



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SUPRATENTORIAL KRANIOTOMİLERDE  
DEKSMEDETOMİDİNİN  
YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Osman İLHAN  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ünsal ÖNER**

**Mayıs-2007**

T. C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**SUPRATENTORIAL KRANIOTOMİLERDE  
DEKSMEDETOMİDİNİN  
YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Osman İLHAN  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ünsal ÖNER**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım, yetişmemde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ünsal ÖNER'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Nursan TAHTACI, Doç. Dr. Sıtkı GÖKSU, Doç. Dr. Süleyman GANIDAĞLI, Doç. Dr. Lutfiye PİRBUDAK ÇÖÇELLİ, Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince destekleyici ve yol gösterici tutumlarından dolayı Prof. Dr. Abdülvahap GÖK şahsında tüm beyin cerrahisi ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Yaşantımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen aileme, uğurlarım eşim Didem ve oğlum Arda'ya teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Osman İLHAN

Gaziantep - 2007

**İÇİNDEKİLER**

	<b>SAYFA</b>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nöroanestezi.....	3
2.2. Otonom Sinir Sistemi.....	15
2.3. Fentanil.....	19
2.4. Deksmetomidin.....	22
2.5. Aldrete Derlenme Skoru.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58

## ÖZET

## SUPRATENTORIAL KRANIOTOMİLERDE DEKSMEDETOMİDİNİN YERİ

Dr. Osman İLHAN

Uzmanlık tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ünsal ÖNER

Mayıs 2007, 63 sayfa

Supratentorial kraniyotomide, adjuvan olarak kullanılan deksmedetomidin ile fentanilin, peroperatif ve derlenme dönemindeki uyarılara verilen hemodinamik cevaplar ile peroperatif beyin ödeminin önlenmesindeki etkinliklerini, anesteziden derlenme sürelerini ve postoperatif periyottaki hipertansiyon, titreme, bulantı ve kusma gibi yan etkileri önlemedeki etkinliklerini araştırdık.

Elektif intrakranial tümör cerrahisi yapılacak ASA I-II 30 hasta randomize iki gruba ayrıldı. Grup D: Deksmetomidin infüzyonu yapılan, Grup F: Fentanil infüzyonu yapılan grup. Grup D'de indüksiyondan 10 dk önce, 1 µg/kg bolus infüzyon olarak deksmedetomidin verildi. İndüksiyonda grup D'de grup F'den farklı olarak 4 µg/kg fentanil yerine 2 µg/kg fentanil verildi. İndüksiyon sonrasında grup D'de deksmedetomidin 0.2-0.7 µg/kg/sa, grup F'de fentanil 0.02 µg/kg/dk dozlarında idame infüzyon olarak devam edildi. İndüksiyon öncesinde, peroperatif dönemde, postoperatif ilk 24 saatte hemodinamik veriler ile derlenme süreleri ve postoperatif yan etkiler kaydedildi.

Grup D'de entübasyon sonrası, çivili başlık sonrası ve ekstübasyon sonrası OAB ve KAH değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Grup D'de beyin relaksasyon skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Grup D'de derlenme süreleri anlamlı olarak kısa ölçüldü. Grup D'de kullanılan ek narkotik anlamlı olarak daha azdı. Grup D'de postoperatif dönemde üşüme, titreme, bulantı ve kusma görülmezken, grup F'de 3 hasta da üşüme ve titreme, 2 hasta da ise bulantı-kusma görüldü.

Çalışmamızda, deksmedetomidinin peroperatif, ekstübasyon sonrası ve erken postoperatif dönemdeki hemodinamik cevapları fentanile kıyasla daha iyi kontrol ettiğini saptadık.

Deksmetomidinin, nörocerrahi hastalarında, cerrahi uyarılara verilen hemodinamik cevapların kontrolünde, standart kullanılan ajanlara kıyasla daha güvenilir ve efektif olduğuna inanmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Supratentorial kraniyotomi, Deksmetomidin, Hemodinamik cevap, Beyin ödemi

**ABSTRACT****THE PLACE OF DEXMEDETOMIDINE IN THE SUPRATENTORIAL CRANIOTOMIES**

Dr. Osman ILHAN

Residency Thesis, Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor: Prof. Dr. Unsal ONER

May 2007, 63 Pages

In supratentorial craniotomies, we investigated the effects of fentanyl and dexmedetomidine as an adjuvant agent; on hemodynamic changes during perioperative and recovery periods and their effectiveness of preventing the brain edema perioperatively and recovery times and the effectiveness of preventing the side effects like hypertension, shivering, nausea and vomiting.

Thirty patients consenting ASA physical status I-II patients undergoing intracranial tumour surgery were randomly divided into two groups. Group D: Dexmedetomidine infusion. Group F: Fentanyl infusion. In group D, dexmedetomidine was infused 1 µg/kg at bolus dose 10 minutes before induction of anesthesia. At induction fentanyl was given at 4 µg/kg dose in group D and at 2 µg/kg dose in group F. After induction; dexmedetomidine was dosed with 0.2-0.7 µg/kg/min in group D, and with 0.02 µg/kg/min in group F as infusion. Hemodynamic changes, recovery times and postoperative side effects were recorded before induction, at the perioperative period and first postoperative 24 hours.

In group D; MAP and HR values after intubation, after skull pin insertion and after extubation were low. And it was statistically meaningful. In group D, brain relaxation scores were lower statistically. In group D, recovery times were found short and it was statistically meaningful. In group D, supplemental opioid requirement were lower. In group D at the postoperative period there were no shivering with cold, nausea and vomiting but in group F 3 patients had the complaint of shivering with cold, and 2 patients had nausea and vomiting.

In our study, we found that dexmedetomidine controlled the hemodynamic changes better than fentanyl perioperatively, after extubation and at the early postoperative period.

We believe that, dexmedetomidine is more safety and more effective to control the hemodynamic changes against the surgical stimulans than the standart agents in neurosurgery.

**Key Words:** Supratentorial craniotomy, Dexmedetomidine, Hemodynamic response, Brain edema

**KISALTMALAR**

ADH	: Antidiüretik hormon
ADS	: Aldrete derlenme skoru
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ATP	: Adenozin trifosfat
BMH	: Beyin metabolizma hızı
BMI	: Body mass index
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
Ca <sup>++</sup>	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
DAB	: Diastolik arter basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ETCO <sub>2</sub>	: End tidal karbondioksit
GABA	: Gama amino bütirik asit
İKB	: İntrakranial basınç
IV	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
MAC	: Minimum alveoler konsantrasyon
MAO	: Monoamin oksidaz
N <sub>2</sub> O	: Azot protoksit
OAB	: Ortalama arter basıncı

OSS	: Otonom sinir sistemi
PaCO <sub>2</sub>	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO <sub>2</sub>	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PEEP	: Pozitif-end-ekspiratuar basınç
SAB	: Sistolik arter basıncı
SKA	: Serebral kan akımı
SKV	: Serebral kan volümü
SO <sub>2</sub> M	: Serebral oksijen metabolizması
SPB	: Serebral perfüzyon basıncı
SpO <sub>2</sub>	: Periferik arteriyel oksijen satürasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
SVB	: Santral venöz basınç



## TABLO LİSTESİ

	SAYFA
<b>Tablo 1.</b> Serebral fizyolojik değerler.....	5
<b>Tablo 2.</b> Fentanilin farmakokinetik özellikleri.....	20
<b>Tablo 3.</b> Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri.....	22
<b>Tablo 4.</b> ADS.....	28
<b>Tablo 5.</b> Beyin relaksasyon skoru.....	31
<b>Tablo 6.</b> Grupların demografik verileri.....	33
<b>Tablo 7.</b> Grupların induksiyon öncesi SAB, DAB, OAB, KAH, SpO2 değerleri.....	33
<b>Tablo 8.</b> Grup D'de dexmedetomidin infüzyonu sonrası SAB, DAB, OAB, KAH, SpO2 değerleri.....	34
<b>Tablo 9.</b> Grup D SAB değerleri.....	35
<b>Tablo 10.</b> Grup F SAB değerleri.....	35
<b>Tablo 11.</b> Grup D OAB değerleri.....	36
<b>Tablo 12.</b> Grup F OAB değerleri.....	37
<b>Tablo 13.</b> Grup D KAH değerleri.....	38
<b>Tablo 14.</b> Grup F KAH değerleri.....	38
<b>Tablo 15.</b> Grup D ADS, ekstübasyon, göz açma, sözel uyarılara cevap, kooperasyon süresi.....	42
<b>Tablo 16.</b> Grup F ADS, ekstübasyon, göz açma, sözel uyarılara cevap, kooperasyon süresi.....	42
<b>Tablo 17.</b> Ek narkotik miktarı.....	43
<b>Tablo 18.</b> Grup D postoperatif SAB, DAB, OAB değerleri.....	43
<b>Tablo 19.</b> Grup F postoperatif SAB, DAB, OAB değerleri.....	44

**Tablo 20.** Grup D postoperatif KAH ve SpO2 değerleri.....45

**Tablo 21.** Grup F postoperatif KAH ve SpO2 değerleri.....46

**ŞEKİL LİSTESİ**

	<b>SAYFA</b>
<b>Şekil 1.</b> Otoregülasyonun SKA ve OAB'na göre değişimi.....	7
<b>Şekil 2.</b> Fentanilin kimyasal yapısı.....	20
<b>Şekil 3.</b> Deksmedetomidinin kimyasal yapısı.....	22
<b>Şekil 4.</b> $\alpha_2$ reseptörde deksmedetomidin etkisi.....	24
<b>Şekil 5.</b> Grupların giriş, peroperatif ve ekstübasyon sonrası SAB, DAB değerleri.....	36
<b>Şekil 6.</b> Grupların giriş, peroperatif ve ekstübasyon sonrası OAB değerleri.....	37
<b>Şekil 7.</b> Grupların giriş, peroperatif ve ekstübasyon sonrası KAH değerleri.....	39
<b>Şekil 8.</b> Grupların beyin relaksasyon skoru dağılımı.....	41
<b>Şekil 9.</b> Grupların ADS, ekstübasyon, göz açma, sözel uyarılara cevap, kooperasyon süresi.....	42
<b>Şekil 10.</b> Postoperatif SAB, DAB değerleri.....	44
<b>Şekil 11.</b> Postoperatif OAB değerleri.....	45
<b>Şekil 12.</b> Postoperatif KAH değerleri.....	46

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroanesteziye, serebral dolaşımın otoregülasyonunu bozmadan, yeterli serebral perfüzyon basıncı (SPB)'nin ve uygun cerrahi koşulların oluşturulması, beyin girişimden en az oranda etkilenmesini sağlayacaktır (1). Ani intrakranial basınç artışı ile akut beyin şişmesi olmadan iyi bir cerrahi ortam ve serebral hemodinami sağlanmalıdır. Tüm bu etkenler postoperatif sonucu da etkilemektedir.

Marie-Christine Djian ve ark. (2), intrakranial cerrahi yapılan hastalarda, nöroanestezi pratiğinde temel ilaçlar haline gelen narkotiklerden, remifentanil ve sufentanil kullanmışlar. Remifentanil kullanılan hastaların % 59'nda ve sufentanil kullanılan hastaların ise % 55'nde beyin şişmesi gözlemlendiğini ifade etmişlerdir.

Nöroanesteziye, anesteziden çabuk derlenme ve bu sayede erken nörolojik muayenenin yapılabilmesi gerektiği de ifade edilmektedir (3). Bunun yanında, derlenme aşamasındaki hipertansif cevapların önlenmesinin, intrakranial hemoraji riskini azaltmak açısından önemli bir konu olduğu bildirilmektedir (4).

Derlenme döneminde özellikle kardiak rahatsızlığı olan hastalarda ciddi sonuçlar yaratabilecek bir sorun olan titremenin önlenmesi de nöroanestezi için önemlidir. Çünkü titreme, metabolik hızı ve oksijen tüketimini 5 katına çıkarır (1).

Ayrıca, kullanılan ilaçların, ekstübasyon sonrasında solunuma yaptıkları depresan etkinin ne kadar devam ettiği de önemlidir. Nöroanesteziye sık kullanılan fentanilin bu konudaki dezavantajı, tekrarlayan dozlarda uzamış solunum depresyonu yapmasıdır (1).

Nöroanestezi de yeni kullanılmaya başlanan,  $\alpha$ -2 agonist bir ajan olan deksmedetomidinin, endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı, katekolamin deşarjını ve cerrahi stresi azalttığı, hemodinamik stabilite sağladığı bildirilmektedir (5). Ayrıca opioid ve anestezi ajan gereksinimini azalttığı da ifade edilmektedir (6).

Amacımız, supratentorial kraniyotomi uygulanan hastaların anestezisinde temel ilaçlardan olan fentanil ile etkinliği üzerinde değişik bilgilerin olduğu  $\alpha$ -2 agonist ajan deksmedetomidinin, cerrahi sırasındaki ve derlenme dönemindeki uyarılara verilen hemodinamik cevapların kontrol edilebilmesi, serebral kan akımı (SKA) artışının klinik bir yansıması olan beyin ödeminin önlenmesi, derlenme kriterlerine (spontan solunuma başlama süresi, sözel uyarılara cevap süresi, kooperasyon süresi) olan etkileri ile postoperatif dönemdeki titreme, bulantı ve kusma gibi yan etkiler açısından karşılaştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nöroanestezi

Nörocerrahi girişim uygulanacak hastaya anestezi yaklaşım, santral sinir sisteminin (SSS) temel fizyolojisinin kavranmasını gerektirir. Anestezi ajanların, beyin metabolizması, kan akımı, beyin omurilik sıvısı (BOS) dinamikleri, intrakranial volüm ve basınç üzerine belirgin etkileri vardır. Bu değişiklikler bazı durumlarda zararlı olabilirken, bazen yararlı etki gösterirler (7).

#### 2.1.1. Beynin Enerji Üretimi

Normal koşullarda açlık ve diyabet olmadığı sürece erişkin beyninin temel metabolik yakıtı glukozdur ve karbonhidrat kaynaklarından elde edilir. Glukoz, kandan beyne kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla taşınır (8,9). Beynin glukoz konsantrasyonu kan konsantrasyonundan düşüktür. İstirahatte kandaki glukozun %10 kadarını çekip alır. Eğer kan akımı düşük ise daha yüksek konsantrasyonda glukozu kandan alabilir (8). Glukozun oksidasyonu ile açığa çıkan enerji beynin metabolik faaliyetleri için kullanılır. Beyinde glukoz tüketimi 100 gr beyin dokusunda yaklaşık 5 mg olup, %90'dan fazlası aerobik olarak metabolize olur (7).

#### 2.1.2. Beynin Enerji Tüketimi

Beyin glukoz kaynaklı ürettiği enerjiyi; nörotransmitterlerin sentezi, paketlenmesi, salınması ile hücre membranının elektriksel ve iyonik gradiyentinin sürdürülmesi için harcamaktadır. Bu tüketimde en büyük payı iyonik gradiyentin sürdürülmesi almaktadır (8).

Beynin ihtiyacı ile temin ettiği enerji arasında uyumsuzluk ya da temininde güçlük olursa, nörotransmitterlerin tükenmesi nedeni ile aksonal akım sürdürülemez; hücre membranındaki pompalama sistemleri çalışmaz; hücre permeabilitesi sürdürülemez ve sonuçta ölüme kadar giden hücre bütünlüğü ve metabolizmasının bozulması görülür (8).

Serebral metabolizmada oksijen tüketiminin % 60'ı elektrofizyolojik fonksiyonlar için, % 40'ı serebral hücrenin bazal ihtiyacı için kullanılmaktadır (8,9).

Serebral oksijen metabolizması için (SO<sub>2</sub>M)= 5,5 ml/100 gr/dk

Elektrofizyolojik fonksiyonlar için = 3,3 ml/100 gr/dk

Hücre bütünlüğünün sağlanması için = 2,2 ml/100 gr/dk

oksijen sağlanır (8).

Serebral metabolizma, sinir sisteminin fonksiyonel durumundan, anestetiklerden ve ısıdan etkilenmektedir. Hipotermi hem elektrofizyolojik hem de hücre bütünlüğünün sağlanması için gerekli enerji ihtiyacını azaltır (8). Hipotermi hem beyin metabolizma hızını (BMH) hem de SKA'nı azaltırken pireksi tersi etki yapar (7). Isı düştükçe, kan vizkozitesinde artma ve kardiyak outputtaki düşmeye bağlı olarak SKA azalır (1).

### 2.1.3. Serebral Dolaşım

Beyin, subklavian arterden ayrılan bir çift vertebral arter ve solda aortadan, sağda innominate arterden ayrılan bir çift karotid arter ile beslenir.

SKA'nı sağlamada karotid arterin katkısı vertebral-basiler akıma göre daha fazladır. Akımın % 90'ı karotid ve % 10'u vertebral arterlerle sağlanır (1,8).

### 2.1.4. SKA

Normal erişkin kişinin beyni 1400 gr civarındadır. Uyanık bir kimsede SKA 50 ml/100 gr/dk ( 700 ml/dk )'dir (Tablo 1). Beyin, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturmasına rağmen kardiyak outputun % 15'ini alır (1,7,8).

SKA'nın 20-25 ml/100 gr/dk'nın altında olması sıklıkla elektroensefalografi (EEG)'de yavaşlama ile birlikte beyin fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. SKA hızı 15-20 ml/100 gr/dk arasında olduğu zaman tipik olarak düz

(izoelektrik) EEG oluşurken 10 ml/100 gr/dk altındaki değerler genellikle dönüşü olmayan beyin hasarına neden olur (7,9,10).

Tablo 1. Serebral fizyolojik değerler (8)

SKA (global)	50 ml/100 gr/dk
Kortikal (gri cevher)	80 ml/100 gr/dk
Subkortikal (beyaz cevher)	20 ml/100 gr/dk
Serebral oksijen tüketimi (global)	3,5 ml/100 gr/dk
Serebral oksijen tüketimi (gri cevher)	4 ml/100 gr/dk
Serebral oksijen tüketimi (beyaz cevher)	1 ml/100 gr/dk

SKA'nı düzenleyen faktörler 3 başlık altında toplanabilir:

#### 2.1.4.1. Biyokimyasal Regülasyon

- **Serebral metabolizma:** Nöronal aktivitenin artması beyin metabolizmasının artmasına ve buna uyumlu SKA artışına neden olur. Hipotermi ve anestetiklerle metabolizmanın azaldığı buna paralel olarak SKA'nın azaldığı, serebral metabolizma ile SKA arasında sıkı bir uyum olduğu çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (8,11).

- **Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) ve pH:** SKA, PaCO<sub>2</sub> ile değişir. PaCO<sub>2</sub>'da düşme SKA'nda azalmaya, PaCO<sub>2</sub>'da artma SKA'nda artmaya neden olur. PaCO<sub>2</sub> 20-80 mmHg arasında ise SKA'nda meydana gelen değişiklik lineerdir. Bu limitler içinde PaCO<sub>2</sub>'ındaki 1 mmHg değişiklik SKA'nda % 2'lik bir değişmeye neden olur. Bu limitlerin altında ve üstünde PaCO<sub>2</sub> değişikliğine SKA cevabı azalır (8).

