

771629

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Prof.Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

FARKLI DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYON HIZLARININ DESFLURAN
ANESTEZİSİ ALTINDA BIS MONİTORİZASYONU REHBERLİĞİNDE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.İnci KARA

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN

KONYA-2006

İÇİNDEKİLER	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ANESTEZİ DERİNLİĞİ.....	3
İntraoperatif Farkında Olma (Awareness) ve Uyanık Olma (Wakefulness).....	3
İntraoperatif Farkında Olma ve Uyanık Olma tanı yöntemleri.....	4
Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi.....	5
<i>Bispektral İndeks (BIS)</i>	5
2.2 ANESTEZİ SONRASI UYANMA TESTLERİ.....	6
2.3 STRESE ENDOKRİN YANIT VE ANESTEZİ.....	7
Stres Yanıtı Başlatan, Düzenleyen Ve Sürdüren Etkenler.....	8
Endokrin Yanıtlar.....	8
Stres Yanıtı Değiştiren Etkenler.....	10
Anestezinin Stres Yanıtına Etkisi.....	10
2.4. ADRENERJİK RESEPTÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	13
Alfa ₂ Adrenoseptörlerin Yapısı.....	14
Alfa ₂ Adrenoseptörlerin Sınıflandırılması.....	14
Alfa ₂ Adrenerjik Agonistler.....	14
2.5 DEKSMEDETOMİDİN	17
Tarihçe	17
Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	18
Deksmedetomidin'in Sistemlere Etkisi.....	18
Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	18
Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	19
Solunum Sistemi Etkileri.....	20
Endokrin Sistem Etkileri	20
Gastrointestinal Sistem Etkileri.....	21
Renal Sistem Etkileri.....	21
Hematolojik Sistem Etkileri.....	21

2.6 DESFLURAN	21
SİSTEMLERE ETKİSİ.....	22
Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	22
Solunum Sistemi Etkileri.....	23
Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	23
Nöromusküler Sistem Etkileri.....	23
Böbreklere Etkileri.....	24
Karaciğer Üzerindeki Etkileri.....	24
Biotransformasyon ve Toksisite.....	24
Kontrendikasyonları.....	24
İlaç Etkileşimleri.....	24
3. MATERYAL METOD.....	25
İstatistik yöntem.....	28
4. BULGULAR.....	29
Anestezi Derinliği ve Sedasyon Verilerinin Değerlendirilmesi.....	30
Deksmetomidin Yükleme Dönemi	31
İndüksiyon ve İntraoperatif Dönem	33
Derlenme Dönemi.....	37
Cerrahi Strese Nöroendokrin Yanıt Değerlendirilmesi.....	38
Postoperatif Yan Etki Değerlendirmesi.....	40
5. TARTIŞMA.....	42
SONUÇ.....	48
7. ÖZET.....	49
8. SUMMARY.....	51
9. TEŞEKKÜR.....	53
10. KAYNAKLAR.....	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz anestezi uygulamalarında gelişen teknolojinin de desteğiyle neredeyse her bireye özel olarak anestetik ajan gereksiniminin ne kadar olması gerektiği tespit edilmeye başlanmıştır. Anesteziyologlar için, öteden beri ulaşılmaması oldukça güç bir hedef olan anestetik ilaçların santral sinir sistemi üzerine etkilerini ve anestezi derinliğini monitörize etmek ise artık güncel bir konu olmuş ve çok yakında rutin uygulamalar arasına gireceğine kesin gözüyle bakılmaktadır (1,2).

Anestezi derinliği geleneksel olarak standart dozlarda verilen anestetik ilaçlardan sonra, hastanın vital bulgularının dikkatle takip edilmesi ya da cilt insizyonuna hareket ederek cevap verip vermemesinin gözlenmesi yoluyla tahmin edilmektedir (2,3). Fakat bazı hipnotik ilaçların (propofol, tiyopental) hareketsizlik olmaksızın hipnotik etki sağladıkları, opioid analjeziklerin ise EEG üzerine minimal etki yapan dozlarda hareketi baskılayabildikleri bilinmektedir (1). Standart ilaç dozları genellikle orta yaşlı erkek hastalar esas alınarak oluşturulmuştur. Oysa bilindiği gibi yaş, cinsiyet, mevcut hastalık gibi etkenler yeterli anestezi derinliği sağlamak için gerekli ilaç dozunu etkilemektedirler (2).

Her yıl yaklaşık 200 bin hasta, ameliyat esnasında “farkında olma”(awareness) deneyimini yaşayarak, travmatize olmaktadır. Bu sayıların daha da üzerinde hasta ise gerektiğinden daha yüksek dozda ilaç kullanılması nedeniyle anesteziyen geç uyanmaktadır (4). Geçtiğimiz on yıl içinde araştırmacıların, anestetik ajanların EEG parametrelerini etkilediğini bildirmesi üzerine, anestezi derinliğinin EEG dalgaları esas alınarak monitörize edilmesi için çalışmalar hız kazanmıştır (5). Son birkaç yıldır, anesteziyen durumunun hipnotik komponentinin sayısal olarak ölçümüne olanak sağlayan Bispektral indeks (BIS) monitörü kullanılmaya başlanmıştır. BIS, anestetik ilaçların santral sinir sistemi üzerine sedatif ve hipnotik etkilerinin kantitatif olarak ölçülmesine yardımcı olan, EEG’den elde edilen bir indekstir (6,7).

α 2 adreno reseptör agonistleri anestezi ve cerrahiye bağlı hemodinamik ve stres yanıtının azaltılması amacıyla son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Klonidin, α 2 agonistlerinin prototipi olup, 25 yılı aşkın bir süredir hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat α 1 reseptör aktivitesi klonidinin anesteziyen kullanımını kısıtlamıştır. Ülkemizde yeni kullanıma giren deksmedetomidin ise, klonidine göre α 2 reseptörler üzerine çok daha fazla selektif etkiye sahiptir. Sempatik sinir uçlarındaki α 2 reseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engeller. Santral sinir

sistemindeki α_2 reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olurken spinal kortta analjezi oluşturur.

Biz bu çalışmamızda, sedatif ve analjezik etkinliği sebebiyle anestezi pratiğinde de yer almaya başlayan α_2 agonist bir ajan olan dexmedetomidinin, anestezi derinliğini ölçmede son yıllardaki en popüler gelişme olarak kabul edilen bispektral indeks (BIS) rehberliğinde desfluran anestezisi altında optimum hemodinamik ve hümoral stabilitenin sağlanmasında en uygun infüzyon dozunu araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 ANESTEZİ DERİNLİĞİ

İntraoperatif Farkında Olma (Awareness) ve Uyanık Olma (Wakefulness)

Hafıza tek bir kavram değildir. Son sınıflandırmalar iki tip hafıza ortaya koyar: eksplisit hafıza veya implisit hafıza.

Eksplisit hafıza: önceki deneyimlerin bilinçli yeniden hatırlanmasıdır (8,4).

İnplisit hafıza: Önceki deneyimlerin bilinçli yeniden hatırlamalar olmadan oluşan performans ve davranış değişiklikleri anlamına gelir. Farkında olma kelimesi anestezi sırasındaki eksplisit hafızayı tanımlamak için kullanılır (9,4).

Günümüzdeki anestetik ajanlar ve tekniklerle genel anestezi esnasında gelişen farkında olma insidansı non-obstetrik ve non kardiyak cerrahide % 0.2-0.4, sezaryende ise % 0.4 tür. Kalp cerrahisinde ise bu oran % 1.5 olarak bilinmektedir (9).

Farkında olma genellikle şu üç durumdan biri ile ilgilidir;

1- Sezaryen gibi belli bazı operasyonlarda, hipovolemik veya kardiyak rezervi azalmış hastalarda anesteziyolog yüzeysel anestezi vermeyi tercih edebilir. Bu durum farkında olmanın en sık sebebidir ve başka bir deyişle iyatrojenik talihsizliği gösterir. Uyanıklığı bloke eden konsantrasyonlar, ağrıya verilen motor cevap için gereken konsantrasyonlardan daha az olduğu için, yetersiz anestezi almış fakat non-paralize hastalar, hareketlerle farkında olma arasında bağlantı kurarlar. Bu aşamada anesteziyi derinleştirmek farkında olmayı genellikle önler (9).

2- Bazı hastalar yüksek anestetik ajan ihtiyacı gösterirler ve anestetik maddelerin etkilerine diğerlerinden daha dirençli olabilirler. Genç yaş, madde kullanımı (tütün, alkol, opioidler veya anfetaminler) bilinçsizliğin sağlanması için gereken anestetik madde dozunu yükseltebilir (9).

3- Anestezi makinesinin kötü fonksiyonu veya yanlış kullanılmasının sebep olduğu yetersiz anestetik madde verilmesi, farkında olma ve uyanıklığa neden olabilir (9,10).

Cerrahi sırasında ağrı hissedilmesi farkında olmanın en rahatsız edici özelliği olduğu konusunda hiç şüphe yoktur. Ameliyat esnasında olayların farkında olan hastaların % 10'u ağrıdan yakınır (11). Diğer yakınmalar ise cerrahi sırasında olayları duyabilme, zayıflık ve paralizi hissi, anksiyete, panik ve ölüme yaklaşma hisleridir (9,10,12).

İndüksiyon sırasında yetersiz intravenöz anesteziyi takiben kas gevşeticilerin verilmesi, inhalasyon ajanlarının yeterli düzeye ulaşmasındaki gecikme sonucu hasta olayların farkında olabilir. Pek çok vaka raporu ve küçük klinik çalışmalarda intraoperatif farkında olmanın azot protoksit ve intravenöz ajanlar ile örneğin: opioidler, propofol, benzodiazepinler ve barbitüratlarla daha muhtemel olduğunu göstermiştir (10).

Rüyalar ile yüzeysel anestezi arasındaki ilişki kesin olarak anlaşılamamıştır. İyi bir sorgulama sonucunda, hastaların erken postoperatif dönemde rüya gördükleri fakat cerrahi sırasında rüya görmedikleri bildirilmiştir. Hatırlamalarla giden farkında olmanın en sık nedeni yanlış anestezi tekniğidir. Özellikle düşük indüksiyon dozlarında anestezik ajan kullanılmasına bağlıdır (9).

Araştırmacılar olayların bilinçli hatırlanmasının nispeten küçük konsantrasyonlarda volatil anestezik kullanımı ile önlenemediğini bildirmektedir. 0.6 MAC değerinden büyük isofluran konsantrasyonları bilinçli hatırlama ve gerçekçi bilgi ile davranışların, telkinlerin bilinçsiz öğrenimini önlemektedir (9,11).

Farkında olma ve uyanık olma kısmen birbirleriyle ilgilidir. Çünkü farkında olma uyanık olmadan da olabilir ve postoperatif nöroza sebep olabilir (9,13).

Bazı hastalarda farkında olma uyku bozuklukları, kabuslar ve gün içi anksiyete gibi geçici etkilere sebep olabilir. Bununla birlikte gelecekte anestezi ihtiyacı gösterirlerse farkında olmanın korkusu hastalarda kalabilir. Bazı vakalarda tekrarlayan kabuslar, anksiyete ve hassaslıkla kendini gösteren posttravmatik stres bozuklukları, ölüm kaygısı görülebilir. Posttravmatik stres bozukluğunun neden bazı hastalarda geliştiği ve diğerlerinde gelişmediği açık değildir. Faktörler hastaların kişiliği, mental hastalığa yatkınlık, hastalığa verilen emosyonel cevap ve cerrahi sebepler olabilir (9,10,11).

İntraoperatif Farkında Olma ve Uyanık Olma tanı yöntemleri

Kas gevşeticilerin rutin kullanımından itibaren genel anestezi sırasındaki farkında olma giderek artan bir problem olarak karsımıza çıkmaktadır. Farkında olma spektrumu rüyalardan özel olayların hatırlanmasına kadar ve nadir olmakla birlikte tam bilinçliliğe kadar gider. (10).

Anestezide farkında olmayı tanımlamada kullanılan farklı tanı yöntemleri vardır. Bunlar; izole ön kol tekniği (14), spontan özefagus alt uç kontraktilesi testi, uyarılmış özefagus alt uç kontraktilesi testi, fasial kas hareketlerinin izlenmesi, spontan EEG, uyarılmış EEG cevapları, elektoretinogram ve cilt iletkenliğindeki değişikliklerdir (15)

Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi

Klinik uygulamada anestetik yeterliliği değerlendirmede dolaylı ve özgün olmayan işaretler kullanılır. Bu değerlendirme kriterleri de, solunumsal, müksüler ve otonomik işaretleri ve bulguları içerir. Buradan yola çıkılarak belirlenen ölçütler yine de anestezinin derinliğinin yeterliliğini güvenilir bir tarzda gösterememektedir (16).

Beyin genel anestetiklerin etki bölgesi olduğu için, anestetiklerin etkisini EEG'nin yansıtacağını öngörmek makul bir yaklaşımdır. EEG serebral aktivitenin noninvaziv bir göstergesidir. EEG genel olarak eksitator ve inhibitor postsnaptik aktiviteden türetilen kortikal elektriksel aktiviteyi yansıtır. EEG, anestezi derinliği ve sedasyon derecesinin ölçüsü olarak kullanılabilen bir yöntemdir. EEG'de kaydı yapılan ritmik aktiviteler, beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemdeki "pacemaker"lardan yaratılır, talamik bağlantılarla düzenlenir ve yayılır (17). 1931 de Berger ilk kez anestezinin EEG üzerindeki etkisini tanımladı. Gibbs 1937'de farklı ilaçların EEG üzerine etkisini gösterdi (18). Daha sonra değişik ilaçlarla farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmalar yapıldı. Esas sorun farklı ilaçların yol açtığı EEG değişimine ait farklı paternlerdi. Bunun kompleksliği ve yorumunun zorluğu yüzünden, ayrıntılı bir şekilde ve uzmanlarınca incelenmemiş EEG dokümanları anestezi derinliğinin göstergesi olarak sınırlı değere sahiptir (16,18).

Bispektral İndeks (BIS)

Anestetik ilaç düzeylerini optimize etmek ve bireysel farklılıkları da göz önüne alarak, istenen hipnotik durumu sağlamak için yeni monitorizasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan biri de EEG'nin BIS analizidir.

BIS; bifrontal EEG kayıtlarından elde edilmiş, bütün EEG dalgaları arasında, frekanslar arası eşleşmeyi ve birlikteliği belirleyen tek varyasyonlu bir parametredir. BIS'de kaydı yapılan ritmik aktiviteler, bilinci belirleyen ve subkortikal uyarı yayan merkezlerden etkilenir (17).

BIS, EEG kaynaklı bir analizdir ve ağrılı uyarana refleks veya somatik cevabı diğer EEG ölçütlerine göre daha iyi verir. Periferik uyarana yanıt verememe kortikal yapılardan bağımsızdır. Çünkü, "spinal kord" anestezik etkinin primer alanı içerisindeydir. Bu durumda kortikal EEG'yi monitorize etmek, subkortikal seviyede primer bir kaynak varken yararsız olacaktır (19). Dolayısıyla BIS, diğer EEG derivatiflerinden "anestezi derinliği" ve "sedasyonun derecesini" ölçmesiyle ayrılır. BIS analizinde 0 (izoelektrik) ile 100 (uyanıklık) arasındaki skala, EEG'deki değişik frekansların bileşkesidir. Genel anestezi altında 70 in altındaki BIS değerlerinde hatırlama ihtimalinin çok düşük olduğu ve 60 in altındaki bis değerlerinin ise bilinç kaybıyla

birlikte olduğu savunulmaktadır (20) BIS 90 değerinin üzerinde şuurun geri gelmesi beklenir (21). BIS aynı zamanda genel anestezi sonrası bilincin kazanılmasının izlenmesinde de kullanışlı bir belirleyicidir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Sedatif, hipnotik ajanların bis değerlerinde yaptıkları değişiklikler

BIS Seviyesi	Klinik Durum	Ortalama EEG
100	Uyanık	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Sedatize, orta hipnotik seviye	Normal, düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik seviye	EEG de bir miktar supresyon
0	İzoelektrik EEG	Total supresyon

Bilinçsizlik için anestetik ajanlardan biri kullanıldığı zaman konsantrasyon yeterliliğini sağlamada BIS son derece önemlidir. Anestetik ajanların kişisel farklılıklar, farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerin geniş olması nedeniyle farklı hastalarda, farklı etkiler yapması mümkündür. BIS ile bilinçsizliği ve cerrahi anestezi derinliğini sağlamak için genel anestetik dozlarının kişisel titrasyonu yapılabilir (19).

2.2 ANESTEZİ SONRASI UYANMA TESTLERİ

Mental performansın ölçümü için doğru testin seçimi uygulama esnasında beklenen disfonksiyonun tipiyle ilgilidir (21).

Anestezi pratiğinde, ameliyat sonrası rutin klinik gözlemlerde hastanın, tamamen uyanık görünmesi, sözlü uyarı ve komutlara cevap verebilmesi, ameliyat odasından ayrılması için yeterlidir. Ancak hastanın olup bitenleri hatırlayabilmesi ve ortamın farkında olması, postoperatif periyodun daha sonraki zamanlarında mümkün olabilmektedir. Hastalar ameliyathaneden ayrılmadan önce ve uyanma odasında olan konuşmalarda yeterli cevaplar verebilirler. Ancak daha sonra cerrahi servisinde bu konuşmaları hatırlamazlar ya da inkar ederler. Görülüyor ki diğer tüm mental fonksiyonlar uyanma odasında tam olarak kazanılmış olsa da, hafıza ve hatırlamanın kazanılması uzun zaman almaktadır (21).

Aldrete Postanestezik Uyanma Skoru :

Bundan yaklaşık yarım asır önce Dr. Apgar tarafından tanımlanan ve evrensel olarak kabul gören APGAR skoru, doğumdan hemen sonra bebeğin fiziksel durumunu objektif verilere dayanarak değerlendirmek amacıyla, halen yaygın olarak kullanılmaktadır (22).

1970 yılında Aldrete ve Kroulik hastaların anesteziden uyanmalarını değerlendirmede mevcut yöntemlerin yetersiz olduğunu vurgulayarak, APGAR skorunu bu amaçla uyarlamışlardır. Objektif bilgilere dayanılarak elde edilen bu skor hastayı; aktivite solunum, dolaşım, bilinç ve cilt rengi ile ilgili bulguların her biri için 0, 1 ya da 2 puan verilmesiyle elde edilmiş, toplam 10 puan üzerinden değerlendirmektedir.

