

Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Sedasyon ve ABCDEF Önlem Demeti

Sedation and ABCDEF Bundle in the Pediatric Intensive Care Unit

Yaşar Bildirici

Eskişehir Şehir Hastanesi Pediatri Bölümü, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Son yıllarda, bilim ve teknolojiye ilerlemelerin de katkısıyla, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen çocuk hastaların hayatta kalma oranlarında artış sağlanmıştır, fakat bu çocukların yaklaşık % 3-20'sinin nörolojik fonksiyonlarında azalma olduğu ortaya çıkmıştır. Mekanik ventilasyon desteği gereken ve yoğun bakımda uzun süre takip edilen hastalarda nörolojik sonuçların daha kötü olduğu dikkate alındığında, yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına yol açabilen sedasyon ile ilişkili olumsuz olayların önemi daha iyi anlaşılır. Araştırmalar, yoğun bakımda izlenen hastaların nörolojik fonksiyonlarında olumsuz sonuçlara neden olabilecek ve düzeltilebilmesi mümkün olan risk faktörlerinin erken tanı ve tedavisi üzerine odaklanmıştır. ABCDEF önlem demeti, hastaların mümkün olan en kısa sürede ve güvenli bir şekilde fiziksel ve kognitif aktivitelere katılabilmelerini sağlamak amacıyla, yapılması gereken organizasyon değişikliklerinin değerlendirildiği kanıta dayalı bir rehber niteliğindedir.

Anahtar Sözcükler: Pediatri, yoğun bakım, sedasyon, ABCDEF önlem demeti

Geliş Tarihi: 27.02.2019

Kabul Tarihi: 22.03.2019

ABSTRACT

Advances in science and technology in pediatric critical care medicine have led to significantly improved survival of children with critical illness. Recent studies focused on neurofunctional outcomes of the children following pediatric intensive care unit (PICU) care and stated that declining neurofunctional status occurs in 3%-20% of children requiring PICU care. Patients with unfavorable neurofunctional were more likely to have required mechanical ventilation and to have had longer duration PICU length of stay. Sedation related adverse effects have a great impact on the length of intensive care stay. Recent research focuses on early identification and treatment of modifiable risk factors for unfavorable outcomes. ABCDEF bundle represent an evidence-based guide for clinicians to approach the organizational changes needed for optimizing ICU patient recovery and outcomes.

Key Words: Pediatrics, intensive care, sedation, ABCDEF care bundle

Received: 02.27.2019

Accepted: 03.22.2019

GİRİŞ

Yoğun bakımda takip ve tedavileri yapılan ve özellikle mekanik ventilatör desteği altında bulunan çocuklarda, anksiyete veya ağrının azaltılması ve konfor sağlanması amacıyla sıklıkla sedatif ve /veya analjezik ilaçlar uygulanır. Yeterli sedasyon, mekanik ventilatörle senkronizasyonu kolaylaştırdığı gibi invaziv girişimlerin yapılabilmesine de olanak sağlar. Optimal sedasyon düzeyi sağlamak amacıyla, gözlemsel sedasyon skalaları kullanılarak, sedatif ilaçların dozları istenen etkiye göre titre edilir. Fakat, hastanın klinik durumuna ek olarak, plazma ilaç düzeylerindeki ve bireysel cevaplardaki farklılıklar nedeniyle, hedeflenen optimal sedasyon düzeyinin sağlanması zor olabilir. Hem aşırı sedasyon, hem de yetersiz sedasyon yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına neden olur. İlaç çekilme sendromu, deliryum, post-travmatik stres sendromu gibi durumlar da hastanın morbidite ve mortalitesinde artışa neden olabilen sedasyon ile ilişkili olumsuz olaylar arasında yer alır (1).

Bilimsel gelişmeler ve teknolojik ilerlemelere bağlı olarak, son yıllarda sepsis, kardiyak arrest, ARDS, onkolojik hastalıklar gibi tanılarla yoğun bakım ünitelerinde takip edilen çocuk hastaların hayatta kalma oranlarında artış sağlanmıştır. Fakat çalışmalar, bu çocukların yaklaşık % 3-20'sinin nörolojik fonksiyonlarında azalma olduğunu ortaya koymuştur. Primer nörolojik bir tanı ve kardiyak arrest nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen, vazoaktif ilaç ve mekanik ventilasyon desteği gereken, invaziv girişimler uygulanan ve yoğun bakımda uzun süre takip edilen hastalarda, bu oranın daha yüksek olduğu belirlenmiştir (2).

Bu nedenle yeni araştırmalar, yoğun bakımda izlenen hastaların nörolojik fonksiyonlarında olumsuz sonuçlara neden olabilecek ve düzeltilebilmesi mümkün olan risk faktörlerinin erken tanı ve tedavisi üzerine odaklanmıştır. ABCDEF önlem demeti, erişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların, tedavileri sırasında ve taburculuk sonrasında, mümkün olan en kısa sürede ve güvenli bir şekilde fiziksel ve kognitif aktivitelere katılabilmelerini sağlamak amacıyla yapılması gereken organizasyon değişikliklerinin değerlendirildiği kanıta dayalı bir rehber niteliğindedir (Tablo 1) (3).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Uzm. Dr. Yaşar Bildirici, Eskişehir Şehir Hastanesi, 71 Evler mah. Çavdarlar sk. 26080 Odunpazarı, Eskişehir E-posta: drybildirici@gmail.com

©Telif Hakkı 2019 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2019.86>

Tablo 1. ABCDEF Bakım Demeti

A	Assess, prevent and manage pain	Ağrıyı değerlendir, önle ve tedavi et
B	Both spontaneous awakening and breathing trials	Spontan uyanma ve solunum çalışmaları
C	Choice of sedative and analgesic	Sedatif ve analjezik ilaçların seçimi
D	Delirium assessment, prevention, and management	Deliryumu değerlendir, önle ve tedavi et
E	Early mobilization and exercise	Erken mobilizasyon ve egzersiz
F	Family engagement and empowerment	Ailenin dahil edilmesi ve yetkilendirilmesi

Analjezi (A), ventilatör yönetimi (B: Breathing), sedasyon titrasyonu (C: Coordination), deliryum (D) önlenmesi ve tedavisi, erken mobilizasyon (E), ailenin desteği (F)

Bu derlemede, ABCDEF önlem demetindeki değerlendirmeler ve öneriler de dikkate alınarak, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, optimal düzeyde sedasyon uygulamak için kullanılan değerlendirme yöntemleri, sedasyon protokolleri, ilaçların etkileri ve yan etkileri gözden geçirilmiştir.