PaCO<sub>2</sub> 25 mmHg'ya düştüğünde SKA 20-25 ml/100 gr/dk düşer. PaCO<sub>2</sub> 25 mmHg'nın altına düşse bile SKA'nda daha fazla azalma beklenmez. PaCO<sub>2</sub> 60-100 mmHg'nın üstüne çıktığında SKA'nda artma olmaz (8).

Karbondioksitin (CO<sub>2</sub>) serebral vazomotor tonusu etkileyerek kan akımını artırdığı, bunu direkt etkiden ziyade perivasküler ekstrasellüler sıvının pH'sını değiştirerek yaptığı kabul edilir (8).

Kan-beyin bariyeri, CO<sub>2</sub>'in damar endotelinden hızla geçmesine imkan verirken, asitlerin geçmesine engel olur. Bu nedenle metabolik asidoz, kan beyin bariyeri yıkılmamışsa beyni etkilemez. Ancak sistemik metabolik asidozu



tedavi etmek için verilen sodyum bikarbonat, PaCO<sub>2</sub>'ni artıracığından SKA artabilir (8).

- **Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>):** PaO<sub>2</sub>'nin SKA üzerindeki etkisi azdır. Hafif hipoksida (PaO<sub>2</sub>=50 mmHg) kan akımı iki misli artar. Hiperoksida SKA azalır (9,12).

- **Hematokrit (Viskozite Etkisi):** Hematokrit kan viskozitesinin, kan viskozitesi de vasküler rezistansın en önemli belirleyicisidir. Viskozite, serebrovasküler rezistansın saptayıcısı ve otoregülasyonda etken olan faktördür.

Hematokrit ile SKA arasında ters bir ilişki vardır. Hematokrit azaldığında SKA artmakta, hematokrit arttığında SKA azalmaktadır. Sağlıklı bir insanda hematokrit %33-35 civarında iken SKA'nda önemli bir değişiklik olmaz (8).

Mikrosirkülatuar seviyede yeterli akım için hematokritin azaltılması, dolayısıyla viskozitenin azaltılması gerekir.

- **Vazoaktif İlaçların SKA'na Etkisi:** Sodyum nitroprusit, nitrogliserin ve kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) kanal blokerleri gibi hipotansiyon yapan ilaçların büyük bir kısmının serebral vazodilatasyon yaptığı, SKA'nı artırdığı bilinmektedir.

Miks etkili norepinefrinin SKA ve metabolizma üzerinde etkisinin olmadığı, epinefrinin etkisinin minimal olduğu, kan-beyin bariyeri yıkılmışsa her iki ajanın da belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir.

Hemodinamik disfonksiyonda sıklıkla kullanılan dopamin, SKA ve serebral metabolizma üzerine etkisi tam açıklığa kavuşmamasına rağmen normal vaskülaritede BMH'nda minimal değişiklik ile vazodilatasyon, yüksek dozda vazokonstrüksiyon oluşturur (8).

**2.1.4.2. Nöral Regülasyon:** Adrenerjik, kolinerjik, serotonerjik ve vazoaktif intestinal peptiderjik sistemler intrakraniyal ve ekstrakraniyal orijinli olarak serebral vaskülariteyi etkiler (8).

Otonomik sinirler serebral sirkülasyonu kontrol edemez, ancak cevaplarını modifiye eder.

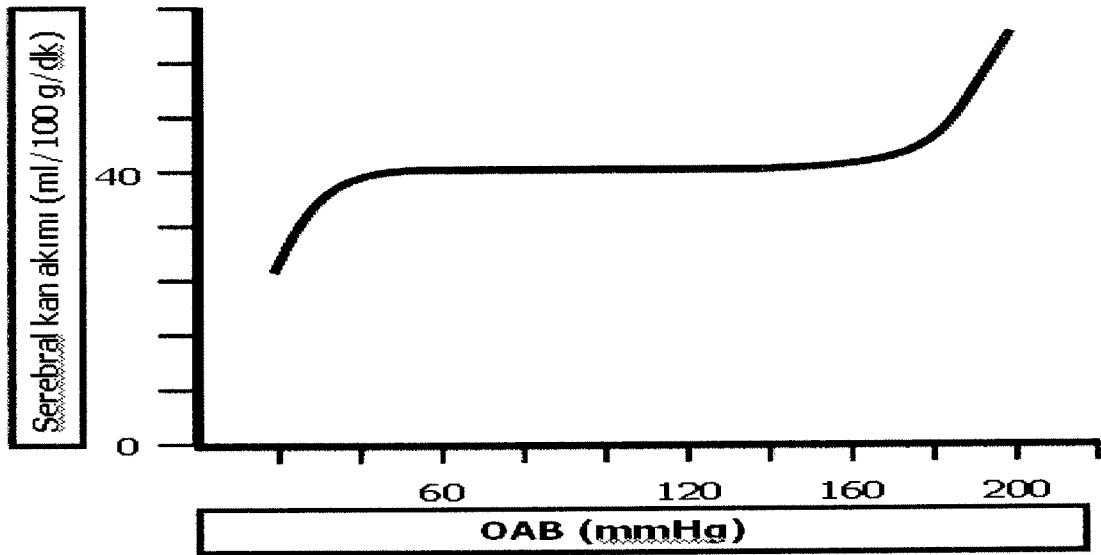
#### **2.1.4.3. Miyojenik Regülasyon (Otoregülasyon)**

- **SPB:** Ortalama arter basıncı(OAB) ile intrakraniyal venöz basınç arasındaki fark olup, serebrovasküler yatakta kan akımını sevk eden gücü ifade eder (8). Venöz basınç ile intrakraniyal basınç (İKB) pratik olarak benzer olduğundan,

SPB genellikle OAB ile İKB arasındaki fark olarak tanımlanır. Normalde SPB 80-100 mmHg arasındadır (7).

- **Otoregülasyon:** SPB'ndeki değişikliğe karşın SKA'nı sabit tutmaya çalışan fizyolojik bir adaptasyon mekanizmasıdır. Beynin damar yapısı, SPB'ndeki değişikliklere hızla (10-60 sn) adapte olur (7). SPB düştüğünde, serebral damarlarda vazodilatasyon, SPB yükseldiğinde vazokonstrüksiyon oluşarak SKA sabit tutulmaya çalışılır (8).

Normotansif kişilerde, OAB 50-150 mmHg arasında olduğunda, otoregülasyon SKA'nı önemli değişime olmaksızın sürdürür. Ancak bu limitlerin üstünde ve altında SKA basınca bağımlı hale gelir ve SPB ile lineer değişir (Şekil 1)(8). Basınç limitin üstüne çıktığında SKA artar, arteriollerde dilatasyon oluşur, kan-beyin bariyeri bozulur ve serebral ödem meydana gelir. Serebral hemoraji riski artar. OAB limitin altına düştüğünde ise SKA'da ciddi azalma oluşur ve serebral iskemi meydana gelir (12). Kronik arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda serebral otoregülasyon eğrisi sağa kayar (8). Akım, düşük-normal arteriyel basınçlarda daha çok basınca bağımlı duruma gelirken serebral koruma daha yüksek arteriyel basınçlarda oluşur (7).



Şekil 1. Otoregülasyonun SKA ve OAB'na göre değişimi

Kafa travması, subaraknoid kanama, serebral hipoksi ve iskemi otoregülasyonu azaltıp ortadan kaldırabilir. Serebral tümörlerde tümör

çevresindeki dokuda otoregülasyon azalabilir, hipotermi otoregülasyonu bozabilir. Anestezik ilaçlar otoregülasyon eğrisini sola kaydırır (8).

Kafa travması veya beyin kanamalarında, İKB artışına bağlı olarak SPB düşerse, SKA'nı artırmak için refleks olarak kan basıncında yükselme görülür. Buna Cushing Refleksi denir (8)

Volatil anestezikler doza bağımlı olarak serebral damarları genişletir ve otoregülasyonu bozar (7). İntravenöz (IV) anesteziklerin ise otoregülasyonu koruduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13). Volatil anesteziklerin serebral otoregülasyonu inhibe etmelerinden dolayı, intrakraniyal cerrahiye giden otoregülasyonu tam olmayan hastalarda anesteziklerin ilavesi ile otoregülasyonun bozulacağı, artmış SPB'nin SKA'nda artışa ve muhtemelen İKB artışına neden olacağı unutulmamalıdır (8).

## **2.1.5. Anestezik ilaçların SKA ve Serebral Metabolizma Üzerine Etkileri**

**2.1.5.1. IV Anestezikler:** Ketamin hariç tüm IV anesteziklerin SKA ve BMH üzerine etkisi ya azdır ya da azaltma yönündedir (7). SKA'ndaki azalma serebral metabolizmadaki azalmaya sekonderdir.

**Barbitüratlar:** Doza bağlı olmak üzere BMH'nı ve SKA'nı deprese eder. Bu etki nöron fonksiyonunun deprese olması, dolayısıyla oksijen gereksiniminin azalmasına bağlıdır. Barbitüratlar aynı zamanda, güçlü serebral vazokonstriksiyon yapar ve hipoksi sonucu gelişen serbest radikalleri de elimine ederler (1). Oluşan vazokonstriksiyon yalnız normal alanlarda olduğu için, bu ajanlar kan akımının beynin normal alanlarından iskemik alanlarına yönelmesine neden olur (Robin Hood fenomeni) (7). Tiyopentalin SKA ve BMH'nda meydana getirdiği etkiye karşı taşiflaksi gelişebilir (14).

**Propofol:** Global ve reyonel olarak serebral metabolizmayı deprese eder (8). SKA ve BMH'nı azaltır (7). Serebral iskemik olaylardaki nöroprotektif etkisini gama amino bütirik asit-A (GABA-A) reseptörleri aracılığıyla oluşturmaktadır (8).

**Etomidat:** BMH ve SKA'nı azaltır. BOS üretimini azaltır ve emilimini artırır. Epilepsi hikayesi olan hastalarda kullanımının ardından nöbet aktivitesi bildirildiği için bu hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır (7).

**Benzodiazepinler:** SKA ve BMH'nı, barbitüratlar, etomidat ve propofole göre daha az olmak üzere düşürür (7). Midazolam SKA ve SO<sub>2</sub>M'da % 30 azalma yapar (8).

**Opioidler:** PaCO<sub>2</sub>, solunum depresyonuna sekonder olarak yükselmediği takdirde genelde tüm opioidlerin SKA, BMH ve İKB üzerine etkileri minimaldir. İntrakranial tümörü olan bazı hastalarda sufentanil ve daha az olmak üzere alfentanil verilmesinin ardından İKB artışı bildirilmiştir. Oluşan hipotansiyon seçilen opioide bağlı olmaksızın SPB'nı kötü etkiler (7). Literatürdeki narkotiklerle ilgili çelişkili sonuçlara rağmen genel olarak narkotiklerin klinik kullanım dozlarında SKA ve BMH'nı orta derecede etkiledikleri, yüksek dozlarda SKA, SO<sub>2</sub>M ve glukoz metabolizmasını artırdığı söylenebilir (9).

**Ketamin:** Serebral damarları dilate eden ve SKA'nı artıran (%50-60) tek IV anesteziiktir (7). Serebral arterlerde transmembran Ca<sup>++</sup> girişi ile etkileşerek vazodilatasyon yaptığı, SKA'nı artırdığı bildirilmiştir (8).

**Kas Gevşeticiler:** Kas gevşeticilerin en belirgin etkileri histamin salınımına neden olmalarıdır. Hipertansiyon ve histamine bağlı serebral vazodilatasyon İKB'ı artırırken, sistemik hipotansiyon (histamin salımı ya da ganglionik blokaja bağlı) SPB'nı düşürür (7). Ancak kan-beyin bariyeri sağlam kişilerde direkt bir etkiden söz edilemez. Süksinilkolin, İKB'da meydana getirdiği artış nedeni ile nöroanestezi pratiğinden kaldırılmıştır (8).

**2.1.5.2 İnhalasyon Anestezikleri:** Volatil anestezikler doza bağlı olmak üzere serebral damarlarda vazodilatasyonla SKA'nı artırır, SO<sub>2</sub>M ve glukoz metabolizmasını azaltır. SKA ve serebral kan volümündeki (SKV) artış sonucu İKB'ı artırır (8).

**Halotan:** SKA'nda meydana getirdiği global artışın dışında bölgesel SKA'nda da artışa neden olur (15). Ayrıca BMH'nda meydana getirdiği azalma, izofluran ve enfluranın gerisindedir. Halotanın SKA yanında SKV'nde de artışa neden olduğu, bu nedenle intrakranial girişimlerde protrüsyona neden olduğu belirtilmiştir (8).

**İzofluran:** Genelde izofluran BMH'nı azaltmakta ve doza bağlı olmak üzere SKA'nı değiştirmektedir. 1 minimum alveoler konsantrasyon (MAC)'dan büyük konsantrasyonlarda İKB'ı artırır. Bu etki hiperventilasyon ile geri çevrilebilir.

Halotanın aksine, intrakranial hipertansiyonu önlemek için izofluran kullanımından önce hiperventilasyon uygulanması zorunluluğu yoktur. İzofluran metabolik oksijen gereksinimini azaltır (16).

**Sevofluran:** Sevofluran ve izofluranın 1,5 MAC konsantrasyonunda orta serebral arter akım hızını ve dinamik serebral otonöregülasyonu koruduğu belirtilmiştir (11).

**Desfluran:** Serebral metabolizma üzerinde belirgin etkisinin olduğu, kortikal elektriksel aktiviteyi deprese ettiği, epileptiform aktiviteye neden olmadığı, azot protoksit (N<sub>2</sub>O) ile birlikte EEG aktivitesini önemli oranda deprese ettiği, statik ve dinamik otonöregülasyonu koruduğu bildirilmiştir (17).

**Enfluran:** Halotana göre daha düşük potensli serebral vazodilatördür. SKA ve İKB'ı yükseltir. Oluşturduğu epileptiform aktivite yüksek anestezi konsantrasyonlar ve hipokapni tarafından şiddetlendirilir. Bu nedenle enfluranın oluşturduğu intrakranial hipertansiyonu azaltmak için hiperventilasyon önerilmez (16).

**N<sub>2</sub>O:** SKA ve SKV'nü artırarak İKB'ta hafif yükselme yapar. SO<sub>2</sub>M 'nı da artırır (16). IV anestezi ile birlikte kullanıldığında serebral etkileri baskılanabilir (8).

### 2.1.6. İKB

İKB ile supratentorial BOS basıncı anlaşılmaktadır; yani yan ventriküllerde veya beyin konveksitesi üzerindeki subaraknoid alandaki BOS'nın kapalı bir bölümde cidara yaptığı basınç anlaşılmaktadır. İKB'nın normal değeri 10-15 mmHg'dir (1).

Intrakranial yapıların %3-6'sı kan, %5-15'i BOS, geri kalanı da beyin dokusundan oluşur. Beyin dokusunun da yaklaşık %60'ı sudur. Toplam BOS volümü 150 ml olup, 450-500 ml/gün'lük üretimle üç kez değişir. Bu komponentler, bebeklikten sonra genişleme yeteneği çok az olan bir boşluk içinde yer alır. Kafatası içinde, bu komponentler volüm ve basınç bakımından bir denge içinde olup, bunların birindeki artma diğerlerinin azalması ile kompanse edilerek toplam volüm ve İKB sabit tutulmaya çalışılır. Yani intrakranial yapıların belli bir kompliansı vardır (1). Intrakranial kitle artışı

olduğunda (kanama, hipervolemi, kitle) İKB, tüm kompensasyon mekanizmalarının tükenmesi ile hızla artar. SKV ve BOS'nın yer değiştirmeleri yavaş olmaktadır. Bu nedenle hızlı büyüyen bir intrakranial lezyon (kanama), yavaş büyüyen bir lezyona (tümör) göre daha hızlı bir İKB artışına neden olur. SKV ani ve geçici olarak değişebilir ve bu İKB regülasyonunda önemli bir etkidir. Kapalı sistem içinde ödem, kitle veya venöz obstrüksiyona bağlı volüm artışı, belirli sınırlar içinde kan veya BOS volümünde azalma ile kompanse edilir ve İKB sabit tutulur. Bu şekilde OAB ile İKB ve venöz basınç toplamı arasındaki farkla sağlanan SPB, ilk aşamada İKB sabit tutularak sürdürülür. Normal koşullarda SPB 80 mmHg kadardır (1).

İKB'ta artma nedenleri:

- Serebral iskemi
- Kafa travmasından sonra gelişen yaygın kontüzyon, şişme, hematom
- Abse, hematom ve tümör gibi yer tutan lezyonlar
- Konjenital veya kazanılmış hidrosefali
- Enfeksiyöz, toksik veya metabolik ansefalopati
- Subaraknoid kanama
- Sekonder nedenler: Pulmoner hastalık, yapay solunum, anestetik maddeler, sıvı yüklenmesi, ağır hipertansiyon, başaşağı pozisyon (1).

İKB 25 mmHg üzerinde ise, aktif olarak tedavi endikasyonu kesindir ve nörolojik semptomlar varsa, daha erken tedaviye başlanmalıdır.

- Baş ve gövde 25° yükseltilmelidir.
- Hava yolu kontrol edilir. Yeterli ventilasyon sağlanır.
- Hemodinamik stabilite sağlanır.
- Yeterli analjezi ve gerekirse sedasyon sağlanır. Anestezi yüzeysel ise derinleştirilir (18).

Alınması gereken primer önlemler:

- Hiperventilasyon (PaCO<sub>2</sub>=22,5-30 mmHg)
- Diüretikler (%20 mannitol 1g/kg , furosemid 0,3-0,5 mg/kg)
- BOS drenajı

Sekonder önlemler:

- Hiperventilasyon

- Barbitürat tedavisi
- Hipertonik sodyum klorür çözeltisi (18)

### **2.1.7. Beyin Retraksiyon Basıncı**

SPB'nın 50 mmHg altına düşmemesi istenir. Bu durumsa kapalı bir ortam olan kafatasında OAB ile İKB arasındaki farkla belirlenir. Kafatası açılıp beyne retraksiyon uygulandığında ise o bölgedeki SPB, OAB ile beyin retraksiyon basıncı arasındaki farkla belirlenir. Böylece aynı derecedeki retraksiyon, OAB düşük olduğunda o bölgenin perfüzyonunu daha çok bozacaktır. Tüm bunların sonucunda cerrah tarafından normal dokuya uygulanan basıncın ve gevşek yumuşak bir beyin önemi ortaya çıkmaktadır (1).

### **2.1.8. Nöroanestezi Esasları**

Nöroşirürjik girişimlerin büyük çoğunluğunda genel anestezi uygulanır. Anestezi uygulaması sırasında bazı beklentiler vardır. Bunlar;

**2.1.8.1. Beyin volümü ve İKB'nın regülasyonu:** Hem duranın gerginliğini azaltarak ve beyin dokusunu yumuşatarak cerrahi işlemin kolaylaştırılması hem de beyin dokusunun aşırı traksiyonla hasara uğramasının önlenmesi bakımından önemlidir.

