıtlama kullanmamak, gerçeklik algısını geliştirmek, yer- zaman- kişi oryantasyonu için sürekli yeniden yönlendirme yapmak, uygun bir ritim ton ve ses seviyesi kullanarak hastayla net bir şekilde konuşmak, doğal ışıklı ortam sağlamak, erkenden oturma ve mobilizasyon, hastayı ve aileyi yemek ve hijyen gibi kendine özgü öz bakım faaliyetlerine dahil etmek, uykunun iyileştirilmesi, dinlenmeye ve uyumaya yardımcı olmak için çevreyi ayarlamak, ışık, gürültü, sıcaklık, bakım faaliyetleri gibi faktörleri optimize etmek, ağrı, ajitasyon ve deliryumu sistematik olarak izlemek en önemli deliryum önleme yöntemleridir[44].

Farmakolojik tedavilerin deliryum olasılığını azalttığı gösterilememiştir. Hatta bu tarz uygulamaların normalden daha fazla sedasyona yol açabileceği ve deliryuma geçiş olasılığını artırabileceği yönünde görüşler mevcuttur. Mevcut kanıtlara dayanarak farmakolojik korunma yöntemleri önerilmemektedir[45]. Analjezi ve sedasyon gereksinimlerinin günlük olarak değerlendirilmesi ve sedatif ajanların kullanımının azaltılması deliryum yönetiminin önemli bir parçasıdır. Benzodiazepinlerin, deliryum olasılığını arttırdığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır[35 46]. Deksmedetomidinin kritik hastalarda deliryum önleyici etkisi ise henüz net değildir[47].

Deliryum tedavisinde daha önceki kılavuzlarda haloperidol önerilen ajan olmasına rağmen yakın zamanda yapılan birçok prospektif çalışmada, erişkin yoğun bakım hastalarında deliryum tedavisinde haloperidol kullanımının güvenliğini ve etkinliğini tartışılır hale gelmiştir[48]. Bunun yanında diğer antipsikotiklerin kullanımına ilişkin veriler de yeterli değildir[49].

Başka kanıtlar ortaya çıktıkça, ECMO hastasında deliryumun önlenmesi ve tedavisinin daha standart hale gelmesi beklenmektedir. Deliryumun önlenmesi ve yönetiminde erken mobilizasyon ve mekanik ventilasyondan erken ayrılma en önemli hedeflerdir. Bu nedenle protokol temelli tedavinin, genel yoğun bakım popülasyonunda klinik sonuçları iyileştirebileceği ve ECMO uygulanan hastalar için de faydalı olacağı öngörülmektedir.

**İpuçları**

- İlk 12 ila 24 saat boyunca spontan solunumu önlemek, metabolik hızı en aza indirmek, kanülasyonu zorlaştırabilecek hareketlerden kaçınmak ve hasta konforu sağlamak için derin sedasyon uygulanmalıdır.
- Venöz kanül yerleşimi sırasında spontan solunumu önlemek dışında nöromuskuler blokaj nadiren kullanılmalıdır.
- Sedasyon minimal olmalıdır, ancak dekanülasyon riski engellenmelidir. Sedasyon seviyesi doğal metabolik hızı arttırmamak için yeterli olmalıdır.
- Analjezi ve sedasyon için spesifik hedefler ne olursa olsun, ağrı ve sedasyon hedeflerinin stabil kalmasını sağlamak için onaylanmış skorlama sistemleri ile sık izlem yapılmalıdır.
- Yoğun bakım ünitesinde sıklıkla kullanılan sedatif ve analjezik ilaçların genellikle lipofilik yapıda olmaları ve plazma proteinlerine yüksek bağlanma oranlarına sahip olmaları, ECMO devresi tarafından adsorbsiyona uğramalarına ve hedeflenen kan seviyelerine ulaşılmasında zorluklara yol açmaktadır
- ECMO uygulanan hastalarda deliryum görülme oranları uygulanmayan hasta gruplarından yüksektir.
- Deliryum yönetimi izlem, önlem ve tedavi olarak üç adımlı bir yaklaşımdır.
- Yoğun bakım için konfüzyon değerlendirme metodu (CAM-ICU) ve yoğun bakımda deliryum tarama kontrol listesi (ICDSC) yetişkin yoğun bakım hastalarında en güvenilir deliryum tarama ve izleme araçlarıdır.

## KAYNAKLAR


1. Rycus P. ECLS Registry Report International Summary. Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization Available at: https://www elso org/Registry/Statistics/InternationalSummary aspx Accessed August 2016;**19**.
2. Puntillo K, Pasero C, Li D, et al. Evaluation of pain in ICU patients. Chest 2009;**135**(4):1069-74.
3. Akca O, Melischek M, Scheck T, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. The Lancet 1999;**354**(9172):41-42.
4. Lindsey AM, West CM, Carrieri-Kohlman V. *Pathophysiological phenomena in nursing: Human responses to illness*: Saunders, 1993.
5. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Critical care medicine 2013;**41**(1):263-306.
6. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. PAIN® 2010;**151**(3):711-21.
7. Payen J-F, Bru O, Bosson J-L, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Critical care medicine 2001;**29**(12):2258-63.
8. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, et al. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. American Journal of Critical Care 2006;**15**(4):420-27.
9. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. Critical care medicine 1999;**27**(7):1325-29.

10. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. American journal of respiratory and critical care medicine 2002;**166**(10):1338-44.
11. Dasta JF, Kane SL, Gerlach AT, et al. Bispectral Index in the intensive care setting. Critical care medicine 2003;**31**(3):998.
12. Buscher H, Vaidiyanathan S, Al-Soufi S, et al. Sedation practice in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. ASAIO journal 2013;**59**(6):636-41.
13. Marhong JD, DeBacker J, Viau-Lapointe J, et al. Sedation and mobilization during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: an international survey. Critical care medicine 2017;**45**(11):1893-99.
14. Bhatt-Mehta V, Annich G. Sedative clearance during extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 2005;**20**(6):309-15.
15. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. Current Opinion in Anesthesiology 2010;**23**(4):472-78.
16. Wildschut E, Ahsman M, Allegaert K, et al. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. Intensive care medicine 2010;**36**(12):2109-16.
17. Mulla H, Lawson G, Von Anrep C, et al. In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 2000;**15**(1):21-26.
18. Shekar K, Roberts JA, Mcdonald CI, et al. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an ex vivo study. Critical Care 2015;**19**(1):164.
19. Park J, Shin DA, Lee S, et al. Investigation of key circuit constituents affecting drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation treatment. Asaio Journal 2017;**63**(3):293-98.
20. Poole SK, Poole CF. Separation methods for estimating octanol–water partition coefficients. Journal of Chromatography B 2003;**797**(1-2):3-19.
21. Eyler RF, Heung M, Pleva M, et al. Pharmacokinetics of Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate in Critically I ll Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodialysis and/or Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 2012;**32**(12):1061-69.
22. Wagner D, Pasko D, Phillips K, et al. In vitro clearance of dexmedetomidine in extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 2013;**28**(1):40-46.
23. Shekar K, Roberts JA, Mcdonald CI, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. Critical Care 2012;**16**(5):R194.
24. Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, et al. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood. Critical Care 2015;**19**(1):40.
25. Shekar K, Roberts JA, Mullany DV, et al. Increased sedation requirements in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for respiratory and cardiorespiratory failure. Anaesthesia and intensive care 2012;**40**(4):648-55.
26. Nigoghossian CD, Dzierba AL, Etheridge J, et al. Effect of extracorporeal membrane oxygenation use on sedative requirements in patients with severe acute respiratory distress syndrome. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 2016;**36**(6):607-16.
27. DeGrado JR, Hohlfelder B, Ritchie BM, et al. Evaluation of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. Journal of critical care 2017;**37**:1-6.
28. Floroff CK, Hassig TB, Cochran JB, et al. High-dose sedation and analgesia during extracorporeal membrane oxygenation: A focus on the adjunctive use of ketamine. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy 2016;**30**(1):36-40.

29. Tellor B, Shin N, Graetz TJ, et al. Ketamine infusion for patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support: a case series. F1000Research 2015;**4**.
30. Shekar K, Roberts JA, Smith MT, et al. The ECMO PK Project: an incremental research approach to advance understanding of the pharmacokinetic alterations and improve patient outcomes during extracorporeal membrane oxygenation. BMC anesthesiology 2013;**13**(1):7.
31. Shekar K, Roberts JA, Welch S, et al. ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO. BMC anesthesiology 2012;**12**(1):29.
32. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc 2013.
33. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV-4th edition APA 1994:1994.
34. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. Intensive care medicine 2008;**34**(10):1907.
35. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. Intensive care medicine 2007;**33**(1):66-73.
36. 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**(14):1753-62.
37. Ely E, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. Intensive care medicine 2001;**27**(12):1892-900.
38. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. Critical care medicine 2010;**38**(7):1513.
39. Dubois M-J, Bergeron N, Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. Intensive care medicine 2001;**27**(8):1297-304.
40. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. Critical care 2009;**13**(3):R77.
41. 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**(21):2703-10.
42. Bergeron N, Dubois M-J, Dumont M, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. Intensive care medicine 2001;**27**(5):859-64.
43. Truman B, Shintani A, Jackson J, et al. Implementation of the SCCM guidelines for sedation and delirium monitoring in the ICU. Am J Respir Crit Care Med 2003;**167**:A969.
44. Doenges ME, Moorhouse MF, Murr AC. *Nursing diagnosis manual: Planning, individualizing, and documenting client care*: FA Davis, 2016.
45. van Munster BC, de Rooij S. Delirium: a synthesis of current knowledge. Clinical medicine 2014;**14**(2):192.
46. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists 2006;**104**(1):21-26.
47. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. Critical care medicine 2010;**38**(12):2311-18.
48. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Critical care medicine 2010;**38**(2):419-27.
49. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive care medicine 2004;**30**(3):444-49.