Sedasyonun Değerlendirilmesi

Yeterli sedasyon düzeyi, hastanın uyuklu olduğu fakat kolaylıkla uyandırılabilir düzey olarak tanımlanmıştır. Pediatrik yoğun bakım ünitesinde bunun anlamı, çocuğu bilinci açıktır, ventilatörle sinerji içinde solunum yapar, terapötik işlemlerin yapılmasına uyum gösterir. Fakat, alta yatan hastalığa, hastalığın şiddetine, yapılması gereken terapötik ve invaziv işlemlere bağlı olarak optimal sedasyon düzeyi her hasta için farklılık gösterir (1).

Optimal sedasyon düzeyi sağlamak amacıyla, gözlemsel sedasyon skalaları kullanılarak, sedatif ilaçların dozları istenen etkiye göre titre edilir. Fakat, plazma ilaç düzeylerindeki ve bireysel cevaplardaki farklılıklarla beraber hastanın klinik durumuna bağlı olarak, hedeflenen optimal sedasyon düzeyini sağlamak zor olabilir. Hem aşırı sedasyon, hem de yetersiz sedasyon yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına neden olur. Aşırı sedasyon, derlenmeyi geciktirir, sedatif ilaçların daha fazla tüketilmesi ise mekanik ventilatörde kalış süresinin uzamasına ve ekstübasyonda başarısızlığa yol açar. Bu durum kısmen immobiliteye bağlı kas güçsüzlüğünden kaynaklanabilir.

Tablo 2. Sedasyon Skalaları

	Yaş	Hastaya ilişkin değişkenler	Bilinç	Ajitasyon	Solunum	Ağrı
COMFORT	0 – 17 yaş	+ ventilatör	X	x	X	x
COMFORT -B	0 – 18 yaş	± ventilatör / ± sedatifler	X	x	X	x
RASS	2 ay- 21 yaş	± ventilatör / ± sedatifler	X	x	X	
SBS	6 hafta- 6 yaş	+ ventilatör / + sedatifler	x	x	X	

COMFORT-B: COMFORT-behavior

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale

SBS: State Behavioral State

Analjezinin Değerlendirilmesi

Yoğun bakımda sık uygulanan işlemlerin hiçbiri şiddetli ağrı sebebi değildir, fakat ağrı düzeyinde önemli bir artışa neden olmaktadır. En ağırlı üç işlem sırasında (göğüs tüpü çekilmesi, yara dreninin çekilmesi, arteryel kateter takılması), ağrı şiddetinin işlem öncesi düzeylere kıyasla iki katın üzerine çıktığı belirlenmiştir. Deliryum ve ağrı arasındaki ilişkiden dolayı, ağrının değerlendirilmesi ve tedavisi, deliryumun önlenmesinde önemlidir (3).

Ağrı tedavisinin etkinliğini monitorize etmek için altın standart hastanın kendi yaptığı değerlendirmedir, fakat iletişim kurulamayan hastalarda ağrının değerlendirilmesi için gözlemsel yöntemler kullanılır. Gözlemsel ağrı skalaları, sedatize olan veya ağrıyı tanımlayacak bilinç düzeyinde olmayan hastalarda kullanılır. Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale (N-PASS) ve Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability Scale (FLACC) ve Nonverbal Pain Scale bu gözlemsel testler arasında yer alırlar ve ağrı derinliğinden ziyade ağrının varlığını tanımlarlar (4).

Sedatif ve Analjezik İlaçların Özellikleri

Yoğun bakımda takip edilen çocuklarda kullanılan sedatif ve analjezik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişiklikler olacağı kesinlikle göz ardı edilmemelidir. İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen intrinsik faktörler arasında, vücut sıvılarının yer değiştirmesi, inflamasyon ve organ yetmezlikleri yer alır (1).

ECMO, hipotermi ve sürekli renal replasman tedavisi gibi tedavi modaliteleri ise, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen ekstrinsik faktörler arasındadır (5).

ECMO uygulanan hastalarda ilaçların dağılım hacimleri genellikle artmış ve klirensleri değişmiştir (6). Hipotermi, kan akımının yeniden dağılımına bağlı olarak ilaçların dağılım hacminde değişikliklere neden olur; ayrıca ilaçların metabolizmasında yer alan enzim aktivitesinin azalmasından dolayı ilaç klirensinin azalmasına yol açar (7).

Ayrıca, aşırı sedasyon tolerans gelişmesine ve çekilme sendromuna yol açabilir. Diğer taraftan, yetersiz sedasyon ise plansız ekstübasyon veya kateterlerin çıkması gibi olumsuz olaylara ve post-travmatik stres sendromuna neden olabilir (1).

Yeterli sedasyon sağlamak için, hasta çocukların sedasyon düzeyleri düzenli olarak değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Bu amaçla, validasyonu yapılmış sedasyon skorlama skalalarının kullanılması önerilir (Tablo 2). Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS), çocuk yoğun bakım ünitelerinde sık kullanılmaktadır, fakat sadece erişkin hastalar için validasyonu yapılmıştır. Sözel uyarıyı takiben göz teması süresinin değerlendirildiği bu skalanın uygulanması 20 saniyeden daha kısa sürmektedir. Ayrıca, pek çok sağlık çalışanı tarafından güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir (4).

Konfor skalası, 2 fizyolojik (kalp hızı ve arteryel kan basıncı) ve 6 davranışsal (uyanıklık, sakinlik /ajitasyon, solunum cevabı, fiziksel hareket, kas tonusu ve yüz gerilimi) parametreyi içermektedir. Fizyolojik parametrelerin inotrop ilaçlar ve yoğun bakımda kullanılan diğer ilaçlardan etkilenmeleri nedeniyle, bu ilaçların kullanımının hastanın sedasyon değerlendirmesini etkileyip etkilemediği sorusu gündeme gelmiştir. Bu nedenle, fizyolojik parametrelerin yer almadığı Konfor-b (Comfort-behavior) skalası uygulanmaya başlanmıştır. Değerlendirme iki dakika içinde yapılır ve her parametre 5 puan üzerinden skorlanır. Skor aralığının 6-10 arasında olması aşırı sedasyon, 23-30 arasında olması ise yetersiz sedasyon olarak tanımlanır. Skor aralığının 11-22 arasında olması ise, gri alan olarak tanımlanır ve ikinci bir değerlendirme testinin yapılması önerilir (1,4).