**2.1.8.2. Bilincin erken dönmesi:** Girişim sonunda hastanın kısa sürede bilincini kazanması, erken bir nörolojik değerlendirme için önemlidir.

**2.1.8.3. Ayılma ve postoperatif dönem:** İntrakranial cerrahiden sonra, anesteziden ayılırken sıklıkla, kanda katekolamin düzeyinin artışı veya artmış sempatik uyarı ile hipertansiyon gelişmektedir. Perioperatif hemodinamik stabilite bunun önlenmesinde en önemli özelliktir. Nitroprussit ve nitrogliserin gibi ilaçlar hipertansiyonu etkili bir şekilde kontrol eder. Ancak bu ilaçların vazodilatasyonla İKB artışı, diastolik arter basıncında (DAB) aşırı düşme, refleks taşikardi ve kan basıncının labil seyretmesi gibi sakıncaları vardır.

### **2.1.9. Beyin Cerrahisi Anestezisinde Monitorizasyon**

Anestezide doğru ve emniyetli uygulama, yeterince izlemi yani monitorizasyonu gerektirir.

Standart olarak uygulanan elektrokardiyografi (EKG), periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>), kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), DAB, OAB, end tidal karbondioksit (ETCO<sub>2</sub>), idrar debisi ve ısı ölçümü gibi parametrelerin yanında beyin cerrahisi anestezisi için gerekli olan ileri monitorizasyon teknikleri de kullanılmalıdır. Bu ileri teknikler içerisinde invaziv arteriyel kan basıncı ölçümü, santral venöz basınç (SVB) ölçümü, nöromuskuler fonksiyon monitorizasyonu, özofageal stetoskop ve EEG, uyarılmış potansiyeller, İKB, serebral oksijenasyon gibi SSS'ne özel monitorizasyon yöntemleri bulunur. Kullanılacak tüm ileri monitorizasyon yöntemleri mevcut teknik ekipmana oldukça bağımlıdır. İleri monitorizasyon teknikleri içerisinde sıklıkla kullanılanlar invaziv arteriyel kan basıncı, SVB ölçümleri ile özofageal stetoskoptur.

İnvaziv arteriyel kan basıncı ölçümü için pek çok arter kullanılabilir. Radyal arter, yüzeysel lokalizasyonu ve kollateral akımı nedeniyle ölçüm için sık tercih edilir. Kollateral dolaşımın yeterliliğini değerlendirmek için basit ancak tamamen güvenilir olmayan Allen testi kullanılır. Ulnar arter kateterizasyonu arterin daha derinde olması ve trasesinin büküntülü olmasından dolayı daha zordur. Brakial arter, dirseğin yanında bulunması kateterin kıvrılmasına predispozisyon yaratacağı için radyal artere göre daha az sıklıkla tercih edilir. Femoral arter, psödoanevrizma, enfeksiyon ve arteriyel trombozis komplikasyonlarından dolayı nadiren kullanılır. Aksiller arter, aksiller pleksus ile çevrilidir ve hematoma veya travmatik kanülasyon ile sinir hasarı oluşabilir. Sol aksiller arterin retrograd yıkanması sırasında hava veya trombus hızla serebral dolaşıma ulaşabilir (19).

Santral ven kateterizasyonu; hipovolemi ve şokta sıvı tedavisi, SVB monitorizasyonu, hava embolisinin aspirasyonu ve periferik venleri kötü olan hastalarda venöz yol sağlanması için kullanılır. Bu girişim bazilik, eksternal juguler, internal juguler, subklavian ve femoral venlerden yapılabilir. Kullanılan tüm bu venler içerisinde bazilik, internal juguler ve subklavian venler diğerlerine göre daha sık kullanılmaktadır. Uzun süreli subklavian ven kateterizasyonu, girişim sırasında ciddi pnömotoraks ve kateterin uzun süreli kullanımı sonucu hatlara bağlı infeksiyon riski ile birlikte dir. Sağ internal juguler ven erişebilirlik ve güvenilirlik kombinasyonu sağlar (19). Ancak sağ internal juguler ven



kateterizasyonu sırasında karotid arter ponksiyon riski ve beyin venöz drenajının bozulması söz konusu olabilir (7). Bazilik ven, kanülasyon kolaylığı nedeniyle tercih sebebi olabilirken, uzun süreli kullanıma uygun olmaması ve lokalizasyonun yalnızca %60 olguda başarılı olması gibi dezavantajlara da sahiptir.

Nöroşirürjik girişimler gibi özellikle uzun süreli operasyonlarda ısı monitorizasyonu oldukça önemlidir. Çünkü hipotermi gelişimi sonrasındaki postoperatif titreme, oksijen tüketimini 5 kat kadar yükseltir, arteriyel oksijen satürasyonunu azaltır ve miyokardial iskemi ile anjina riskinde artışa neden olur (19). Bebekler ve yenidoğanlar hipotermiye özellikle eğilimlidir. Bebeklerde vücut yüzeyi/ağırlık oranı erişkinin 2-2.5 katıdır. Bunun sonucunda ısı kaybı daha fazla gerçekleşir. Ayrıca titreme mekanizmaları da iyi gelişmemiştir. Tüm bu nedenlerle hipotermi gelişmeden önce gerekli önlemler alınmalı ve ısı monitorizasyonu yapılmalıdır.

#### **2.1.10. Farklı Nöroşirürjik Girişimlerde Anestezi**

Intrakranial kitle lezyonu olan hastalarda, intrakranial hipertansiyondan şüpheleniliyorsa premedikasyondan kaçınılmalıdır. Standart monitorizasyon yöntemlerinin yanında ileri tekniklerde kullanılmalıdır. İndüksiyon sırasında hedef, İKB'ı artırmadan veya SKA'nı bozmadan yavaş kontrollü bir şekilde trakeal entübasyonu gerçekleştirmektir. İntraoperatif dönemde, pozitif-end-ekspiratuar-basınç (PEEP) ve yüksek ortalama havayolu basıncı (düşük hızda yüksek tidal volüm) sağlayan ventilasyon şekillerinden kaçınılmalıdır. Çünkü SVB artışına neden olarak İKB'ta yan etkilere neden olabilir. İndüksiyon gibi uyanma da yavaş ve kontrollü olmalıdır (7).

Posterior fossa cerrahisinde, hastanın yarı oturur pozisyonda olmasına bağlı komplikasyonlar görülebilir. Bunlardan pnömosefalus ve venöz hava embolisi oldukça dramatik sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle intraoperatif dönemde bu komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır (7).

Sterotaksik cerrahi girişimler, istemsiz hareketlerin, geçmeyen ağrıların, epilepsinin tedavisinde ve derin yerleşimli beyin tümörlerinin tanı ve tedavisinde

kullanılan oldukça özel bir cerrahi tipidir. Hastanın periyodik olarak değerlendirilmesi için bu işlemler sıklıkla lokal anestezi altında gerçekleştirilir. Sedasyon ve amnezi için propofol infüzyonu kullanılabilir. Acil kraniotomi için hızla kontrollü ventilasyon ve genel anestezi ekipmanları hazırlanmalıdır (7).

Intrakranial anevrizma cerrahisinde anestezi yaklaşım rüptürün (veya tekrar kanama) önlenmesi ve serebral iskemi veya vazospazmı artıran faktörlerden kaçınılması üzerine yoğunlaşmıştır. SKA'ndaki azalmayı önlemek için özellikle vazospazmı olan hastalarda hiperventilasyondan kaçınılmalıdır (7).

## 2.2. Otonom Sinir Sistemi (OSS)

OSS, istek dışı çalışan efektör organların fonksiyonlarını düzenleyen sinir sistemidir. Sempatik sinir sistemi (adrenerjik sistem), parasempatik sinir sistemi (kolinerjik sistem) ve enterik sinir sistemi olarak üçe ayrılır. Sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi, çeşitli organ sistemlerinin aktiviteleri üzerinde birbirini tamamlayan etkiler oluştururlar (20,21,22,23).

Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin istek dışı çalışmaları gibi ortak yanları dışında, fonksiyonla ilgili temel farklılıkları da vardır. Bunlardan biri sempatik sistemin sinirsel kısmı yanında hormonal komponentinde olmasıdır. Bir başka fark ise, parasempatik sistem nispeten bağımsız fonksiyonel komponentlerden oluşurken, sempatik sistem genellikle tek bir birim gibi çalışır (22,23).

### 2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi'nin birinci sıra nöronları omurilikte sekizinci servikal segmentten, ikinci veya üçüncü lomber segmente kadar uzanan bölgede bulunur. Bu hücreler, omuriliğin enine kesitinde gri maddenin dış yüzünde ön ve arka boynuzlar arasında yer alan intermedyolateral boynuzu oluştururlar. İntermedyolateral boynuzda yerleşmiş bu nöronlar clark sütununu meydana getirirler (21,22,23).

Sempatik birinci sıra nöronların aksonları, buldukları segmentlerden çıkan ön kökler içinde omuriliği terk ederler. Ön ve arka köklerin birleşmesi ile oluşan spinal sinirler, intervertebral deliklerden geçerken ayrılırlar; rami

communicantes albi diye adlandırılan ve spinal sinirlerden paravertebral sempatik gangliyonlara kadar uzanan kısa sinir dalcıklarını oluştururlar. Bu aksonların bir kısmı paravertebral gangliyonlarda (sempatik zincirde) sonlanırlar; diğerleri ise bu gangliyonlardan transit geçerek prevertebral ve terminal gangliyonlarda sonlanırlar. Bu aksonlar, myelinli B grubu sinir lifleridir. Gangliyon içerisinde yer alan gangliyon hücreleri sempatik sistemin ikinci sıra nöronlarıdır. Bunların aksonları çeşitli efektör hücreleri (düz kas hücreleri, dış salgı bezi hücreleri, kalp kası hücreleri, adipositler, hepatositler gibi) innerve ederler. Bu aksonlar myelinsiz C grubu liflerdir (21,23).

Sempatik sinir sisteminde, birinci sıra aksonların nöronları (pregangliyonik aksonlar) kısadır; ikinci sıra nöronların aksonları (postgangliyonik aksonlar) uzundur. Bunun bir istisnası, terminal gangliyonlardan çıkan aksonlardır; bu gangliyonlar pelviste ürogenital sistem organlarının yakınında veya dokusu içerisinde yerleşmişlerdir. Bu gangliyonlardan çıkan kısa postgangliyonik sempatik sinirler mesanenin trigon bölgesini, erkeklerde aksesuar genital organları, dişilerde ise uterus ile genital kanalın diğer bazı kısımlarını innerve ederler (21,23).

Adrenal bezin medullası embriyolojik yönden ve innervasyonu bakımından sempatik gangliyonlara benzerler. Bu yapı, Clark sütunundan splanknik sinirler içerisinde gelen pregangliyonik aksonlar tarafından innerve edilir. Böylece sempatik sinir sisteminin periferik bölümüne dahil edilir. Ancak adrenal medulla, gangliyonlar gibi sinirsel bir yapı olmayıp, bir endokrin bezdir. Bu nedenle adrenal medulla, sinir hücrelerinden değil, adrenalın ve noradrenalin içeren, kromafin hücrelerinden oluşur (23).

### **2.2.2. Parasempatik Sinir Sistemi**

Birinci sıra nöronları, sempatik bölümün aksine SSS'de tek bir yerde kesintisiz bir şekilde toplanmamışlardır; mezensefalonda, bulbus (medulla oblongata) ve omuriliğin sakral kısmı olmak üzere üç ayrı yerde toplanmışlardır. Mezensefalonda bulunan parasempatik nöronların aksonları 3. kafa siniri (N. Oculomotorius) içinde, medulla oblongata'da bulunanlar ise 7. (N. Facialis), 9. (N. Glossofaringeus) ve 10. (N. Vagus) kafa sinirleri içerisinde SSS'den

ayrılırlar. Sakral bölgede ise parasempatik sistemin birinci sıra nöronları 1. sakral segmentten 4. sakral segmente kadar olan bölgede intermedyolateral boynuzlar içerisinde yerleşmişlerdir. Bu sakral nöronların aksonları pelvis içerisinde bulunan organların yanında veya dokusu içinde bulunan parasempatik gangliyonlarda sonlanırlar. Parasempatik gangliyonlar, sempatik gangliyonların aksine belirgin düğümler şeklinde değildirler; çoğu kez innerve ettikleri organın üzerinde veya dokusu içerisinde yaygın bir pleksus yaparlar (22,23,24).

### 2.2.3. Adrenoreseptör Fizyoloji

Adrenerjik terimi asetilkolinin kolinerjik etkilerine karşıt olarak epinefrinin etkilerini belirtir. Norepinefrin, sempatik sinir sistemindeki pek çok adrenerjik aktiviteden sorumlu nörotransmitterdir. Ekrin ter bezleri ve bazı kan damarları hariç tutulursa, norepinefrin son-organ dokularındaki postgangliyonik sempatik liflerden salınır. Buna karşın asetilkolin pregangliyonik sempatik liflerden ve tüm parasempatik liflerden salınır.

Norepinefrin, sitoplazmada sentez edilerek sempatik postgangliyonik liflerdeki veziküllerde depolanır. Egzositoz yoluyla salınmayı takiben, norepinefrinin etkisi, postgangliyonik sinir sonlarına geri alınım (trisiklik antidepressanlar ile inhibe edilir), reseptör bölgelerinden difüzyon veya monoamin oksidaz (MAO) ile inhibe edilir ve katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimleri tarafından metabolize edilerek sonlandırılır. Uzun süreli adrenerjik aktivasyon, daha sonraki uyarılara desensitizasyona neden olur (22).

Adrenerjik reseptörler  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak iki ana kategoride incelenir. Bu reseptörlerde kendi içlerinde iki alt gruba ayrılır:  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  ile  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ .

#### 2.2.3.1. $\alpha_1$ Reseptörler

$\alpha_1$  reseptörler, göz, akciğer, kan damarları, uterus, barsak ve genitoüriner sistem gibi vücuttaki tüm düz kaslarda yerleşmiş olan postsinaptik adrenoreseptörlerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre içi  $Ca^{++}$  iyon konsantrasyonunu artırarak kas kontraksiyonuna yol açar. Dolayısıyla  $\alpha_1$  agonistler; radyal kasların kasılmasına bağlı pupiller dilatasyon (midriazis), bronkokonstrüksiyon, vazokonstrüksiyon, uterin kontraksiyon, gastrointestinal

ve genitoüriner yollardaki sfinkterlerde kontraksiyon oluşturur.  $\alpha_1$  uyarı, insülin sekresyonu ve lipolizi de inhibe eder. Myokarda önemsiz miktarda pozitif inotrop ve negatif kronotrop etkileri olan  $\alpha_1$  reseptörler bulunabilir. Bununla birlikte  $\alpha_1$  uyarının kardiyovasküler sistemdeki en önemli etkisi vazokonstrüksiyondur ki bu da periferik vasküler direnç, sol ventrikül son yükü ve arter kan basıncını artırır (22).

#### **2.2.3.2. $\alpha_2$ Reseptörler**

$\alpha_1$  reseptörlerin aksine  $\alpha_2$  reseptörler büyük ölçüde presinaptik sinir terminallerinde yerleşmiştir. Bu adnoreseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu  $Ca^{++}$  iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzozitozunu sınırlar. Dolayısıyla,  $\alpha_2$  reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımını inhibe eden negatif bir geri-besleme döngüsü yaratırlar. Ek olarak, vasküler düz kas vazokonstrüksiyonu oluşturan postsinaptik  $\alpha_2$  reseptörler içerir. Daha da önemlisi, SSS'deki postsinaptik  $\alpha_2$  reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır . Bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar (22).

$\alpha_2$  reseptörlerin üç farklı alt tipi vardır:

- $\alpha_2A$ : Presinaptik noradrenalin salınımının inhibisyonu, hipotansiyon, analjezi, sedasyon, epileptik nöbet inhibisyonundan sorumludur.
- $\alpha_2B$ : Hipertansiyon, plasenta anjiogenezisi, etomidatın hipertansif etkisi ve nitroz oksitin analjezik etkisinden sorumludur.
- $\alpha_2C$ : Adrenal katekolamin salınımının feedback inhibisyonu, moxonidine'nin analjezik etkisi ve davranış modülasyonundan sorumludur (5,25,26).

#### **2.2.3.3. $\beta_1$ Reseptörler**

$\beta_1$  reseptörlerin en önemli yerleşim yeri kalpteki postsinaptik membranlardır. Bu reseptörlerin uyarılması, adenosin trifosfatı (ATP), siklik adenosin monofosfata (cAMP) çeviren ve bir kinaz fosforilasyon kaskadını başlatan adenilat siklazı aktive eder. Bu kaskadın başlamasının pozitif kronotropik (kalp hızında artma), dromotropik (iletimde artma) ve inotropik (kontraktilitede artma) etkileri vardır (22).

#### 2.2.3.4. $\beta_2$ Reseptörler

$\beta_2$  reseptörler, düz kas ve salgı bezlerindeki postsinaptik adrenoreseptörlerdir. Etki mekanizmaları  $\beta_1$  reseptörlerle aynıdır. Bu ortaklığa rağmen,  $\beta_2$  uyarı düz kasları gevşeterek bronkodilatasyon, vazodilatasyon, uterus (tokoliz), mesane ve barsakta gevşemeye neden olur. Glikojenoliz, lipoliz, glukoneogenez ve insülin salınımı da  $\beta_2$  reseptör aktivasyonu ile uyarılır.  $\beta_2$  agonistler, ek olarak, potasyumu hücre içine çeken sodyum-potasyum pompasını da aktive ederler, hipokalemi ve disritmileri indükleyebilirler (22).

#### 2.2.4. $\alpha_2$ Agonistler

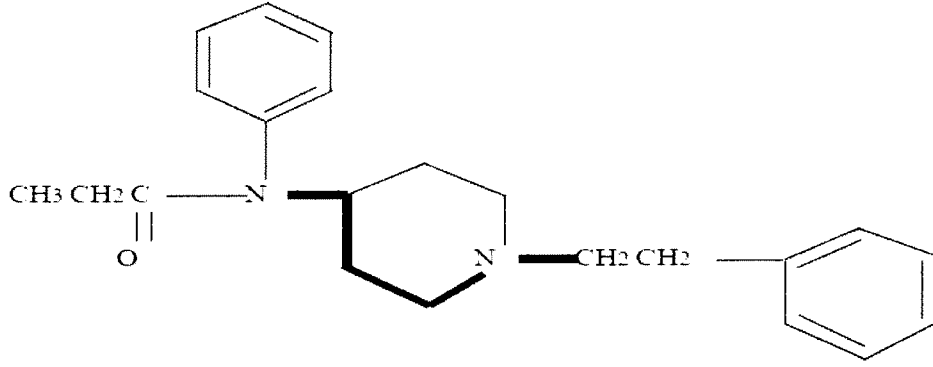
Bu ilaçların etkisi, beyin sapında ve vazomotor merkezdeki presinaptik  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerini aktive ederek, vazomotor merkezi inhibe etmelerine bağlıdır (23,25,26,27). Bu grup içinde apraklonidin, klonidin, deksmedetomidin,  $\alpha$ -metilnoradrenalin vardır.