Anestezi uygulamasından hemen sonra, objektif verilere dayanarak hastanın fiziksel durumunu hızlı ve basitçe değerlendirmeye olanak veren bu metot, günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aldrete skorunun 8 ya da üzerinde olması, hastanın ameliyat odasını terk ederek postoperatif bakım odasına alınması için kriter kabul edilmektedir (22).

2.3 STRESE ENDOKRİN YANIT VE ANESTEZİ

Bu ilişki iki yönlüdür. Şöyle ki; anestezi ve beraberinde cerrahi, kendileri stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilir. Ancak diğer yandan özellikle anestezi bu yanıtı azaltabilir, hatta önleyebilir (23).

Stres yanıt veya reaksiyon dendiğinde, çeşitli zararlı uyaranlar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamı sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıt anlaşılmaktadır. Zararlı uyaran ne olursa olsun, ortaya çıkan yanıtlar, şiddetleri dışında birbirine benzer. Normal koşullarda homeostazda çok küçük değişiklikler olmakta ve bunlara yanıt da ancak küçük düzenlemeler şeklinde ve fizyolojik fonksiyonların bütünlüğünün korunmasına yönelik olmaktadır. Ancak büyük travma, sepsis veya açlık gibi durumlarda çok sayıda ve güçlü uyarılarla, kardiovasküler stabilite sağlanması, dokulara yeterli oksijen ulaştırılması, enerji maddelerinin mobilizasyonu, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasına yönelik çok sayıda fizyolojik refleks uyarılmaktadır (24).

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında; dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın oksijen, karbondioksit veya hidrojen içeriğindeki değişiklikler, ağrı, emosyonel uyarılar, bazı maddelerin, özellikle glikozun kan düzeyindeki değişiklikler, vücut ısısında değişiklikler ve sepsis sayılabilir. Cerrahi veya kaza ile olsun travma, genellikle büyüklüğü ile orantılı olarak nöral, endokrin, metabolik ve humoral yanıtlar oluşturur. Bu yanıtların sonucunda da protein homeostazında değişme, hipermetabolizma, karbonhidrat metabolizmasında değişiklik, sodyum, su retansiyonu ve lipolizde artma olur. Ancak bu yanıtlar uyanık birey için vital önem taşıırken, cerrahi hastada zararlı olabilmektedir (25).

Hayvan ve insanlar enerji depolarını mobilize ederek, kalp ve dolaşımı aktive ederek ve kanı vital organlara çevirerek stresle başa çıkmaya çalışır. Bu çaba bilinçli kişide kısa vadede fayda sağlayabilir. Ancak anestetize ve cerrahi girişim yapılacak kişide strese verilen yanıtlar bir fayda sağlamayacağı gibi, enerji tüketimini ve miyokardın işini artırarak zararlı da olabilir. Bu nedenle bu yanıtların kontrol edilmeleri postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (25).

Stres Yanıtı Başlatan, Düzenleyen Ve Sürdüren Etkenler

Bu etkenler henüz tam olarak belirlenmemiştir. Ancak nöroendokrin sistem ve sempatik sinir sisteminin önemli rolü vardır. Girişim yerinden kalkan *somatik afferent uyarılar* ile birlikte başta sempatik afferent olmak üzere *otonom afferent uyarılar* hipotalamusu uyararak bir seri hormonal yanıtı başlatmaktadır. Ancak burada cerrahi alandan salınan bazı maddelerin de rolü olduğu ortaya çıkmıştır (26).

Son yıllarda, büyük cerrahi girişimler sırasında ortaya çıkan metabolik, hematolojik ve immunolojik değişikliklerin çokluğu ve çeşitliliği, bunlardan sadece konvansiyonel hormonlardaki artışın sorumlu olamayacağını ortaya koymuştur (27). Cerrahi alandan salınan bazı maddelerin varlığı konusu yeniden gündeme gelmiştir. Travma veya enflamasyonlu bölgede, makrofaj ve monositlerden salınan ve bir sitokin olan *interlokin-1* isimli polipeptid, cerrahiden sonra gelişen birçok değişiklikten sorumlu bulunmuştur. Bu maddenin başta immün yanıt ve doku tamiri üzerindeki etkileri olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcut olup, klasik hormonlara bağlanamayan etkilerin birçoğunda aracı rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Etkileri arasında ateş, notrofil lokositlerde artma, akut faz protein sentezi, karaciğerde demir ve çinko tutulması ile uyku üzerindeki etkileri sayılabilir. T ve B lenfositleri üzerindeki etkileri ile de immün yanıt etkileri. Hiçbir anestezi yöntemi doku hasarını önleyemeyeceğine göre, interlokin-1'in aracı olduğu yanıtlar anestezi için önem kazanmaktadır (28).

Yaralanma bölgesinde ortaya çıkan histamin, serotonin, prostaglandinler, kininler ve lokotrienler gibi *endojen aljezik maddeler* de afferent nosiseptif uyarıları artırarak, stres yanıtına katkıda bulunabilir (27).

ENDOKRİN YANITLAR

Cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salımı azalır (26).

Cerrahinin başlaması ile plazma **adrenalin ve noradrenalin** düzeyleri artar ve erken düzelme döneminde en yüksek değere ulaşır. Bu artış etkin bir postoperatif analjezi ile azaltılabilir, ancak tamamen önlenemez (29).

Plazma **kortizol** düzeyi de cerrahi uyarı ile hızlı bir şekilde ve uyarının şiddeti ile paralel olarak artar. Plazma kortizolü tek başına komplike olmayan pelvik cerrahiden 12 saat sonra normal düzeylere dönerken, kardiyak cerrahiden sonra günlerce yüksek kalabilmektedir (26). Kortizol artışı büyük ölçüde ACTH artışına bağlı olmakla birlikte, hipotalamus-hipofiz, hipofiz-adrenokortikal kontrol mekanizmaları iyi çalışmadığı için, ACTH ve kortizol düzeylerindeki artış birbirleriyle uyumsuzdur. Dışarıdan verilen steroidler de ACTH salınımını baskılayamaz. Kortizolün kendisi metabolik olayları çok fazla etkilemezken, diğer hormonların, özellikle de katekolaminlerin metabolik etkilerini artırmaktadır (26). Kortizol düzeyinin saptanmasındaki kolaylık, yaygın olarak cerrahiye stres yanıtı ölçmekte kullanılmasına neden olmuştur. Ancak yukarıda değinilen nedenler ve diğer etkenlerin de bu hormonları etkileyebilmesi, kortizolün strese yanıtı belirlemede tek başına ölçüt olarak alınmaması gereğini ortaya koyar (26).

İnsülin düzeyi cerrahi sırası ve hemen sonrasında düşer, daha sonra normale gelir. Büyük cerrahi girişimlerden sonra normalin üzerine çıkabilir, ancak bu dönemde insülin metabolik olarak etkisiz olabilir. Bu ve cerrahinin neden olduğu hiperglisemik yanıt önemli sonuçlar doğurabilir. Anestezi, özellikle de inhalasyon ajanları glikozun yükselmesine karşı gelişen insülin yanıtını baskırlar. Cerrahi sırasında ve sonrasında insülin verilmesi kan glikoz düzeyini düşürmekte, serbest yağ asidi ve keton cisimlerini azaltmakta ve nitrojen dengesini düzeltmektedir (30).

Cerrahiye yanıt bakımından katekolaminler, kortizol ve insülin en önemli hormonlar olarak görülmüş olmakla birlikte diğer hormonların da etkisi yadsınamaz.

Büyüme hormonu (GH). Cerrahi uyarı ile GH salımı artar, ancak cerrahi girişim sonrasında bu durum kısa sürede normale döner; belirgin bir metabolik etkisi yoktur (25).

Testosteron. Cerrahi girişimle azalır ve normal değerine dönmesi haftalar alabilir. Bu azalmanın postoperatif dönemde iskelet kası protein kaybına katkısı olabilir (25).

Beta-endorfin. Ön hipofizden ve ACTH ile birlikte salınır. Dolaşımında 3-endorfin düzeyinin artmasının birçok metabolik, hormonal, kardiovasküler ve analjezik değişiklikler yapabileceği ileri sürülmekte ise de bu konuda kesin veri yoktur (31).

Tiroid hormonları. T4 düzeyi normal kalırken, T3 düzeyi düşer. Bu değişiklik, sempato-adrenal sistemin aktivasyonu ile gelişen oksijen tüketimindeki artmayı ve kas proteinindeki azalmayı kompanse etmeye yönelik olabilir.

Aldosteron. Cerrahiden hemen sonra, renin etkisiyle ve daha az olarak da ACTH etkisi ile artar ve postoperatif 12 saat içinde normalin 2–3 katına çıkabilir. **Vazopressin artışı ise** kan basıncında düşme, plazma osmolalitesinde artmanın sonucu olarak ve ayrıca cerrahi alandan kalkan direkt uyarıların etkisi ile olur (26).

STRES YANITI DEĞİŞTİREN ETKENLER

Strese yanıt; kişinin alkol ve diğer keyif verici maddeleri almış veya kronik kullanıyor olması, sürekli alınmakta olan ilaçların kesilmesi, yandaş hastalıklar ve yaş gibi önceden mevcut bazı etkenlerle değişebilir.

Anestezi ve cerrahi de organizma için bir stres yarattıkları gibi, vücudun strese yanıtını da değiştirebilirler. Yaralanma bölgesinden kalkan uyarıların algılanması için bilinç şart değildir. Genel anestezi altında da bu uyanlar fark edilerek yanıtlanabilir. Ancak bu yanıt bilinçli kişidekinden farklı olabilir. Böylece anestezik maddelerin kendilerine ait, nöroendokrin refleksi başlatmak, inhibe etmek veya artırmak gibi özellikleri işe karışmakta, “cerrahi travmaya alınan yanıt”, kullanılan anestezik madde, anestezinin süre ve derinliği gibi etkenlerden soyutlanamamaktadır (25).

Ayrıca preoperatif olarak; dehidratasyon, açlık ve korku nedeniyle artan katabolik hormonlar, peroperatif olarak; kanama, hipotermi, hipoksi, hiperkapni, postoperatif olarak; ağrı, hareketsizlik, hipoksi, enfeksiyon, diurnal ritmin değişmesi gibi etkenler de stres yanıtı artırabilir (27).

Bütün bu etkilerin cerrahinin etkisine katılması ile her hasta için belirli bir stres yanıt ortaya çıkmaktadır.

ANESTEZİNİN STRES YANITA ETKİSİ

Bu konunun değerlendirilmesi için yapılan çalışmaların çoğu kan şekeri ve kan kortizol düzeyi üzerindeki etkileri dikkate aldığından yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla akut faz proteinleri ve notrofil lokosit miktarının belirlenmesi dahil birçok parametrenin ölçülmesi gerekir (28).

Strese yanıt, sadece ameliyat sırası ve sonrasında değil öncesinde de ortaya çıkabilir ve anestezinin bu dönemlerde strese yanıtı azaltması istenir. Bunun için çeşitli

yollara başvurulabilir. Sadece somatik blokajın katabolik hormonal yanıtı önlemekte yeterli olmadığı, otonom blokaj da sağlanması gerektiği unutulmamalıdır (32).

Premedikasyon. Trankilizanlar ve sedatif ilaçlarla yapılan premedikasyon preoperatif korku ve anksiyetenin neden olduğu plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artışı biraz azaltabilir (33). Öte yandan agonist-antagonist etkili narkotiklerin kendileri plazma katekolamin, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerini yükseltmektedirler (29).

Bölgesel anestezi. Epidural ve spinal anestezi cerrahi strese yanıtı anestezi düzeyi ve cerrahi girişimin yerine göre azaltır. T4-S5 arası bir epidural blok alt karın bölgesindeki girişimlerde glikoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken, T6-S5 bloğu bunu önleyememektedir. Üst karın girişimlerinde ise C6 düzeyine kadar çıkan bloklar bile stres yanıtı önemli derecede azaltmakta ancak tam olarak önleyememektedir. Burada, vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, sempatik blokajın yeterli olmaması, somatik blokajın yetersizliği, diyaframın ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir (34). Ekstremitelerdeki girişimlerin doğurduğu metabolik ve endokrin yanıt ise bölgesel anestezi ile tam olarak önlenebilmektedir. Spinal anestezide T2-6 düzeyinde, T9-12 düzeyine göre plazma katekolamin düzeyini daha fazla, hatta istirahat değerlerinin altına düşürebilmektedir. Bunda bölgesel yöntemlerin afferent uyarıları bloke etmek yanında, adrenal beze giden efferent yolların (T6-L2) bloke etmesinin de payı vardır. Epidural anestezinin etkili olabilmesi için cerrahiden önce yapılması ve bütün stres dönemini kapsayacak kadar sürmesi gerekir. Bu şekilde hem cerrahi sırasında hem de postoperatif dönemde stres yanıtı kontrol edilebilmektedir. Daha sonra veya postoperatif dönemde yapılan epidural anestezi hipotalamik hipofizer adrenal hattın aktivasyonunu önleyemez (35). Epidural anestezi kan kaybı yanında, tromboembolik, pulmoner ve enfeksiyöz komplikasyonları da azaltır. Spinal anestezinin de benzer etkileri vardır. Ancak, tek doz spinal anestezi derin bir analjezi sağlasa da sınırlı süresi nedeni ile sürekli epidural anestezi kadar etkin olmamaktadır (35).

Opioidlerin epidural veya intratekal enjeksiyonu yeterli somatik afferent blokajla çok iyi analjezi sağlarken, sempatik blokaj yapmadığı için stres yanıtı kontrolde yetersiz kalmaktadır (36).

Genel anestezikler. Eter ve siklopropan katekolamin salınımını artırırken, modern inhalasyon anestezikleri tek başlarına katekolamin salgılanmasını azaltırlar. Cerrahi

uyarının neden olduğu sempato-adrenal yanıtı ise doza bağımlı olarak azaltır, ancak tam olarak önleyemezler.

Yüksek doz opioid anestezisi doza bağımlı olarak katabolik yanıtı önler. Ancak bu dozlarda solunum depresyonu gelişir. Bunun sakıncalı olmadığı, solunumun postoperatif dönemde de kontrol edileceği durumlarda yüksek doz opioid anestezisi kullanılabilir. Bunun tercih edildiği uygulamaya örnek olarak sternotomi, ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi gibi önemli derecede stres oluşturan ve stresin ciddi kardiovasküler komplikasyonlara neden olabileceği kardiyak cerrahi verilebilir (37).

IV indüksiyon ajanları kortizol düzeyindeki artışı azaltmada inhalasyon ajanlarından daha etkilidir. Hatta etomidat adrenal supresyonla kortizol ve aldosteron yapımını inhibe etmektedir. Bu etki özellikle infüzyon şeklinde kullanıldığında önemli olup, 1-2 saat süren bir infüzyonun kesilmesinden sonra 24 saat süre ile kortizol yapımı inhibe olabilir. Bu etki nedeniyle, genel durumu düşkün yoğun bakım hastalarına sedasyon amacı ile etomidat verilmesi sakıncalı olabilir. Ketamin bu yönden bir istisna oluşturarak plazma katekolamin ve kortizol düzeyini yükselterek, bilinen kardiovasküler değişikliklere neden olur (38).

Anestetiklerin kendileri dışında, anestezi sırasında yapılan bazı işlemler de stres yanıtı oluşturabilir. Laringoskopi ve entübasyon, özellikle süksinilkolin kullanıldığında, katekolamin düzeyinde artışa neden olmaktadır (39). Sodium nitroprussit ile sağlanan kontrollü hipotansiyon sırasında da baroreseptörler yolu ile uyarılan sempatik aktivite taşikardi ve plazma katekolamin düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır (40).

Postoperatif dönem. Hastanın bilincini kazanmaya başlaması ile birlikte, cerrahinin büyüklüğü, anestezinin devam eden etkisi, vücut ısısı, titremenin derecesi ve analjezinin derecesine bağılı olmak üzere nöroendokrin aktivite artmaktadır. Bu dönemin bir özelliği de trakeal entübasyon döneminde olduğu gibi, katekolamin düzeyindeki artışın, kan basıncında oluşın artışıyla orantılı olmayışdır. Bu dönemde katekolamin düzeyi iki kat arttığı halde kan basıncı normal sınırlar içinde olabilir (26). Geç postoperatif dönemde anestezie ilişkin etkenler önemini kaybederken cerrahi etkenler ön plana çıkar. Ameliyattan sonraki 24 saat içinde katekolamin düzeyleri iki katına kadar çıkar ve 48 saat sonra düşmeye başlar (26).

Sonuç olarak, postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltacağından, cerrahiye metabolik ve endokrin yanıtı kontrol etmek anestezistin görev ve beklentilerinden biri ise de yukarıda değinildiği gibi bu konuda mutlak bir başarı sağlanabildiği söylenemez (26).

2.4. ADRENERJİK RESEPTÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI

Periferde adrenerjik sinir ucundan salıverilen nörotransmitter olan noradrenalin efektör hücre membranı üzerindeki adrenerjik reseptörleri aktive etmek suretiyle efektör hücrelerde sempatomimetik etkileri oluşturur. Adrenerjik reseptörler hücre membranının dış yüzü üzerinde yerleşmiş makromoleküllerdir (41).

Adrenerjik reseptörler ilk olarak 1948 yılında Ahlquist tarafından α ve β reseptörler olarak iki ana sınıfa ayrılmıştır. Bu ayırım reseptör türünün çeşitli adrenerjik agonist ve antagonistlere olan afinitesinin derecesine göre yapılır (41).

1967 yılında Lands ve arkadaşları β adrenerjik reseptörlerin iki farklı alt tipinin olduğunu gösteren sonuçlar elde etmişler ve bunlara dayanarak β adrenerjik reseptörleri, β_1 ve β_2 olarak iki alt tipe ayırmışlardır(42).

Beta reseptörlerden sonra α reseptörlerin de iki alt tipinin bulunduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Böylece 1974 yılında Langer tarafından α adrenerjik reseptörler, postsinaptik yerleşim gösteren α_1 tipi reseptörler ve presinaptik yerleşim gösteren α_2 tipi reseptörler şeklinde iki alt tipe ayrılmışlardır. Daha sonra postsinaptik membran üzerinde sadece α_1 reseptörlerin değil, onların yanında α_2 reseptörlerin de bulunduğu gösterilmiştir. Böylece reseptörlerin alt tiplere ayrılmasında reseptörün yerleşim yerini esas almanın geçersizliği anlaşılmıştır (42).

Alfa₁ reseptörler adrenerjik agonistlerden fenilefrin ve metoksamine yüksek afinite gösteren, α_2 reseptörler ise klonidin, deksmedetomidin, α -metil noradrenalin ve özellikle guanabenz ve ksilazine yüksek afinite gösteren reseptörlerdir. Adrenalin ve noradrenalin bu iki reseptör üzerine yaklaşık olarak eşit etkinlik gösterir. Prazosin ve fenoksibenzamin α_1 reseptörlerin, yohimbin ve rovolisin ise α_2 reseptörlerin selektif blokörleridir (43).