Obez hastalarda dolaşımdaki kan hacmi ve kardiyak output artmıştır; bu durum hepatic ve renal kan akımındaki artışa açıklar. Organ büyüklüğünün ve perfüzyonun artışı, hepatic ilaç alımının artışına ve glomerüler hiperperfüzyona yol açar. Obez çocuklarda gerçek glomerüler filtrasyon hızı daha düşük hesaplanabileceği için, ilaç dozu sub-optimal olabilir. Ayrıca obezite, fentanil ve propofol gibi lipofilik ilaçların dağılım hacminde artışa neden olur. Deksmetomidin, ketamin, lorazepam, midazolam ve morfin dozları ideal vücut ağırlığına göre hesaplanmalı ve etkiye göre titre edilmelidir. Fentanil dozu, düzeltilmiş vücut ağırlığına göre hesaplanırken; propofol ve pentobarbital dozları için total vücut ağırlığı esas alınmalıdır (8).

İlaç dozu ayarlanırken ve istenen etkiye göre doz titrasyonu yapılırken bu faktörler dikkate alınmalıdır. Günümüzde mevcut olan ilaçların hiç biri ideal bir sedatif ilaç bütünü özelliklerini tek başına taşımadığından, optimal etki sağlamak amacıyla ilaç kombinasyonları kullanılır (Tablo 3).

Benzodiazepin ve opioidler pediatrik yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır, bu ilaçların bir çoğunun ise (örn: lorazepam, deksmedetomidin ve fentanil) etkinlikleri ve güvenli olup olmadıkları halen tam olarak kanıtlanmamıştır (9).

Bir ilaç tercih edilirken, ilacın istenen etki ve yan etkileri yanında bireyin alta yatan hastalıkları ile etkileşimi de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, ilacın nörolojik gelişim üzerindeki uzun süreli etkileri de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Sık kullanılan sedatif ve analjezik ilaçların, hayvanlarda nörotoksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (10). İnsanlarda bu ilaçların kullanımının uzun sürede güvenli olup olmadığı konusunda endişeler olmasına rağmen, hayvan çalışmalarından elde edilen bu veriler, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda desteklenmemiştir. Örneğin, yenidoğan döneminde morfin verilen hastalarda uzun süreli olumsuz bir etki kaydedilmemiştir (11).

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler (midazolam, lorezepam), pediatrik yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan sedatif ilaçlardır. Santral sinir sistemini deprese eden midazolam, beyinde bir reseptör kompleksine bağlanarak, inhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın aktivitesini kolaylaştırır. Sedatif, anksiyolitik, antikonvülzan, kas gevşetici ve amnestik özellikleri vardır. Midazolam, karaciğerde önce CYP3A4/5 enzimi ile 1-OH midazolam'a, daha sonra UGT aracılığı ile 1-OH- midazolam glukuronid'e metabolize olarak böbrekler yoluyla atılır. Enflamasyon sonucunda CYP3A aktivitesinin azalması, organ yetmezliği veya eş zamanlı olarak tedavide uygulanan diğer ilaçlar (ilaç-ilaç etkileşimi) nedeniyle midazolamın metabolizması azalabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, aktif metabolit olan 1-OH-midazolam glukuronidinin birikmesi nedeniyle uzamış sedatif etki görülebilir (1,4).

Anterograd amnezi oluşturmaması nedeniyle, ilacın verilmesini takiben hafıza oluşumunu önler. Travmatik girişimlere maruz kalan çocuklarda ilacın bu özelliği tercih edilmesine rağmen, daha sonraki dönemlerde, hastanın mantıklı ve sıralı olayları hatırlayamaması nedeniyle gelişen olumsuz psikolojik olaylara katkıda bulunabilir. Benzodiazepinlerin hipnotik etkisi restoratif bir uykuya olanak vermediğinden, tekrarlayan dozlarla veya sürekli olarak verildiği takdirde, gelecekte olumsuz psikolojik olaylara neden olabilir (12).

Yoğun bakımda sık kullanılmasına rağmen, midazolam kesinlikle ideal bir sedatif ilaç değildir. Yan etkileri arasında tolerans gelişimi, bağımlılık, ve çekilme sendromu bulunur. Ayrıca paradoksik olarak hiperaktiviteye de yol açabilir. Erişkinlerde, sürekli benzodiazepin kullanımı, uzamış mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Benzodiazepinlerin, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerinde doz-bağımlı olumsuz etkileri vardır. Hipnotik dozda uygulanması ile üst hava yolunda kas tonusunun azalmasına neden olabilir. Solunum depresyonu yapan diğer ilaçlarla (ör: opioidler) ilaçlarla kombine edildiğinde ise solunumsal komplikasyonların gelişme riski daha fazla artar (1,4).

Periferik vasküler direnci azaltması nedeniyle çocuklarda hipotansiyona yol açabilir. Özellikle yenidoğanlarda, hipovolemi varlığında ve morfin ile birlikte kullanıldığında, bolus dozlarında uygulandığı takdirde, midazolamın hipotansiyona neden olabileceği bildirilmiştir (13).

Lorzepam, oral ve intravenöz olarak kullanılabilen uzun etkili bir benzodiazepindir. Lorezepamın intravenöz kullanımının sınırlı olmasının nedeni, propilen glikol içinde çözünmesi, bu maddenin de birikerek metabolik asidoz ve renal disfonksiyona yol açabilmesidir. Uzun yarı ömrü nedeniyle oral lorezepam, weaning açısından midazolama iyi bir alternatiftir (1,4).

Opioidler

Mü-reseptör agonisti olan opioidler santral ve periferik sinir sistemi aracılığı ile analjezik etki gösterirler, fakat sedatif etkileri de vardır. Bazı pediatrik yoğun bakım ünitelerinde sedasyon için morfin ilk sırada kullanılmakta iken; diğerlerinde ise, ağrı şüphesi olmadığı takdirde, sedasyon amacıyla sedatifler (özellikle benzodiazepinler) tercih edilmektedir. Morfin, hem sedasyon hem de analjezi sağladığı için tek başına kullanılabilir (1,4).

