

**FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNUS CERRAHİSİNDE
DEKSMEDETOMİDİN İNFUZYONUNUN SEDASYON, ANALJEZİ,
HEMODİNAMİ VE YAN ETKİLER YÖNÜNDEN PLASEBO
KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI VE KAN NİTRİK OKSİT
DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ**

Uzmanlık Tezi

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**Dr. Hülya Arık
Temmuz-2005**

ÖZ

FONKSİYONEL ENDOSKOPİK SİNUS CERRAHİSİNDE DEKSMEDETOMİDİN İNFUZYONUNUN SEDASYON, ANALJEZİ, HEMODİNAMİ VE YAN ETKİLER YÖNÜNDEN PLASEBO KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI VE KAN NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Dr. Hülya ARIK

Uzmanlık tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Prof. Dr. Ünsal Öner

Temmuz 2005, 60 Sayfa

Lokal anestezi ile fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi planlanan 30-60 yaş arasındaki hastalara deksmedetomidin intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Monitorize anestezi uygulamasıyla; hastaların hemodinamik parametreleri, sedasyon skorları, analjezi düzeyleri, cerrahi memnuniyeti ve postoperatif dönemdeki bulantı, kusma ve diğer yan etkileri açısından plasebo grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca serum nitrik oksit düzeyleri de ölçülerek, uygulanan ilacın periferik vazodilatasyonda etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Cerrah ile hasta arasında kooperasyon sağlanması fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinin başarılı bir şekilde yapılabilmesi için gereklidir. Sinüslerin göz ve nörovasküler yapılara olan komşuluğu nedeniyle oküler ağrı cerrah için uyarıcıdır. Cerrahi sahada kanamanın az olması iyi bir vizyon sağlar. Hastanın ajite, huzursuz ve ağrı hissetmesi sempatik sistemi uyararak,

taşikardi, hipertansiyon ve sonuçta cerrahi alanda kanama artışına neden olur. Deksmetomidin hastaya uygun düzeyde sedasyon sağlaması yanında, verbal uyarı ile uyandırılabilirlik özelliği nedeniyle diğer sedatif ajanlardan üstün olduğunu düşünerek uygulamaya karar verdik. Diğer sedatif, analjeziklerin istenmeyen yan etkileri olması nedeniyle de (solunum depresyonu, etkinin sonlanmasında gecikme, bulantı, kusma gibi) deksmedetomidin tercih edilebilir.

Lokal anestezi uygulanacak 30-60 yaş arası toplam 62 hasta çalışmaya alındı. Her iki gruba girişimden önce premedikasyon amacıyla 100 mg petidin (Aldolan ampul 100 mg/2 ml, Liba) intramuskuler uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara damar yolu açıldı. Her iki grup EKG, noninvaziv kan basıncı, SpO₂ monitorize edildi. Hastalar oksijen gözlüğü ile 2L/dk olacak şekilde oksijenize edildi. Plasebo grubuna (Grup 1) serum fizyolojik infüzyonu başlandı (intravenöz 1 µg /kg). Grup 2'ye ise deksmedetomidin infüzyonu intravenöz 1 µg /kg deksmedetomidin (Precedex HCl 200 µg/ 2ml flakon, Abbott, ABD) yükleme infüzyonu (10 dk) uygulandı. Bolusu takiben idame dozuna geçildi (0.2-0.7µg/kg) cerrahi işlemin bitiminden 15 dakika önce infüzyon durduruldu.

Perioperatif hemodinamik parametreler 10 dakika aralıklarla ölçüldü ve kaydedildi (sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen satürasyonu). Sedasyon skalaları Observer assesment alertness sedasyon skalası, visuel ağrı skalası, Ramsay sedasyon skalası) ve cerrahın memnuniyet derecesi perioperatif dönemde kaydedildi. Premedikasyon öncesi, petidin enjeksiyonu sonrası, deksmedetomidin infüzyonu sonrası ve postoperatif dönemde alınan kan örneklerinde nitrik oksit düzeyleri bakıldı. Postoperatif dönemde bulantı-kusma, ağız kuruluğu, kaşıntı ve diğer yan etkiler değerlendirildi.