Damarların çeperinde α_2 ve β reseptörler nöroefektör kavşaktan ve dolayısıyla noradrenalin salıveren sinir uçlarından uzakta bulunur. Kavşak bölgesindeki düz kasların membranı üzerinde daha çok α_1 reseptörler yoğunlaşmıştır. Bazı damar tiplerinde, damar çeperindeki β reseptörler innerve edilmemiş gibidirler. Bunlar adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin ile değil, adrenal medulladan salıverilen noradrenalin ve adrenalin ile innerve edilirler.

Bazı yerlerde α ve β reseptörler aynı hücrede bulunur. Damar düz kas hücrelerinde bu durum vardır. Alfa reseptörlerin aktivasyonu damarda büzülme, β reseptörlerin aktivasyonu ise genişleme yapar (44).

Mide barsak kanalında beta reseptörlerin düz kas membranı üzerinde, α reseptörlerin ise kolinerjik sinir ucu membranı üzerinde buldukları saptanmıştır. Sempatik sinir stimülasyonu sonucu salıverilen veya ilaç olarak uygulanan noradrenalin, postsinaptik β reseptörleri aktive ederek ve ayrıca α reseptörler aracılığı ile kolinerjik uçlardan asetil kolin salıverilmesini azaltarak mide barsak kanalında gevşeme yapar (44).

İnsan ve diğer memelilerde miyokarda sadece β reseptörler değil, aynı zamanda postsinaptik α reseptörler de bulunur. Alfa reseptörlerin aktivasyonu pozitif inotropik ve bazı özel durumlarda pozitif kronotropik etkiye neden olur (44).

Alfa₂ Adrenoseptörlerin Yapısı

Alfa₂ adrenoseptörlerin yapısı, diğer adrenerjik (α_1 , β), muskarinik, dopaminerjik, opioid, adenozin ve seratonerjik reseptörleri gibi birçok nörotransmitter reseptörlerinin yapısına benzer. Bu reseptör proteinlerinin her biri hücre zarına uzanan tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur. Adrenerjik reseptörlerin her birinin hidrofobik intramembranöz kısımlarının, primer yapıları benzerdir. **Ancak sitoplazmik kısımda, adrenerjik reseptör proteinleri yapı olarak önemli farklılıklar gösterir. Adrenerjik yanıtlar, bu yapısal özellikler tarafından belirlenir.**

Alfa₂ Adrenoseptörlerin Sınıflandırılması

Hem farmakolojik hem de moleküler biyolojik araştırmalar en az üç farklı (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) izoreseptörünün bulunduğunu ortaya koymuştur. α_2 reseptörler moleküler biyolojik sınıflamada genini kromozomal lokalizasyonuna göre α_{2C2} , α_{2C4} ve α_{2C10} olarak ayrılırlar (44).

Alfa₂ Adrenerjik Agonistler

Üç ayrı gruba ayrılırlar:

1. Feniletilaminler (alfa metil noradrenalin)
2. İmidazolinler (klonidin)
3. Oksaloazepinler (azepeksol)

Klonidin; imidazol grubunda, α_2 adrenoseptörler için 200 kat daha selektif, parsiyel agonisttir. Oral alınımından sonra, hızlıca tamama yakın bir oranda emilir ve takiben 60-90 dakika içinde en yüksek plazma yoğunluğuna ulaşır. Tedavi edici yoğunluğa ulaşması için en az iki gün geçmesi gerekir. Klonidin'in yarılanma ömrü 9-12 saat arasındadır. İlacın yaklaşık %50'si karaciğerde inaktif metabolitine metabolize edilir, kalanı ise böbreklerden değişmeden atılır (45).

Metildopa; SSS'de ve periferde adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin sentezinde kullanılan prekürsör doğal madde olan L-dopa'nın alfa metil türevidir. Metil dopa beyin sapındaki noradrenerjik sinir uçlarına girip orada alfa metil noradrenaline dönüşür. Metil noradrenalin, α_2 adrenoseptörler için 10 kat daha selektiftir. Etkileri yavaş gelişir (4-6 saat), çünkü aktif bileşenine dönüşmesi gereklidir. Oral alınımından sonra mide barsak kanalından tamamiyle absorbe edilir. Fakat % 50'den fazlası karaciğerden ilk geçişde metabolize edilir. En sık ortostatik hipotansiyon, yorgunluk ve sedasyon gibi yan etkiler görülür (46).

Guanabenz; etkileri açısından klonidine benzer. Ancak daha az etkilidir ve 6 saat ile ömrü daha kısadır (46).

Guanfasin; klinikte kullanılan α_2 agonistlerden, yarılanma ömrü 14-18 saat ile en uzun olanıdır (46).

Medetomidin; yeni süperselektif α_2 agonisttir (47). Klonidin'den daha geniş etki alanına sahiptir ve tam bir agonisttir. Düşük konsantrasyonlarda bile aktiftir. Veterinerlik alanında kullanılmaktadır (46).

Alfa₂ adrenoseptörler aracılığıyla gelişen fizyolojik cevaplar Tablo 2.2'de, klinik uygulamaları Tablo 2.3'de, gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Alfa₂ adrenoseptörlere fizyolojik cevaplar

CEVAP	MEKANİZMA
KARDİYOVASKÜLER Vazokonstriksiyon Vazodilatasyon Hipotansiyon Bradikardi Negatif dromotropi	Postsinaptik düz kas Endotel kaynaklı gevşetici faktör Santral vazomotor Barorefleks duyarlılığı NA salınımında azalma Vagomimetik
RESPIRATUVAR Ventilyasyonda azalma Bronkodilatasyon	“uyku benzeri” etki yaparak Düz kas üzerine etki?
RENAL Diürezis	ADH salınımı inhibisyonu GFR’de artma Renin salınımı inhibisyonu
ENDOKRİN İnsülin salınımında azalma NA salınımı azalması Kortizol azalması GH salınımı artması	Beta hücreleri İletim hızı azalması ACTH salınım inhibisyonu Hipofiz hücreleri
GASTROİNTESTİNAL Salivasyon azalması Barsak motilite azalması	Ach salınım inhibisyonu Ach salınım inhibisyonu
HEMATOLOJİK Trombosit agregasyonu	Na- K antiporter

Tablo 2.3: Alfa₂ adrenerjik reseptörlerin klinik uygulamaları

HASTALIKLAR	ETKİ
KARDİYOVASKÜLER Hipertansiyon Konjestif kalp yetmezliği Angina pectoris Miyokard infarktüsü	Kan basıncında düşme Afterloada azalma O ₂ tüketiminde azalma O ₂ sunum-tüketim oranında düzelme
PSİKİYATRİK Opiyat bağımlılığı Diğer bağımlılıklar Panik atakları Mani	yoksunluk sendromunda azalma yoksunluk sendromunda azalma Anksiyolitik Aktivite azaltılması
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ Korsakoff psikozi Multipl sklerozis Spastik parapleji Nöralji Migren	Hafızada düzelme Spastisitede azalma İşeme refleksinde azalma, yürümede düzelme Analjezi Baş ağrısının azalması
DİĞERLERİ Kemoterapi	Antiemetik etkili

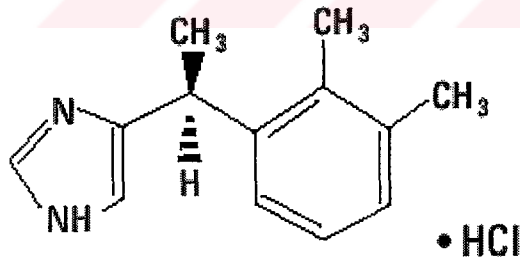
2.5 DEKSMEDETOMİDİN

Alfa₂ adrenoseptör agonistleri, genel anestezide kullanılan güçlü adjuvan ilaçlardır. Alfa₂ adrenoseptör agonistlerin en yaygın kullanımları ve prototipi olan klonidin, cerrahi hastalarında diğer anestezi ve analjezik ilaçların gereksinimini azaltması yanında etkili bir anksiyolitikdir (47). Anestezi indüksiyonundan önce klonidin verilmesi ile intraoperatif hemodinamik değişiklikler en aza iner. Ancak α_2 adrenoseptörlere karşı orta derecede selektif ve parsiyel agonist olması, anestezi ortamında yarılanma ömrünün uzun olması 2. kuşak agonistlerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur (46).

Tarihçe

Medetomidin, α_2 adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. Deksmetomidin ise, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir (48).

Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklinde düzenlenmiştir. Ampirik formülü ise C₁₃H₁₆N₂.HCl şeklindedir. Molekül ağırlığı 236.7'dir (49). Yapısal formülü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Deksmetomidinin yapısal formülü

Deksmetomidin beyazımsı bir tozdur, suda tamamen çözünür ve 7.1'lik bir iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir. Deksmetomidin, PH'ı 4.5-7.0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Deksmetomidin, bir imidazol türevidir ve α_2 adrenoseptörlere selektivitesi daha yüksek olan tam bir agonisttir. Klonidin'le karşılaştırıldığında, selektivitesi 8 kat daha fazladır (220:1620) (46).

Deksmetomidin ve diğer α_2 agonistler sedasyon, analjezi, anksiyolizis, kas gevşemesi, opioid, tiyopental ve anestezi ihtiyacını azaltma, hemodinamik

değişiklikleri en aza indirme gibi pekçok yararlı özellikler gösterir (50). Deksmetomidin 8 kat daha fazla α_2 adreseptör selektivitesi göstermesi (51) ve tam α_2 adreseptör agonisti olması nedeniyle klonidin'e tercih edilir hale gelmiştir. İnhalasyon anestezisinin düzeyinde 1 MAC değerini sağlama ve sürdürme için gerekli inhalasyon anestetik ihtiyacı klonidin'le %50 azalırken, deksmedetomidin ile bu oran %90'ı bulmaktadır (51).

Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Yapılan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; deksmedetomidin dozu ile plazma konsantrasyonu ve plazma konsantrasyonu ile zaman eğrilerinin (AUC) altında kalan alanlar arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır (52).

Deksmetomidin'in 6 dakika kadar bir dağılım yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$) bulunmaktadır. Sabit durum dağılım hacmi (Vss) yaklaşık olarak 118 litre ve total vücut klirensi (CL) $0.5 \text{ L h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ 'dir. Deksmetomidin'in terminal yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) yaklaşık olarak 2 saattir. Deksmetomidin, % 95 oranında serum albumin ve α_1 glikoproteine bağlanır. Cinsiyet ve renal bozukluğun proteine bağlanmaya etkisi yoktur. Bununla birlikte karaciğer bozukluğu olan hastalarda proteine bağlanmada değişiklikler olabilir. Bu da daha düşük klirens değerleriyle sonuçlanır. Deksmetomidin karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar. Temel metabolitler N-glukronitler (G-DEX-1 ve G-DEX-2) ve N-metil-O-glukronittir. Bu metabolitler başlıca % 95 renal yolla ve % 4 feçesle atılır (53).

Deksmetomidin'in Sistemlere Etkisi

Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Kardiyovasküler (KVS) sistem üzerindeki etkileri periferel ve santral olarak sınıflandırılabilir. Deksmetomidin periferel presinaptik sinir uçlarından noradrenalin salınımını inhibe eder ve bu özellik bradikardiye yol açar (54). Günümüzde, miyokarda postsinaptik α_2 reseptörlerin varlığını destekleyecek bir delil bulunmamıştır (55). Bu yüzden, deksmedetomidin'in kalp üzerindeki direkt etkileri belirsizdir. Postsinaptik α_2 reseptörler, hem arteriyel hem de venöz damarlarda bulunur ve vazokonstriksiyona neden olurlar. Deksmetomidin sempatik aktivasyonu azaltarak, iskemik kalpteki koroner damarların direkt vazokonstriksiyonunu önler. Yapılan çalışmalarda α_2 agonistlerin, koroner arterlerde endotelial kökenli gevşetici faktör (EDRF) salınımına neden olduğu ve koroner kan akımını artırdığını ortaya konmuştur (56).

Vagal aktivite gibi otonom kontrolün düzenlendiği bölge olan “**nükleus traktus solitorius**” deksmedetomidin ve diğer α_2 agonistlerin etkisi için önemli bir santral bölgedir

(57). Vagusun dorsal motor nükleusu olan lokus seruleus ve nükleus retikularis lateralis gibi diğer nükleuslar hipotansiyon ve/veya bradikardiye aracılık ederler (58). Alfa₂ agonistlerin, antiaritmik özellikleri de mevcuttur. Deksmetomidin'in halotan anestezisi süresince, adrenal kaynaklı aritmileri önlediği gösterilmiştir (59).

Santral Sinir Sistemi Etkileri

Deksmetomidin'in ve diğer α_2 agonistlerin isofluran anestezisi altında, hipoksiye karşı serebrovasküler yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Zarnow ve ark (60) ile Karlsson ve ark (61), isofluran ve halotan ile anestezide alınmış köpeklerde, deksmetomidin'in serebral kan akımını azalttığını tesbit etmişlerdir. Bu özellik beyni, kan akımındaki ani bir artıştan korur. Aynı görüş Mc Pheasant ve Troystman tarafından da desteklenmiştir (62).

Deksmetomidin'in santral alfa₂ reseptör aracılı etkilerinden birisi de sedasyondur. Klonidin ile tedavi edilen hipertansif hastalarda bu istenmeyen bir yan etki iken, anestezide premedikasyon için kullanımı büyük avantaj sağlar. Deksmetomidin'in ve diğer α_2 agonistlerin bu sedatif etkisi benzodiazepinlerle birlikte kullanıldığında anlamlı şekilde artar (63). Yapılan son çalışmalar "**lokus seruleusun**", **sedatif etkiden sorumlu başlıca bölge olduğunu göstermiştir** (64).

Deksmetomidin'in diğer karakteristik özelliği anksiyolizistir. Deksmetomidin dışındaki diğer α_2 agonistlerin yüksek dozları, nonselektif α_1 aktivasyonu nedeniyle anksiyojenik etki oluşturabilir (65).

Deksmetomidin ile hem spinal hem de supraspinal düzeyde α_2 adrenoseptör aktivasyonu güçlü bir analjezik etki oluşturur (66). Hayvan deneylerinde klonidin, morfinden daha etkili bir analjezik etkiye neden olmaktadır. Ayrıca analjezik etkisi opioidlerle birlikte kullanıldığında sinerjik olarak artmaktadır (67). Alfa₂ agonistler opioidlerin kesilmesinden sonra ortaya çıkan ve istenmeyen fizyolojik ve psikolojik semptomların baskılanmasında etkindir. Alfa₂ agonistlerin bu etkisinden alkol ve benzodiazepinler gibi diğer kesilme durumlarında da faydalanılır (68). İnsanlarda deksmetomidin'in, iskemik ağrıyı baskıladığı ortaya konmuştur. Ancak iv deksmetomidin'in 25-50 μ g doz aralığında deneysel ağrı eşiğini etkilemediği tesbit edilmiştir (69).

Deksmetomidin ve diğer α_2 agonistlerin SSS'deki diğer bir etkisi, anestezi ilaç ihtiyaçlarını azaltmalarıdır. Bloor ve Flack (70), klonidin'in iv bolus uygulanmasından sonra, doza bağımlı bir şekilde, halotanın MAC değerini %50 oranında azalttığını tesbit

etmiştir. Ancak klonidin'in α_1 adrenoseptörleri de uyarabilmesi nedeniyle, MAC değerini azaltıcı etkisinin bir tavan sınırı vardır. Deksmetomidin gibi daha selektif α_2 agonistler, volatil anesteziğin MAC değerini daha fazla düşürürler. Deksmetomidin'in hayvanlarda halotanın MAC'ını %95'den fazla düşürdüğü gösterilmiştir (71). Deksmetomidin'in hedef plazma yoğunluğu 0.6 ng ml⁻¹ iken, isofluran'ın MAC'ını %47 azaltmaktadır. Deksmetomidin, anestezi indüksiyonu için gereken tiyopental ihtiyacını da önemli oranda azaltır (53).

Deksmetomidin laringoskopi ve endotrakeal entübasyona bağlı ortaya çıkan, göz içi basıncındaki artışı da azaltır. Bu etkiden humör aközün üretiminde azalmanın ve emilimindeki artışın sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır (72).

Serebral iskemiden nöronların korunmasında deksmetomidin'in etkisini araştıran çalışmalar, inkomplet global iskeminin sonuçlarında iyileşme olduğunu göstermiştir (73).

Solunum Sistemi Etkileri

Solunum depresyonu potansiyeli, sedatif ve analjeziklerin uygulanması esnasında sıkça duyulan bir endişedir. Ancak α_2 agonistlerin solunum depresyonu yapıcı etkileri, aşırı dozlarda kullanılmadıkları sürece gözlenmez (74).

Eisenach, hayvanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, iv klonidin'in hipoksik bir etki oluşturduğunu, bu mekanizmadan da trombosit agregasyonunun sorumlu olduğu sonucuna varmıştır (75). Deksmetomidin'in solunum depresyonu yapıcı etkisi ise %1'in altında bulunmuştur. Deksmetomidin hafif solunumsal depresyona neden olsa da, bu etki opioidlerden daha hafiftir. Ayrıca deksmetomidin, opioidlerin neden olduğu solunum depresyonunu potansiyelize etmez (76).

Deksmetomidin'in 0.2-0.7 $\mu\text{g kg}^{-1}$ saat doz aralığında infüzyonu ile de solunum depresyonu gözlenmemiştir (76).

Endokrin Sistem Etkileri

Alfa₂ agonistler büyüme hormonunun sekresyonunu artırır. Bu etkiyi açıklayacak kesin bir mekanizma olmamakla birlikte, α_2 reseptör aktivasyonu ile büyüme hormonu salgı faktörünün bağlantılı olduğu düşünülmektedir (76). Yapısında bir imidazol halkasına sahip olan deksmetomidin, steroidogenez inhibisyonuna neden olur. Ancak klinikte kullanılan dozlarda bu etki, ciddi sonuçlara neden olmaz. Deksmetomidin sempatoadrenal yanıtı azaltarak, cerrahi stimülasyonun neden olduğu istenmeyen etkileri baskılar. İnvitro çalışmalar, deksmetomidin'in adrenal medullada, katekolamin

sekresyonunu regüle ettiğini göstermiştir. Ayrıca deksmedetomidin pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını da direkt olarak inhibe eder (77).