Morfin klirensinin 10 günlükten küçük yenidoğanlarda belirgin olarak düşük olması nedeniyle, daha büyük çocuklarla aynı plazma düzeyinin sağlanabilmesi için, onlarda uygulanan dozun 1/2-1/3'ü kullanılmalıdır. Bu dozların analjezi için yeterli olduğu bilinmektedir, fakat sedasyonla ilgili veri yoktur (14).

Morfin, intravenöz yolla tek doz olarak verildiğinde, göreceli olarak uzun bir etki süresine (yaklaşık 2 saat) sahiptir, analjezik etkisi ise 20 dakika sonra en üst düzeye ulaşır. Morfin, hepatik (glukuronidasyon) yol ile metabolize olan, renal yol ile atılan ve orta düzeyde dağılım hacmi olan bir ilaçtır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda etki süresi uzayabilir. Karaciğer yetmezliğinin etkisi ise hafif veya orta düzeydedir. Morfin histamin salınımına neden olarak ve kompansatuvar sempatik yanıtları inhibe ederek, özellikle bolus dozda uygulanmasını takiben, vazodilatasyona ve hipotansiyon gelişmesine neden olur (1).

Güçlü analjezik etkisi olan fentanilin, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde, uzun süreli sedasyon sağlanması amacıyla kullanımına ilişkin çalışma yoktur. Özellikle bolus dozda fentanil uygulanmasına bağlı gelişebilen göğüs duvarı rijiditesi, nadir görülen fakat önemli bir yan etkidir. Yenidoğan ve infantlarda, önerilenden daha düşük dozlarda fentanil uygulandığında da rijit göğüs sendromu geliştiği bildirilmiştir (15). Hastanın solunum kaslarında spazm gelişmesi sonucu, yapay havayolu ile ventile edilmesini de engelleyen bu yan etkinin tedavisi için kas gevşetici ilaçların kullanılması gerekir (4).

Alfa-Agonistler (Deksmetomidin ve Klonidin)

Sedatif ve analjezik özelliklere sahip olan klonidin ve deksmedetomidin, santral etkili α -2 adrenerjik agonist ilaçlardır. Lokus ceruleus üzerinde yer alan α -2 adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileri sedatif ve hipnotik etkilerinin, spinal kord üzerinde yer alanlar ise analjezik etkilerinin kaynağını oluşturur. Klondin ve deksmedetomidin arasındaki fark reseptör afinitesi ve selektivitesinden kaynaklanır.

Klonidin α -2/ α -1 reseptör selektivite oranı 200/1 iken; deksmedetomidin de bu oran 1620/1 olup, klonidinden 8 kat fazladır.

Bu ilaçların, birinci sırada tercih edilen bir sedatif ilaç olma veya diğer sedatiflere ilave olarak kullanılması sıklıkları giderek artmaktadır. Klinik açıdan anlamlı bir solunum depresyonuna neden olmaları, spontan solunum yapan veya ekstübasyon planlanan hastalarda avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, hayvan çalışmalarında nörotoksisiteye yol açmadıkları gösterilmiştir. Opioidler ve benzodiazepinlerle birlikte kullanıldığında, bu ilaçların dozlarının azaltılması mümkündür; ve çekilme sendromu ile deliryum insidansının azalmasına rol oynayabilirler. Benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında, deksmedetomidin ile uygulanan sedasyonun doğal uykuya daha fazla benzerlik gösterdiği ve sedatif etkilerinin amneziye neden olmadığı belirlenmiştir (1,4).

Hipotansiyon ve bradikardi, bu ilaçların temel yan etkileridir, fakat nadiren klinik olarak önem taşır. Deksmetomidin bolus dozlarda verildiğinde veya infüzyon hızı yüksek olduğunda, periferdeki α -2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak hipertansiyon da gelişebilir (16).

Propofol

GABA reseptör aktivasyonuna neden olan propofolün sedatif ve hipnotik özellikleri vardır. Güçlü kardiyodepresan etkiye sahip olduğundan, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda kullanılmamalıdır. Propofol, sistemik vasküler direnç ve kalp kontraktilesinde azalmaya neden olarak hipotansiyona yol açar, bu etkiler sıklıkla ilacın dozu ve verilmiş hızı ile ilişkilidir. İzotonik bir sıvının bolus olarak verilmesi, infüzyon hızının azaltılması ve daha düşük bolus dozların uygulanması ile bu olumsuz hemodinamik etkilerin üstesinden gelinebilir. Propofol emülsiyonunda yumurta lesitin ve soya yağı bulunduğu için, bu maddelere karşı alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediatrik yoğun bakım ünitelerine takip edilen 16 yaşından küçük hastalarda propofolün uzun süreli infüzyonu, ölümcül olabilecek PRIS sendromuna yol açabilmesi nedeniyle kontrendikedir. PRIS sendromu (metabolik asidoz, KC enzimlerinde yükselme, lipidemi, rabdomyoliz, böbrek ve kalp yetmezliği) geliştiğine dair herhangi bir şüphe olduğunda, ilaç infüzyonuna derhal son verilmelidir. PRIS sendromunda mortalite ile ilişkili risk faktörleri arasında, propofol infüzyon hızı ve süresi, travmatik beyin hasarının varlığı ve ateş yer alır. Propofolün maksimum infüzyon hızı 4 mg/kg/saat'i aşmamalı ve infüzyon süresi en fazla 24 saat olacak şekilde sınırlanmalıdır.

Propofolün yarı ömrünün çok kısa olması, barbitüratlara kıyasla daha az bronkospazma neden olması özellikle ajite hastaların ekstübasyonu sırasında avantaj sağlamaktadır. Respiratuvar depresyon yapan uzun etkili ilaçların etkisinden kurtulmayı kolaylaştırmasının yanı sıra ekstübasyon sırasında sedasyonun kontrolünü sağlar ve sonrasında hızlı bir derlenmeyle olanak tanır. Bu nedenle, böyle olgularda kısa süreli propofol infüzyonu uygulanabilir (1,4).