$\alpha_2$  agonistlerin etkileri:

- Adrenalin ve noradrenalin salınmasında azalma
- Sinir uçlarından asetilkolin salınmasında azalma
- Sedasyon
- Analjezi
- Bradikardi
- Gastrointestinal düz kas gevşemesi
- İnsülin salınmasında azalma

#### 2.3. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir. Sentetik bir opioid agonisttir; potent bir narkotik analjeziktir (Şekil 2).



Şekil 2. Fentanilin kimyasal yapısı

Yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir. Dolayısıyla etki başlama süresi kısadır. pH 7,4'de partiyon katsayısı 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde dağılıma uğrar. Yağ dokusunda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-5 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 L/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır (28) (Tablo 2). Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar.

Tablo 2. Fentanilin Farmakokinetik özellikleri

Dağılım t <sub>1/2</sub> (dakika)	13.4±1.6
Dağılım volümü (L/kg)	4
Klirens	11.6±2.6
Eliminasyon t <sub>1/2</sub> (saat)	3.7±0.4
Proteine bağlanma pH 7.4 (%)	84.4

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve verilen dozun %75'i akciğerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil hem albümin (%50) hem de α ve β globulinlere bağlanır (29). Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. pH 7.4'de yaklaşık %80, pH 7.2'de ise %60 oranında proteine bağlanır. Fizyolojik pH'daki pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur (>%90). Alkalozda noniyonize formu artar (28).

Etkisi IV uygulamada 30 saniye içinde başlar ve 30-60 dakika sürer. Maksimum etki düzeyi 5-15 dakika içinde sağlanır (30). Tekrarlayan uygulamalarda eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir.

Klirensi esas olarak hepatik metabolizma ile oluşur. Alınan fentanil'in %85'i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır. %7'si değişmeden (%6 idrar, %1 dışkı), %78'i karaciğerde metabolize olarak (%70 idrar,%8 dışkı) atılır. Karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Metabolitleri kanda enjeksiyondan sonra 1,5 dakika içinde ortaya çıkar. Primer metaboliti norfentanildir. Tek doz uygulama sonrası 72 saate kadar idrarda tespit edilebilir. Norfentanil'in etkinliği belirsizdir (29). Eliminasyon yarı ömrü albümin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar.

Fentanil, intraoperatif anestezi için IV olarak 2-150 µg/kg, postoperatif analjezi için ise IV olarak 0.5-1.5 µg/kg dozunda kullanılır (31). IV infüzyon olarak ise 0.5-1 µg/kg/saat hızında kullanılır (30).

Terapötik dozlarda, kan basıncına, kalp hızı ve ritmine önemli bir etkisi yoktur (30). Vagus aracılıklı bradikardiye neden olur (31). Analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur. Miyokard kontraktilesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz.

Diğer opioidler gibi solunum depresyonu yapar ve bu etki analjeziden daha uzun sürede sonlanabilir. Birçok araştırmacı anestezi esnasında uygulanan fentanili takiben bifazik solunum depresyonu rapor etmiştir. Bu durum narkotik analjeziklerin yüksek hepatik klirensine bağlı olarak barsaklardan reabsorpsiyonu ve plazma konsantrasyonunun tekrar yükselmesine bağlıdır (32,33).

Yüksek dozlarda travmaya metabolik-endokrin cevabı azaltır. Derin ve uzamış solunum depresyonu bu dozlarda görülür ve postoperatif dönemde özellikle üst abdomen ve torasik cerrahi sonrası ventilasyon desteği gerektirir. IV fentanil göğüs ve abdomen başta olmak üzere iskelet kaslarında rijiditeye sebep olur. Torakal rijidite solunumu bozabilir (32).

Bilinç kaybı olmadan psişik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. İKB'ta minimal bir artışa neden olabilir (34).

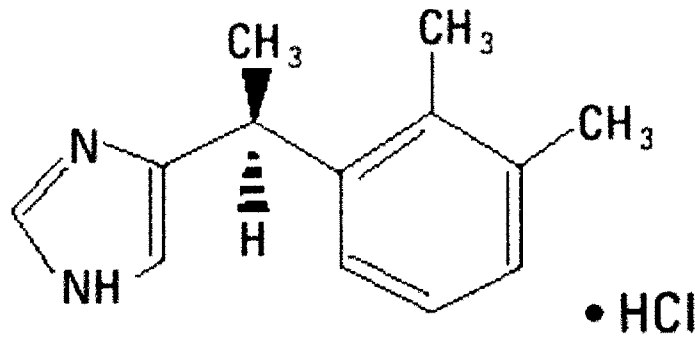


Bulantı, kusma, myozis, kabızlık gibi kolinerjik etkiler görülebilir.

Peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatır. Oddi sfinkterinin kontraksiyonu sonucu bilier kolik oluşabilir (31).

#### 2.4. Deksmedetomidin

Deksmedetomidin, bir  $\alpha_2$  agonist olan medetomidin'in D-dimeridir. Sedatif, analjezik, anksiyolitik, hipnotik, anestezi ajan kullanımını azaltıcı ve sempatoolitik etkili yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir  $\alpha_2$  agonisttir. Düşük ve orta düzey dozlarda, yavaş uygulamalarda  $\alpha_2$  selektif etki görülür. Hızlı infüzyon veya yüksek doz uygulamalarda  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  etkiler bir arada görülür.  $\beta$  adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik veya serotoninerjik reseptörler üzerine etkisi yoktur. Açık formülü  $C_{13}H_{16}N_2$  HCl şeklindedir (Şekil 3).



Şekil 3. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

##### 2.4.1. Deksmedetomidinin Farmakokinetik Özellikleri

Deksmedetomidin, uygulanmasını takiben aşağıdaki farmakokinetik özellikleri göstermektedir (Tablo 3):

Tablo 3. Deksmedetomidinin farmakokinetik özellikleri

Dağılım yarı ömrü ( $t_{1/2\alpha}$ )	6 dakika
Eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2\beta}$ )	2 saat
Kararlı durum dağılım hacmi ( $V_{ss}$ )	118 litre
Klirens	39 L/saat
Proteine bağlanma	%94 (albumin, $\alpha_1$ glikoprotein)

#### 2.4.2. Deksmetomidinin Metabolizması ve Atılımı

Karaciğerde N-glukuronidasyona, alifatik hidroksilasyona ve N-metilasyona uğrar. CYP2A6 aracılığı ile alifatik hidroksilasyonu sonucu 3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri oluşur. N-metilasyonu sonucu 3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi-N-metil-O-glukuronid türevleri oluşur. Deksmetomidinin büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak önemsenmeyecek kadar az oral biyoyararlanımı vardır. Subkutan veya intramuskuler uygulamada deksetomidin hızla emilir ve 1 saatte pik değere ulaşır.

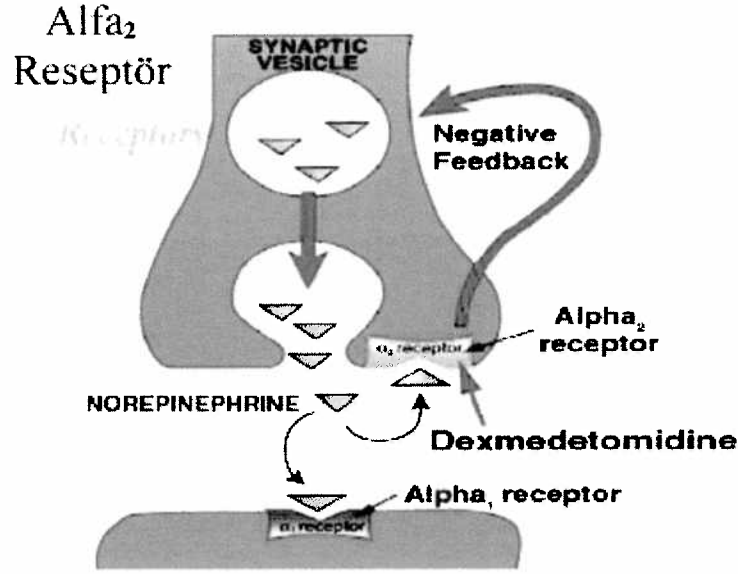
%95 idrar ve %5 feçes yolu ile atılır. İdrarla atılan türevlerinin dağılımı: N-glukuronidasyon türevi %34, 3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri %14, 3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi-N-metil türevleri %18, tanımlanamayan türevleri %28.

#### 2.4.3. Deksmetomidinin Farmakodinamik Özellikleri

$\alpha_2$  adreno reseptörler SSS, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom gangliyonlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle innerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır.

Postsinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar.

$\alpha_2$  adreno reseptörlerin bilinen 3 alt grubu vardır:  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$ ,  $\alpha_2C$ . Bu alt grup reseptörler, G protein bağlantılı reseptörlerdir. Hücresel düzeyde tüm alt grup reseptörler G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub> sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve cAMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı Ca<sup>++</sup> kanallarını inhibe ve potasyum kanallarını hiperpolarize ederler (35,36) (Şekil 4).



Şekil 4.  $\alpha_2$  reseptörde Deksmetomidin etkisi

Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik yerleşimi ile ilgilidir. Yapılan bir araştırmada, norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerin büyük çoğunluğunun  $\alpha_2A$  alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (37).

SSS'deki  $\alpha_2B$  reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlıdır.  $\alpha_2A$  ve  $\alpha_2C$  alt grupları, tüm beyin dokusunda yaygın olarak bulunmuştur.  $\alpha_2A$  alt tipinin büyük kısmının locus cereleus'ta bulunması bu reseptörlerin, beynin bu bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler.

$\alpha_2A$  mutant farelerinden elde edilen bilgilerde, fonksiyonel  $\alpha_2A$  reseptör alt tiplerini ortadan kaldırınca, deksmedetomidinin sedatif, anestezik ve analjezik etkilerinin görülmediği, ancak  $\alpha_2B$  ve  $\alpha_2C$  reseptörleri inaktive edildiğinde cevapların normal olarak alındığı gözlenmiştir. Kemirgenlerde  $\alpha_2A$  reseptörünün locus cereleusta deksmedetomidine verilen hipnotik cevaptan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu ajanın kronik uygulanmasından sonra farelerde deksmedetomidine olan hipnotik cevaba tolerans gelişebileceği gösterilmiştir. Bu tolerans L tipi  $Ca^{++}$  kanal blokleri olan nifedipinle geri çevrilebilmektedir.

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (38). SSS'ndeki postsinaptik reseptörlerin  $\alpha_2$  agonistler ile aktivasyonu sempatik

aktiviteyi ve kan basıncı ile KAH'nı azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki  $\alpha 2$  adrenoreseptörlere bağlanması analjezi sağlar (39,40).

Deksmedetomidin, anesteziyi destekleyici özelliklerde gösterir. Bunun en önemli örneği, deksmedetomidinin 0,6 ng/ml'lik hedef plazma konsantrasyonu, izofluranın MAC değerini %47 azaltır (41).

Kan damarındaki periferik  $\alpha 2B$  reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif  $\alpha 2A$  ve  $\alpha 2B$  agonistlerinin hızlı enjeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak sistemik vasküler rezistans artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçici ve periferiktir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur.

#### **2.4.4. Deksmedetomidinin Farmakolojik Etkileri**

##### **2.4.4.1. SSS'ne Etkisi**

$\alpha 2$  adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstrüktif yanıtı neden olur.

Kortikal kan damarlarında presinaptik  $\alpha 2$  adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik  $\alpha 2$  adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak ( $\alpha 2$  agonistlerle ilişkili  $Ca^{++}$  akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak SKA'nı etkileyebilir.

Sevofluran ve izofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda (0,5,1 ve 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) deksmedetomidinin izofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (42).

Halotanla anestezize edilen tavşanlarda  $\text{PaCO}_2$  34 ve 39 mmHg iken, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda uygulanan grupta, İKB %31 oranında azalmıştır (43).

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 µg/kg IV bolus uygulamayı takiben 0.2 µg/kg/saat (düşük doz) ve 0.6 µg/kg/saat (yüksek doz) deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'nda azalma saptanmıştır (44).

Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının kortekste infarkt volümünü %40 azalttığı, bunun yanı sıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (45).

#### **2.4.4.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi**

Deksmedetomidin, doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarında azalma ile KAH ve kan basıncında azalmaya yol açar. Buna rağmen deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu kan basıncında ani bir artışa sebep olur. Bu olay düz kaslardaki periferel α<sub>2</sub> adrenoreseptörlerin aktive olması ile oluşan vazokonstrüksiyona bağlıdır. Kan basıncındaki bu artma KAH'nda %25 azalma ile beraberdir (5,46,47). Myokardiyuma direkt bir etkisi yoktur.

Deksmedetomidin, endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı, katekolamin deşarjını ve cerrahi stresi azaltıp hemodinamik stabilite sağlar (5).

#### **2.4.4.3. Solunum Sistemine Etkisi**

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO<sub>2</sub>'yi az miktarda artırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır (48).

#### **2.4.4.4. Diğer Etkileri**

Deksmedetomidin, premedikasyon amacı ile operasyondan 15 dakika önce 0.3-0.6 µg/kg dozunda infüzyon şeklinde verilmiştir. Uygulanan bu dozlarda tiopental tüketimini %30, volatil anesteziyelere göre önemli bir avantajdır (48).

Elektif cerrahilerde uygulanan deksmedetomidin ile postoperatif titreme insidansının azaldığı da bulunmuştur.

Rejyonel perioküler anestezi ile katarakt cerrahisi uygulanan hastalarda, preoperatif 45 dakika önce uygulanan deksmedetomidin intraokuler basınçta %32 azalma sağlamıştır.

Deksmedetomidinin salivasyonu azaltıcı etkiside bulunmaktadır.

Doz bağımlı olarak, plazma renin aktivitesini ve prolaktin sekresyonunu engellemeden büyüme hormonu salınımını artırmaktadır. Antidiüretik hormon (ADH) salınımının inhibisyonuna ve ADH'nın tübüler etkilerinin antagonizmasına bağlı diürez görülür (47).

#### **2.4.4.5. Perioperatif Kullanım**

Deksmedetomidinin önerilen kullanım dozu ve şekli, 10 dakika boyunca 1µg/kg IV yükleme infüzyonu sonrasında 0.2-0.7 µg/kg/saat IV infüzyon hızında uygulamadır.

Talke ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada uzun süreli perioperatif deksmedetomidin kullanımının kan basıncını, KAH'nı, norepinefrin salınımını ve iskemiyi azalttığını rapor etmişlerdir (50).

Deksmedetomidinin, hipotansif, hipovolemik, vazokonstrüktif ileri kalp bloğu olan hastalarda kullanımından kaçınmak gereklidir. Renal, hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanılması için ek bilgilere ihtiyaç vardır.

Beyin tümör rezeksiyonunda 7 olguya, indüksiyon öncesinde 1 µg/kg/saat bolus, ardından 0.3-0.8 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu uygulanmış ve bu olgularda opioid ile labetolol ihtiyacı daha düşük saptanmıştır (51).

#### **2.5. Aldrete Derlenme Skoru (ADS)**

Anestezide postoperatif olarak hastanın tamamen uyanık görünmesi, sözlü uyarı ve komutlara cevap verebilmesi ameliyat odasından ayrılması için yeterlidir. ADS, anestezi uygulamasından sonra hastanın fiziksel durumunu hızlı ve basitçe değerlendirmeye imkan sağlamaktadır.

Objektif bilgilere dayanılarak ölçülen bu skor hastayı; aktivite, solunum, dolaşım, bilinç durumu ve cilt rengi ile ilgili bulguların her biri için 0, 1 veya 2 puan verilmesiyle elde edilen toplam 10 puan üzerinden değerlendirmektedir (Tablo 4).

ADS'nin 8 ya da üzerinde olması hastanın ameliyat odasından postoperatif derlenme odasına alınması için yeterli bir kriter olarak kabul edilmektedir.

Tablo 4. ADS (52)

Aktivite	Spontan ya da komutla	Dört ekstremitte hareketli	2 puan
		İki ekstremitte hareketli	1 puan
		Ekstremiteler hareketsiz	0 puan
Solunum	Solunum derinliği iyi, öksürebiliyor		2 puan
	Solunum kısıtlı ya da dispneik		1 puan
	Apne		0 puan
Dolaşım	SAB bazal değerden	%20 farklı	2 puan
		%20-50 farklı	1 puan
		%50 farklı	0 puan
Bilinç	Tam uyanık, sorulara cevap veriyor		2 puan
	Adıyla seslenildiğinde tepki veriyor		1 puan
	Sözlü uyarılara cevap yok		0 puan
Renk	Cilt rengi	Tamamen pembe	2 puan
		Soluk ya da sararmış	1 puan
		Siyanoze	0 puan

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, supratentorial yerleşimli tümör operasyonu planlanan, yaşları 18-65 arasında değişen ASA ( American Society of Anesthesiologists) I-II grubu 30 olguda planlandı. Hastalar konu hakkında bilgilendirildikten sonra gerekli onaylarının alınması planlandı. Gebeler ve laktasyon döneminde olan kadınlar, hepatik yetmezlikli hastalar, opioidlere ve kullanılan ilaçlardan herhangi birine duyarlılığı olanlar, çalışmadan önceki 48 saat içinde opioid, benzodiazepin ve trisiklik antidepresan alanlar, nörolojik hastalığı (Parkinson, Alzheimer, Multipl Skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz, Guillain Barre) olanlar, alkol ve ilaç bağımlıları ile psikiyatrik hastalıkları bulunanlar, aktif infeksiyonu olanlar ve vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) 30 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci grup (grup D, deksmedetomidin grubu) ve ikinci grup (grup F, fentanil grubu) 15'er hastadan oluşmaktaydı. Birinci gruba deksmedetomidin infüzyonu (50 ml'lik Braun enjektör ve Braun infüzyon pompası kullanılarak), ikinci gruba fentanil infüzyonu uygulanması planlandı.

Hastalara operasyona alınmadan önce antekubital bölgedeki uygun bir venden 18 G intraket takılarak % 0.9 NaCl infüzyonu başlandı. İkinci bir kanül ilaç infüzyonu için yerleştirildi. Hastalardan hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Tüm hastalara supin pozisyonda venöz drenaj bozulmayacak şekilde pozisyon verildi. Operasyon odasına alınan hastalara standart DII derivasyonundan EKG, KAH, SpO<sub>2</sub>, SAB, DAB, OAB, ETCO<sub>2</sub> ve ısı monitorizasyonu (Siemens SC 7000 monitörü ile) uygulandı. Olguların cinsiyet, yaş, ağırlık ve operasyon süreleri kaydedildi. İndüksiyondan önce ölçülen KAH,



SAB, DAB, OAB, SpO<sub>2</sub> değerleri bazal değerler olarak kaydedildi. Aynı değerler indüksiyondan 1 dakika sonra , entübasyondan sonra 1. ve 5. dakikada, çivili başlık yerleştirilmeden önce ve yerleştirildikten 1 dakika sonra, cilt insizyonuna başlamadan önce ve insizyondan 1 dakika sonra kaydedildi. Yalnızca grup D için deksmedetomidinin, indüksiyon öncesinde 1µg/kg dozunda 10 dakikalık yükleme infüzyonu sonrası da bu değerler kaydedildi. Bu ölçümler operasyon süresince 10., 20. ve 30. dakikalar ile takip eden her 30 dakikalık periyotlarda ve ekstübasyon sonrası 1. dakikada kaydedildi.