Deksmetomidin grubunda sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızında azalma olduğu bulundu. Her iki grup arasında periferik oksijen satürasyonunda anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Sedasyon skalaları ve cerrah memnuniyeti deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak olumlu bulundu (p<0.05). Yine postoperatif bulantı-kusma oranı deksmedetomidin grubunda plaseboya göre belirgin az idi. Kaşıntı ve diğer

yan etkiler gözlenmedi. Serum nitrik oksit düzeylerinin her iki grup ve grup içindeki değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde; deksmedetomidinin hemodinamik stabilite, analjezi ve iyi sedasyon sağlaması, solunum depresyonu yapmaması ve cerrahi konforu nedeniyle monitorize anestezi uygulamasında lokal anestezi ile birlikte kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Deksmetomidin, Hemodinamik Stabilite, Sedo-Analjezi, Nitrik Oksit, Vazodilatasyon.

ABSTRACT

COMPARISON OF DEXMEDETOMIDINE INFUSION WITH PLACEBO IN FUNCTIONAL ENDOSCOPIC SINUS SURGERY FROM THE POINT OF VIEW OF SEDATION, ANALGESIA, HEMODYNAMICS, ADVERSE EVENTS AND NITRIC OXIDE LEVELS

Dr. Hülya ARIK

Residency Thesis; Department of Anesthesiology and Reanimation

Supervisor: Prof. Dr. Ünsal Öner

July 2005, 60 Pages

Dexmedetomidine, a new generation alpha-2 agonist was administered intravenously to patients between ages 30-60, who were planned to undergo endoscopic sinus surgery under local anesthesia. Monitored anesthesia was applied to the patients, and the hemodynamic parameters, sedation scores, analgesia levels, satisfaction of the surgical performance, postoperative adverse events (nausea, vomiting, etc) of the patients were compared with the placebo group. The effect of the drug on peripheral vasodilation had been investigated by measuring serum nitric oxide levels.

Ensurance of cooperation between the surgeon and the patient is essential for the success of endoscopic sinus surgery. Ocular pain is an alert finding for the surgeon because of the adjacency of the sinuses to the neurovascular structures. The lesser amount of hemorrhage provides better quality of vision of the surgical area. Sympathetic system is induced in restless patients who feel pain ; tachycardia and hypertension causes augmentation of hemorrhage in the surgical area. Dexmedetomidine, used in this study, provides appropriate levels of sedation with features of gaining consciousness with verbal levels, and it is better than other sedative analgesic agents with these properties. Dexmedetomidine may be the drug of choice because of the adverse effects (respiratory depression, delay of the ending of the effect, nausea, vomiting) of the other sedative analgesic drugs.

Sixty two patients (between ages 30-60), who would undergo local anesthesia had been taken to the study. Petidin 100 mg im (Aldolan, Liba) were applied to both groups as premedication drug. Venous route was applied in patients taken to the operating room. Both groups were monitored with ECG, non-invasive blood pressure and SpO₂ parameters. İzotonic NaCl 0,9% infusion (1 µg/kg iv) was started to the placebo group, as dexmedetomidine bolus infusion (1 µg/kg iv) was started for 10 minutes to group 2 patients. Maintenance dose (0.2-0.7µg/kg) had been started after the bolus dose. Infusion was stopped 15 minutes before the ending of the surgical procedure.

Perioperative parameters (systolic artery pressure, diastolic artery pressure, mean artery pressure, heart rate, peripheral oxygen saturation) were measured and recorded in 10 minute intervals. Sedation scales (Observer assessment alertness scale, visual pain scale, Ramsay sedation scale) and satisfaction of surgery parameters were recorded perioperatively. Nitric oxide levels were measured in blood samples taken before premedication, after petidine injection, after dexmedetomidine infusion and postoperatively. Adverse events (nausea, vomiting, mouth dryness, scratch feel, etc.) were evaluated postoperatively.