Ketamin

Bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin kateleptik, amnestik ve analjezik özellikleri vardır. Kimyasal olarak fensiklidin ile benzer olması ketaminin istenmeyen psikotojenik etkilerini açıklar. Delta- ve mu-opioid reseptör agonizmi ketaminin analjezik etkisine katkıda bulunurken, dopamin ve norepinefrin salınımı ise olumsuz etkilerinin kaynağını oluşturur. Ketaminin disosiyatif ve analjezik etkileri subanestetik dozlarda başlarken, psikotojenik reaksiyonların şiddeti ilacın serum konsantrasyonlarının anestezi dozlarına ulaşmasıyla artar. Pek çok çalışmada, derlenme sonrası ajitasyon önceden düşünüldüğü gibi benzodiazepin verilerek yapılan premedikasyonla azaltılmadığı; aksine havayolu ile ilgili olumsuz olaylar ile oksijen desaturasyonu sıklığında artış olduğu gösterilmiştir.

Ketamin, katekolamin salınımını uyarır ve geri-alımını inhibe eder; diğer sedatif ilaçların aksine kan basıncında ve kalp hızında artışa neden olabilir. Negatif inotrop ve vazodilatasyon yapan bir ilaç olmasına rağmen, indirekt semptomimetik aktivite ile kardiyak outputun korunmasını sağlar. Fakat, hemodinamik açıdan stabil olmayan ve kronik hastalıkları olan veya stres altındaki hastalarda endojen katekolamin depolarının tükenmiş olması nedeniyle, myokardiyal kontraktiletiyi azaltarak kollapsa yol açabilir. Ketamin, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde, ağrı kontrolü amacıyla opioidlerle birlikte düşük dozlarda (0,1 mg/kg/saat) ko-analjezik olarak; nadiren de diğer sık kullanılan sedatif ajanlarla yeterli sedasyon sağlanmadığı takdirde (1-3 mg/kg/saat) sedasyon için kullanılabilir. Literatür çalışmaları, ketaminin kardiyovasküler açıdan nötral ve intrakranial basınç artışı olan hastalarda güvenle kullanılabilecek bir ilaç olduğunu desteklemektedir. Fakat ketaminin kardiyopulmoner etkileşimi kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyonu olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. Ketaminin negatif inotrop etkileri ve myokardın oksijen ihtiyacında artışa neden olması, yetmezlikte olan bir kalp için zararlıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan bir hastada, ketamine bağlı olarak sistemik vasküler dirençte artış olması, afterload artışına neden olarak kardiyak outputun azalmasına yol açabilir. Ketamin verilmesi ile pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler dirençte artış olduğuna dair çelişkili çalışmalar vardır.

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada, pulmoner hipertansiyonu olan çocuklarda multimodal anestezi uygulaması sırasında bolus dozda verilen ketamin ile pulmoner hemodinamik değerlerde çok az değişiklik olduğu belirlenmiştir.

Ketamin laringeal reflekslerini korur ve spontan solunuma imkan tanır, bu nedenle girişimsel işlemlerde uygulanan sedasyon sırasında tercih edilir. Fakat anestezi induksiyonu sırasında hızlı bir şekilde yüksek iv dozların verilmesi ile ketamin geçici bir hipoventilasyona hatta apneye neden olabilir. Ek olarak, ketamin güçlü bir bronkodilatör olması nedeniyle, status astmatikus hastalarında ilk sırada tercih edilen sedo-analjezik ilaçtır. Bronkodilatasyonun katekolamin salınımı, vagal tonusun inhibisyonu ve direkt düz kas gevşemesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 3. Sedasyon ve Analjezide Kullanılan İlaçların Etkileri

	Analjezi	Sedasyon	Amnezi	Anksiyoliz	Solunumsal Etkiler	Hemodinamik Etkiler
Midazolam		+	+	+	+	+
Propofol		+	+		+	+
Pentobarbital		+	+		+	+
Dexmedetomidine	+	+		+		+
Ketamine	+	+	+		+ ^b	+
Morfin	+	+ ^a			+	+
Fentanyl	+	+ ^a				+

^a Opioidler geçici olarak sedasyon oluştururlar.

^b Yüksek intravenöz dozlar uygulandığında ketamin hipoventilasyona neden olabilir.

Analjezi ve Sedasyonun İstenmeyen Etkileri

Akut solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteği uygulanan çocuklarda sedasyon-ilişkili olumsuz olayların incelendiği çok merkezli bir araştırmada, en sık bildirilen olaylar arasında ilk sırada yetersiz sedasyon uygulaması ve ağrı tedavisine bağlı olarak gelişen ajitasyon ve ağrı yer almıştır. İlaç çekilme sendromu, plansız ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası stridor sedasyon-ilişkili diğer olumsuz olaylar arasında bulunmaktadır (17).

İyatrojenik Çekilme Sendromu

Sedatif ve analjezik ilaçlara (ör: opioidler, benzodiazepinler, barbitüratlar ve deksmedetomidin) uzun süre ve sürekli maruz kaldıktan sonra ilacın aniden kesilmesine bağlı olarak hastalarda iyatrojenik çekilme sendromu gelişebilir (1,4).

Hiperaleji

Hiperaleji, opioid dozunun artmasına rağmen ağrı algısında artış olması ile tanımlanan klinik bir tanıdır. Opioid toleransı ise farklı olarak, uzun süreli ilaç uygulanmasına bağlı olarak klinik etkinin azalmasıdır.

Tablo 4. Deliryum için Potansiyel Açıklamaların Değerlendirilmesi

B	Bring oxygen (e.g. hypoxemia, anemia)	Oksijen sağla (örn: hipoksi, anemi)
R	Remove or reduce deliriogenic drugs	Deliryuma neden olan ilaçları kes veya azalt
A	Athmosphere (bright lights, loud noises, unfamiliar people)	Ortam (parlak ışıklar, gürültü, yabancı insanlar)
I	Inflammation, infection, immobilization	İnflamasyon, enfeksiyon, immobilizasyon
N	New organ dysfunction	Yeni organ disfonksiyonu
M	Metabolic disturbances (acidosis, electrolyte imbalances)	Metabolik bozukluklar (asidoz, elektrolit dengesizliği)
A	Awake (sleep-wake disturbances)	Uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma
P	Pain	Ağrı
S	Sedation	Sedasyon

Bir araştırmada, pediatrik yoğun bakım ünitesinde 5 gün kaldıktan sonra, hastalarda deliryum prevalansının %20'den %37'ye yükseldiği saptanmıştır (18). Deliryuma giren çocuklarda, hem yoğun bakımda kalış süresi, hem de mekanik ventilatör destek süresi uzamaktadır (19).