Anestezi indüksiyonunda, hastalar 3 dakika süreyle %100 oksijen ile solutulduktan sonra, grup D hastalara 2 µg/kg fentanil, 5 mg/kg tiopental, 0.1 mg/kg vekuronyum bromid ile indüksiyon yapıldıktan sonra 3 dakika süreyle % 100 oksijen ile maske yardımıyla ventile edildi ve sonrasında endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesinde ise %50 oksijen, %50 hava karışımı içerisinde %0.5-0.7 konsantrasyonda izofluran kullanıldı. Hastalara gerektiği zaman ek doz vekuronyum bromid ve fentanil verildi. Deksmetomidin 0.2-0.7 µg/kg/saat hızında idame infüzyon olarak devam edildi.

Grup F hastalara ise 4 µg/kg fentanil, 5 mg/kg tiopental, 0.1 mg/kg vekuronyum bromid IV yoldan verilip, sonrasında 3 dakika süreyle %100 oksijen ile maske yardımıyla ventile edildi ve endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesinde de yine %50 oksijen, %50 hava karışımı içerisinde %0.5-0.7 konsantrasyonda izofluran kullanıldı. Hastalara gerektiği zaman ek doz vekuronyum bromid ve fentanil verildi. Fentanil 0.02 µg/kg/dakika hızında idame infüzyon olarak devam edildi.

Hastalara SVB monitorizasyonu için sağ internal juguler ven kateteri, invaziv kan basıncı monitorizasyonu ve kan gazı analizi için sol radial arter kateterizasyonu ile idrar sondası takıldı.

Çivili başlık yerleştirilmeden önce her iki grup hastaya da 2 µg/kg dozunda fentanil IV olarak verildi ve çivilenecek cilt bölgesine 3-5 ml %2 aritmal ile infiltrasyon yapıldı. Her iki grup hastaya tidal volüm 8-10 ml/kg, PaCO<sub>2</sub> 28-32 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı.

Operasyon süresince OAB'nin bazal değere göre 15 mmHg'dan daha fazla yükselmesi, KAH'nın dakikada 90 atımın üzerinde 1 dakikadan fazla devam etmesi hafif-yetersiz anestezi olarak değerlendirilerek, her iki grupta da 2 µg/kg fentanil eklenmesi ve bu tedavinin yetersiz kalması durumunda ise infüzyon hızlarının %20 artırılması planlandı.

OAB'nin 60 mmHg'nın altında seyretmesi hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyonun tedavisi için çalışma grubuna göre infüzyon dozunun azaltılması ve tedavi yetersiz kalırsa 5 mg efedrin uygulanması planlandı. KAH'nın 50 atım/dakika altında 1 dakika süreyle devam etmesi durumunda 0.01 mg/kg atropinin IV bolus olarak uygulanması planlandı.

Dura açılmadan önce 1 gr/kg dozunda %20 mannitol, 15 dakikada gidecek şekilde infüzyon yapıldı.

Dura açıldıktan sonra, aynı cerrahın beyin relaksasyon skoru kullanarak beyin şişlik durumunu değerlendirmesi istendi (Tablo 5).

Tablo 5. Beyin Relaksasyon Skoru (53)

1	Mükemmel, beyinde şişme yok
2	Kabul edilebilir, minimal şişme
3	Ciddi şişme, tedavide değişiklik yapmaya gerek yok
4	Şiddetli şişme, müdahale gerekli

Deksmedetomidin ve fentanil infüzyonları, cilt dikişlerinin başlamasına kadar sürdürüldü. Tüm cilt dikişleri tamamlandığında anestezi gazlar kesildi. Hastada spontan solunumun başlaması veya kas hareketi gözlenmesinden sonra rezidüel nöromüsküler blok 0.02 mg/kg atropin ve 0.05 mg/kg neostigmin ile geri döndürüldü. Yeterli solunum aktivitesi ve uyanıklık olduğu zaman hasta ekstübe edildi. Anestezi ilaçlar kesildikten sonra 15 dakika süre içinde yeterli solunum aktivitesi sağlanamamışsa rezidüel opioid etkisi düşünülerek 0.1 mg nalokson ile antagonize edildi.

Hastalarda anestezi ilaçlar kesildikten sonra, ekstübasyon süresi, sözlü uyarı ile göz açma süresi, oryantasyon süresi ölçülerek kaydedildi. Hastalara erken uyanma testi olarak postoperatif dönemde 5 dakika aralıklarla Aldrete testi uygulandı ve hastaların ADS 8 olma süreleri kaydedildi.

Operasyon sonunda infüze edilen fentanil ve deksmedetomidin dozu ile ek olarak kullanılan fentanil dozu ve toplam tiopental dozu kaydedildi. Ek ilaç kullanımı gerçekleştiyse not edildi.

Hastalar operasyon sonunda yoğun bakım ünitesine alındı ve 24 saat süreyle hemodinamik parametreler, SpO<sub>2</sub>, üşüme-titre ve bulantı-kusma gibi yan etkiler not edildi.

Çalışılan parametrelerin değerlendirilmesinde SPSS Windows 10.0 istatistik programı kullanıldı. Deneklerin grup içi ve denekler arası karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, Wilcoxon işaret testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastalara ait klinik ve demografik veriler Tablo 6'da verilmiştir. Her iki gruptaki hastalar arasında yaş, ağırlık, cinsiyet ve ameliyat süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 6. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri (aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma)

	<b>Grup D n=15</b>	<b>Grup F n=15</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	39.93 $\pm$ 11.90	43.53 $\pm$ 10.28
<b>Ağırlık (kg)</b>	71.13 $\pm$ 8.19	76.26 $\pm$ 9.46
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	8/7	6/9
<b>Ameliyat süresi (dk)</b>	221.93 $\pm$ 24.59	218.26 $\pm$ 31.73

Her iki gruptaki hastaların indüksiyon öncesi SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların indüksiyon öncesi SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri

	<b>Grup D n=15</b>	<b>Grup F n=15</b>
<b>SAB (mmHg)</b>	139,8 $\pm$ 20.9	142.13 $\pm$ 19.58
<b>DAB (mmHg)</b>	79.66 $\pm$ 15.37	86.53 $\pm$ 12.53
<b>OAB (mmHg)</b>	100.33 $\pm$ 16.38	107.40 $\pm$ 17.29
<b>KAH (atım/dakika)</b>	82.86 $\pm$ 13.15	85.86 $\pm$ 6.35
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	97.13 $\pm$ 0.74	96.86 $\pm$ 1.35

Yalnızca grup D için deksmedetomidinin 10 dakikalık yükleme infüzyonu sonrasındaki SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri indüksiyon öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük idi ( $p<0.05$ ). SpO<sub>2</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Grup D'de deksmedetomidin infüzyonu sonrası SAB, DAB, OAB, KAH, SpO<sub>2</sub> değerleri

	İndüksiyon öncesi	Deksmedetomidin infüzyonu sonrası
<b>SAB (mmHg)</b>	139,8 ± 20.9	120.86 ± 15.16
<b>DAB (mmHg)</b>	79.66 ± 15.37	72.66 ± 12.48
<b>OAB (mmHg)</b>	100.33 ± 16.38	88 ± 11.82
<b>KAH (atım/dakika)</b>	82.86 ± 13.15	76.33 ± 11.65
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	97.13 ± 0.74	97 ± 0.53

Her iki grubun SAB değerleri açısından indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1. dakika, çivili başlık sonrası, peroperatif 120. dakika, peroperatif 150. dakika, peroperatif 180. dakika ve ekstübasyon sonrası ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup D'de düşüş vardı ( $p<0.05$ ) (Tablo 9). Entübasyon sonrası 5. dakika, çivili başlık öncesi, cilt insizyonu öncesi, cilt insizyonu sonrası, peroperatif 10., 20., 30., 60., 90., 210. ve 240. dakikalarda gruplar arasında SAB açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

Her iki grubun DAB değerlerinde, entübasyon sonrası 1. dakika, çivili başlık sonrası, peroperatif 120., 150., 180. dakikalar ile ekstübasyon sonrası ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ) (Şekil 5).

Tablo 9. Grup D SAB değerleri

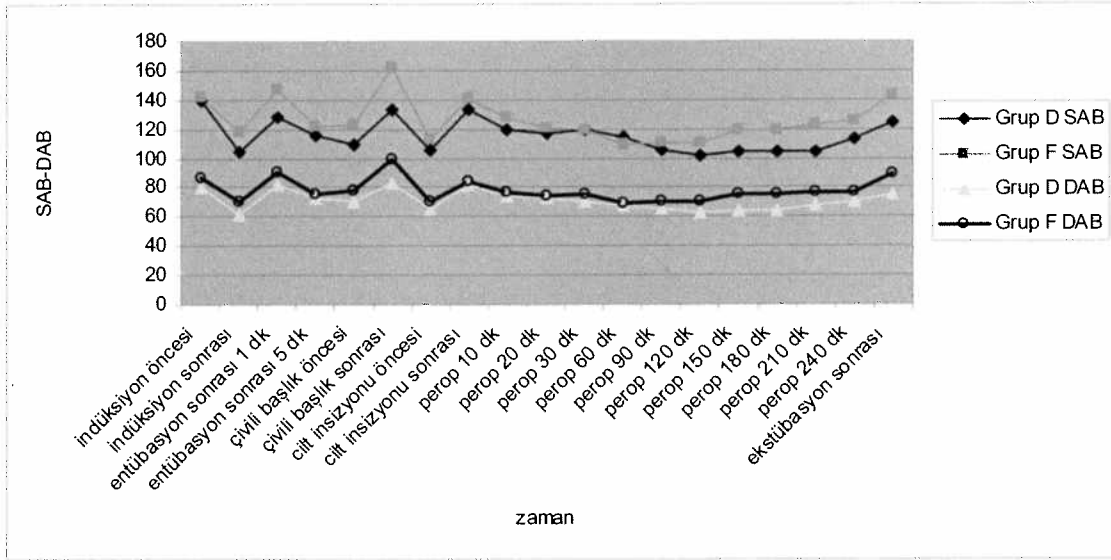
	GRUP D	P
İndüksiyon Öncesi	139,8 ± 20,9	
İndüksiyon Sonrası	104,40 ± 16,69	<0.05
Entübasyon Sonrası 1. dk	127,53 ± 16	<0.05
Entübasyon Sonrası 5. dk	116,13 ± 13,22	<0.05
Çivili Başlık Öncesi	108,66 ± 14,13	<0.05
Çivili Başlık Sonrası	132,53 ± 13,44	>0.05
Cilt İnsizyonu Öncesi	105,80 ± 11,04	<0.05
Cilt İnsizyonu Sonrası	134 ± 7,14	>0.05
Peroperatif 10. dk	120,33 ± 19,39	<0.05
Peroperatif 20. dk	117,20 ± 17,48	<0.05
Peroperatif 30. dk	119,20 ± 20,69	<0.05
Peroperatif 60. dk	113,80 ± 8,88	<0.05
Peroperatif 90. dk	106,33 ± 12,30	<0.05
Peroperatif 120. dk	101,66 ± 7,85	<0.05
Peroperatif 150. dk	103,93 ± 8,20	<0.05
Peroperatif 180. dk	105,21 ± 8,48	<0.05
Peroperatif 210. dk	105,40 ± 9,20	<0.05
Peroperatif 240. dk	112,66 ± 11,65	<0.05
Ekstübasyon Sonrası	124,06 ± 12,69	<0.05

(p değeri, indüksiyon öncesi bazal değerlere göre)

Tablo 10. Grup F SAB değerleri

	GRUP F	P
İndüksiyon Öncesi	142,13 ± 19,58	
İndüksiyon Sonrası	117,53 ± 14,35	<0.05
Entübasyon Sonrası 1. dk	147,20 ± 18,51	
Entübasyon Sonrası 5. dk	122,13 ± 14,35	<0.05
Çivili Başlık Öncesi	122,53 ± 18,18	<0.05
Çivili Başlık Sonrası	163,26 ± 26,35	<0.05
Cilt İnsizyonu Öncesi	113 ± 9,48	<0.05
Cilt İnsizyonu Sonrası	141,13 ± 17,07	>0.05
Peroperatif 10. dk	128,13 ± 19,62	
Peroperatif 20. dk	120,53 ± 13,64	<0.05
Peroperatif 30. dk	119,73 ± 13,04	<0.05
Peroperatif 60. dk	109,40 ± 11,08	<0.05
Peroperatif 90. dk	111 ± 7,20	<0.05
Peroperatif 120. dk	111,46 ± 9,78	<0.05
Peroperatif 150. dk	118,92 ± 11,32	<0.05
Peroperatif 180. dk	119,21 ± 13,66	<0.05
Peroperatif 210. dk	123,50 ± 11,75	<0.05
Peroperatif 240. dk	125,83 ± 13,58	>0.05
Ekstübasyon Sonrası	142,53 ± 38,12	>0.05

(p değeri, indüksiyon öncesi bazal değerlere göre)



Şekil 5. Grupların giriş, peroperatif ve ekstübasyon sonrası SAB-DAB değerleri

Grupların OAB değerleri entübasyon sonrası 1. dakika, çivili başlık sonrası, peroperatif 120., 150., 180. dakikalar ile ekstübasyon sonrası ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ )(Tablo 11,12)(Şekil 6).

Tablo 11. Grup D OAB değerleri

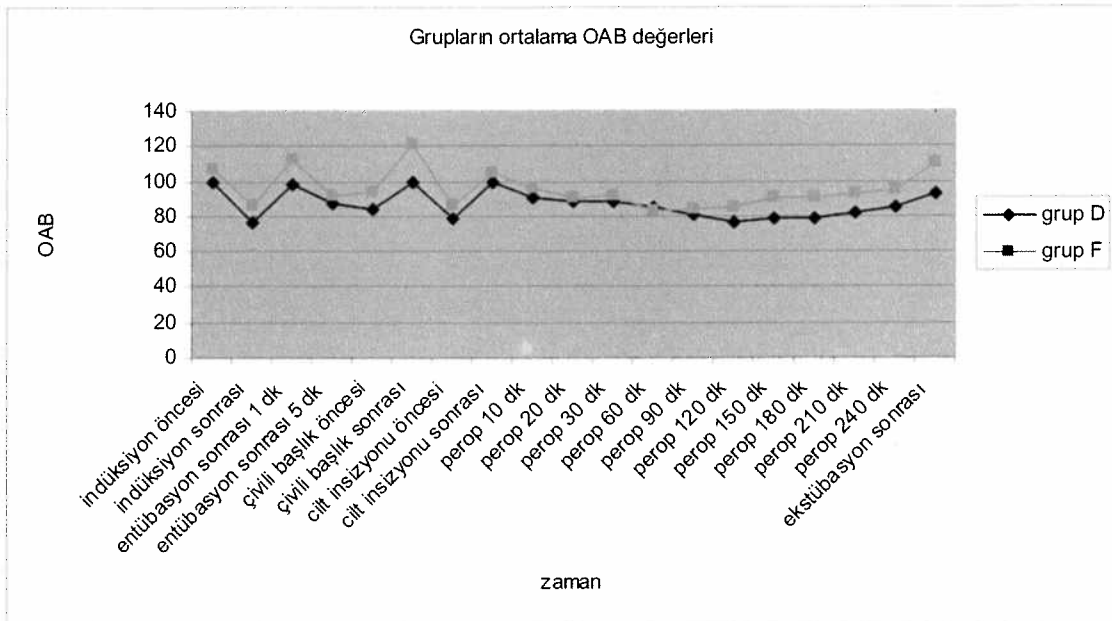
	GRUP D	P
İndüksiyon Öncesi	100,33 ± 16,38	
İndüksiyon Sonrası	77,13 ± 13,03	<0.05
Entübasyon Sonrası 1. dk	97,60 ± 11,79	
Entübasyon Sonrası 5. dk	87,46 ± 10,03	<0.05
Çivili Başlık Öncesi	84,06 ± 12,30	<0.05
Çivili Başlık Sonrası	100,40 ± 10,64	>0.05
Cilt İnsizyonu Öncesi	79,40 ± 11,03	<0.05
Cilt İnsizyonu Sonrası	100,20 ± 5,89	>0.05
Peroperatif 10. dk	90,80 ± 14,61	<0.05
Peroperatif 20. dk	89,26 ± 14,37	>0.05
Peroperatif 30. dk	89,13 ± 15,26	<0.05
Peroperatif 60. dk	85,20 ± 6,65	<0.05
Peroperatif 90. dk	80,86 ± 10,26	<0.05
Peroperatif 120. dk	77,20 ± 5,23	<0.05
Peroperatif 150. dk	78,80 ± 6,20	<0.05
Peroperatif 180. dk	79 ± 5,54	<0.05
Peroperatif 210. dk	81,60 ± 8	<0.05
Peroperatif 240. dk	85,33 ± 9,15	<0.05
Ekstübasyon Sonrası	93,06 ± 10,53	>0.05

(p değeri, indüksiyon öncesi bazal değerlere göre)

Tablo 12. Grup F OAB değerleri

	GRUP F	P
İndüksiyon Öncesi	107,40 ± 17,29	
İndüksiyon Sonrası	85,66 ± 12,32	<0.05
Entübasyon Sonrası 1. dk	112,66 ± 14,32	
Entübasyon Sonrası 5. dk	92,06 ± 12,38	<0.05
Çivili Başlık Öncesi	93,86 ± 15,28	<0.05
Çivili Başlık Sonrası	121,46 ± 17,45	<0.05
Cilt İnsizyonu Öncesi	85,60 ± 8,91	<0.05
Cilt İnsizyonu Sonrası	105,13 ± 10,97	>0.05
Peroperatif 10. dk	96,13 ± 13,76	
Peroperatif 20. dk	90,80 ± 10,12	<0.05
Peroperatif 30. dk	91,80 ± 6,87	<0.05
Peroperatif 60. dk	82,73 ± 9,54	<0.05
Peroperatif 90. dk	84,40 ± 6,55	<0.05
Peroperatif 120. dk	85,46 ± 8,50	<0.05
Peroperatif 150. dk	91,14 ± 6,90	<0.05
Peroperatif 180. dk	90,85 ± 9,42	<0.05
Peroperatif 210. dk	92,80 ± 6,71	<0.05
Peroperatif 240. dk	95,16 ± 6,14	>0.05
Ekstübasyon Sonrası	109,8 ± 9,12	

(p değeri, indüksiyon öncesi bazal değerlere göre)



Şekil 6. Grupların giriş, peroperatif ve ekstübasyon sonrası OAB değerleri

Grupların KAH ölçüldüğünde, entübasyon sonrası 1. dakika, çivili başlık sonrası, cilt insizyonu öncesi, peroperatif 30., 60. 90., 120., 150., 180. dakikalar ile ekstübasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ).