Gastrointestinal Sistem Etkileri

Alfa₂ agonistlerin premedikasyonda kullanım avantajlarından birisi de, azalan tükürük salgısıdır. İntestinal motilite, tükürük salgısı ve gastrointestinal sıvı salınımı α_2 reseptörlerle regüle edilir. α_2 agonistler kalın barsakta intestinal iyon ve su sekresyonunu önlerler. Böylece sulu diare için etkili bir tedavi yöntemi sağlarlar (78).

Renal Sistem Etkileri

Sempatik sinir sistemi ve renal perfüzyon basıncı böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınmasını kontrol eder. Beta adrenoseptörler renin salınımını stimüle ederken, α_2 adrenoseptörler direkt etki ile inhibe eder. Santral olarak sempatik sinir aktivitenin inhibisyonu ile renin salgılanması azalır (79).

Deksmedetomidin ADH salınımını inhibe ederek, ADH'nun renal tübüler etkisini antagonize eder ve glomerüler filtrasyon hızını artırarak diürezi indükler. Son zamanlarda ise, deksmedetomidin'in atrial natriüretik faktörünü indüklemesinin, diüretik mekanizmaya etkisi üzerinde durulmaktadır (79).

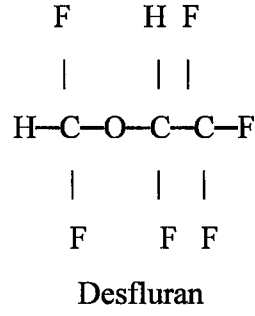
Hematolojik Sistem Etkileri

Alfa₂ agonistler, trombositlerdeki α_{2C} reseptörleri stimüle ederek agregasyonu indüklerler. Klinik kullanımda bu durum, dolaşan katekolaminlerdeki düşüş ile büyük ölçüde dengelenmektedir (80).

2.6 DESFLURAN

Desfluran ilk kez 1960 yılında Terrell ve ark. tarafından sentezlenmiş, 1988 yılına kadar klinik testleri yapılmış ve 1993 yılında ABD'de klinik kullanım için onay almıştır (81).

Desfluran bir metil etil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır (Şekil 2.2). Bu değişiklik molekülün kanda eririliliğini azaltmaktadır. Kan ve vücut sıvılarında zor eridiği için indüksiyonu ve eliminasyonu hızlıdır. Alveoler konsantrasyonu ile inspire edilen konsantrasyonu çok kısa sürede eşit olur. Anestezi düzeyinin kontrolü kolaydır. Bununla birlikte çocuklarda indüksiyon için uygun değildir. Hava yollarına yüksek iritan etkileri gösterilmiştir. Derlenme süresi izofluranınkinin yarısı kadardır. Desfluranın etkinliği diğer volatil anesteziklerin ortalama ¼'i ve N₂O nun 17 katı kadardır (81).



Şekil 2.2: Desfluranın kimyasal yapısı

Kaynama noktası 23.5°C, buhar basıncı 20°C 'de 644mmHg dır. Deniz düzeyinden yüksek yerlerde oda ısısında kaynar. Bu nedenle desfluran için özel vaporizatörler yapılmıştır. Partisyon katsayıları, kan:gaz için 0.42, yağ:gaz için 18.7'dir. Kan:gaz ayrışma katsayısının düşüklüğü induksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığını ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (82).

Desfluran kimyasal olarak stabildir. Patlayıcı değildir. CO₂ absorbanları ile reaksiyonu sonucu CO ortaya çıkar. CO ortaya çıkması için soda lime'nin kuru olması gerekir. Nem oranı %3-5 den yüksek olan yarı kapalı sistemlerde klinik sorun oluşturmaz. Soda lime ve diğer CO₂ adsorbanları ile reaksiyona girmez. Sevoflurana göre daha düşük taze gaz akımı olan anestezi devrelerinde kullanılabilir (örn. 2Lt/dk) (83)

SİSTEMLERE ETKİSİ

Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Desfluran diğer inhalasyon anestezikleri gibi doza bağımlı olarak sistemik kan basıncı, kalp hızı, kalp debisi, atım hacmi, sağ atrial basınç, sistemik vasküler direnç, kalp ritmi ve koroner kan akımını azaltır. Desfluran ile ortalama arter basıncında azalma halotan dışındaki diğer inhalasyon anestezikleri gibi sistemik vasküler direnç düşmesi nedeni ile gerçekleşir (82,84).

Yapılan çalışmalarda kalp hızı sevoflurana göre daha yüksek olup izofluran ile benzerdir. Sevofluranda kalp hızı 1.5 MAC değerinde yükselmeye başlarken desfluran ve izofluranda daha düşük MAC değerlerinde yükselir. Erişkinlerde yüksek MAC değerlerinde ve inhale edilen konsantrasyonların hızla arttığı durumlarda desfluran ve izofluranda, sevoflurandan farklı olarak taşikardi gözlenir. Desfluran ve izofluranın 0.55 ve 1.66 MAC arasındaki ani yükselmelerinde de sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi aktivitesi ile ortalama arter basıncı ve kalp hızı artar (83,84,85).

Desfluranda ortalama arter basıncı sevofluran ve izofluranda olduğu gibi özellikle sistemik vasküler rezistans düşmesine bağlı olarak düşer. Fakat bu etkiler izoflurana denk

gelen MAC değerine göre daha azdır. Hepatik, renal, ve serebral kan akımına etkisi diğer volatil anesteziplerdeki gibi minimaldir. İzofluranda olduğu gibi daha çok koroner vazodilatasyon yapmakta ve koroner kan akımında redistribisyon (koroner çalma) yapmaktadır (83,84,85).

Solunum Sistemi Etkileri

Desfluran diğer inhalasyon anestezipleri gibi solunumu deprese eder. Doza bağımlı olarak tidal volüm ve CO₂'e solunumsal cevap azalır. Solunum sayısı artar. Fakat tidal volümdeki düşmeyi telafi edecek kadar olmaz ve dakika ventilasyon azalır, PaCO₂ yükselir. Solunumu depresan etkileri sevofluran ve izoflurandaki gibi halotana göre daha belirgindir (82).

Solunum yollarına iritan etkisi izofluranda olduğu gibi, sevofluran ve halotandan farklı olarak çok belirgindir. Bir çalışmada %73 laringospazm, %50 öksürtük, %46 soluk tutma meydana gelmiş ve indüksiyon için uygun olmadığı bildirilmiştir. %85 çocukta indüksiyon sırasında SpO₂ düşük bulunmuştur (83,85).

Diğer volatil anesteziplerde olduğu gibi bronkokonstrüksiyonu doza bağımlı olarak azaltır. Fakat bunun mekanizması daha tam olarak aydınlatılamamıştır (82).

Santral Sinir Sistemi Etkileri

Desfluran ve izofluran nörofizyolojik açıdan insan ve hayvan modellerinde sevoflurandan daha fazla irdelenmiştir. Her üç volatil anestetik de serebral metabolizma hızını düşürürler. Yaklaşık % 50 lik bir serebral metabolik hız düşüşü 2 MAC'a yaklaşan konsantrasyonlarda her üç ilaçla da başarılabilir (82,83,84).

Diğer inhalasyon ajanları gibi desfluran da doza bağlı serebrovasküler rezistansı düşürür. İntrakranial basıncı artırır. Yapılan çalışmalarda, serebral vazodilatasyonun derecesi desfluranla, aynı dozdaki izoflurandan daha fazladır. Bu görüş desfluran uygulanan beyin cerrahisi hastalarındaki gözlemlerle de desteklenmiştir. Kontrollü hipokapniye rağmen hastaların intrakraniyal basınçlarında belirgin artışlar gözlenmiştir (82).

Kafa içinde yer işgal eden lezyonu olan hastalarda desfluran 0.8 MAC veya daha düşük kullanılmalıdır. Barbitürat indüksiyonu ve hiperventilasyon ile kombine edilmelidir (82). Diğer volatil anesteziplerde olduğu gibi desfluran da EEG aktivitesini belirgin olarak baskılar. Enfluranda olduğu gibi nöbet aktivitesi izlenmemiş ve doza bağımlı olarak somatosensorial uyarılmış potansiyellerde supresyon oluşturmuştur (84).

Nöromusküler Sistem Etkileri

Desfluran kuvvetli bir nöromuskuler fonksiyon baskılayıcısıdır. Yüksek konsantrasyonlarda dörtlü uyarı oranında bir düşme olur. Bu ilacın kavşak öncesi etkisine

bağlı olabilir. Ayrıca doza bağlı tetanik solmaya neden olur. Hem depolarizan hem de nondepolarizan kas gevşeticilerinin etkilerini artırır (83,84).

Desfluran da diğer volatil anestezikler gibi malign hipertermi tetikleyicisidir (83).

Böbreklere Etkileri

Nefrotoksik etkisi yoktur. Bir çalışmada 1.25 MAC konsantrasyonda 2, 4, 8, saat desfluran uygulanan hastalarda renal hasarlanmaya ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Desfluran kısa veya uzun süreli kullanımında plazmada veya idrarda florür konsantrasyonu artırmamıştır (83).

Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Desfluran anestezisi altında karaciğer fonksiyonları değişmemektedir. Total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu da değişmez. Desfluran uygulanımında, halotanda olduğu gibi antijene bağımlı hepatotoksisite bildirilmemiştir ve karaciğer fonksiyonlarını değiştirmez. Minimal metabolize olduğu için de karaciğerde toksisite beklenmemektedir (83).

Biotransformasyon ve Toksisite

Desfluran sitokrom p-450 enzim sisteminde %0.02 oranında oksidatif metabolizmaya uğrar. Florid, trifloroasetikasit, karbondioksit ve suya metabolize olur. Serum ve idrardaki florür düzeyleri değişmez. Yapılan hayvan deneylerinde fenobarbital veya etil alkol ile yapılan enzim indüksiyonu desfluran metabolizmasını etkilememiştir. Deri yoluyla atılması da önemsizdir (82,83)

Kontrendikasyonları

Ciddi hipovolemi, malign hipertermi eğilimi olanlarda ve intrakranial basınç artışı olanlarda kullanılmamalıdır (82,85).

İlaç Etkileşimleri

Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini güçlendirir. Adrenalin 4.5µg/kg 'lık dozlara kadar emniyetle uygulanabilir (83).

Desfluran anestezisinden derlenme çok hızlı ve tamdır. Bu nedenle postanestezik dönemde ağrı bekleniyorsa, anestezik işlemin sonlandırılmasından önce ağrı tedavi yöntemleri uygulanmaya başlanmalıdır (81,83).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulunda onay alındıktan sonra, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ameliyathanesinde Kasım 2003-Mart 2004 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alınan, ASA I-II grubu, total abdominal histerektomi-bilateral salpingo ooferektomi (TAH-BSO) planlanan ve yaşları 18-65 arasında değişen 71 hasta alındı. Kullanılacak ilaçlara alerjisi olduğu bilinen, dijital, beta bloker, α metil dopa, trisiklik antidepresan kullanan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar rastgele üç gruba (Grup I n = 24, Grup II n = 24, Grup III n = 23) ayrıldı. Premedikasyonda hastaların tümüne operasyondan önceki gece 10 mg diazepam PO, operasyondan 30 dakika önce de atropin sülfat 0,5 mg İM yapıldı. Operasyon odasında periferik bir vane 20 gauge IV kateter yerleştirilerek 6-8 ml/kg ringer laktat infüzyonu başlanan olgulara, ikinci bir damar yolu da stres hormonlarının alınması için açıldı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) elektrokardiyogram (EKG), non invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu (*Datex-Ohmeda S/5 ADU, SWEDEN*), Bispektral indeks (BIS Aspect A-2000) monitorizasyonu uygulandı. BIS, ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve SpO₂ kontrol değerleri kaydedildi. Sedasyon skorları "Ramsay sedasyon skorlaması" (86)(Tablo 3.1) ile değerlendirildi ve kaydedildi. Stres hormon (glikoz, kortizol, insülin, ACTH) analizi için kontrol kan örneği alındı. Kan örnekleri insizyon ve ekstübasyon sonrası ikinci dakikada tekrar alındı.

Anestezi indüksiyonundan önce her üç gruba deksmedetomidin (Precedex® ABBOTT) 1 μ gr/kg dozunda 10 dakika içinde uygulandı ve hemen akabinde infüzyona ara verilmeksizin. her bir grup için farklı konsantrasyonda [Grup I:0.2 μ gr/kg/saat, grup II: 0.5 μ gr/kg/saat, grup III: 0.7 μ gr/kg/saat] dexmedetomidin idamesi uygulanmaya başlanarak tüm cerrahi süresince devam edildi. Hemodinamik, solunumsal ve sedasyona ait parametrelere dair ölçümler 1 μ gr/kg deksmedetomidin yükleme dozu öncesi kontrol (T₁), yükleme periyodunun 1. (T₂), 3. (T₃), 6. (T₄) ve 10. (T₅) dakikasında, indüksiyon (T₆), entübasyon (T₇) ve cilt insizyonu (T₈) periyotlarından 1 dakika sonra ve operasyon sırasında 10 dakika ara ile (T₉, T₁₀, T₁₁, T₁₂, T₁₃, T₁₄, T₁₅, T₁₆, T₁₇, T₁₈, T₁₉, T₂₀, T₂₁, T₂₂) operasyon sonuna kadar ve ekstübasyonda tekrarlandı.

Deksmedetomidin yüklemesinin hemen ardından, deksmedetomidin idamesiyle birlikte anestezi indüksiyonuna geçildi. Anestezi indüksiyonunda 1 μ gr/kg, fentanil

(Fentanyl Citrate® ABBOTT) uygulanmasının ardından BIS rehberliğinde sayısal anlamda (BIS değeri 60 veya altına ininceye değin) yeterli anestezi derinliği oluşuncaya kadar propofol (Propofol® Fresenius Kabi) ve kas gevşemesi için 0.6 mg/kg dozunda atrakuryum (Tracrium® GlaxoSmithKline) uygulandı. Yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra hastalar aynı araştırmacı tarafından entübe edilerek Goldberg skalasıyla (87) (Tablo 3.2) entübasyon niteliği değerlendirildi. Anestezi idamesi yaşa göre düzeltilmiş olarak ve önceki çalışmalara dayanarak 0.5 MAC desfluran ile başlanıp anestezi derinliği her üç dakikada bir hemodinami ve BIS rehberliğinde değerlendirilerek desfluran konsantrasyonu % 0.5 konsantrasyonda artırıldı veya azaltıldı.

Yüzeysel anestezi belirtileri olarak BIS değerlerinin 60 ve üzerinde bulunması yanında ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı değerlerinde kontrol değerine göre % 20'nin üzerinde artış olması alındı. Çalışmada bu belirlenen kriterlerin görüldüğü durumlarda desfluran yüzde konsantrasyonları % 0.5 oranında artırılarak her üç dakikada bir yukarıdaki değerlendirmeler tekrarlandı. Gerekirse % 0.5 oranında yeni artırımlara gidildi. Desfluran konsantrasyonunun artırılmasına rağmen yüzeysel anestezi bulguları gözlenen olgularda 1µg kg⁻¹ fentanil ek doz uygulanması planlandı. Kan basıncı ve kalp atım hızının kontrol değerlerinin % 20'nin üzerinde düşmesi ve BIS'in 40'ın altına indiği durumlarda her üç dakikada bir kontrol edilerek gerekirse desfluran konsantrasyonu % 0.5 oranında azaltıldı. Desfluran endtidal konsantrasyon ölçümleri (*Datex, Capnomac® SWEDEN*) sürekli monitörize edildi ve her on dakikada bir kaydedildi. Gerekli oldukça indüksiyonda kullanılan kas gevşetici miktarı indüksiyonda kullanılan dozun 1/4 kadar oranında eklendi.

Sistolik arter basıncının ≤ 90 mmHg olması, ortalama arter basıncı değerlerinin % 20'nin üzerinde azalması hipotansiyon olarak kabul edildi. Bu durumda üç dakika süre ile 10 ml/kg dan sıvı infüzyonuna ve desfluran konsantrasyonunda % 0.5 oranında azaltmaya rağmen hipotansiyonun sürmesi durumunda 5 mg efedrinin IV tekrarlayan dozlarının verilmesi planlandı. Nabzın 40 atım/dakika altına düşmesi bradikardi olarak kabul edildi ve gerekirse 0.5 mg IV atropin ile tedavi edilmesi planlandı.

Cerrahi bitiminde abdominal fasyanın kapatılmasını müteakip deksmedetomidin infüzyonu sonlandırıldı. Son cilt sütürü ile de desfluran idamesi sonlandırılarak rezidüel nöromüsküler blok 1 mg neostigmin + 0.5 mg atropin ile antagonize edildi. Dakikada 8 ya da daha sık soluma, endtidal CO₂ nin 45 mmHg altında olması ve periferik oksijen saturasyonunun % 94 ve üzerinde olması yeterli solunum aktivitesi olarak kabul edilerek hasta ekstübe edildi. Ekstübasyon ve sonrası görülen yan etkiler, sözlü uyarı ile göz açma,

ad söyleme ve komutlara uyma süreleri kaydedildi. Ekstübasyonun 1. ve 15. dakikalarında hastalar Aldrete derlenme skoruyla değerlendirildi. BIS değerinin 80 üzerinde olması ve Aldrete skorunun (22)(Tablo 3.3) 8 ve üzerinde olmasından sonra hastalar postoperatif bakım odasına alındılar. Burada 1 saat süre ile sedasyon durumları, SpO2, solunum sayısı, ağrı düzeyleri ve yan etkiler (bulantı, kusma, ağız kuruluğu, bradikardi, vb) yönünden takip edilen hastalar birinci saat sonunda servislerine gönderildi. Yan etkiler (bradikardi, hipotansiyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, ağrı ve titreme) ve sedasyon açısından 30. dk, 1, 3, 6, 12 ve 24. saatlerde tekrar değerlendirildi.

Tablo 3.1: Ramsay sedasyon skorlaması

Sedasyon Skoru	Ulaşılan Sedasyon Düzeyi
1	Hasta uyanık. Anksiyeteli, ajite veya huzursuz
2	Hasta uyanık. Uyumlu, oryante, sakin
3	Hasta uyuyor. Hafif glabellar uyarıya veya yüksek sesli uyarıya çabuk cevap veriyor.
4	Hasta uyuyor. Hafif glabellar uyarıya veya yüksek sesli uyarıya uyuşuk cevap veriyor.
5	Hasta uyuyor. Hafif glabellar uyarıya veya yüksek sesli uyarıya cevap vermiyor.

Tablo 3.1: Goldberg skalası

Skor	Klinik Bulgular
1	Çene gevşek, vokal kordlar açık, hasta hareketsiz.
2	Çene gevşek, vokal kordlar açık, diafragmada minimal hareket.
3	Çene gevşek, vokal kordlar hareketli, hasta ıkınıyor.
4	Çene gevşek değil, entübasyon yapılamıyor.