Deliryumu önlemek veya tedavi edebilmek için, klinisyen öncelikle belirtileri ve bulguları tanıyabilmelidir.

Ketamin salıvyasında artışa neden olmaktadır, fakat son çalışmalar antikonvülsiyon bir ilaç kullanımını desteklememektedir (1,4).

Barbitüratlar

Terapötik indeksleri dar olan barbitüratların, sedatif, hipnotik ve antikonvülsiyon etkileri vardır. Pentobarbital ve tiopental esas olarak tedaviye dirençli status epileptikus olgularında kullanılır, fakat sedatif olarak, tedaviye dirençli ajitasyonu olan hastalarda da kullanıldığı bildirilmiştir. Lipid çözünürlüğü yüksek olduğundan, infüzyon ile verildiğinde yağ dokuda birikir ve infüzyon kesildikten sonra yavaş bir şekilde tekrar kana geçer. Yarı ömrü de uzun (5-10 saat) olduğu için, infüzyon kesildikten sonra sedasyon devam eder. Hipotansiyon, kardiyak kontraktilitenin depresyonu, cilt ve mukozada ciddi reaksiyonlar (Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz) ve nörolojik sekelleri içeren yan etkileri de fazladır (1,4).

Hiperaleji mekanizmasını açıklayan teoriler arasında, primer afferent nöronların sensitizasyonu ve bu nöronlardan glutamat salınımında artış, nöronların hipereksitabilitesi ve ekstatör nörotransmitterlerin salınımı gibi teoriler yer alır. Tedavide, hiperalejiye sebep olan opioidin kesilmesi, farklı bir opioide geçilmesi, ve daha uzun etki süreli bir opioid kullanılması başarılı sonuçlar vermiştir. Bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin düşük dozlarda eklenmesi de, bazı olgularda başarı sağlamıştır (4).

Deliryum

Deliryum, dikkat ve kognitif fonksiyonlarda değişiklikler ve dalgalanmalarla tanımlanan akut beyin disfonksiyonudur. Semptomlar hiperaktif (huzursuz, ajite), hipoaktif (uykuya eğilim, çevreden uzaklaşmak) veya karışık deliryum şeklinde kendini gösterebilir (1,4).

Tanımlanan risk faktörleri arasında, hastalık şiddeti, bazı ilaçlara maruz kalmak, uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması yer alır. Narkotikler, benzodiazepinler ve antiepileptikler deliryuma yol açtığı düşünülen ilaçlar arasında yer alır. İki yaşından küçük olmak, fiziksel kısıtlama uygulanması ve vazopressör kullanılması da deliryuma katkıda bulunan faktörler arasında tanımlanmıştır (Tablo 4).

Bu amaçla, psikiyatrist olmayan klinisyenler tarafından uygulanabilecek için yatak başı değerlendirme testleri geliştirilmiştir. Çocuk ve infantlarda, bütün yaşları kapsayan tarama testlerinin mevcudiyetine rağmen, bu testler henüz yoğun bakımdaki standart bakımın bir parçası haline gelememişlerdir (Tablo 5) (2,3).

Tablo 5. Pediatrik Deliryum Tarama Araçlarının Karşılaştırılması

	pCAM-ICU	psCAM-ICU	CAPD
Pediatrik yoğun bakım hasta popülasyonu	dahili/cerrahi/kardiyak	dahili/cerrahi/kardiyak	Genel
Yaş (yıl)	5 yaş ve üzeri	0,5-5	doğum-21 yaş
Mekanik ventilasyondaki hastalar dahil mi?	Evet	evet	Evet
Gelişimsel gecikme dahil mi?	Hayır	Hayır	evet
Deliryum tipi	hiperaktif/hipoaktif	hiperaktif/hipoaktif	hiperaktif/hipoaktif
Soru sayısı veya etki alanı	4	4	8

pCAM-ICU: pediatric confusion assessment method for ICU

psCAM-ICU: preschool confusion assessment method for ICU

CAPD: Cornell Assessment of Pediatric Delirium

Beş yaş ve üzerindeki çocuklarda uygulanan Pediatrik Konfüzyon Değerlendirme Metodu (pediatric confusion assessment method pCAM-ICU) deliryumun semptomlarını tespit etmek için ilk kullanılan yatak başı değerlendirme aracıdır. Daha sonra, 6 ay-5 yaş arasındaki çocuklar için okul öncesi konfüzyon değerlendirme testi geliştirilmiştir. Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) ise yaş sınırı tanımsızın bütün yaşlar için gelişimsel dayanak noktalarını içerir (Bu değerlendirme, doğumdan 21 yaşına kadar bütün yaş gruplarını içerir ve gelişimsel gecikmeyi de değerlendirme kapsamı içine alır).

Bir araştırmada, çocuklarda deliryum ile ilaç çekilme sendromu semptomları arasında çok fazla örtüşen nokta olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakım deliryumu ve uzun süreli nörolojik sonuçlar arasındaki bağlantı, hem erişkin hem de çocuk yoğun bakımlarda ilgi odağı haline gelmektedir (1,4).

Post-travmatik Stres Bozukluğu

Çocuklarda, yoğun bakımda yatış sonrasında gelişen post-travmatik stres bozukluğuna yönelik sınırlı sayıda kanıt vardır ve yaklaşık hastaların %32 sinde olduğu saptanmıştır. Sepsis, invaziv girişimlerin sayısının artması, benzodiazepinler tanımlanan risk faktörleri arasındadır (2,3).

Propofol İnfüzyon Sendromu (PRİS)

Propofol İnfüzyon Sendromu (PRİS), nadir görülmekle beraber lethal olabilecek bir advers ilaç reaksiyonudur. Metabolik asidoz, rabdomyoliz, hiperkalemi, hepatomegali, böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, aritmiler ve hızlı ilerleyen kalp yetmezliği bulgularının kombinasyonu ile tanı konur. En sık gözlenen klinik bulgu metabolik asidozdur. Sürekli, yüksek doz propofol infüzyonu alan bir olguda bu bulgulardan en az bir tanesinin gözlenmesi PRİS olasılığını düşündürmelidir. PRİS gelişmesi açısından en önemli risk faktörlerinin başında ilaç dozu ve uygulama süresi yer alır. Üst solunum yolu enfeksiyonu varlığı, travmatik beyin hasarı, kortikosteroid kullanımı, katekolamin infüzyonu, mitokondrial yağ asidi oksidasyonunda konjenital defektlerin varlığı ise diğer risk faktörleri arasında yer alır. Propofolün lipid metabolizması üzerindeki ve mitokondrial düzeydeki etkileri, PRİS fizyopatolojisinde tanımlanan mekanizmalar arasında yer alır.