Tablo 13. Grup D KAH değerleri

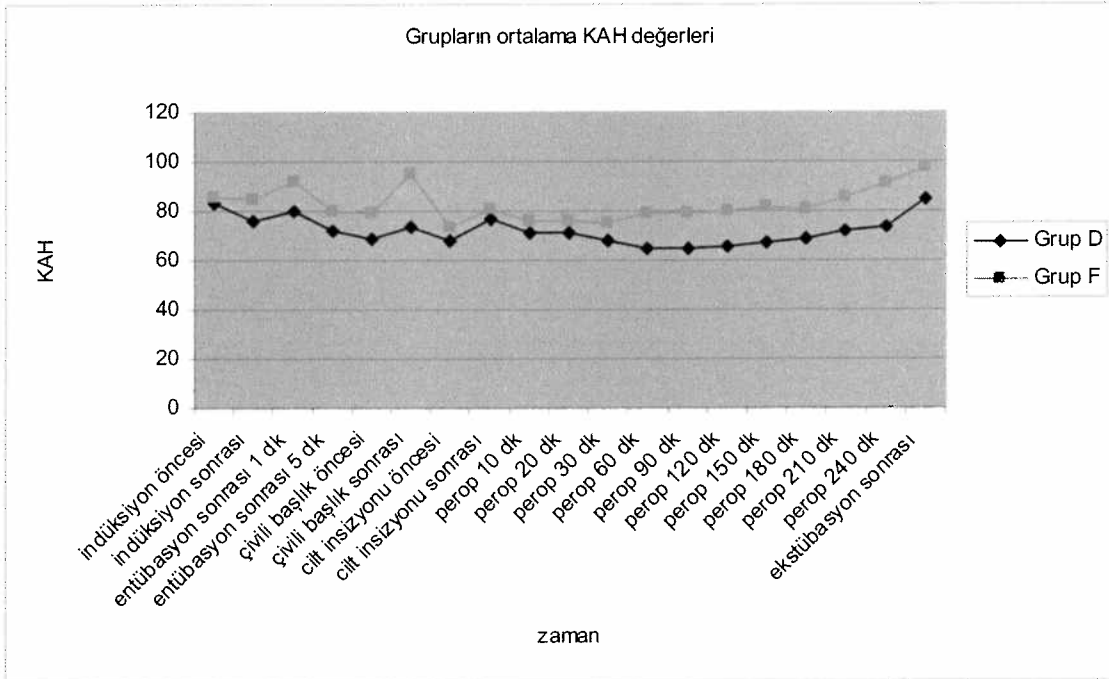
	GRUP D	P
İndüksiyon Öncesi	82,86 ± 13,15	
İndüksiyon Sonrası	76,46 ± 7,78	<0.05
Entübasyon Sonrası 1. dk	80,33 ± 8,39	
Entübasyon Sonrası 5. dk	71,80 ± 8,35	<0.05
Çivili Başlık Öncesi	69,46 ± 7,64	<0.05
Çivili Başlık Sonrası	73,60 ± 9,48	<0.05
Cilt İnsizyonu Öncesi	68,06 ± 7,97	<0.05
Cilt İnsizyonu Sonrası	77,20 ± 7,25	>0.05
Peroperatif 10. dk	70,66 ± 9,41	<0.05
Peroperatif 20. dk	70,60 ± 13,29	<0.05
Peroperatif 30. dk	68,33 ± 8,26	<0.05
Peroperatif 60. dk	65,40 ± 7,79	<0.05
Peroperatif 90. dk	64,60 ± 7,36	<0.05
Peroperatif 120. dk	66,20 ± 9,26	<0.05
Peroperatif 150. dk	66,60 ± 8,04	<0.05
Peroperatif 180. dk	69 ± 8,26	<0.05
Peroperatif 210. dk	72 ± 14,07	
Peroperatif 240. dk	74,16 ± 10,88	>0.05
Ekstübasyon Sonrası	84,66 ± 10,90	

(p değeri, indüksiyon öncesi bazal değerlere göre)

Tablo 14. Grup F KAH değerleri

	GRUP F	P
İndüksiyon Öncesi	85,86 ± 6,35	
İndüksiyon Sonrası	85,40 ± 15,34	>0.05
Entübasyon Sonrası 1. dk	92 ± 13,52	
Entübasyon Sonrası 5. dk	79,80 ± 14,40	>0.05
Çivili Başlık Öncesi	78,73 ± 14,93	
Çivili Başlık Sonrası	94,66 ± 12,25	>0.05
Cilt İnsizyonu Öncesi	74,40 ± 8,89	<0.05
Cilt İnsizyonu Sonrası	81,46 ± 11,51	>0.05
Peroperatif 10. dk	76,20 ± 12,90	<0.05
Peroperatif 20. dk	75,80 ± 11,57	<0.05
Peroperatif 30. dk	75,33 ± 8,94	<0.05
Peroperatif 60. dk	78,93 ± 11,40	<0.05
Peroperatif 90. dk	78,60 ± 13,75	<0.05
Peroperatif 120. dk	79,86 ± 17,27	>0.05
Peroperatif 150. dk	81,57 ± 12,50	
Peroperatif 180. dk	81,21 ± 10,21	>0.05
Peroperatif 210. dk	85,60 ± 12,86	
Peroperatif 240. dk	91 ± 14,93	>0.05
Ekstübasyon Sonrası	97,80 ± 12,36	<0.05

(p değeri, indüksiyon öncesi bazal değerlere göre)



Şekil 7. Grupların giriş, peroperatif ve ekstübasyon sonrası KAH değerleri

Her iki grubun indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, peroperatif dönem ve ekstübasyon sonrası döneminde SpO<sub>2</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Grup D'de, ekstübasyon sonrası SpO<sub>2</sub> değerleri indüksiyon öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldi ( $p<0.05$ ). Grup F'de ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ekstübasyon sonrası yapılan kan gazı analizinde de, her iki grubun PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Her iki grup arasında ETCO<sub>2</sub> ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Ancak, entübasyon sonrası 1. dakikada ölçülen ETCO<sub>2</sub> değerleri, peroperatif dönemdeki ETCO<sub>2</sub> değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ölçüldü ( $p<0.05$ ).

Grup D'de, indüksiyon öncesi SAB değerleri, çivili başlık sonrası ve cilt insizyonu sonrası ölçümleri hariç tüm peroperatif dönemdeki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Çivili başlık sonrası ve cilt insizyonu sonrası SAB ölçümlerinde ise indüksiyon öncesi SAB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Ancak indüksiyon öncesi SAB değerleri, çivili başlık sonrası ve cilt insizyonu sonrası SAB değerlerine göre daha yüksek bulundu.

Grup F'de, indüksiyon öncesi SAB değerleri, entübasyon sonrası 1. dakika, cilt insizyonu sonrası, peroperatif 10. dakika ve ekstübasyon sonrası değerler hariç diğer tüm peroperatif dönemdeki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Entübasyon sonrası 1. dakika ve ekstübasyon sonrası SAB değerleri, indüksiyon öncesi değerlere göre daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

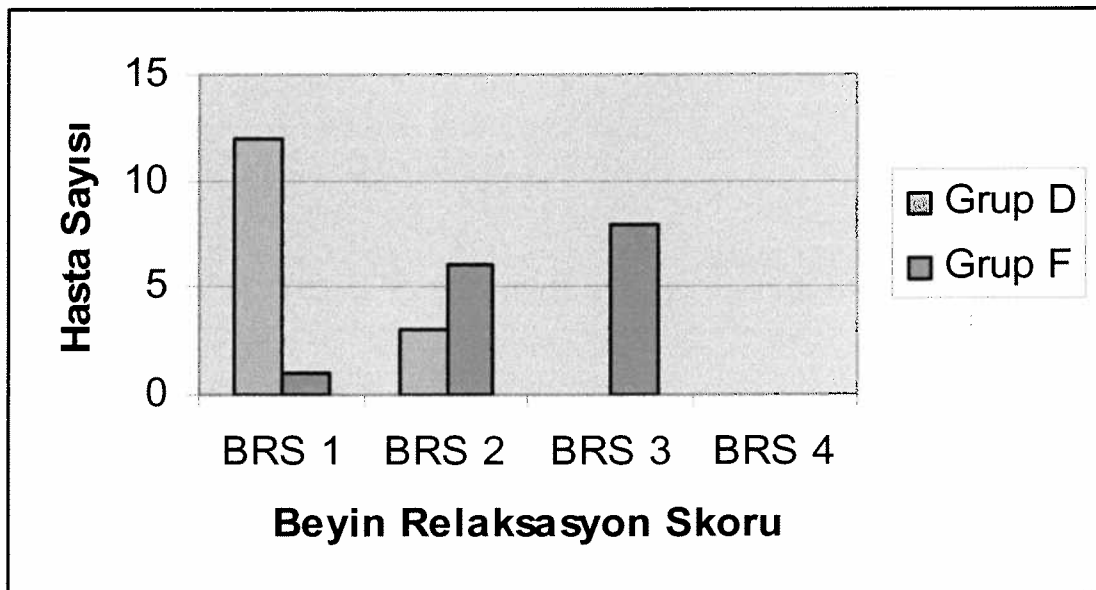
Grup D'de indüksiyon öncesi DAB değerleri, entübasyon sonrası 1. dakika, çivili başlık sonrası ve cilt insizyonu sonrası değerlerinden düşük, entübasyon sonrası 5. dakika, çivili başlık öncesi ve ekstübasyon sonrası değerlerinden yüksek bulundu. Ancak bu dönemler arasındaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Diğer peroperatif dönemlerdeki DAB ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde indüksiyon öncesi değerler daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup F'de ise, entübasyon sonrası 1. dakika ve ekstübasyon sonrası DAB değerleri, indüksiyon öncesi değerlere göre daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Çivili başlık sonrası DAB değerleri, indüksiyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Cilt insizyonu sonrasındaki ölçümlerde ise daha düşük sonuçlar elde edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Grup D'de entübasyon sonrası 1. dakika ve ekstübasyon sonrası OAB değerleri, indüksiyon öncesi değerlere göre daha düşük bulundu. Fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Çivili başlık sonrası ve cilt insizyonu sonrasındaki ortalama OAB değerleri, indüksiyon öncesi değerlerle aynıydı. Grup F'de ise, entübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası OAB değerleri, indüksiyon öncesi değerlere göre daha yüksek bulundu. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Çivili başlık sonrası ölçümler ise, indüksiyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Grup D'de indüksiyon öncesi KAH, entübasyon sonrası 1. dakika ve cilt insizyonu sonrası değerlere göre daha yüksek bulundu. Ancak aralarında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Çivili başlık sonrası KAH değerleri, indüksiyon öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Ekstübasyon sonrası KAH değerleri ise, indüksiyon öncesi değerlerden yüksekti; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Grup F'de ise, entübasyon sonrası 1. dakika ve çivili başlık sonrası KAH değerleri, indüksiyon öncesi değerlere göre daha yüksek, fakat istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Cilt insizyonu sonrası KAH ölçümleri ise, indüksiyon öncesi değerlerden daha düşüktü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ekstübasyon sonrası KAH değerleri, indüksiyon öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Gruplar beyin relaksasyon skoru açısından değerlendirildiğinde, grup D hastalarda 1 değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde grup F'den yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup F'de 2 ve 3 değeri, grup D'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup F'de 3 değeri, grup D'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0.05$ ). Grup D içerisinde 1 değeri, grup F'de ise 3 değeri, diğer beyin relaksasyon skoru değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup D'de 3 ve 4, grup F'de ise yalnızca 4 değeri hiçbir hastada gözlenmedi (Şekil 8).



Şekil 8. Grupların beyin relaksasyon skoru dağılımı

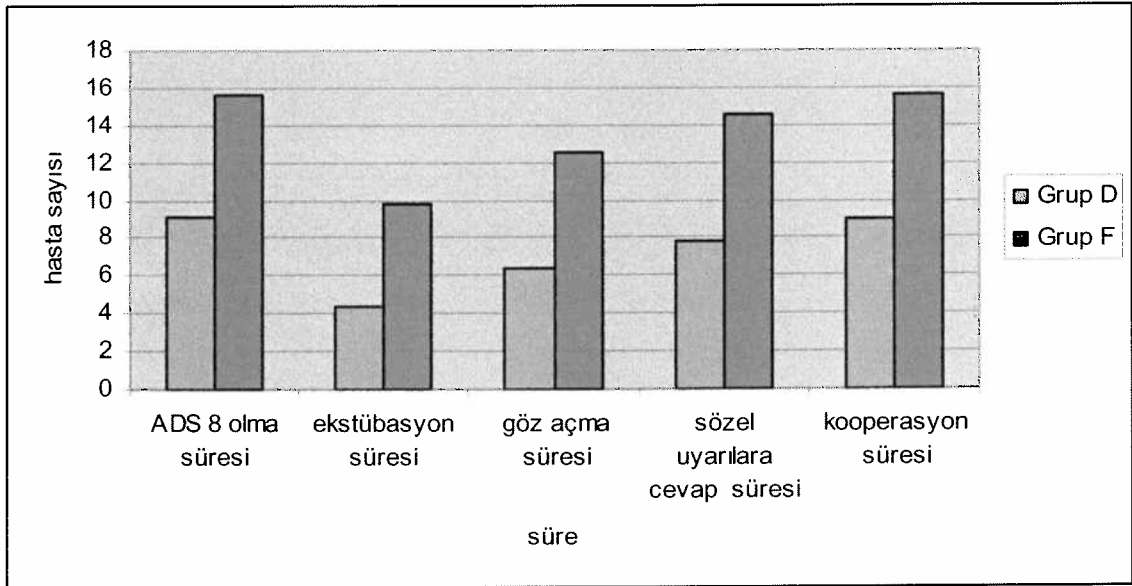
Gruplar arasında ADS, ekstübasyon süresi, göz açma süresi, sözel uyarılara cevap verme süresi ve kooperasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Tüm bu süreler grup D'de daha kısa olarak ölçüldü ( $p < 0.05$ )(Tablo 15,16)(Şekil 9).

Tablo 15. Grup D ADS, ekstübasyon, göz açma, sözel uyarılara cevap, kooperasyon süresi

	GRUP D
ADS 8 olma süresi	9,06 ± 3,63
Ekstübasyon süresi	4,40 ± 2,22
Göz açma süresi	6,43 ± 3,29
Sözel uyarılara cevap süresi	7,76 ± 3,58
Kooperasyon süresi	9 ± 3,76

Tablo 16. Grup F ADS, ekstübasyon, göz açma, sözel uyarılara cevap, kooperasyon süresi

	GRUP F
ADS 8 olma süresi	15,66 ± 2,60
Ekstübasyon süresi	9,80 ± 2,27
Göz açma süresi	12,50 ± 3,26
Sözel uyarılara cevap süresi	14,60 ± 3,68
Kooperasyon süresi	15,66 ± 4,07



Şekil 9. ADS, ekstübasyon, göz açma, sözel uyarılara cevap, kooperasyon süresi

Grup F'de, kullanılan ek narkotik miktarı, grup D'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 17).

Tablo 17. Ek narkotik miktarı

	Ek narkotik miktarı
<b>Grup D</b>	261,66 ± 110,14
<b>Grup F</b>	546,66 ± 195,91

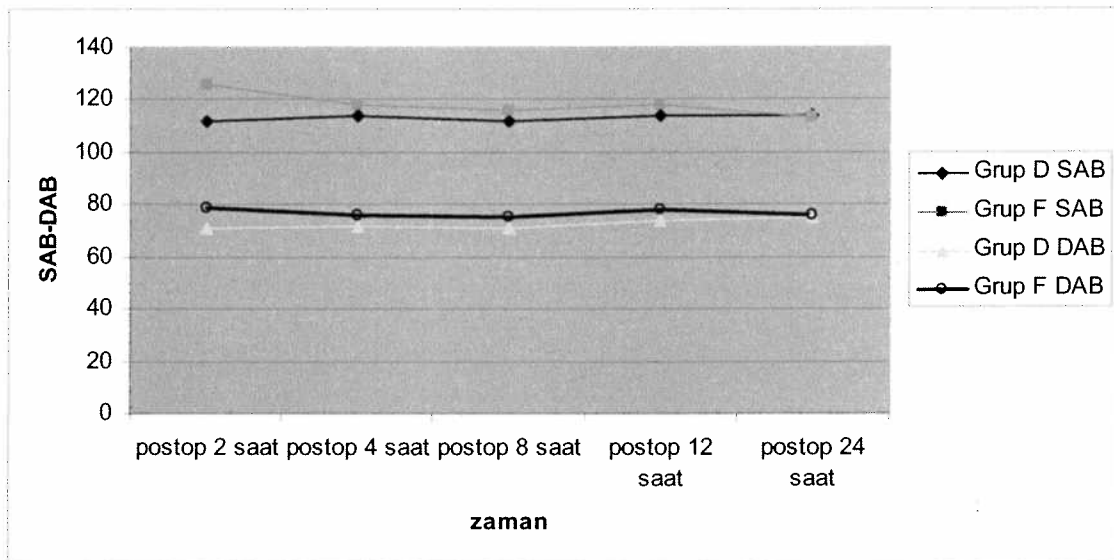
Grupların postoperatif SAB, DAB ve OAB değerleri karşılaştırıldığında, yalnızca postoperatif 2. saatte, anlamlı olarak grup F'de yüksek ölçümler elde edildi ( $p<0.05$ ). Takip eden postoperatif ölçümlerde bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu ( $p>0.05$ ).