Tablo 3.2: Aldrete skorlama tablosu

1. Aktivite:	Spontan ya da komutla dört ekstremite hareketli	2 puan
	iki ekstremite hareketli	1 puan
	ekstremiteler hareketsiz	0 puan
2. Solunum:	Solunum derinliği iyi, öksürebiliyor	2 puan
	Solunum kısıtlı ya da dispneik	1 puan
	Apne	0 puan
3. Dolaşım:	SAB başlangıç değerinden \pm %20 farklı	2 puan
	\pm % 20-% 50 farklı	1 puan
	\pm % 50 < farklı	0 puan
4. Bilinç:	Tam uyanık, sorulara cevap veriyor	2 puan
	Adıyla seslenildiğinde tepki veriyor	1puan
	Sözlü uyanlara cevap yok	0 puan
5. Renk:	Cilt rengi tamamen pembe	2 puan
	soluk ya da sararmış	1 puan
	Siyanoze	0 puan

İstatistik yöntem

Çalışmaya alınan hastaların ölçüm parametreleri veri kodlama kağıdına kaydedildikten sonra bilgisayar ortamına aktarıldı. Hata kontrolleri yapılan verilerin SPSS for Windows 10.0 programı ile istatistiksel analizleri yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak özetlendi. Verilerin gruplar arası karşılaştırması parametrik şartların sağlanabildiği durumlarda ANOVA ikincil test olarak post hock Tukey- HSD testi, parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda ise Kruskal Wallis varyans analizi ile yapıldı. Bu test sonucu anlamlı fark çıkan parametrelerde ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann- Whitney- U testi yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmaları kıkare testi ile yapıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde parametrik veriler için tekrarlayan ölçümler için varyans analizi, parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda ise Wilcoxon Signed Ranks testi Bonferoni düzeltmesi ile yapıldı. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Anlamlılık seviyesi $P<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

TAH-BSO uygulanan 71 olgu çalışmaya dahil edildi. Her üç grupta da yaş, kilo, operasyon süresi ortalamaları benzerdi ($P>0.05$)(Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

	Grup I (n=24)	Grup II(n=24)	Grup III(n=23)	P
	Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
Yaş	41.0±10.2	42.7±7.9	45.2±7.8	>0.05
Kilo	70.2±10.5	69.5±11.2	71.2±11.2	>0.05
Operasyon süresi	74.5±30.4	70.1±31.0	64.4±32.7	>0.05

Ameliyat esnasında anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan propofol, desfluran, ve atrakuryum toplam dozları üç grupta da benzerdi ($P>0.05$). Ancak desfluran toplam dozu istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte üçüncü grupta en düşüktü (Tablo 4.2).

Entübasyon kalitesinin değerlendirildiği Goldberg skorları açısından her üç grup birbirine benzerdi ($P>0.05$).

Tablo 4.2: Anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan ilaçların doz ortalamaları

	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
Propofol (mg)	56.2±20.4	56.5±16.6	61.7±17.2	>0.05
Atrakuryum (mg)	49.4±12.5	49.0±10.8	51.5±12.9	>0.05
Desfluran (ml)	61.5±25.3	59.0±23.9	55.2±25.9	>0.05

Çalışmaya alınan hasta gruplarında ortalama arter basıncı (OAB), kalp hızı (KH), periferik oksijen saturasyonu (SAT), solunum sayısı (SS) kontrol ölçüm ortalamaları her üç grupta da istatistiksel olarak benzerdi ($P>0.05$)(Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışma gruplarında hemodinamik ve solunum parametreleri kontrol değer ortalamaları

		Grup I	Grup II	Grup III	P
		Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
OAB	Kontrol	105.12±13.1	108.33±14.0	107.43±9.4	P>0.05
KAH	Kontrol	88.25±19.4	91.42±16.6	88.61±18.1	P>0.05
SAT	Kontrol	97.33±1.8	97.38±2.0	96.52±2.0	P>0.05
SS	Kontrol	15.04±2.7	14.21±1.6	14.13±2.6	P>0.05

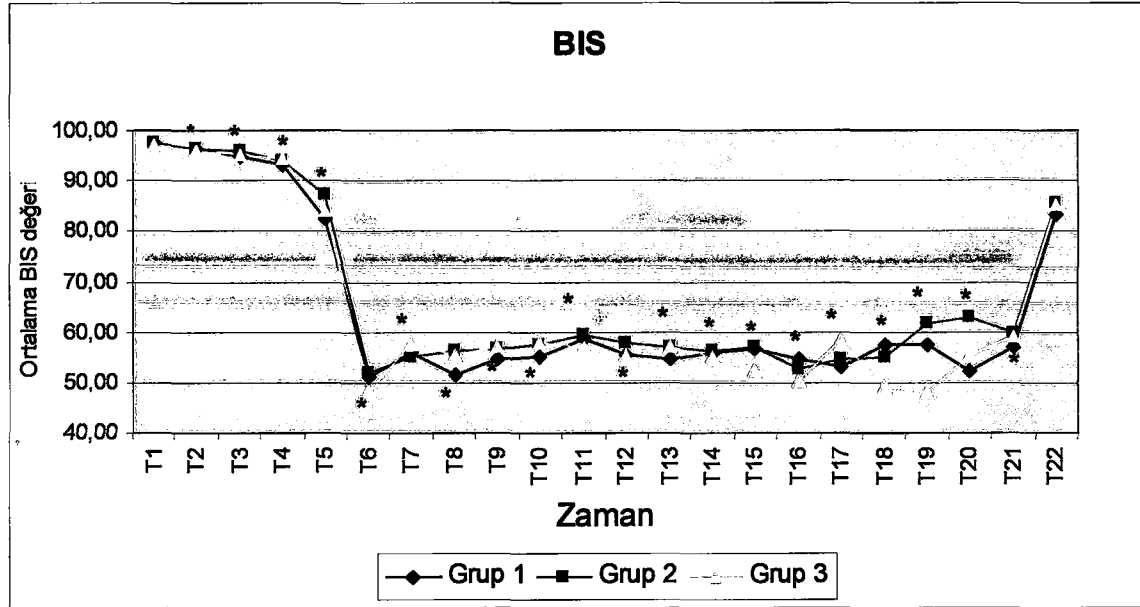
Anestezi Derinliği ve Sedasyon Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların operasyon öncesi uyanıklığını değerlendirmede kullanılan BIS kontrol değerleri her üç grupta da benzerdi (P>0.05). Deksmetomidin yükleme, infüzyon indüksiyon, insizyon ve ekstübasyon aşamalarında kaydedilen BIS değerlerinin ortalamaları her üç grupta da benzerdi (P>0.05)(Tablo 4.4, Grafik 4.1).

İntraoperatif süreçte üç grupta da hiçbir hastaya ek fentanil dozu yapılması gerekmedi.

Tablo 4.4: BIS değerlerinin üç ayrı grupta bazı ölçüm zamanlarına göre ortalama değerler

	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ortalama± ss	Ortalama± ss	Ortalama± ss	
Kontrol	97.5±0.7	97.5±0.8	97.2±1.4	P> 0.05
Deksmetomidin 1. dakika	96.5±2.1	96.5±2.0	96.2±2.8	P> 0.05
Deksmetomidin 3. dakika	95.0±3.3	96.0±2.4	95.2±3.1	P> 0.05
Deksmetomidin 6. dakika	93.1±4.9	93.8±3.2	94.4±2.4	P> 0.05
Deksmetomidin 10. dakika	82.4±10.1	87.2±7.7	84.0±8.3	P> 0.05
İndüksiyon	51.2±9.5	52.0±12.3	48.2±8.9	P> 0.05
Entübasyon	55.8±10.8	55.1±10.3	57.4±8.9	P> 0.05
Cerrahi insizyon	51.5±8.5	56.3±7.8	55.3±9.0	P> 0.05
Ekstübasyon	83.5±7.6	85.9±7.1	85.3±11.2	P> 0.05



Grafik 4.1: BIS değerlerinin zaman içindeki değişimi

* $P < 0.05$, Grupların kendi içinde kontrol (T_1) değerine göre istatistiksel karşılaştırması.

(T_1): İlaç verilmeden önce (kontrol), (T_2): ilaç verilisinin 1. dakikası, (T_3): ilaç verilisinin 3. dakikası, (T_4): ilaç verilisinin 6. dakikası, (T_5): ilaç verilisinin 10. dakikası, (T_6): indüksiyondan sonraki 1. dakika, (T_7): entübasyondan sonraki 1. dakika, (T_8): cilt insizyonundan sonraki 1. dakika, (T_9): 10. dakika, (T_{10}): 20. dakika, (T_{11}): 30. dakika, (T_{12}): 40. dakika, (T_{13}): 50. dakika, (T_{14}): 60. dakika, (T_{15}): 70. dakika, (T_{16}): 80. dakika, (T_{17}): 90. dakika, (T_{18}): 100. dakika, (T_{19}): 110. dakika, (T_{20}): 120. dakika, (T_{21}): 130. dakika, (T_{22}): 140. dakika.

Ramsay sedasyon skorları açısından değerlendirilen hastaların kontrol, deksmedetomidin infüzyonunun 1, 3, 6, 10. dakikası ve indüksiyon aşamalarında gruplar arasında fark gözlenmedi ($P > 0.05$). Ramsay sedasyon skorunun ekstübasyon periyodunda ikinci grupta diğer iki gruptan daha düşük olduğu tespit edildi ($P < 0.05$) (Tablo 4.5). Grup içi değerlendirmelerde; tüm gruplarda yükleme dozunun başlatılmasının 6. dakikasından itibaren sedasyon skorları kontrol değerlerine göre arttı ($p < 0.05$).

Tablo 4.5: Ramsay sedasyon skorunun değişik ölçüm zamanlarında gruplara göre dağılımı

	Grup I					Grup II					Grup III					P
	Sedasyon Skoru					Sedasyon Skoru					Sedasyon Skoru					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Kontrol	2	22	0	0	0	0	24	0	0	0	0	23	0	0	0	$P > 0.05$
1. dakika	0	24	0	0	0	0	24	0	0	0	0	23	0	0	0	$P > 0.05$
3. dakika	0	24	0	0	0	0	24	0	0	0	0	23	0	0	0	$P > 0.05$
6. dakika	0	13	11	0	0	0	19	5	0	0	0	18	5	0	0	$P > 0.05$
10. dakika	0	1	16	6	1	0	4	11	8	1	0	2	16	5	0	$P > 0.05$
Ekstübasyon*	0	5	4	16	3	0	13*	11*	0	0	0	5	17	1	0	$P < 0.05$

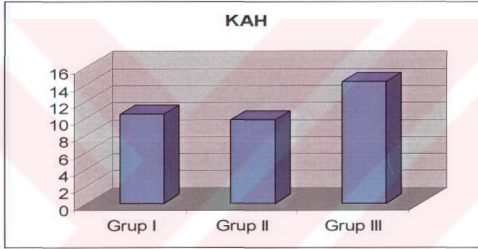
* $P < 0.05$, grup 2 grup bir ve üçten farklı

Deksmedetomidin Yükleme Dönemi

Hemodinamik Parametrelerin Karşılaştırılması

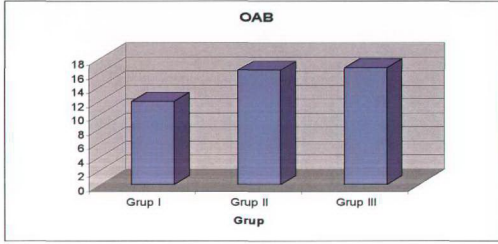
Olguların hemodinamik parametreleri incelendiğinde deksmedetomidin yükleme dozunun uygulandığı induksiyon öncesi dönemde KAH, OAB, SAT ve SS ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P>0.05$).

KAH kontrolden induksiyona kadar geçen zaman periyodunda (deksmedetomidin yüklemesi periyodunda) Grup I de % 10.5, Grup II de % 9.8 ve Grup III de % 14.3 oranında azalma gösterdi. Bununla birlikte üç gruptaki düşüş oranları kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak benzerdi ($P> 0.05$)(Grafik 4.2). Bu periyotta gözlenen tüm düşüşler materyal metot da anestezi derinliğini belirlemede kullandığımız % 20'lik değişim sınırları içerisindeydi ve atropin kullanımını gerektirmedi.



Grafik 4.2: Kalp atım hızının (deksmedetomidin yükleme periyodunda) grupları olarak tüm hastalarda kontrol ölçüm değerinden induksiyon ölçüm değerine kadar yüzde değişim karşılaştırması

OAB kontrol ile induksiyon arası zaman periyodunda (deksmedetomidin yüklemesi periyodunda) Grup I de % 11.9, Grup II de % 16.4 ve Grup III de % 16.7 oranında azalma gösterdi. Yüzde değişimleri üç grupta da istatistiksel olarak benzerdi ($P> 0.05$)(Grafik 4.3). Bu periyotta gözlenen tüm düşüşler anestezi derinliğini belirlemede kullandığımız % 20'lik değişim sınırları içerisindeydi ve efedrin kullanımını gerektirmedi.



Grafik 4.3: Ortalama arter basıncının deksametomidin yükleme periyodunda grupiçi olarak tüm hastalarda kontrol ölçüm değerinden indüksiyon ölçüm değerine kadar yüzde değişim karşılaştırması

Solunum verileri

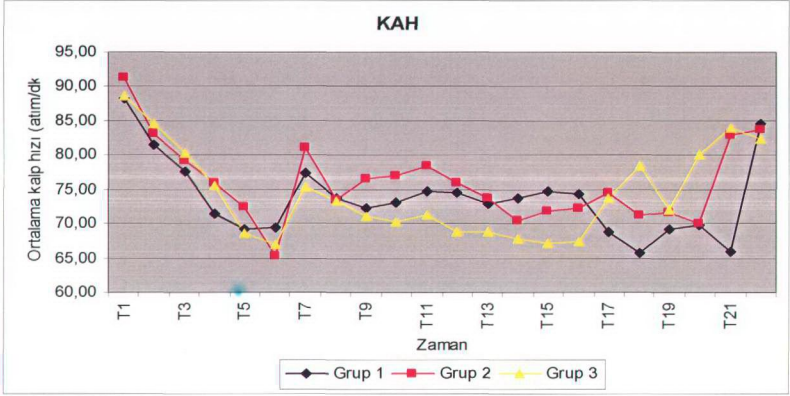
Grup içi istatistiksel değerlendirmede saturasyon değerleri indüksiyon dönemi öncesi 6. ve 10. dakika ölçümleri kontrol değerine göre yüzde değişimlerinde üç grupta da fark tespit edildi ($P < 0.05$). Saturasyon değerlerinde 1 ve 3. dk da ölçüm zamanlarındaki yüzde değişimlerde fark tespit edilmedi ($P > 0.05$).

Gruplar arası SAT ve SS değerlerinin farkı araştırıldığında ise; kontrol ile indüksiyon arası zaman periyodunda (deksametomidin yükleme periyodu) yüzde değişimleri üç grupta da istatistiksel olarak benzerdi ($P > 0.05$). Her üç grupta da periferik oksijen saturasyon değerleri hiçbir hastada % 94'ün altına inmedi ve desaturasyon gözlenmedi. Bu nedenle bu periyotta hastalara preoksijenizasyon veya asiste ventilasyon uygulaması gerekmedi.

İndüksiyon ve İntraoperatif Dönem

Hemodinamik Veriler

Ölçümünü yaptığımız hemodinamik parametrelerden KAH indüksiyondan itibaren operasyon sonuna kadarki dönemde her bir ölçüm zamanında gruplar arasında farklılık göstermedi ($P > 0.05$)(Grafik 4.4).

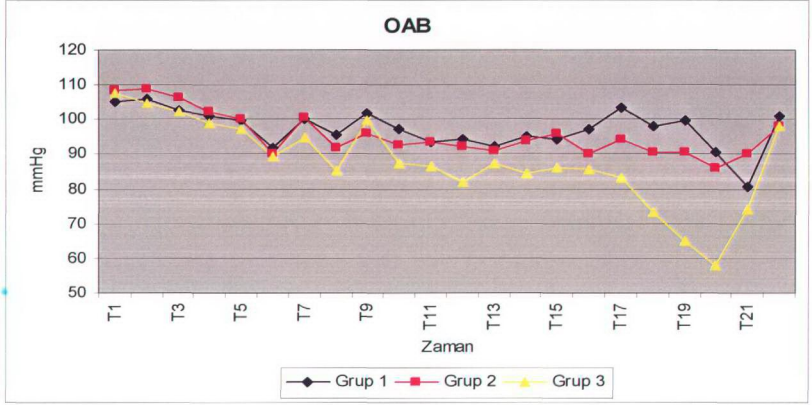


Grafik 4.4: Gruplar arasında KAH değerlerinin zaman içindeki değişimi

(T₁): ilaç verilmeden önce (kontrol), (T₂): ilaç verilisinin 1. dakikası, (T₃): ilaç verilisinin 3. dakikası, (T₄): ilaç verilisinin 6. dakikası, (T₅): ilaç verilisinin 10. dakikası, (T₆): indüksiyondan sonraki 1. dakika, (T₇): entübasyondan sonraki 1. dakika, (T₈): cilt insizyonundan sonraki 1. dakika, (T₉): 10. dakika, (T₁₀): 20. dakika, (T₁₁): 30. dakika, (T₁₂): 40. dakika, (T₁₃): 50. dakika, (T₁₄): 60. dakika, (T₁₅): 70. dakika, (T₁₆): 80. dakika (T₁₇): 90. dakika, (T₁₈): 100. dakika, (T₁₉): 110. dakika, (T₂₀): 120. dakika, (T₂₁): 130. dakika, (T₂₂): 140. dakika

Grup içi istatistiksel değerlendirmelerin sonuçları şöyleydi. Birinci grupta KAH değerleri insizyonun 90., 110., 120., 130. dakika ve ekstübasyon zamanı ölçümleri hariç diğer tüm ölçüm zamanlarında kontrol değerine göre istatistiksel olarak daha düşük ortalamaya sahipti ($P < 0.05$). İkinci grupta KAH değerleri insizyonun 120. dakikası ve ekstübasyon zamanı ölçümleri hariç tüm ölçüm zamanlarında kontrol değerine göre istatistiksel olarak daha düşük ortalamaya sahipti ($P < 0.05$). Üçüncü grupta KAH değerleri kontrol değerine göre insizyonun 100., 110. dakika ve ekstübasyon zamanı ölçümleri hariç tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak daha düşük ortalamaya sahipti ($P < 0.05$). Bu periyotta gözlenen tüm düşüşler anestezi derinliğini belirlemede kullandığımız % 20'lik değişim sınırları içerisindeydi ve atropin kullanımını gerektirmedi.