Refrakter SE olguları ve travmatik beyin hasarı bulunan olgular PRİS gelişmesi açısından özellikle risk altında bulunmaktadır. Araştırmalarda, 48 saati aşmayacak şekilde 4 mg/kg/saat intravenöz propofol infüzyonunun güvenli olduğu bildirilmiştir; fakat refrakter SE olgularında nöbetleri kontrol edebilmek için genellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli ilaç infüzyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, diğer bütün yoğun bakım hastaları için ortak risk faktörleri arasında yer alan olan düşük karbonhidrat rezervi ve yüksek endojen katekolamin salınımı gibi etkenler, bu gruptaki hastalarda da bulunmaktadır. Ciddi travmatik beyin hasarı varlığında da, endojen katekolamin düzeylerinin artması ve ekzojen olarak vazoaaktif ilaçların uygulanması gibi etkenler nedeniyle PRİS insidansında artış olmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında karbonhidrat rezervleri genellikle düşüktür. Karbonhidratların yokluğunda fosforile olmuş sitrat düzeyleri azalır ve lipid metabolizması yavaşlar. Çocukların karbonhidrat rezervleri erişkinlerden daha hızlı azalır; bu nedenle PRİS prevalansı erişkinlerden daha yüksektir. Bu durumda propofol infüzyonu eklendiğinde hızlı bir şekilde trigliserid birikimi başlar.

İlacın kümülatif dozu, ateş ve serebral travma varlığı mortalite ile ilişkili en önemli etkenlerdir. PRİS için spesifik bir tedavi yoktur. İlacın kesilmesi ve optimal düzeyde karbonhidrat alımı ile (6-8 mg/kg/dakika) defektif mitokondri için yeterli substrat sağlanması ve lipid oksidasyonunun baskılanması önerilmektedir (20).

Sedasyon Stratejileri

Optimal düzeyde sedasyon sağlamak için, validasyonu tamamlanmış olan skalalar yardımıyla düzenli bir şekilde sedasyon düzeyinin değerlendirilmesi; ve ilaç dozlarının sedasyon protokolleri veya algoritmaları rehberliğinde ayarlanması önerilmektedir. Ancak, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde, protokole göre sedasyon uygulanmasının değerlendirildiği non-randomize pek çok çalışmada, hastaların yoğun bakımda kalış ve mekanik ventilasyon süreleri, analjezi ve/veya sedasyon ihtiyaçları ile ilgili çelişkili sonuçlar tespit edilmiştir.

Günlük sedasyon kesilmesi, aşırı sedasyonun olumsuz etkilerinden kaçınmak, özellikle de sürekli benzodiazepin kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkileri önlemek amacıyla geliştirilen bir yaklaşımdır. Yoğun bakımdaki çocuklarda yapılan iki pilot çalışmada, günlük sedasyon kesilmesinin, ECMO yapılan hastalarda dahi uygulanabilecek ve güvenli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (21). Çocuklarda, günlük sedasyon kesilmesi ile sürekli sedasyon uygulamasının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, günlük sedasyon kesilmesi ile mekanik ventilasyon süresinin ve yoğun bakımda yatış süresinin kıaldığı tespit edilmiştir (22). Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada, protokole göre sedasyon uygulanması ile birlikte günlük sedasyon kesilmesi yöntemi, sadece protokole göre sedasyon uygulaması ile karşılaştırılmıştır; bu çalışmada günlük sedasyon kesilmesinin yararlı bir etkisi bulunmamıştır (23). Çalışma dizaynı açısından, bu araştırmalar arasında önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir (1).

Pediatrik sedasyon konusunda en büyük araştırmalardan biri olan RESTORE çalışmasında, standart uygulama ile hedef odaklı sedasyon protokolü karşılaştırılmıştır. Sedasyon protokolünde; ağır, sedasyon düzeyi ve çekilme sendromu değerlendirmelerinin yanı sıra planlanmış uyandırma değerlendirmeleri (örn: sedasyon tatili) de yer almıştır. Sedasyon protokolü uygulanan grupta, mekanik ventilasyon süresinde kısalma saptanmamıştır; fakat opioid kullanılan gün sayısı azalmıştır ve farklı sınıflara ait olan sedatif ilaçlar daha az kullanılmıştır. Ayrıca, sedasyon protokolü uygulanan gruptaki hastalar daha uzun süre uyanık ve sakin kalmışlardır. Ancak bu grupta, ağrı skorunun 4 ve üzerinde olduğu gün sayısının, standart uygulama yapılan gruba kıyasla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, uyanıklığa bağlı olarak hastaların ağrılarını daha fazla ifade ettiklerini belirtmişler, fakat aynı zamanda mekanik ventilatör desteği altındayken bile hastaların uyandırılabilir ve sakin olmalarının mümkün olduğunu ortaya koymuşlardır (4).

Bazı yoğun bakım ünitelerinde, sürekli sedasyon uygulamasının yan etkilerini azaltmak amacıyla ilaç rotasyonu metodu uygulanmaktadır. Bu yöntemde amaç, ilaç kombinasyonlarının sikluslar halinde uygulanması ile taşıflaksi ve tolerans gelişmesinin engellenmesidir (1).

Hekimler İçin Pratik Öneriler

1.Adım: Değerlendirme

* Validasyonu olan bir sedasyon skalası kullan. Bu skalayı kullanmaları için hemşirelere eğitim ver.

*Sedasyon düzeyini düzenli olarak değerlendir.

(Örn: Konfor-b skalası, her 8 saatte bir ve ek olarak stres durumunda ve girişimler sonrasında)

*Her hasta için bireysel olarak gerekli olan sedasyon düzeyini belirle, ve yetersiz veya aşırı sedasyon oluştuğunda ona göre hareket et.