Reduction in levels of systolic artery pressure, diastolic artery pressure, mean artery pressure and heart rate were observed in the dexmedetomidine group. No significant changes were found in oxygen saturation levels of the two groups. ($p > 0,05$) Postoperative nausea and vomiting rates were significantly lower in the dexmedetomidine group. Scratch feel and other adverse events were not observed. Serum nitric oxide levels were not significantly different between two groups nor in group values.

We conclude that, dexmedetomidine provides hemodynamic stability, analgesia, adequate sedation, surgical comfort and does not cause respiratory depression, and may be used in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anesthesia by monitored anesthesia application.

Key words: Dexmedetomidine, Hemodynamic Stability, Sedo-Analgesia, Nitric Oxide, Vasodilation.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim, meslek sevgisi ve azmiyle örnek aldığım, yetişmemde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Ünsal Öner'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda yardım ve desteklerinden dolayı bilgi ve becerilerini aktaran bölümümüzdeki diğer öğretim üyelerine de teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık eğitimimde de büyük desteğim olan aileme, eşim Kasım'a ve kızıma sevgilerimi sunarım.

Dr. Hülya Arık

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	I
ABSTRACT.....	IV
ÖNSÖZ.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
KISALTMALAR LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3-34
2.1. OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	1-9
2.2. ALFA 2 AGONİSTLER.....	9-10
2.3. DEKSMEDETOMİDİN.....	10-23
2.4. SEDASYON.....	24
2.5. MONİTORİZE ANESTEZİ BAKIM.....	25-27
2.6. FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNUS CERRAHİSİ.....	28-29
2.7. NİTRİK OKSİT	29-32

3. MATERYAL VE METOD.....	33-37
4. BULGULAR.....	38-47
5. TARTIŞMA.....	48-52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR.....	54-60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Deksmetomidinin farmakokinetik profili	11
Tablo 2: Alfa 2 adrenoseptörlerin organ ve dokulardaki fizyolojik etkileri	13
Tablo 3: Deksmetomidin ve diğer alfa 2agonistlerin karakterleri	13
Tablo 4: Deksmetomidinin yan etkiler	19
Tablo 5: Deksmetomidinin yan etkiler 2	20
Tablo 6: Sedasyon endikasyonları	25
Tablo 7: Ramsay sedasyon skalası	36
Tablo 8: OASS	36
Tablo 9 :VAS	36
Tablo 10: Cerrahın memnuniyeti	37
Tablo 11: Grup 1 ve Grup 2'nin Demografik Verileri	38
Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2'nin SAB değerleri	39
Tablo.13:Grup 1ve Grup 2'nin DAB değerleri	40
Tablo.14: Grup 1 ve Grup 2'nin OAB değerleri	41
Tablo 15: Grup 1 ve Grup 2'nin KAH değerleri	42
Tablo 16: Grup1 ve Grup 2'nin SpO ₂ değerleri	44
Tablo 17: Grup 1 ve Grup 2'nin sedasyon skorları	45
Tablo.18: Grup 1 ve Grup 2'nin postoperatif bulantı ve kusma oranları	45
Tablo 19: Grup 1'in NO değerleri	46
Tablo 20: Grup 2'nin NO değerleri	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sempatik sinir sistemi	7
Şekil 2: Deksmetomidinin kimyasal yapısı	10
Şekil 3: NO sentezi	32
Şekil 4: NO sentezini etkileyen etkenler	32
Şekil 5: Her iki grubun SAB değerleri	39
Şekil 6: Her iki grubun DAB değerleri	40
Şekil 7: Her iki grubun OAB değerleri	42
Şekil 8: Her iki grubun KAH değerleri	43
Şekil 9: Her iki grubun SpO ₂ değerleri	44

KISALTMALAR

AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ASA	: Amerikan Anesteziyolojistler Derneği
DAB	: Diastolik arter basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Food and drug administration
FESC	: Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
İKB	: İntrakranial basınç
İ.M	: İntramüsküler
İ.V.	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
KABG	: Koroner Arter ByPass Greftleme Cerrahisi
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MOF	: Multiple Organ Failure
NO	: Nitrik oksit
OAB	: Ortalama arter basıncı
OASS	: Observer assesment /alertness sedasyon skalası
PaCO ₂	: Arteriyel karbondioksit basıncı
SAB	: Sistolik arter basıncı
SpO ₂	: Periferik arteriyel oksijen satürasyonu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Response Sendrom
VAS	: Vizüel Ağrı skalası

GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik sinus cerrahisi hem sedasyon eşliğinde lokal anestezi ile, hem de genel anestezi ile uygulanabilir. Sedasyonlu lokal anestezi uygulamak genel anestezinin risklerinden kaçınmayı ve operasyon sırasında hastayı gözlemlemeyi sağlar, ancak hem cerrah için daha zordur hem de fazla zaman gerektirir. Lokal anestezi altında intraorbital bir kanama oluşursa hastanın görmesi kontrol edilerek orbital dekompresyona gerekip gerekmediğine karar verilebilir. Bundan daha önemlisi, nörovasküler demetler (anterior, posterior ve sfenopalatin) ve orbital periosteumun ağrı duyusuna hassas olması bu bölgelerde çalışırken ek bir güvenlik unsuru oluşturur (1).

Thaler ve ark. sedasyonlu lokal anestezi ile fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) uygulanan hastaların memnuniyet düzeyi ve operasyon sırasındaki konfor düzeyinin genel anestezi uygulananlarla karşılaştırılabilecek seviyede olduğunu bildirmişlerdir (2). Diğer yandan bazı hastalar lokal anestezi ile ameliyat olmaktan ciddi şekilde korkmakta ve bazen de sedasyon altında inhibisyona girebilmektedirler. Bu tür hastalar için lokal anestezi uygun bir seçim olmayacaktır. Genel olarak yaklaşım hastalara hem lokal hem de genel anestezinin avantaj ve dezavantajlarını açıklayarak seçimi hastaya bırakmak; lokal anesteziyi seçtiğinde ise operasyon sırasında ağırlı bir hale gelir ya da inhibisyon ortaya çıkarsa genel anesteziye dönülebileceğini açıklamaktır.

Lokal anestezi hastanın monitörize edilir ve bir anestezi uzmanınca sedasyon uygulanır (1).

Lokal teknikte oküler ağrının cerrah için uyarıcı olması, ayrıca operasyon sonrası bulantı, kusma, baş ağrısı ve benzer yan etkilerin daha az görülmesi gibi avantajlar mevcuttur (3-7).

FESC'de hasta ile cerrah arasında kooperasyon kurulması komplikasyonları farkedebilme açısından önemlidir. Seçilecek sedatif ajan kooperasyonu sağlama imkanı verme özelliğine sahip olmalıdır.

FESC'de lokal anestezi ile birlikte değişik sedasyon kombinasyonları uygulanmaktadır. Bu amaçla benzodiyazepinler, opioidler, propofol kullanılmaktadır. Son birkaç yıldır ise alfa₂ agonistlerden deksmedetomidin

sedasyon amacı ile intraoperatif dönemde ve postoperatif yoğun bakım ünitelerinde kullanılmaktadır.

Sedasyon infüzyon şeklinde uygulanmalı ve hastalar mutlaka monitörize edilmelidir.

Deksmedetomidin diğer sedatif ve analjeziklerle karşılaştırıldığında hemodinamiyi stabil tutması, solunum depresyonu yapmaması, yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle monitörize anesteziye tercih edilebilecek bir ajandır (8).

24 gönüllü sağlıklı bireylerde yapılan faz 1 plasebo kontrollü çalışmada deksmedetomidinin 24 saatlik infüzyonunda doz bağımlı olarak sedasyonda artan etki gösterdiği görülmüştür (hedef plazma konsantrasyonları 0.3, 0.6, 1.25 µg/L). Sedasyon standart sedasyon skalaları kullanılarak uygulanmıştır; VAS, Ramsay sedasyon skoru ve Kritik Işıldak Füzyon (KIF)(9).

0.6 ve 1.25 µg/L konsantrasyonlarda deksmedetomidin 0.3 µg/L doza göre daha hızlı, derin ve uzun sedasyon sağlamıştır.