Tablo 18. Grup D postoperatif SAB-DAB-OAB değerleri

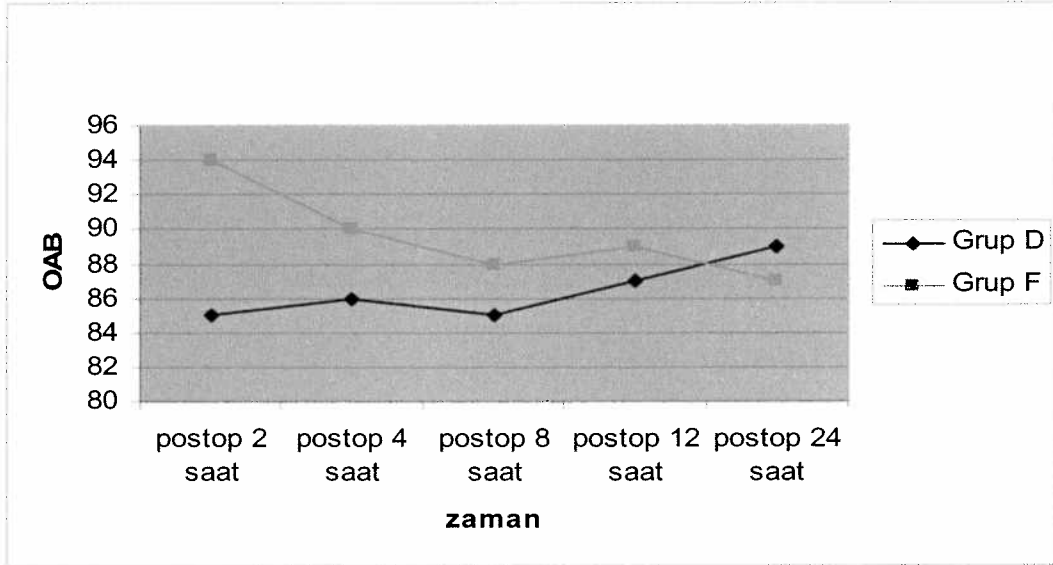
	Grup D SAB	Grup D DAB	Grup D OAB
Postoperatif 2. saat	112,26 ±11,15	71,46 ±7,54	85,06 ±8,58
Postoperatif 4. saat	113 ±10,03	71,73 ±9,25	85,86 ±8,60
Postoperatif 8. saat	112,20 ±12,58	71,13 ±7,52	84,73 ±8,76
Postoperatif 12. saat	114,20 ±5,70	74,13 ±5,92	87,46 ±5,59
Postoperatif 24. saat	113,80 ±6,27	75,26 ±3,23	88,53 ±3,20

Tablo 19. Grup F postoperatif SAB-DAB-OAB değerleri

		Grup F SAB	Grup F DAB	Grup F OAB
Postoperatif saat	2.	125,86 ±14,12	78,80 ±6,20	94,46 ±8,16
Postoperatif saat	4.	117,60 ±12,91	76,33 ±6,24	89,93 ±8,15
Postoperatif saat	8.	115,86 ±9,40	74,66 ±6,59	88,33 ±7,42
Postoperatif saat	12.	117,66 ±8,58	77,86 ±5,69	89,33 ±8,67
Postoperatif saat	24.	113,26 ±8,48	75,86 ±5,78	86,86 ±7,52



Şekil 10. Postoperatif SAB-DAB değerleri



Şekil 11. Postoperatif OAB değerleri

Grup D'de, postoperatif 2., 4. ve 8. saatlerdeki KAH değerleri, grup F'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Şekil 12). SpO<sub>2</sub> değerleri ise postoperatif hiçbir dönemde, istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı değildi (Tablo 20,21).

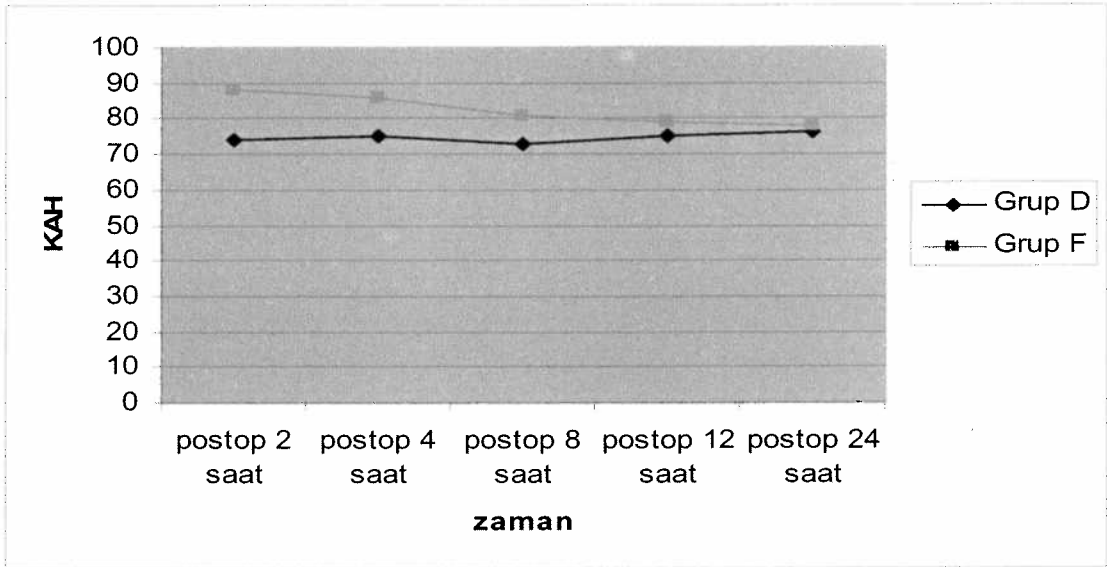
Tablo 20. Grup D postoperatif KAH ve SpO<sub>2</sub> değerleri

	Grup D KAH	Grup D SpO <sub>2</sub>
Postoperatif 2. saat	73,86 ±11,60	96,86 ±1,76
Postoperatif 4. saat	75 ±12,52	97,06 ±1,62
Postoperatif 8. saat	73,33 ±7,77	96,93 ±1,48
Postoperatif 12. saat	74,60 ±7,67	96,66 ±1,17
Postoperatif 24. saat	76,40 ±7,06	96,40 ±0,98



Tablo 21. Grup F postoperatif KAH ve SpO2 değerleri

	Grup F KAH	Grup F SpO2
Postoperatif 2. saat	88,46 ±12,78	96,13 ±1,12
Postoperatif 4. saat	85,80 ±12,60	96,20 ±1,08
Postoperatif 8. saat	80,80 ±9,20	96,60 ±0,73
Postoperatif 12. saat	79,13 ±7,04	96,20 ±0,86
Postoperatif 24. saat	78,40 ±5,97	96,33 ±0,61



Şekil 12. Postoperatif KAH değerleri

Grup D'de hiçbir hastada postoperatif dönemde, üşüme-titreme ve bulantı-kusma görülmezken; grup F'de 3 hastada üşüme-titreme, 2 hastada ise bulantı-kusma görüldü.

Her iki grupta da, operasyon başlangıcında ölçülen ısı ile operasyon sonunda ölçülen ısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Grup D'de 375 µg, grup F'de ise 400 µg tiopental kullanıldı. Gruplar arasında tiopental kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

İnfüze edilen ilaçlar açısından, grup D'de ortalama 100 µg deksmedetomidin, grup F'de ortalama 445 µg fentanil kullanıldı.

Grup D'de, 1 hastada 0.5 mg atropin, 2 hastada da 10 mg efedrin, grup F'de ise 1 hastada 0.5 mg atropin, 1 hastada da nalokson ek ilaç olarak uygulandı.

## 5. TARTIŞMA

Nöroanestezi hedef, İKB'ta ani artış ve akut beyin şişmesi olmadan iyi bir operasyon sahası ile stabil bir serebral hemodinami sağlamaktır. Bununla birlikte, anesteziden çabuk şekilde derlenme, sıklıkla nörolojik değerlendirme için gerekli olduğu bildirilmektedir (3). Derlenme sırasında, ani gelişen arteriyel kan basıncı artışının, postoperatif hematoma gelişimi için risk oluşturabileceği ifade edilmektedir (4). Opioid analjeziklerin, uyanma ve ekstübasyon sırasındaki hemodinamik cevapları baskıladığı ancak respiratuar depresyon ve yüksek PaCO<sub>2</sub> sonucunda artmış İKB'a neden olabileceği belirtilmektedir (3).

$\alpha$ 2-adrenerjik agonistler, sempatolitik, sedatif, anestezik ihtiyacını azaltmak ve hemodinamik stabilizasyon sağlamak gibi etkilere sahiptir. Deksmetomidinin ayrıca, solunum depresyonu oluşturmadan gerçekleşen bir analjezik etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir (3). Deksmetomidinin tüm bu etkilerinin yanında, azalmış opioid ihtiyacının eşlik ettiği, iyi peroperatif hemodinamik stabilize sağlamak gibi bir özelliğinin olduğu da belirtilmiştir (3).

P. E. Tanskanen ve ark. (3), intrakranial tümör cerrahisi uygulanan hastalarda deksmedetomidin kullandıkları çalışmalarında, entübasyona taşikardik cevabı ve ekstübasyona hipertansif cevabı, deksmedetomidinin plaseboya göre daha iyi köreltiğini göstermişlerdir ( $p < 0.05$ ). Ayrıca, ekstübasyon sonrası KAH artışını, deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır ( $p < 0.05$ ). Çalışmalarında, intraoperatif dönemde deksmedetomidinin, SAB'nı, kontrol grubuna göre %20 daha fazla azalttığını göstermişlerdir.

Alex Bekker ve ark. (54), beyin tümörü nedeniyle kraniotomi yapılan hastalarda, intraoperatif dönemde kullanılan deksmedetomidin hakkındaki ön bilgilerin, opioid ihtiyacını azalttığı, daha az antihipertansif tedavi ihtiyacı

doğurduğu ve insizyon esnasında daha iyi hemodinamik stabilite sağladığı yönünde olduğunu belirtmişlerdir.

JR Cormack ve ark. (55) derlemelerinde, deksmedetomidin gibi  $\alpha$ -2 agonistlerin, kraniotomi yapılan hastalarda trakeal entübasyon, çivili başlık ve ekstübasyona verilen hipertansif cevabı azalttığını belirtmişler.  $\alpha$ -2 agonistlerin, postoperatif dönemde oksijen tüketimini ciddi biçimde artıran titreme tedavisinde de kullanılabileceğini belirtmişler. Kullanımı sırasında yan etki olarak görülen hipotansiyon ve bradikardinin ise kolayca tedavi edilebileceğini ifade etmişlerdir.

Henry E. Aryan ve ark. (56), deksmedetomidinin beyin cerrahisi hastalarında, etkisini ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, opioidlerin kas rijiditesi oluşturma etkisinin deksmedetomidin ile azaltıldığını, postoperatif titremeyi azalttığını ve hemodinamik stabilite sağladığını belirtmişlerdir.

Munise Yıldız ve ark. (6), çalışmalarında, indüksiyon öncesinde 1  $\mu$ g/kg dozunda tek doz IV olarak verilen deksmedetomidinin, entübasyon sonrasındaki kan basıncı ile KAH artışını, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi kontrol ettiğini göstermişlerdir ( $p < 0.05$ ).

C. J. Lawrence ve ark. (57), indüksiyon öncesi IV olarak verilen tek doz 2  $\mu$ g/kg dozunda deksmedetomidinin, trakeal entübasyona ve ekstübasyona verilen hemodinamik cevaplar ile intraoperatif dönemdeki KAH değişikliklerini kontrol grubuna göre daha iyi denetim altında tuttuğunu göstermişlerdir.

Samir Jamali ve ark. (58), beyin cerrahisi hastalarında, çivili başlık uygulamasından önce 0.8  $\mu$ g/kg sufentanil, 4.5  $\mu$ g/kg fentanil verildiğinde OAB ve SPB'nin 10 mmHg düştüğünü, ancak çivili başlık uygulamasından sonra eski değerlerine ulaştığını belirtmişler. Ayrıca, KAH'nın sufentanil grubunda 10/dk, fentanil grubunda ise 8/dk azalmış olduğunu belirtmişler. Bizim çalışmamızda da, deksmedetomidin verilen grupta çivili başlık uygulaması sonrasında ki OAB değerleri, çivili başlık öncesindeki değerlere göre anlamlı olarak yüksek iken, KAH değerlerinde anlamlı bir fark saptayamadık. Diğer taraftan kontrol grubunda ise çivili başlık sonrasındaki OAB ve KAH değerleri öncesindeki değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca, çivili başlık uygulaması

sonrasında OAB ve KAH değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldığında, grup D'deki hastalarda grup F'deki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük ölçümlerle karşılaşıldı ( $p<0.05$ ).

Pekka Talke ve ark. (59), indüksiyondan 20 dakika önce başladıkları, ameliyat süresince ve postoperatif dönemde 48 saat devam ettikleri deksmedetomidin grubu hastaları ile kontrol grubundaki hastaları karşılaştırdıklarında, postoperatif dönemdeki KAH ve SAB değerlerinin, preoperatif dönemdeki değerlere göre deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır ( $p<0.05$ ).

Takahiko Kamibayashi ve ark. (60),  $\alpha$ -2 adrenerjik agonist ilaçların klinik kullanımını değerlendirdikleri makalelerinde, bu sınıftaki ilaçların, intraoperatif ve postoperatif stres cevaplarını efektif olarak azalttığını bildirmişlerdir.

M. T. Taittonen ve ark. (61), deksmedetomidin ile yaptıkları premedikasyon sonrasında SAB ve DAB'nın %11, KAH'nın ise %18 azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, deksmedetomidinin 10 dakikalık bolus infüzyonu sonrasında giriş değerlerine göre, SAB'nda %13, DAB'nda %9 ve KAH'da ise %9'luk bir azalma saptadık ki, bu azalmalar anlamlı olarak farklıydı. Ayrıca, literatürle uyumlu olarak SpO<sub>2</sub> değerlerinde, deksmedetomidin infüzyonu öncesi ile sonrasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik ( $p>0.05$ ). Ebert TJ (62) ve Belleville JP'nin (48) yaptıkları farklı çalışmalarda, 2  $\mu$ g/kg'ın üzerinde verilen deksmedetomidin dozlarında, kontrol grubundan farksız olarak minimal solunum depresyonu görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca, deksmedetomidinin sedasyon ve analjezik etkisini gösterirken, solunum depresyonu yapmadığı, PaO<sub>2</sub> azalması veya CO<sub>2</sub> retansiyonuna yol açmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (59,63).

Çalışmamızda, entübasyon sonrası 1. dakikada SAB, DAB, OAB ve KAH açısından değerlendirme yaptığımızda, grup D'de, grup F'ye göre anlamlı olarak daha düşük değerler elde ettik ( $p<0.05$ ). SpO<sub>2</sub> ve ETCO<sub>2</sub> ölçümlerinde ise anlamlı bir farklılık bulamadık ( $p>0.05$ ). Grup D'de entübasyon sonrası 1. dakika OAB ve KAH'larını, indüksiyon öncesindeki değerler ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık bulamadık ( $p>0.05$ ). Ancak entübasyon sonrası 1. dakikadaki ölçümler daha düşüktü. Grup F'de ise, yine anlamlı bir farklılık yoktu

( $p>0.05$ ); ancak entübasyon sonrası 1. dakikadaki ölçümleri daha yüksek olarak bulduk.

Her iki grup açısından da entübasyon sonrası 5. dakikada hemodinamik parametreleri karşılaştırdığımızda, anlamlı bir farklılık bulamadık ( $p>0.05$ ).

Çivili başlık yerleştirilmeden önce her iki gruptaki hemodinamik ölçümlere baktığımızda, anlamlı bir farklılıkla karşılaşmadık ( $p>0.05$ ). Ancak çivili başlık yerleştirildikten sonra ki karşılaştırmada, grup D'de SAB, DAB, OAB ve KAH açısından anlamlı bir farklılıkla daha düşük değerler kaydettik ( $p<0.05$ ). SpO<sub>2</sub> ve ETCO<sub>2</sub> açısından ise anlamlı bir fark bulamadık ( $p>0.05$ ). Grup D'de çivili başlık sonrası OAB değerlerini, induksiyon öncesindeki değerler ile karşılaştırdığımızda, anlamlı bir fark yoktu; hatta aynı ölçüm değerini elde ettik. Diğer taraftan yine grup D'de KAH'nı çivili başlık sonrası ve induksiyon öncesindeki değerler ile karşılaştırdığımızda, çivili başlık sonrasında anlamlı olarak daha düşük ölçümler vardı ( $p<0.05$ ). Grup F'de ise çivili başlık sonrası OAB değerleri, induksiyon öncesindeki değerlere göre anlamlı yüksek iken ( $p<0.05$ ), KAH'nda da anlamlı olmasa da çivili başlık sonrasında daha yüksek ölçümler vardı ( $p>0.05$ ).

Cilt insizyonu öncesi ve sonrasında her iki grubun hemodinamik parametrelerini karşılaştırdığımızda, anlamlı bir fark bulamadık ( $p>0.05$ ). Ancak cilt insizyonu sonrasında grup D'de daha düşük SAB, DAB, OAB ve KAH ölçümleri elde ettik. Her iki grubun cilt insizyonu sonrası OAB ve KAH değerleri, induksiyon öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulamadık ( $p>0.05$ ). Fakat ölçümler cilt insizyonu sonrasında daha düşük idi.

Ekstübasyon sonrasında SAB, DAB, OAB ve KAH'larını her iki grup arasında değerlendirdiğimizde, grup D'de anlamlı olarak daha düşük ölçümler elde ettik ( $p<0.05$ ). Her iki grubu, ekstübasyon sonrası ile induksiyon öncesi OAB'ları açısından kendi içlerinde değerlendirdiğimizde, anlamlı bir farklılık bulamazken ( $p>0.05$ ); grup D'de ekstübasyon sonrası OAB değeri, induksiyon öncesine göre daha düşük idi. Fakat grup F'de tam tersi olarak daha yüksek sonuçlar vardı. Grup D'de, ekstübasyon sonrası KAH'ları, induksiyon öncesine göre yüksekti ancak aralarında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Grup F'de ise anlamlı yüksekti ( $p<0.05$ ).

P. E. Tanskanen ve ark. (3), araştırmalarında, deksmedetomidin infüzyonunun, peroperatif dönemde hemodinamik stabilite sağladığını ve ekstübasyon sonrasında solunum depresyonu yapmadan anesteziden çabuk derlenme oluşturduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca, deksmedetomidin grubu hastalarda, fentanil kullanılan hastalara göre anlamlı olarak daha kısa ekstübasyon süreleri ile karşılaşmışlardır ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında PaCO<sub>2</sub> karşılaştırması yaptıklarında anlamlı bir farklılık bulamamışlar ve postoperatif dönemde tüm gruplarda azalma tespit etmişlerdir.

Munise Yıldız ve ark. (6), çalışmalarında, indüksiyon öncesi IV olarak tek doz verdikleri deksmedetomidin ile peroperatif kan basıncı ile KAH'nın azalması yanında, operasyon sonu anesteziden derlenme döneminin de kısaldığını tespit etmişlerdir.

C. J. Lawrence ve ark. (57), indüksiyon öncesindeki tek doz deksmedetomidin uygulanan hasta grubuyla, kontrol grubundaki hastaları karşılaştırdıklarında, anesteziden derlenme aşamasında spontan göz açma ve basit komutlara uyma açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre ise, her iki grup arasında ekstübasyon sonrası SpO<sub>2</sub> değerleri açısından anlamlı bir fark saptayamadık ( $p>0.05$ ). Bunun yanında, grup D'de ADS'nu 9 dk., ekstübasyon süresini 4.5 dk., göz açma süresini 6.5 dk, sözel uyarılara cevap süresini 8 dk. ve kooperasyon süresini ise 9 dk., grup F'de ise sırasıyla 16 dk., 10 dk., 12.5 dk., 14.5 dk. ve 16 dk. olarak ölçtük. Bu sürelerle göre grup D'de anlamlı olarak daha kısa derlenme süreleri bulmamız ( $p<0.05$ ) bize, deksmedetomidinin, beyin cerrahisi anestezisinde klasik protokol içinde yer alan fentanile göre bir üstünlüğü olarak gözükte. Çünkü, her iki grupta da solunum depresyonu gözlelemedik; fakat deksmedetomidin kullandığımız hastalar daha çabuk derlenmişti. Yani daha iyi sonuçlara daha hızlı ve güvenli olarak ulaştık.