2.Adım: Farmakolojik Olmayan Tedavi

3.Adım: Farmakolojik Tedavi

*Sedatif ilaçları titre ederek, hasta için optimal sedasyon düzeyini sağla.

*Bir ilaç ile başla, ilaç seçimini tercihen protokole göre yap.

*Distres durumunda, diğer sınıfa ait bir ilaç ekle, örn: benzodiazepin kullanılmakta ise opioid ekle.

*Bu iki ilaç ile sedasyon hala yetersiz ise, klonidin, deksmedetomidin veya ketamin ekle, benzodiazepin veya opioidi değiştirmeyi düşün.

*Hasta stabil olduğu takdirde, her zaman bir bolus doz vererek (infüzyonu arttırarak) hızlı şekilde kararlı- konsantrasyona ulaşmayı hedefle; daha sonra 30 dakika içinde bir bolus doz daha vermeyi düşün.

*Eğer bütün sedatifler etkisiz ise, pentobarbital vermeyi düşün ve diğer ilaçları kes.

(α -2 agonistleri (rebound hipertansiyon) ve opioidleri ani olarak kesme)

4.Adım: Weaning ve Deliryum

*Sedasyon skoruna göre sedatifleri azalt.

*Çekilme ve deliryum skorlarını düzenli aralıklarla ilave et.

*Eğer bir hastaya 5 günden daha uzun süreyle sedasyon verilmişse, dozun yavaş azaltılmasını veya uzun-etki süreli oral ilaçlara geçmeyi düşün.

*Eğer skorlamaya göre deliryum düşünülmüyorsa, tanı için psikiyatri konsültasyonu iste.

*Antipsikotiklerin kullanılması gerekli ise: düşük doz başla, yavaş ilerle, yan etkileri takip et (1).

SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen çocuk hastaların yaklaşık % 3-20'sinin nörolojik fonksiyonlarında azalma olduğu ortaya çıkmıştır. Araştırmalar, yoğun bakımda izlenen hastaların nörolojik fonksiyonlarında olumsuz sonuçlara neden olabilecek ve düzeltilebilmesi mümkün olan risk faktörlerinin erken tanı ve tedavisi üzerine odaklanmıştır. ABCDEF önlem demeti hastaların mümkün olan en kısa sürede ve güvenli bir şekilde fiziksel ve kognitif aktivitelere katılabilmelerini sağlamak amacıyla yapılması gereken organizasyon değişikliklerinin değerlendirildiği kanıta dayalı bir rehber niteliğindedir. Yurt dışındaki birçok çocuk yoğun bakım ünitesinde hastaların takip ve tedavileri, ABCDEF önlem paketindeki önerilere göre düzenlenmektedir. Bunun, hastaların kısa ve uzun süreli morbiditeleri üzerine olan etkileri ise, gelecekteki yayınlarda daha açık bir şekilde ortaya çıkacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Vet JN, Kleiber N, Ista E, de Hoog M and de Wildt SN. Sedation in Critically Ill Children with Respiratory Failure. *Front Pediatr.* 2016; 4:89.
2. Caprarola SD, Kudchadkar SR, and Bembea MM. Neurologic Outcomes Following Care in the Pediatric Intensive Care Unit. *Curr Treat Options Pediatr.* 2017; 3(3): 193–207.

3. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF Bundle in Critical Care.

Crit Care Clin. 2017; 33(2):225-243.

4. Beckman EJ. Analgesia and Sedation in Hospitalized Children. *PedSAP 2017 Book 3 Sedation and Analgesia*

5. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(6):645–51.

6. Wildschut ED, Ahsman MJ, Houmes RJ, Pokorna P, de Wildt SN, Mathot RA, et al. Pharmacotherapy in neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Curr Drug Metab* 2012;13(6):767–77.

7. van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(5):277–94.

8. Ross EL, Heizer J, Mixon MA, et al. Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:542-56.

9. Czaja AS, Reiter PD, Schultz ML, Valuck RJ. Patterns of off-label prescribing in the pediatric intensive care unit and prioritizing future research. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(3):186–96.

10. Valkenburg AJ, van den Bosch GE, de Graaf J, van Lingen RA, Weisglas-Kuperus N, van Rosmalen J, et al. Long-term effects of neonatal morphine infusion on pain sensitivity: follow-up of a randomized controlled trial. *J Pain* 2015;16(9):926–33.

11. van den Bosch GE, IJsselstijn H, van der Lugt A, Tibboel D, van Dijk M, White T. Neuroimaging, pain sensitivity, and neuropsychological functioning in school-age neonatal extracorporeal membrane oxygenation survivors exposed to opioids and sedatives. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(7):652–62.

12. Trevor AJ. Sedative-hypnotic drugs. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 13th ed. New York: McGraw-Hill, 2015

13. Mihic S, Harris R. Hypnotics and sedatives. In: Brunton L, Chabner B, Knollmann B, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2011:chap 17. Miller

14. Krekels EH, Tibboel D, de Wildt SN, Ceelie I, Dahan A, van Dijk M, et al. Evidence-based morphine dosing for postoperative neonates and infants. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(6):553–63.

15. Dewhurst E, Naguib A, Tobias JD. Chest wall rigidity in two infants after low-dose fentanyl administration. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:465-8.

16. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha-2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.

17. Grant MJ¹, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MA; RESTORE Investigative Team. Prospective evaluation of sedation-related adverse events in pediatric patients ventilated for acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1317-23.

18. Traube C, Silver G, Reeder RW, et al. Delirium in critically ill children: an international point prevalence study. *Crit Care Med* 2017;45:584-90.

19. Pinto NP, Rhinesmith EW, Kim TY, Ladner PH, Pollack MM. Long-Term Function After Pediatric Critical Illness: Results From the Survivor Outcomes Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):e122-e130.

20. Lopez N., Correa A., Ammann R. Propofol Infusion Syndrome in a refractory epileptic status case. *Rev Chil Pediatr.* 2018; 89(3): 384-390

21. Wildschut ED, Hanekamp MN, Vet NJ, Houmes RJ, Ahsman MJ, Mathot RA, et al. Feasibility of sedation and analgesia interruption following cannulation in neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2010;36(9):1587–91.

22. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):131–5.

23. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaet CW, Knibbe CA, Mooij MG, van Woensel JB, et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med* 2016;42(2):233–44.