İndüksiyondan itibaren operasyon sonuna kadarki dönem değerlendirildiğinde intraoperatif sürede OAB 40, 60, 80, 90, 100 ve 110. dakikalarda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($P < 0.05$). Farklılığın ilk tespit edildiği 40. dakikadan itibaren intraoperatif dönemin sonuna kadar tüm ölçüm zamanlarında üçüncü grup en düşük ölçüm değerlerine sahipti ($P < 0.05$). Diğer ölçüm zamanlarında ise gruplar arasında farklılık tespit edilmedi ($P > 0.05$), (Grafik 4.5). Bu periyotta gözlenen tüm düşüşler anestezi derinliğini belirlemede kullandığımız % 20'lik değişim sınırları içerisindeydi ve efedrin kullanımını gerektirmedi.



Grafik 4.5: Gruplar arasında OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

(T₁): İlaç verilmeden önce (kontrol), (T₂): ilaç verilisinin 1. dakikası, (T₃): ilaç verilisinin 3. dakikası, (T₄): ilaç verilisinin 6. dakikası, (T₅): ilaç verilisinin 10. dakikası, (T₆): induksiyondan sonraki 1. dakika, (T₇): entübasyondan sonraki 1. dakika, (T₈): cilt insizyonundan sonraki 1. dakika, (T₉): 10. dakika, (T₁₀): 20. dakika, (T₁₁): 30. dakika, (T₁₂): 40. dakika, (T₁₃): 50. dakika, (T₁₄): 60. dakika, (T₁₅): 70. dakika, (T₁₆): 80. dakika (T₁₇): 90. dakika, (T₁₈): 100. dakika, (T₁₉): 110. dakika, (T₂₀): 120. dakika, (T₂₁): 130. dakika, (T₂₂): 140. dakika

Grupiçi istatistiksel değerlendirme sonucunda; OAB ve KAH değerleri değişimleri araştırıldığında üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı düşüşler tespit edildi (P<0.05). Gruplarda kontrol değerlerine göre induksiyon, entübasyon, insizyon ve ekstübasyon ölçüm değerleri karşılaştırması tablo 4.6' da gösterildi.

Hemodinamik parametrelerin kontrol değerine göre ölçüm zamanlarında ki yüzde değişimleri gruplar arasında karşılaştırıldığında OAB 20, 40, 90, 100 ve 110. dakikalarda grup III'te anlamlı farklılık tespit edildi (P<0.05). KAH değerlerinde kontrol ölçümünden itibaren operasyon sonuna kadar ki dönemde her bir ölçüm zamanında yüzde değişimi gruplar arasında farklılık göstermedi. (P>0.05)

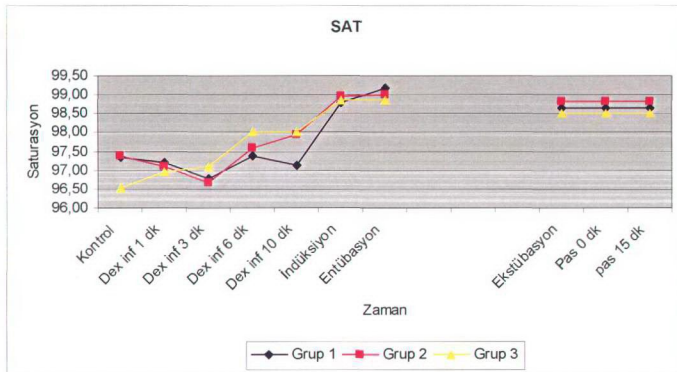
Tablo 4.6: Tüm gruplarda hemodinamik parametrelerin zamana göre değişimi

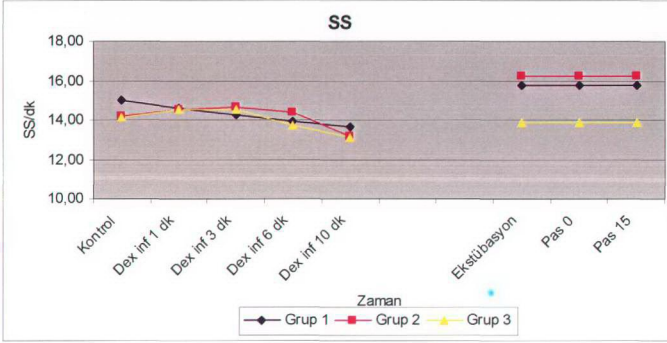
		Grup I	Grup II	Grup III	p
		Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
OAB	Kontrol	105.12±13.1	108.33±14.0	107.43±9.4	P>0.05
	İndüksiyon	92.00±22.4	90.13±13.3*	89.17±12.9*	P>0.05
	Entübasyon	99.92±20.0	100.54±20.7	94.57±14.3*	P>0.05
	İnsizyon	95.63±17.2	91.71±14.8*	85.35±16.9*	P>0.05
	Ekstübasyon	100.92±13.6	97.88±16.2	98.0±14.5	P>0.05
	p	P>0.05	P<0.05	P<0.05	
KAH	Kontrol	88.25±19.4	91.42±16.6	88.61±18.1	P>0.05
	İndüksiyon	69.50±15.4*	65.33±9.9*	67.04±15.4*	P>0.05
	Entübasyon	77.50±20.3	81.00±18.6	75.39±16.8*	P>0.05
	İnsizyon	73.71±14.7*	73.50±15.4*	73.22±15.1*	P>0.05
	Ekstübasyon	84.50±14.1	83.75±14.1	82.30±13.3	P>0.05
	p	P<0.05	P<0.05	P<0.05	

* Kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler P<0.05

Solunum Verileri

Anestezi induksiyonu periyodunda solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyon değerleri bakımından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (P>0.05). Entübasyon sonrası mekanik olarak solutulan hastaların ekstübasyon sonrası solunum sayıları ve saturasyon değerleri gruplar arasında benzerdi (P>0.05) (Grafik 4.6 ve 4.7) (Tablo 4.7).

**Grafik 4.6:** Periferik oksijen saturasyon değerlerinin zamana göre değişimi



Grafik 4.7: Solunum sayısının zaman içindeki değişimi

Gruplarda kontrol değerlerine göre indüksiyon ve ekstübasyon ölçüm değerleri karşılaştırması tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.7: Tüm gruplarda solunumsal parametrelerin zamana göre değişimi

		Grup I	Grup II	Grup III	p
		Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
SAT	Kontrol	97.33±1.8	97.38±2.0	96.52±2.0	>005
	İndüksiyon	98.79±0.8*	98.96±0.4*	98.87±0.3*	>005
	Ekstübasyon	98.67±1.9	98.33±0.5	98.5±1.9*	>005
	p	<0.05	<0.05	<0.05	
SS	Kontrol	15.04±2.7	14.21±1.6	14.13±2.6	>005
	İndüksiyon	14.83±3.3	15.17±2.9	14.22±2.7	>005
	Ekstübasyon	15.74±3.1	16.21±2.9	13.87±2.4	>005
	p	>0.05	>0.05	>0.05	

* Kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler P<0.05

Derlenme Dönemi

Desfluran idamesinin kesilmesi, göz açma, ad söyleme, komutlara uyma zamanı ve ekstübasyon sonrası 1. ve 15 dakikalardaki Aldrette derlenme değerleri ortalaması benzerdi (P>0.05). Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Grup III'de göz açma, ad söyleme ve komutlara uyma zaman değerleri daha uzundu (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Hastaların derlenme bulguları ortalamaları

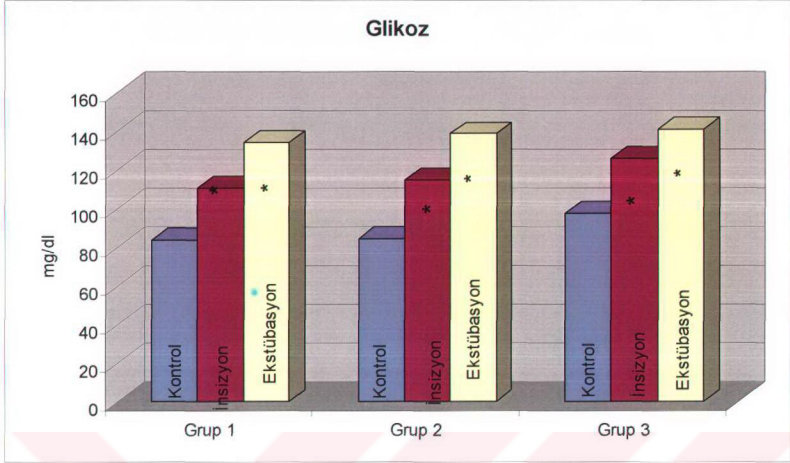
	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
Aldrete derlenme skoru 1. dk	7.9±1.3	6.9±1.5	7.2±1.7	>0.05
Aldrete derlenme skoru 15. dk	9.9±0.4	10.0±0.2	9.8±0.6	>0.05
Desfluran sonlandırma zamanı	73.5±29.2	69.9±31.2	63.1±31.3	>0.05
Göz açma zamanı	3.9±1.5	4.0±3.0	4.5±2.6	>0.05
Komutlara uyma zamanı	3.9±1.5	4.0±3.0	4.5±2.6	>0.05
Ad söyleme zamanı	5.1±1.5	5.5±3.3	5.8±3.1	>0.05

Postoperatif 30. dakikada Ramsay sedasyon skorlamasına göre değerlendirilen hastalarda gruplar arasında farklılık tespit edildi. Üçüncü grup sedasyon skorları diğer gruplardan daha yüksekti ($P<0.05$).

Cerrahi Strese Nöroendokrin Yanıt Değerlendirilmesi

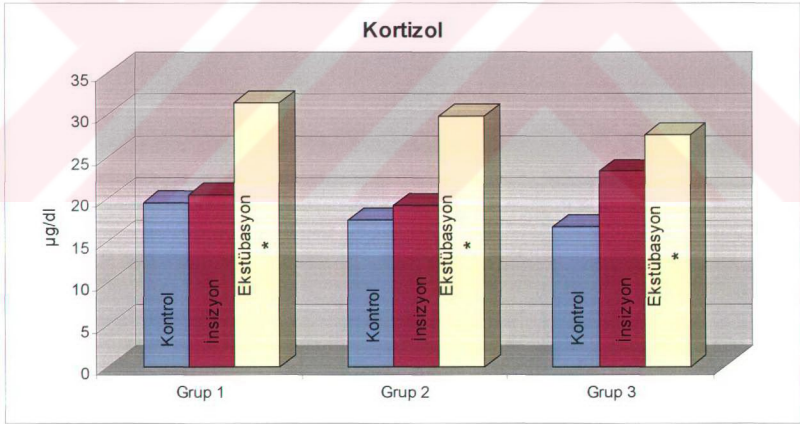
Cerrahi strese endokrin yanıtı değerlendirmede kullandığımız parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında kontrol, insizyon ve ekstübasyon esnasındaki ölçüm değerleri ortalaması birbirine benzer bulundu ($P>0.05$).

Grupçi değerlendirilmede ise; endokrin yanıt parametrelerinden glikozun zaman içindeki değişimleri grupların tamamında anlamlı artış gösterdi ($P<0.05$)(Grafik 4.8). Bu değişim kortizolde her grup ve ölçüm zamanı için artış yönünde olup, sadece ekstübasyon değeri kontrol değerine göre anlamlı farklılık gösterdi ($P<0.05$)(Grafik 4.9). İnsülin değerleri ise tüm gruplarda cerrahi insizyonda kontrol değerlerine göre düşüş gösterip daha sonra ekstübasyonda artış göstererek en üst ortalama değerleri aldı. İnsülin değerlerindeki bu değişim Grup 1 de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, insülin değerleri grup II ve III de kontrol değerlerine göre anlamlı değişiklik tespit edildi ($P<0.05$)(Grafik 4.10). ACTH ortalama değerlerinin her üç grupta da zaman içinde arttığı tespit edildi. Bu artışlar ölçüm zamanlarının hepsinde her üç grupta da kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$)(Grafik 4.11).



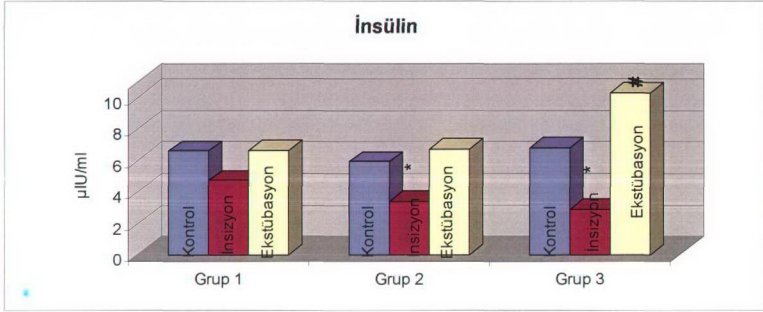
Grafik 4.8: Gruplarda glikoz değerlerinin zaman içindeki değişimleri

* $p < 0.05$, insizyon ve ekstübasyon değerleri kontrol değerine göre daha yüksek



Grafik 4.9: Gruplarda kortizol değerlerinin zaman içindeki değişimleri

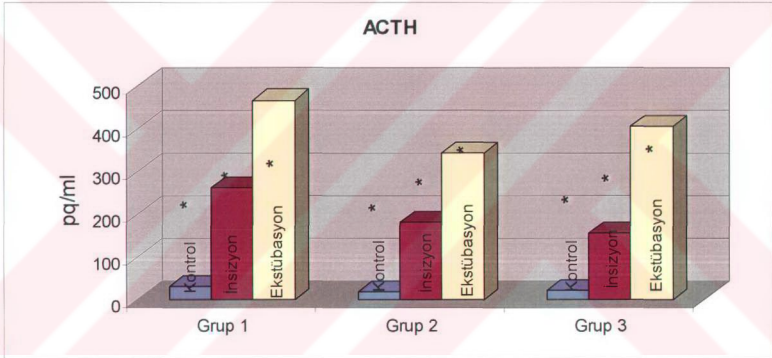
* $P < 0.05$, ekstübasyon zamanı kontrol ve insizyon ölçümlerine göre daha yüksek ortalamaya sahip.



Grafik 4.10: Gruplarda insülin değerlerinin zaman içindeki değişimleri

* $p < 0.05$, insizyon ölçümü ortalama değeri kontrol ortalamasından düşük

$p < 0.05$ ekstübasyon ölçümü ortalama değeri insizyon ortalamasından düşük



Grafik 4.11: Gruplarda ACTH değerlerinin zaman içindeki değişimleri

* $P < 0.05$, kontrol, insizyon ve ekstübasyon ölçümlerinin her biri birbirinden farklı.

Postoperatif Yan Etki Değerlendirmesi

Hastaların operasyon sonrası yan etki değerlendirmesinde ağız kuruluğu, bradikardi, hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, ve titreme hiçbir hastada görülmedi. Bulantı ve kusma üç grup hastada da benzer oranlarda tespit edildi.

Hastaların sedasyon skorları grup III'te 30 dakika ve 1 saatlik ölçümlerde diğer gruplardan farklılık gösterirken ($P < 0.05$) diğer zamanlarda gruplar arasında benzerlik vardı ($P > 0.05$), (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hastaların postoperatif Ramsay sedasyon skorlarının her ölçüm zamanında gruplara göre karşılaştırması.

	Grup I					Grup II					Grup III					P
	Sedasyon Skoru					Sedasyon Skoru					Sedasyon Skoru					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
30. dakika	1	17	6	0	0	0	23	1	0	0	0	12	11	0	0	P<0.05
1. saat	0	18	6	0	0	0	24	0	0	0	0	20	3	0	0	P<0.05
3. saat	0	22	2	0	0	0	24	0	0	0	0	23	0	0	0	P>0.05
6. saat	0	23	1	0	0	0	24	0	0	0	0	23	0	0	0	P>0.05
12. saat	0	24	0	0	0	0	24	0	0	0	0	23	0	0	0	P>0.05
24. saat	0	24	0	0	0	0	24	0	0	0	0	23	0	0	0	P>0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışma planlama aşamasında materyal- metod ve incelenecek olan parametreler açısından ulaşılabilen literatür incelemeleri ışığında orjinaldi. Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu deksmedetomidinin anestezi idamesi için yeteri kadar potent olmadığı, kullanılan inhalasyon ajanlarına ihtiyacı azalttığı fakat tamamen ortadan kaldıramadığıdır. Ayrıca entübasyon, cerrahi insizyon gibi stres içeren durumlarda hemodinamik yanıtı körelttiği fakat nöroendokrin yanıtı baskılamada yetersiz kaldığı ve uygulanan üç farklı idame rejiminin bu sonucu değiştirmedir.

Deksmedetomidinin inhalasyon ajanlarının MAC değerlerini azalttığına dair pek çok klinik ve deneysel hayvan modeli çalışmaları bulunmaktadır (89-91). Aho ve ark (88), abdominal histerektomi planlanan hastaların anestezi idamesi için deksmedetomidini kullandıkları çalışmalarında izofluran ihtiyacının %90 a kadar azaldığını fakat ihtiyacın tamamen ortadan kalkmadığını ifade etmişlerdir. Yine kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada, farklı minör cerrahi girişimler öncesi uygulanan deksmedetomidin premedikasyonunun anestezi idamesi için kullanılan sevofluran konsantrasyonunda yaklaşık % 92 lik bir azalma oluşturduğu bildirilmiştir (92).Bizim çalışmamızda, deksmedetomidin hem cerrahi öncesi yükleme, hem de üç farklı idame dozunda kullanılmış olup desfluran konsantrasyonunda % 50 lik bir düşme sağlamıştır. Fakat üç grup arasında desfluranın yüzde konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Biz bu durumu yükleme dozlarının her üç grupta aynı oluşuna ve cerrahi süre ortalamalarının deksmedetomidinin eliminasyon süresinden kısa olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Santral ve periferik sempatik sinir sistemi üzerinden hemodinamiyi etkileyebilen bir ajan olan deksmedetomidinin kullanılan inhalasyon konsantrasyonunu etkileyebileceği muhakkaktır. Fakat biz çalışmamız sırasında hemodinamik parametrelerle birlikte BIS değerlerini ve yüzeysel anestezi klinik bulgularını (spontan hareketler, terleme, göz yaşarması) birlikte değerlendirdik ve herhangi bir uyumsuzluk tespit etmedik.