Pekka Talke (59) ve Johnson KB'nin (63) yaptıkları farklı çalışmalarda belirttikleri ortak nokta deksmedetomidinin PaO<sub>2</sub> azalmasına ve CO<sub>2</sub> retansiyonuna yol açmadığıdır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz kan gazı sonuçlarına göre de, ekstübasyon sonrasında ki PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulamadık (p>0.05).

Alex Bekker ve ark. (54) derlemelerinde, plasebo ve deksmedetomidin grubunda ekstübasyon sonrasında SpO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> ile takip edilen respiratuar fonksiyonlarda depresyon olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, ETCO<sub>2</sub> değerlerini karşılaştırdığımızda, literatürle uyumlu olarak anlamlı bir farklılık saptayamadık. Ancak, entübasyon sonrası 1. dakika ETCO<sub>2</sub> değerlerini her iki grupta da, takip eden dönemden daha yüksek olarak tespit ettik. Bu da bize, yüksek PaCO<sub>2</sub> nedeniyle oluşabilecek vazodilatasyon ve sonucundaki SKA artışından korunmamızda yardımcı oldu.

Fale ve ark. (64), 40 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada, PaCO<sub>2</sub>'daki artışın etkisi olan vazodilatasyonu deksmedetomidinin sınırladığını göstermiştir. Bunun yanında SKA'ndaki azalmaya rağmen köpeklerde serebral iskemiyle ilgili bir delil bulamamışlardır.

JR Cormack ve ark. (55) derlemelerinde, α-2 agonistlerin İKB'a çok az etkisinin olduğunu söylerken; diğer taraftan da serebral α<sub>2</sub>B reseptörlerinin direkt aktivasyonu sonucunda oluşan serebral vazokonstrüksiyonun OAB ve SKA'da yaptığı azalma ile klinik olarak daha iyi bir cerrahi saha sağladığı üzerinde durmuşlardır.

Ard Jr JL ve ark. (65), deksmedetomidinin, minimal beyin şişmesi sayesinde iyi operasyon koşulları sağladığını ve bunun SKA'nın azalmasıyla ilgili olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, fentanil ve deksmedetomidinin SKA üzerine etkilerini direkt ölçme imkanımız olmasa da, SKA'nın kliniğe yansımaları olarak beyin şişmesini, beyin relaksasyon skoru ile değerlendirdiğimizde, mükemmel beyinde şişme yok seçeneği hem grup D içinde hem de grup F'ye göre grup D'de anlamlı olarak daha fazla idi. Grup F içerisinde ise ciddi şişme seçeneği anlamlı olarak fazla iken, grup D'de hiç ciddi şişme seçeneği ile karşılaşmadık. Bu sonuçlar bize deksmedetomidin kullandığımız hastalarda daha iyi serebral basınçlar elde ettiğimizi düşündürdü.



JR Cormack ve ark. (55) derlemelerinde, preoperatif ve peroperatif dönemde kullanılan  $\alpha$ -2 agonistlerin erken postoperatif dönemdeki hipertansif cevabı daha iyi kontrol ettiğini ve sonuçta postoperatif intrakranial hemoraji riskini azalttığını gösteren tutarlı çalışmalar olduğunu ifade etmişlerdir.

Ayman Basali ve ark. (4), intraoperatif ve erken postoperatif dönemdeki sistemik hipertansiyonun, postoperatif intrakranial hemoraji riskini artırdığını, bunun sonucunda da komplikasyonların ve mortalitenin arttığını belirtmişlerdir.

Munise Yıldız ve ark. (6), deksmedetomidin ile yaptıkları çalışmada, postoperatif dönemde SAB ve KAH değerlerinin, deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır.

M. T. Taittonen ve ark. (61), deksmedetomidin premedikasyonu ile plastik cerrahi operasyonu yapılan hastaların postoperatif dönemde SAB değerlerinin % 11, DAB değerlerinin ise % 15 azaldığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da, postoperatif 2. saatteki SAB, DAB, OAB ve KAH değerlerini, grup D'de grup F'ye göre anlamlı olarak daha düşük saptadık ki bu da deksmedetomidinin, narkotik ajanlardan en çok kullanılan fentanile göre postoperatif hemodinami kontrolünü daha iyi sağladığını göstermektedir. Bu sayede postoperatif komplikasyon riski minimuma inmektedir.

Munise Yıldız ve ark. (6), makalelerinde, deksmedetomidinin opioid ve anestezi ajan gereksinimini azalttığını belirtmişlerdir. Ayrıca yaptıkları çalışma sonunda, indüksiyon öncesinde verilen tek doz IV 1  $\mu$ g/kg deksmedetomidin ile entübasyon sırasındaki tiopental ihtiyacının % 39 azaldığını saptamışlardır.

Mantz J. makalesinde (5), deksmedetomidinin indüksiyondaki tiopental dozunu azalttığını ifade etmektedir.

Aantaa R. ve ark. (66), premedikasyonda 1  $\mu$ g/kg deksmedetomidin kullanıldığında indüksiyondaki tiopental dozunun % 55, 0.5  $\mu$ g/kg dozunda deksmedetomidin kullanıldığında ise % 37 azaldığını göstermişlerdir.

Pekka Talke ve ark. (59), vasküler cerrahi uygulanan hastalarda peroperatif olarak infüzyonu yapılan deksmedetomidin grubu ile kontrol grubu arasında tiopental ve fentanil ihtiyacı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır.

M. T. Taittonen ve ark. (61), premedikasyonda verilen deksmedetomidinin, IV anestezi ajanlarının indüksiyon dozunu ve intraoperatif dönemdeki opioid ihtiyacını azalttığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da ise, grup D'de kullanılan ek narkotik miktarı, grup F'ye oranla anlamlı olarak daha düşüktür ( $p < 0.05$ ). Bu sonuçların kliniğe yansımada ise, grup D'de anesteziden derlenme süreleri anlamlı olarak kısadır. Ayrıca grup F'de 1 hastada nalokson kullanmak zorunda kalırken, grup D'de böyle bir ihtiyaç duymadık. İndüksiyonda kullanılan tiopental dozlarını karşılaştırdığımızda ise literatürdeki yalnızca bir çalışmayla uyumlu olarak gruplar arasında anlamlı bir fark ile karşılaşmadık.

Postoperatif dönemde hastaların yaşam kalitelerini etkileyen bulantı, kusma ve titreme gibi komplikasyonlar açısından yapılan araştırmalarda, Munise Yıldız ve ark. (6), bulantıyı deksmedetomidin grubundaki hastalarda daha az görmüşler ancak anlamlı bir fark saptayamamışlardır. Ayrıca titreme insidansında da gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

C. J. Lawrence ve ark. (57), deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre postoperatif dönemde daha az antiemetik ihtiyacı saptadıklarını bildirmişlerdir.

JR Cormack ve ark. (55), derlemelerinde, deksmedetomidin gibi  $\alpha$ -2 agonistlerin, meme cerrahisi ve laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde bulantı ve kusmayı azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise, grup D'de hiçbir hastada bulantı, kusma ya da titreme görülmezken; grup F'de grup D'ye göre anlamlı ısı farkı olmamasına rağmen, 3 hasta da titreme, 2 hasta da ise bulantı gözlenmiştir. Postoperatif dönemde görülen titreme, oksijen gereksinimini de artırdığı için oldukça riskli bir dönem olan ekstübasyon sonrasında mümkün olduğunca azaltılması gereken bir komplikasyondur. Çalışmamızla deksmedetomidinin fentanile göre bu üstün yönünü de bir defa daha göstermiş olduk.

Deksmedetomidin ile ilgili tüm kaynaklarda, en fazla tartışılan komplikasyonlardan olan hipotansiyon ve bradikardi açısından çeşitli çalışmalara baktığımızda, P. E. Tanskanen ve ark. (3), postoperatif dönemde, deksmedetomidin kullandıkları 35 hastadan sadece birinde bradikardi nedeniyle

0.5 mg atropin kullanmak zorunda kalırken, bir hastada da hipotansiyon tedavisi için 10 mg efedrin kullanmışlar. Bunun yanında kontrol grubunda da 1 hastaya postoperatif dönemde 0.5 mg atropin kullanılmış.

Henry E. Aryan ve ark. (56), yoğun bakım ünitesinde takiplerini yaptıkları, deksmedetomidin infüzyonu yapılan 39 hastadan sadece birinde bradikardi ile karşılaşmışlar ki; bu hastada da deksmedetomidin infüzyonunu kesmelerine gerek kalmamış. Sonuç olarak ta gelişen bu bradikardinin klinik bir problem yaratmadığı gibi deksmedetomidin ile bağlantısının da olmadığını bildirmişlerdir.

Munise Yıldız ve ark. (6), indüksiyon öncesi deksmedetomidin verdikleri grupta 4 hastada indüksiyon sonrası hipotansiyon (SAB<90 mmHg) görürlerken, tedavide sıvı infüzyonu yeterli olup, efedrine ihtiyaç duymamışlar. Yine deksmedetomidin grubunda 1 hastada indüksiyon sonrasında, 2 hastada da postoperatif dönemde 0.5 mg atropin ile düzelen bradikardi ile karşılaşmışlar. Kontrol grubunda ise hiç hipotansiyon görülmezken, 1 hastada indüksiyon sonrasında bradikardi gözlenmiş.

C. J. Lawrence ve ark. (57), deksmedetomidin uyguladıkları 25 hastadan 14'ünde postoperatif dönemde bradikardi, 1 hastada da hipotansiyon görmüşler. Bu hastalara 0.5 mg atropin ve 250 ml %3.3 glukoz ile %0.3 sodyum klorür infüzyonu yapılmış. Ek tedaviye ihtiyaç duyulmamış.

JR Cormack ve ark. (55), deksmedetomidinin hipotansiyon ile bradikardi gibi komplikasyonlarının bulunduğunu ve bunların doz bağımlı olduğunu, ayrıca kolay tedavi edilebileceklerini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda da, grup D'de 2 hastada hipotansiyon nedeniyle 10 mg efedrin, bradikardi nedeniyle de 0.5 mg atropin uygulamak zorunda kaldık. Bu tedaviler sonrasında ek tedavilere ihtiyaç duymadık ve klinik olarak ta herhangi bir sorun yaşamadık. Grup F'de ise 1 hastaya 0.5 mg atropin uyguladık. Grupların hiçbirinde, postoperatif dönemde hipotansiyon veya bradikardi gözlemedik.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Deksmetomidinin, nöroanestezide standart olarak kullanılan fentanile oranla, peroperatif hemodinamik cevapları daha efektif kontrol ettiğini saptadık.
2. Peroperatif dönem, ekstübasyon sonrası ve erken postoperatif dönemde gelişebilecek hipertansiyon kontrolünde, deksmedetomidinin fentanile göre çok daha güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.
3. Deksmetomidin uyguladığımız hastalarda, peroperatif dönemdeki ek fentanil ihtiyacının azalmasıyla bağlantılı olarak, anesteziden derlenme döneminin de kısaldığını tespit ettik. Ayrıca bu dönemde deksmedetomidinin solunumu deprese etmediğini de gözlemledik.
4. Deksmetomidin ile cerrahi manüplasyon sırasındaki retraksiyon basıncı azaltılmış ve beyin hasarı en aza indirilmiş oldu.
5. Derlenme döneminde daha fazla oksijen yükü getiren titremeyi, deksmedetomidin ile fentanile oranla çok daha efektif kontrol edebildik.
6. Deksmetomidinin, nörocerrahi hastalarında, cerrahi uyarılara verilen hemodinamik cevapların kontrolünde, standart kullanılan ajanlara kıyasla daha güvenilir ve efektif olduğunu düşünmekteyiz. Ancak ileri çalışmaların yapılmasının gerekliliğine de inanmaktayız.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997: 639-651.
2. Djian MC, Blanchet B, Pharm D, Pesce F, Sermet A, Disdet M, et al. Comparison of the time to extubation after use of remifentanil or sufentanil in combination with propofol as anesthesia in adults undergoing nonemergency intracranial surgery: A prospective, randomized, double-blind trial. *Clinical Therapeutics*, 2006; 28:560-568.
3. Tanskanen PE, Kytta JV, Randell TT, Aantaa RE. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth*, 2006; 97(5):658-665.
4. Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology*, 2000; 93:48-54.
5. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs of today*, 1999; 35:151-157.
6. Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, Reisli R, Yosunkaya A, Otelcioğlu S. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Drugs R D*, 2006; 7(1):43-52.
7. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. Klinik Anesteziyoloji. 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 552-582.
8. Keçik Y, Ünal N. Nöroanestezi. 1. Baskı. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2000: 1-33.
9. Drummond JC. Miller RD (5<sup>th</sup> ed), *Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques*. Anaesthesia Churchill Livingstone Inc, 2000:695-722.
10. Werner C, Kochs E, Hoffman WE. *Textbook of Neuroanesthesia*. The McGraw-Hill Companies, 1997: 21-60.
11. Summors AC, Gupta AK, Matta BF. Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: A comparison with isoflurane. *Anesth Analg*, 1999; 88:341-345.
12. Edwards N. *Principles and Practice of Neuroanaesthesia* (1<sup>st</sup> ed). Chapman and Hall Medical, 1991: 1-63.

13. Matta BF, Lam AM, Strebel S, Mayberg TS. Cerebral pressure autoregulation and carbondioxide reactivity during propofol-induced EEG suppression. *Br J Anaesth*, 1995; 74:159-163.
14. Zarchin N, Guggenhaimer-Furman E, Meilin S, Ornstein E, Mayevsky A. Thiopental induced cerebral protection during ischemia in gerbils. *Brain Res*, 1998; 12; 780:230-236.
15. Michael TA, Pomfrett JDC, Haier RJ. Functional brain imaging during anesthesia in humans effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology*, 1999; 90:701-709.
16. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 127-150.
17. Strebel S, Lam AM, Matte B. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 1995; 83:66-76.
18. Keçik Y, Ünal N. *Nöroanestezi*. 1. Baskı. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2000: 43-60.
19. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 86-126.
20. Moss J and Renz C. In; Miller RD (ed), *Anesthesia*, (5<sup>th</sup> ed). Chapter 14, Autonomic nervous system, San Francisco, Churchill Livingstone. 2000; 523-576.
21. Lawson NW, Meyer DJ. Autonomic nervous system: Physiology and Pharmacology In; Barash PG, Gullen BF, Stuelting RK (eds): *Clinical Anesthesia*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; 243-309.
22. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004:212-223.
23. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı. Ankara, Taş Yayıncılık. 2002: 1044-1074.
24. Kayhan Z. *Klinik Anestezi. Otonom Sinir Sistemi ve Anestezi*. 2. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997: 163-170.
25. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59:263-268.
26. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: part II: hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77:1134-1142.

27. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA. Sedative, amnestic and analgesic properties of dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2000; 90:699-705.
28. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the peroperative period. *Br J Anaesth* 1998; 81:38-50.
29. Barash MD; et al ; *Handbook of Clinical Anesthesia* (3<sup>rd</sup> ed) Lipincott-Raven publishers, Philedelphia, 1997;115-127.
30. Erdine S. Ağrı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:494-509.
31. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004:151-177.
32. Bailey PL. In; Miller RD (ed), *Anesthesia*, (5<sup>th</sup> ed). San Francisco, Churchill Livingstone. 2000; 273-376.
33. Collins VJ. Principles of Anesthesiology, IV Anesthesia: Narcotic and Neuroleptic-Narcotic Agents. Lea & Febiger (3<sup>rd</sup> ed). 1993, Section 26;701-733.
34. White PF, Miller RD. *Outpatient Anesthesia*. *Anesthesia* (2<sup>nd</sup> ed), Churchill Livingstone, New York, 1986; 1895.
35. Maze M, Tranquilli W.  $\alpha$ 2 Adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74(3):581-605.
36. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81(6):1527-1534.
37. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71(1):108-118.
38. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE. Reduction of postoperative pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985; 10(7):649-651.
39. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80(6):1349-1359.
40. Pertovaara A, Kauppila T, Tukeva T. The effect of medetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990; 179(3):323-328.

41. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R, Haapalinna A, Jolkkonen J, Riekkinen P Sr. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87(2):371-377.
42. Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y. Intravenous dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999; 89:370-377.
43. Zornow MH, Scheller MS, Sheehan PB, Strnat MA, Matsumoto M. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth Analg* 1992; 75:232-237.
44. Richard C, Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95:1052-1059.
45. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, Kauppinen R, Haapalinna A, Nieminen L. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 372:31-36.
46. Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Current Opinion in Critical Care*. USA. Lipincott Williams@Wilkins. 2001; 7:221-226.
47. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel  $\alpha$ 2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future* 1993; 18:49-56.
48. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77(6):1125-1133.
49. Ghignone M, Noe C, Cavillo O, Quintyn L, Buhner M, Mappes A, et al. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirements and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1994; 80:1216-1227.
50. Talke P. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2000; 90:620-623.
51. Sturaitis MK. Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. *Anesthesiology* 2002 ASA; A-310.
52. Aldrete JA. The post-anaesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995; 7:89-91.



53. Gelb AW, Salevsky F, Chung F, Ringaert K, McTaggart-Cowan RM, Wong T. Remifentanyl with morphine transitional analgesia shortens neurological recovery compared to fentanyl for supratentorial craniotomy. *Can J Anaesth* 2003; 50(9):946-952.
54. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery* 2005; 57[ONS Suppl 1]: ONS-1-ONS-10.
55. Cormack JR, Orme RM, Costello TG. The role of  $\alpha_2$ -agonists in neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005; 12(4):375-378.
56. Aryan HE, Box KW, Ibrahim D, Desiraju U, Ames CP. Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. *Brain Injury* 2006; 20(8):791-798.
57. Lawrence CJ, Lange SD. Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia* 1997; 52:736-744.
58. Jamali S, Archer D, Ravussin P, Bonnafous M, David P, Ecoffey C. The effect of skull-pin insertion on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure: Influence of sufentanil and fentanyl. *Anesth Analg* 1997; 84:1292-1296.
59. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:834-839.
60. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-1349.
61. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78:400-406.
62. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382-394.
63. Johnson KB, Egan TD. Remifentanyl and propofol combination for awake craniotomy: case report with pharmacokinetic simulations. *J Neurosurg Anesthesiol* 1998; 10(1):25-29.
64. Fale A, Kirsch JR, McPherson RW. Alpha 2-adrenergic agonist effects on normocapnic and hypercapnic cerebral blood flow in the dog are anesthetic dependent. *Anesth Analg* 1994; 79(5):892-898.
65. Ard JL Jr, Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol* 2005; 63(2):114-117.

66. Aantaa RE, Kanto JH, Scheinin M, Kallio AM, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1990; 70(4):407-413.