Deksmedetomidinin hemodinamik stabilite üzerine olan etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Deksmedetomidinin intravenöz yoldan bolus olarak verilmesiyle bifazik kardiyovasküler etki gözlenebilir. Damar düz kasındaki alfa 2 adrenoseptörleri direkt olarak etkilemesi kan basıncında geçici artış meydana getirir ve

refleks yanıt olarakta kalp hızı azalır. Daha sonra sempatik etkinin inhibisyonu ile kan basıncındaki bu artışı, düşme takip eder (93).

Deksmedetomidinin sağladığı hemodinamik değişiklikler onun farmakolojik profiline dayanır ve bu çok iyi anlaşılmıştır. Meydana gelen hemodinamik dalgalanmalar önceden tahmin edilebilir ve kontrol edilebilir. Bloor ve ark (94), deksmedetomidinin değişen infüzyon dozlarının hemodinamik stabiliteye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında bifazik etki tespit etmişler, deksmedetomidin infüzyonunun üçüncü dakikası sonrasında tüm gruplarda geçici kan basıncı artışı gözlemişlerdir. Bu artış 1 µg /kg infüzyondan sonra sistolik arter basıncı % 7, 2 µg/kg infüzyondan sonra ise %11 olarak bulunmuştur. 1 µg/kg infüzyonu 2 dakikada içinde tamamladıktan 1 dakika sonra diastolik arter basıncında artış % 20, 2 µg /kg infüzyon sonrasında ise % 29 olarak tespit edilmiştir. 0.25, 0.50 1.0, 2.0 µg/kg dozlarının kullanıldığı bu çalışmada doza bağımlı hemodinamik etkileri gözlenmiş, “yüksek doz, yüksek etki” tespit edilmiştir. Alfa 2 adrenerjik agonistlerin sebep olduğu hipertansiyonun bazı hayvan modellerinde (95,96) uzun süreli kullanımla ilişkili olduğu insanlarda gözlenen hipertansif cevabın ise kısa ve hızlı uygulamanın santral sinir sisteminde lokalize alfa 2 adreno reseptörlerin uyarılması aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir (97). Bizim çalışmamızda 1 µg/kg yükleme dozunun 10 dakika içerisinde verilmesi sebebiyle hipertansif cevabı, dolayısıyla bifazik etkiyi gözlemedik. Yüklemeden anestezi indüksiyonuna kadar geçen süre içinde ortalama arter basıncında, kontrol değerlere göre her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşüş gözledik. Pek çok çalışmanın aksine çalışmamızda hipotansif cevabının gelişmemesini yeterli sıvı verilmesi ile açıklayabiliriz.

Schmeling (96)'in köpekler üzerinde yaptığı çalışmasında, 2.5 µg /kg deksmedetomidinin 10 dk infüzyonu sonunda ortalama arter basıncında %39 artışı takiben %8 lik bir düşme olduğunu tespit etmiştir. İnsan çalışmalarına göre ortalama arter basınç değişikliğinde oluşan bu farklılığın, köpeklerin alfa 2 agonistlere daha yoğun vazokonstriktör cevap vermelerinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Aho ve ark (98) 0.6, 1.2, 2.4 µg /kg intramuskuler deksmedetomidin ile premedikasyonları yapılan hastaların ortalama arter basıncında, doza bağlı düşme olduğu sonucuna varmışlardır. İndüksiyon döneminden itibaren idamede farklı infüzyon hızlarının kullanıldığı çalışmamızda operasyon sonuna kadarki dönemde farklı zamanlarda ortalama arter basınçları yönünden farklılıklar tespit ettik. Ortalama arter basıncındaki en anlamlı düşüşü, infüzyon hızı 0.7 µg /kg/dk olan Grup III'te tespit ettik. Fakat bu etkinin önceden tahmin

edilebilir ve kontrol edilebilir olması neticesi yaptığımız müdahaleler, tüm operasyon süresi boyunca her üç grubun da hemodinamik açıdan stabil kalmasını sağlamıştır. Çalışmamızda ortalama arter basınçlarındaki istatistiksel olarak anlamlı görülen düşüşler herhangi bir vazopressör tedavi gerektirmemiştir. Volüm replasmanı ve BIS rehberliğinde desfluran konsantrasyonlarında yapılan değişiklikler ortalama arter basıncının normale gelmesi için yeterli olmuştur.

Deksmetomidin uygun dozlarda, laringoskopi ve entübasyona cevap olarak gelişen taşikardiye önler . Devamlı deksmetomidin infüzyonu ise bradikardiye sebep olabilir (97). Bloor ve ark (94) yaptıkları çalışmada kalp atım hızındaki düşüşün deksmetomidin infüzyonu döneminde kan basıncı artışına denk düştüğünü bildirmiştir. Aanta ve ark. (93) ise 1 µg /kg deksmetomidinin kalp atım hızında %18 azalma meydana getirdiğini bulurken 0.5 µg /kg da kalp atım hızında değişikliğe rastlamamışlardır. İndüksiyona kadar benzer infüzyon hızlarının kullanıldığı çalışmamızda deksmetomidin yükleme dozunun verildiği süreçte tüm hastalarda kontrol değerlere göre kalp atım hızında ortalama % 11.5 oranında düşme gözlemledik. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Anestezi idamesi döneminde her üç grupta her bir ölçüm zamanında kalp atım hızında farklılık gözlemedik. Nitekim M.Aho ve ark (88) da anestezi idamesinde daha önceden belirledikleri hedef plazma konsantrasyonunda uyguladıkları deksmetomidini salin solüsyonu ile karşılaştırdıkları çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde infüzyonun ilk 10 dakikasında kalp atım hızında düşüşe sebep olduğu, daha sonraki periyotlarda ise gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.

Hoque ve ark (32), deksmetomidinin sedatif dozda infüzyonunun otonomik sinir sistemi refleks cevabı üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, deksmetomidin infüzyonunun barorefleks hassasiyetinde değişikliğe neden olmaksızın sistemik sempatik tonusta kompanse edilebilir bir azalma oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Nitekim çalışmamızda 0.7 µg /kg/dk lık dozun anestezi idamesinde kullanıldığı Grup III'te gözlediğimiz ortalama arter basıncındaki düşüşlerin kalp atım hızında artışla denk düştüğünü tespit ettik.

Solunumsal stabilizasyon, sedatif özelliği olan ve bu amaç için kullanılan bir ajan için yaşamsal önem taşımaktadır. Frangaulidau ve ark (99) sedasyonu yeniden tanımladıkları çalışmalarında, yoğun bakım şartlarında kullanılan tipik sedatif ve analjezik

ajanların ventilasyon üzerine etkilerini hatırlattıktan sonra, diğerlerinin aksine deksmedetomidinin respiratuar depresyon oluşturmadığını klinik bir çalışma ile göstermişlerdir. Mantz J (53) “Deksmetomidin, günümüzün ilacı” isimli makalesinde respiratuar stabiliteyi “Deksmetomidinin ilginç bir özelliği” diyerek tanımlamıştır. Venn ve ark (100) postoperatif yoğun bakım gerektiren cerrahi hastalarında deksmedetomidinin respiratuar etkilerini (solunum hızı, oksijen saturasyonu, arteriyel Ph, PaCO₂) plasebo ile karşılaştırmış ve fark olmadığını göstermişlerdir. Postanestezik bakım ünitelerinden yoksun klinikler için bu durum çok büyük bir öneme sahiptir zira postoperatif dönemde gelişebilecek solunum depresyonu müdahale gerektiren ciddi bir durumdur. Klinik dozlar dışında yüksek olarak kullanılan deksmedetomidin infüzyonu ani gelişen düzensiz soluma ve kısa apne epizotlarına sebep olabilmektedir. Lawrence ve ark (101) 2 µg /kg deksmedetomidinin infüzyonu ile yaptıkları çalışmada bunu tespit etmişlerdir. Ayrıca Ebert ve ark (102), Belleville ve ark (76) deksmedetomidinin istenmeyen solunumsal etkilerinin ancak yüksek dozlarda ve hızlı infüzyon ile oluşabileceğini savunmuşlardır. Klinik dozların indüksiyon öncesi ve anestezi idamesinde kullanıldığı çalışmamızda solunumsal olarak değerlendirilen olgularımızda indüksiyon öncesi ve postoperatif herhangi bir zamanda desaturasyon, düzensiz soluma veya apne epizodu gözlemedik. Preoperatif ve ekstübasyon dönemi dahil hiçbir dönemde ortalama periferik oksijen saturasyon değerlerimiz % 97 nin altına düşmedi. Bulgularımızı destekleyen bir başka araştırmada da Jaakola ve ark (103) oksijen saturasyonları tüm çalışma boyunca % 95-97 arasında tespit etmiş, deksmedetomidinin 0.25, 0.50 ve 1 µg /kg dozları arasında istatistiksel farklılığa rastlamamışlardır. Benzer şekilde anestezi idamesi sırasında kullandığımız farklı infüzyon hızlarının postoperatif dönemde solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyon değerleri yönünden farklılık oluşturmadığını tespit ettik. Bulgularımız literatürle uyumaktadır.

Alfa 2 adrenoreseptör agonistlerinin nöroendokrin sistem üzerine etkileri bilinmektedir (76). Stres altında olmayan sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar klinik olarak da bu etkileri desteklemektedir (104). Plazma renin aktivitesi, arginin, vazopressin, kortizol ve atrial natriüretik peptid salınımının normal insanlarda deksmedetomidin tarafından çok az miktarda etkilendiği, insan growth hormon salınımının ise arttığı bilinmektedir. Deksmetomidinin pankreatik beta hücrelerindeki alfa 2 reseptör aktivasyonu sebebiyle insülin sekresyonunu azaltmaktadır Bazal şartlar altında alfa2 adrenoreseptör agonistler doğrudan kortizol sekresyonunu etkilemez (76). Klonidin

anestezi ve cerrahiye kortizol cevabını baskılamaz (105). Benzer olarak plazma kortizol seviyeleri de dexmedetomidin tarafından etkilenmez (105), dolayısıyla strese nöroendokrin yanıtı değerlendirmede kortizolün plazma düzeyini esas almak daha anlamlı olacaktır. Bizde çalışmamızda mevcut bilgilerden yola çıkarak ve çalışmamız kortizol serum düzeylerini esas alarak deksmedetomidinin strese hormonal yanıtın modülasyonunda yetersiz kaldığı kanaatine vardık. Çalışmamızı destekler biçimde Venn ve ark. (77) cerrahi sonrası yoğunbakım gerektiren hastalarda deksmedetomidinin adrenal steroidogenezisi baskılamadığı ve ACTH veya kortizol düzeylerinin deksmedetomidinden etkilenmediği sonucuna varmışlardır.

Anestezi sonrası mental durumun değerlendirilmesi ile ilgili birçok test tanımlanmıştır. Mental performansın ölçümü için doğru testin seçimi beklenen disfonksiyonun tipi ile ilgilidir (22). Aldrete skoru, anestezi uygulamasından sonra hastanın fiziksel durumunu hızlı ve basitçe değerlendirmeye olanak vermektedir. Bu testin objektif verileri esas alması bu dönemdeki hastanın değerlendirilmesinde üstünlük sağlamaktadır. Biz de çalışmamızda erken postanestezik değerlendirme için aldrete skorunu kullanmayı uygun bulduk. Ayrıca derlenme sürecinde şuur durumunu hem BIS rehberliğinde sayısal olarak hemde göz açma, komutlara uyma, ad söyleme gibi verilerle klinik açıdan değerlendirdik.

Hall ve ark.(104) nın sağlıklı gönüllerde gerçekleştirdikleri ve deksmedetomidini hem yükleme hem de idamede iki ayrı dozda kullandıkları çalışmalarında bizim sonuçlarımızı destekler tarzda gruplar arasında derlenme açısından fark tespit edemediklerini bildirmişlerdir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda en yüksek dozun kullanıldığı Grup III'te derlenme süresinin klinik olarak biraz daha uzun olduğunu tespit ettik fakat bu durum herhangi bir olumsuzluğa yol açmadı. Deksmetomidinin diğer sedatif ilaçlar ile karşılaştırıldığı çalışmalarda (106) kendisinden beklenmedik şekilde derlenmenin hızlı olduğu bildirilmiş bu durumun deksmedetomidini ayrıcalıklı yaptığı ifade edilmiştir. Çalışmamız plasebo grubumuzun olmayışı nedeniyle eleştirilebilir fakat referansımız olan yayınlarda derlenme açısından deksmedetomidinin plasebo grupları ile de aralarında fark olmadığı gösterilmiştir.(102,104)

Sonuç olarak; aynı yükleme dozu sonrası uygulanan farklı dexmedetomidin dozlarının laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyona karşı gelişen kardiyovasküler cevabı köreltmüş olduğu fakat cerrahi nörohumoral cevabın modülasyonunda yetersiz kaldığı görülmüştür. Deksmetomidin tüm idame dozlarında

BIS rehberliğinde hem sayısal hemde klinik açıdan yeterli hipnotik düzey sağlamış ve operasyon süresince tüm hastalar hemodinamik açıdan stabil kalmışlardır. Hastaların anestetik ajan gereksinimleri anlamlı şekilde azalmış fakat tamamen ortadan kalkmamıştır. Ülkemiz ekonomik şartları da göz önüne alınırsa deksmedetomidinin inhalasyon anestetiklerinin kullanıldığı anestezi idamesinde düşük veya orta dozlarda kullanılabilceğini önerebiliriz.

Yeni anestetik ajan ve uygun doz arayışları bizi mutlak ideale yaklaştırmaktadır. Bu anlamda anesteziistlerin önü açıktır. Fakat hatırdan hiçbir vakit çıkartılmaması gereken gerçek; ilaç ile zehir arasındaki tek farkın DOZ olduğudur.



SONUÇ

Sedatif ve analjezik etkinliği sebebiyle anestezi pratiğinde de yer almaya başlayan $\alpha 2$ agonist bir ajan olan dexmedetomidinin, anestezi derinliğini ölçmede son yıllardaki en popüler gelişme olarak kabul edilen bispektral indeks (BIS) rehberliğinde optimum hemodinamik ve hümorale stabilitenin sağlanması en uygun infüzyon hızını bulmayı amaçladığımız bu çalışmada çıkarılan sonuçlar:

1- İntraoperatif dönemde optimal anestezi derinliğinin sağlanması için gereğinden fazla ilaç kullanılmasının önlenmesi ve postoperatif dönemde derlenme hızı ve kalitesine olumlu katkıları nedeniyle BIS monitarizasyonunun yararlı olduğu kanısındayız.

2- Alfa 2 adreseptör agonisti olan deksmedetomidininin 1µg/kg yükleme dozunda, klinik ve BIS değerleri bakımından yeterli sedasyon düzeyleri sağlanmış olup hastaların anksiyetelerinin azaldığı gözlenmiştir.

3- Deksmetomidinin üç farklı dozu da (02, 0.4, 07) laringoskopi, endotrekeal entübasyon, cilt insizyonu ve ekstübasyon periyotlarında gelişen hemodinamik yanıtı etkili bir şekilde baskılamıştır. Hemodinamik parametreler açısından anestezi idamesinde de infüzyonlar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilememiştir. Ancak yüksek dozlarında gelişebilecek yan etkiler göz önüne alındığında anestezi idamesi için BIS rehberliği eşliğinde kullanıldığı takdirde seçilecek infüzyon hızının en düşük miktarda tutulması önerilebilir.

4- Derlenme zamanı ve kalitesinin üç grup açısından istatistiksel olarak farksız bulunduğu çalışmamızda, en yüksek infüzyon dozunun kullanıldığı Grup III'te klinik olarak bir miktar derlenme süresi uzamış fakat bu durum herhangi bir olumsuzluğa neden olmamıştır.

5- Deksmetomidin, uygulanan tüm idame dozlarında stres hormonlarını baskılamada yetersiz kalmıştır.

Sonuç olarak; deksmedetomidinin anestezi idamesinde desfluranla birlikte düşük veya orta dozlarda kullanılabileceği kanaatindeyiz.

7. ÖZET

Bu çalışmamızda, sedatif ve analjezik etkinliği sebebiyle dexmedetomidinin, bispektral indeks (BIS) rehberliğinde optimum hemodinamik ve hümoral stabilitenin sağlanmasında en uygun infüzyon hızını araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya ASA I-II grubu, Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingo Ooferektomi planlanan ve yaşları 18-65 arasında değişen 71 hasta alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrılarak operasyondan önceki gece premedikasyon uygulandı. BIS, ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve SpO2 kontrol değerleri kaydedildi. Sedasyon skorları Ramsay sedasyon skorlaması ile değerlendirildi. Stres hormon (glikoz, kortizol, insülin, ACTH) analizi için üç ayrı zamanda kan örnekleri alındı. Anestezi indüksiyonundan önce her üç gruba deksmedetomidin 1µgr/kg dozunda 10 dakika içinde uygulandı. İndüksiyonla birlikte her bir grup için farklı konsantrasyonda dexmedetomidin infüzyonu uygulanmaya başlandı ve tüm cerrahi süresince devam edildi. Anestezi indüksiyonunda 1µgr/kg, fentanilin uygulanmasını müteakip BIS rehberliğinde yeterli anestezi derinliği oluşuncaya kadar propofol ve kas gevşemesi için atrakuryum uygulandı. İdamede desfluran kullanıldı. Hemodinamik parametrelere ait ölçümler dexmedetomidin yüklemesi sırasında, entübasyon ve cerrahi insizyondan birer dakika sonra, cerrahi süre boyunca onar dakika ara ile ve ekstübasyon döneminde tekrarlandı, Extübasyonun 1. ve 15. dakikalarında hastalar Aldrete derlenme skoruyla değerlendirildi. Hasta kontrollü analjezi tekniği ve visüel analog skoru (VAS) kullanılarak ameliyat sonrası analjezik gereksinimi ve yan etkileri açısından değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi varyans analizi, kıkare ve pearson korelasyon testi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak alındı.

Gruplarda yaş, kilo, operasyon süresi, operasyon öncesi BIS değerleri ve hemodinamik parametrelerin ortalaması benzerdi ($P>0.05$). Gaz kesme, göz açma, ad söyleme ve komutlara uyma zamanı değerleri ortalaması benzerdi ($P>0.05$). Olguların hemodinamik ve solunumsal parametrelerinin indüksiyona kadarki ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($P>0.05$). İndüksiyondan itibaren operasyon sonuna kadarki dönem değerlendirildiğinde; OAB 40, 60, 80, 90, 100 ve 110. dakikalarda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($P<0.05$). Hemodinamik parametrelerin kontrol değerine göre ölçüm zamanlarında ki yüzde değişimleri gruplar arasında karşılaştırıldığında OAB 20,40, 90, 100 ve 110. dakikalarda anlamlı farklılık tespit edildi.

KH ise kontrol ölçümünden itibaren operasyon sonuna kadar ki dönemde her bir ölçüm zamanında yüzde değişimi farklılık göstermedi. Saturasyon değerleri indüksiyon dönemi öncesinde ki ölçümlerde kontrol değerine göre yüzde değişim ortalamaları arasında fark tespit edildi ($P<0.05$). Hemodinamik parametrelerin kontrol değerlerine göre değişimleri araştırıldığında üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında anlamlı düşüşler tespit edildi ($P<0.05$). Cerrahi strese endokrin yanıtın karşılaştırmasında kontrol, insizyon ve ekstübasyon ölçüm değerleri birbirine benzer bulundu ($P>0.05$). Glikozun zaman içindeki değişimleri grupların tamamında anlamlı artış gösterdi ($P<0.05$). Kortizolde ekstübasyon değeri kontrol değerine göre anlamlı farklılık gösterdi ($P<0.05$). İnsülin değerleri ise önce düşüş gösterip daha sonra ekstübasyonda en üst ortalama değerleri aldı. Grup II ve III de anlamlı değişiklik tespit edildi ($P<0.05$). ACTH ortalama değerlerinin üç grupta da zaman içinde arttığı tespit edildi ($P<0.05$). Operasyon sonrası yan etki oranları benzerdi. Sedasyon 30. dakika ve 1. saat ölçümlerinde farklılık gösterdi. Çalışma gruplarının derlenme skorlarında benzerdi ($P>0.05$).

Deksmedetomidinin aynı yükleme dozlarında laringoskopi, endotrekeal entübasyon, cilt insizyonu ve ekstübasyon periyodlarında gelişen hemodinamik yanıtı etkili bir şekilde baskılamada idame infüzyon hızları arasında bir fark tespit edilememiştir. Bu anlamda anestezi idamesi için BIS rehberliği eşliğinde kullanıldığı takdirde seçilecek infüzyon hızının düşük ve orta miktarda olması önerilebilir.

8. SUMMARY

This research determined efficacy of three different dose infusions of dexmedetomidine by evaluating sedation, cardiorespiratory function and neuroendocrin stress response on surgery in 71 women (ASA physical status I-II) scheduled for total abdominal hysterectomy and bilateral salpingooferectomy.

The study design included three sessions in which subject received, in random order 1 μ gr/kg dexmedetomidine load followed by infusions of either 0.2, 0.4 or 0.7 μ gr/kg h^{-1} dexmedetomidine. After institution review board approval, the subject provided written informed consent. Inclusion criteria were women between the ages of 18 and 65 yr. who were free of uncontrolled systemic disease. Exclusion criteria included history of serious adverse reaction or allergy to any drug, body weight greater than 100 kg, an abnormal electrocardiogram; or use of alfa 2 agonists and antagonists. After premedication with atropine 0.5 mg intramuscularly 30 minutes before surgery heart rate, blood pressure, respiratory rate, O₂ saturation and bispectral analysis were monitored. Baseline measurements were acquired and measurements were repeated at the 1., 3, 6. and 10. minutes of dexmedetomidine loading dose and 1 minute after induction, intubation skin incision and every 10 minutes per operatively and 1 minute after extubation.

After the loading dose of dexmedetomidine anesthesia was induced with fentanyl 1 μ g/kg and propofol BIS guided until the lash reflex disappeared and maintained with desflurane in 50% air and O₂. desflurane was administered according to predetermined hemodynamic criteria. Dexmedetomidine maintenance dose continued until closure of the abdominal fascia and desflurane was discontinued with the last skin suture. Residual neuromuscular block was antagonized by 1 mg neostigmine and 0.5 mg atropine IV. Aldrete recovery score was applied at the first and fifteenth minutes after extubation, and those patients who had score 8 and over, and whose hemodynamic status was stable were admitted to their clinics.

The statistical analysis was performed using analysis of variance (ANOVA), chi-squared test and Pearson correlation test. A P value of <0.05 was considered statistically significant.

The two groups were similar in weight, age and duration of surgery. There was no difference between the means of BIS values and hemodynamic parameters before the surgery. Dexmedetomidine was well tolerated and no serious hemodynamic or other

possibly drug-related adverse events were observed. With the induction the difference between the MAP values of three groups in 40., 60., 80., 90., 100., 110. minutes, was obtained. The differences between the heart rate of the groups from the baseline until the end of the operation values, was not statistically significant. The ventilatory parameters, from the baseline to the induction period values, were different statistically. All the neuroendocrin humoral response to the surgery were statistically significant. Postoperative adverse event ratios were similar. Sedation scores were different in 30. and 60. minutes of recovery period. The Aldrete scores were similar between the groups.

As a result dexmedetomidine infusion did not completely abolish the need for desflurane but diminished its requirement. The hemodynamic response to endotracheal intubation and skin incision was significantly blunted but was not able to attenuated the stress response on surgery. The optimal dose of dexmedetomidine for maintainance of anaesthesia with desflurane appears to be in the range of 0.2-0.4 $\mu\text{gr}/\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr.Şeref Otelcioğlu, Prof.Dr.Selmin Ökesli, Doç.Dr.Alper Yosunkaya, Doç.Dr.Sema Tuncer, Doç.Dr.Ateş Duman, Doç.Dr.Ruhiye Reisli, Doç.Dr.Jale Bengi Çelik, Yrd.Doç.Dr.Aybars Tavlan, Yrd.Doç.Dr.Atilla Erol, Yrd.Doç.Dr.Ahmet Topal, Yrd.Doç.Dr.Gamze Sarkılar'a, bu çalışmaların yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım Doç.Dr. Cemile Öztin Ögün'e, yaptığımız çalışmalarda her türlü kolaylığı sağlayan Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına, yardımlarından dolayı hemşire Hanife Ateş ve Ayşe Çetin'e, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca destek ve sabırlarından dolayı sevgili eşim Fatih Kara'ya ve tüm aile fertlerime teşekkür ederim.

Dr.İnci Kara

10. KAYNAKLAR

1. Rosov C, Manberg PJ. Bispectral Index Monitoring. *Anesth Clin North Am* 1998; 2:89-107.
2. Glass PS, Johansen J. The Bispectral Index Monitor. *Surgical Services Management* 1998; 4: 50-52.
3. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. A Multicenter Study Of Bispectral Electroencephalogram Analyses For Monitoring Anesthetic Effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-899.
4. Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead R. Incidence Of Awareness With Recall During General Anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437.
5. Rampil IJ. A primer for EEG Signal Processing In Anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980-1002.
6. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of Volatile Anesthetics Using Bispectral Index Facilitates Recovery After Ambulatory Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-8.
7. Black S, Mahla ME, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring. In: Miller DR, *Anesthesia*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp 1328-1329.
8. Moermon N, Bonke B, Oustung S. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-464.
9. Ghoneim MM. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 597-602.
10. Ghoneim MM, Block RI, Learning and memory during general anesthesia. Un update *Anesthesiology* 1997; 87: 387-410.
11. Domino KB, Posner KL, Calpan RA, Cheny FW. Awareness during anesthesia. A closed claim analysis. *Anesthesiology* 1999;90: 1053-1061.
12. Sondin R, Enlund G, Samuelson P, Lenmarken C. Awareness during anaesthesia prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-711.
13. Macleod AD, Maycock E. Awareness during anesthesia and post traumatic stress disorder. *Anaesth Intens Course* 1992; 20: 378-382.
14. Tunstall ME, Awareness caesarean section and the isolated forearm technique. *Anaesthesia* 1990; 455: 686.
15. Baraka A, Louis F, Noueihid R, Diab M, Dabbous A, Sibai A. Awareness following different techniques of general anaesthesia for caesarean section *Br J Anaesth* 1989; 62:645-648.
16. Augustin HV, Boungartner A, Schwarz G, Kulier A, Fuchs G, Litscher G. Bispectral EEG analysis and spectral edge frequencies indicators of anesthetic depth of sevoflurane in comparison, to isoflurane. *Anesth Analog* 1998; 8G: s239.
17. Kears LA, Rosow C, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the Elektroencephalogram Predicts Conscious Processing of information During Propofol Sedation and hypnosis. *Anesthesiology*, 88:25, 1998.
18. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS. The effect of interaction of propofol an alfentanyl on recall, loss of consciousness and the bispectral index. *Anesth Analg* 1998; 87: 949-951.
19. Chan MTV, Gin T, What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesth* 2000; 17: 146-148.
20. Sleigh JW, Andrzejowski J: The Bispectral Index: A Measure of Depth of Sleep? *Anesth. Analg.* 1999; 88: 659.
21. Betuhne DW. Test of delayed memory recall suitable for assessing postoperative amnesia. *Anaesthesia* 1981;36:942-948.
22. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*1970;49:924-933.
23. Editorial Analgesia and the metabolic response to surgery. *Lancet* 1985; 1018.
24. Derbyshire Dr, Smith G Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 725
25. Gann D, Amaral S. Endocrine and metabolic responses to injury. In:Principles of surgery Schwats S et al., McGraw-Hill Back Co., Singapore,1988;p1-68.
26. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
27. Desborough JP The stres response to trauma and surgery *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
28. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesth Scand.* 1992;36:201-220.

29. Schriker T, Carli F, Schriber M, et al. Propofol/Sufentanil anaesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 450-5.
30. Halter JB, Pflug AE. Effect of anaesthesia and surgical stress on insulin secretion in man. *Metabolism* 1980; 29:1124.
31. Lacoumenta S, Yeo TH, Burrin M. et al. Beta-endorphin infusion fails to modulate the hormonal and metabolic response to surgery. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 657.
32. Houge CW, Talke P, Stein P. et al. Autonomic Nervous System responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002; 97: 592-8.
33. Oyama O, Kimura K, Takasawa T. et al. An objective evaluation of tranquilizers as preanaesthetic medication: effect on adrenocortical function. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 1969;16:209.
34. Moller IW, Ren J, Branth MR et al. Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesth. Scand.* 1982; 26:56.
35. Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y et al. Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade. *Br. J. Surg.* 1983; 122:70.
36. Hakanson E, Rutberg H, Jorfeldt L et al. Effects of extradural administration of morphine or bupivacaine on the metabolic response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57:394.
37. Flacke JW, Bloor C, Flacke WE et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11-19.
38. Moore RA, Allen MC, Wood PJ et al. Perioperative endocrine effects of etomidate. *Anaesthesia* 1985; 40: 124.
39. Shirbman AJ, Smith G, Achola KS. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 295-299.
40. Gaillot T, Beuchee A, Jaillard S, Storme L, Nuyt AM, Carre F, Pladys P Influence of sympathetic tone on heart rate during vagal stimulation and nitroprusside induced hypotension in ovine fetus. *Auton Neurosci.* 2005;123:19-25.
41. Hayashi Y, Maze M. α_2 -adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:108-18.
42. Bumstock G. The first von Euler Lecture in Physiology: the changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand* 1986; 126: 67.
43. Bylund DB, U'Pritchard DC. Characterization of α_1 and α_2 adrenergic receptors. *International Review of Neurobiology* 1983; 24: 343-431.
44. Bylund DB. Subtypes of α_2 -adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends in Pharmacological Sciences* 1988; 9: 356-361.
45. Kamibayashi T, Harasawa K, Maze T. α_2 adrenergic agonists. *Can J Anesth* 1997; 44:R13.
46. Virtanen R, Savola JM, Saano V, et. al. Characterization of the selectivity, specificity and potency of dexmedetomidine as an α_2 adrenoceptor agonist. *Eur J.Pharmacol* 1988; 150: 9-14.
47. Aho M, Lehtinen A-M, Erkola O, et. al. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.
48. Bhana N. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59 (2):263-268.
49. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α_2 adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drug of the Future* 1993; 18(1): 49-56.
50. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, et. al. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combination during the perioperative period. *Anesthesiology* 1991; 74: 220-225.
51. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS et al. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of dexmedetomidine, an α_2 adrenergic agonist, in halothane anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 611-615.
52. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. A Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-80.
53. Mantz J. Dexmedetomidine *Drugs Today* 1999; 35(3): 151-7.

54. De Jonge A, Timmermans PBMWM, Van Zweiten PA. Participation of cardiac presynaptic α_2 adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 1981; 317: 8-12.
55. Housemans PR. Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1990; 73: 919-922.
56. Hori M, Kitakaze M, Tamai J, et. al. α_2 -adrenoceptor stimulation can augment coronary vasodilation maximally induced by adenosine in dogs. *American Journal of Physiology* 1989; 257:140-142.
57. Kubo T, Misu Y. Pharmacological characterization on the α -adrenoceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitari of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 1981; 317: 120-125.
58. Tibirica E, Feldman J, Mermet C, et. al. Selectivity of rilmenidine for the nucleus reticularis lateralis, a ventrolateral medullary structure containing imidazoline-preferring receptors. *European Journal of Pharmacology* 1991; 209: 213-221.
59. Hayashi Y, Kamibayashi T, Maze M, et. al. Contribution of imidazoline preferring receptors to the modulation of halothane-epinephrine arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 1992; 77: 667.
60. Zornow NH, Fleischer JE, Scheller MS, et. al. Dexmedetomidine and α_2 adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg* 1990; 70: 624-630.
61. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, et. al. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent α_2 agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1990; 71: 25-29.
62. McPherson RW, Traystman RJ. Effect of dexmedetomidine on cerebrovascular response to hypoxia during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75: A174.
63. Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic interaction between α_2 adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 1004-1011.
64. Correa-Sales C, Rabin B, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-952.
65. Wright RMC, Carabine UA, Orr DA, et. al. Preanaesthetic medication with clonidine. *Br J Anesth* 1990; 65: 628-635.
66. Pertovaara A, Kauppila T, Jyasjarvi E, et. al. Involvement of supraspinal and spinal segmental α_2 adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience* 1991; 44: 705-714.
67. Ometo K, Kitahata L, Collins JG, et. al. Interaction between opiate subtype and α_2 adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 1991; 74: 737-743.
68. Yam PC, Forbes A, Kox WJ. Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Br J Anesth* 1992; 68: 106-108.
69. Kauppila T, Kempainen P, Tanila H, et. al. Effect of systemic medetomidine, an α_2 adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 3-8.
70. Bloor BC, Flack WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an α_2 adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-745.
71. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, et. al. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic α_2 adrenergic receptors. *Anesthesiology* 1991; 74: 220-225.
72. Jaakola ML, Ali-Melkkila T, Kanto J, et. al. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anesth* 1992; 68: 570-575.
73. Maiese K, Pek L, Berger SB, et. al. Reduction in focal cerebral ischemia by agents acting at imidazole receptors. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1992; 12: 53-63.
74. Anderson RJ, Hart GR, Grumpier CP, et. al. Clonidine overdoses: Report of six cases and review of the literature. *Annals of Emergency Medicine* 1989; 10: 107-112.
75. Eisenach JC. Intravenous clonidine produces hypoxia by a peripheral α_2 adrenergic mechanism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988; 244: 247-252.

76. Belleville JP, Denham S, Bloor C, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1992; 17:1125-1133.
77. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unite. *Br J Anesth* 2001; 86(5):650-6.
78. Duke P, ;Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: A general overview. In: International Congress and Symposium Series 221, Redefining Sedation. Maze M, Morrison P.(Eds.) Royal Society of Medicine: Eondon 1998, 1 1-22.
79. Chen M, Eee J, Huang BS, et. al. Clonidine and morphine increase atrial natriuretic peptide secretion in anesthetized rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1989; 191: 299-303.
80. Ruffolo RR, Nichols AJ, Heible JP. Functions mediated by α_2 adrenergic receptors. In: Eimbird EE, ed. *The α_2 Adrenergic Receptors*. Clifton, NJ: Humana Pres, 1988; 187-280.
81. Creveraj: Pediatric Anesthesia. In:Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia* 1115-24 Philadelphia. Lippincot-Raven 1997
82. Sheller MS: New Volatil Anesthetics: Desfluran-Sevofluran *Semin Anesth*:1992;11:114-122
83. Stoelting RK. *Pharmacology & Physioloji in Anaesthetic Practice: Third Edition*. Lippincott-Raven Publishers ;1999: 47-123
84. Jones RM. Symposium articles- Inhalasional anaesthetics: An update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996;47:3-6
85. Taylor RH. Lerman J. Induction, maintenance and recovery characteristics of desfluran in infant and children *Can J Anaesth*. 1992;39:6-13
86. Ramsay MAE, Savage TM, Simpson BRJ. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *British Medical Journal* 1974; 2: 656-9
87. Goldberg ME, Earijani GE, Azad SS, et al. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth Analg* 1989; 69: 93-9.
88. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidin infusion for maintainence of anesthesia in patient undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75:940-6.
89. Aantaa R, Jaakola M, Kallio A, Kanto J. Reduction of the alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86:1055-60.
90. Aanta R, Kanto J, Schienin M, Kallio A, Schienin H. Dexmedetomidine an alfa 2 adrenoceptor agonist reduces anesthetic requirements for patients under going minör gynocologic surgery. *Anesthesiology* 1990;
91. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2 adrenergic agonist, in halathone anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1998; 67:611-15.
92. Yıldız M. Preoperatif uygulanan deksmedetomidinin endotrakeal entübasyonuna, anestezi ajan gereksinimine ve perioperatif hemodinamik stabiliteye etkileri (uzmanlık tezi) Konya SÜ Meram Tıp Fakltesi, 2004.
93. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, alfa2 adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacology & Toxicology* 1991; 68:394-98.
94. Bloor BC, Denham SW, Bellewille JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic Changes *Anesthesiology* 1992; 77:1134-42.
95. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, McIntee DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *L Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16:616-23.
96. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warttier DC. The effects of the stereoisomers of the alpha2 -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75:499-511.
97. Kallio A, Sheinin M, Koulu M, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:33-42.

98. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992; 75: 932-939.
99. Frangoulidou E, Kuhlen R, Marengi C. Sedative agents and Respiratory depression: a unique profile of dexmedetomidine. In Maze M, Morrison P. *Redefining Sedation: International Congress and Symposia Series 221* (Royal Society of Medicine Press Ltd.) 1998: 41-50.
100. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit. Care* 2000; 4: 302-308.
101. Lawrence CJ, Lange S. Effects of single preoperative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and perioperative hemodynamic stability. *Anesthesia* 1997; 52:736-744.
102. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
103. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, et al. The analgesic action of dexmedetomidine - a novel alpha₂ adrenoceptor agonist- in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46: 281-285.
104. Hall JE, Uhrich TD, Barney J, Shahbaz R, Ebert T. Sedative, Amnestic, Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
105. Oyama T, Wakayama S. The endocrine responses to general anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1988; 26: 176-181.
106. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-90.