Faz 3 çalışmalarda ise deksmedetomidin klinik olarak etkili sedasyon sağlamıştır (9).

Deksmedetomidin alan hastaların bir bölümünün uyarıldıklarında uyandırılabilir ve tetikte olduğu gözlemlenmiştir. Diğer klinik bulguların yokluğunda yalnız başına bu bulgu etkinsizlik kanıtı olarak düşünülmemelidir.

Potansiyel toksik etkisi yoktur. Lökosit fonksiyonunu etkilemez. Adrenal steroidogenezisi etkilemez. Etkisine tolerans gelişmez. Solunum fonksiyonlarına klinik olarak anlamlı depresif etkisi yoktur. Kardiovasküler yan etkileri önlenir. Sedatif etkisi yanında analjezik ve anksiyolitik özelliği de vardır. Kognitif fonksiyonlara etkisi minimaldir (10).

Çalışmamızda Fonksiyonel Endoskopik Sinüs cerrahisi uygulanacak hastalarda monitörize anestezi eşliğinde ülkemizde ve dünyada yeni kullanıma giren alfa 2 agonist etkili deksmedetomidini kullanarak, hastaların hemodinamiklerini, sedasyon ve ağrı skorlarını, postoperatif dönemde yan etkilerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca deksmedetomidinin kan nitrik oksit düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olup olmadığını da araştırmayı amaçladık .

GENEL BİLGİLER

2.1.Otonom sinir sistemi

Otonom sinir sistemi, istek dışı çalışan efektör organların fonksiyonlarını düzenleyen sinir sistemidir. Otonom sinir sisteminin santral ve periferik bölümleri vardır. Periferik bölümü incelemeye çok daha elverişli olması nedeniyle etraflı bir şekilde aydınlatılmıştır. Periferik bölümün çalışmasını kontrol eden santral bölümün çekirdeklerinin bir kısmı beyin sapında yerleşmiştir. Bunların çalışması özellikle hipotalamusta ve limbik sistemde yerleşmiş çekirdekler tarafından düzenlenir. Beyin sapındaki çekirdekler, periferden somatik veya otonom sinirler içindeki afferent liflerle gelen periferik uyarıları ve üst merkezden gelen uyarıları entegre ederler. Otonom sinir sisteminin santral bölümüne ait olan çekirdeklerden halen en fazla incelenip yerleri ve özellikleri belirlenenler kardiyovasküler sistemin kontrolü ile ilgili olanlardır (11, 12).

Otonom sinir sistemi anatomi ve fizyoloji bakımından sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi adı verilen iki ana bölümden oluşur.

Bu iki bölümün temel özellikleri bakımından ortak yanları yanında, farklı yanları da vardır. Ortak yanları istek dışı çalışmaları ve yapıları ile ilgilidir.

Sempatik ve parasempatik bölümlerin yukarıda belirtilen ortak genel özellikleri yanında, fonksiyonla ilgili bazı temel farkları da vardır. Bunlardan biri sempatik bölümün sinirsel kısmı yanında, bu kısmın fonksiyonunu pekiştiren ve adrenal medullasından oluşan hormonal kısmının da bulunmasıdır. Bu nedenle sempatik sisteme sempatoadrenal sistem adı da verilir. Diğer bir temel fark, iki bölümün genel çalışma kalıbı ile ilgilidir. Şöyle ki parasempatik sistem nisbeten bağımsız fonksiyonel komponentlerden oluşur ve bunlar genellikle tek bir fonksiyonel birim gibi değil; fakat nisbeten bağımsız birimler gibi hareket ederler. Oysaki sempatoadrenal sistem çoğu zaman tek bir birimmiş gibi çalışır ve çeşitli yapıların sempatik innervasyonu aynı zamanda etkinliğe sokulur. Sempatik sistemin bu şekilde çalışması hormonal bir komponentle pekiştirilmiş olma özelliği ile bağdaşır. Parasempatik sistem, sadece sinirsel bir şebekeden ibarettir ve hormonal komponenti bulunmaz (11,12).

Sempatik sistem, hayvanın veya insanın, yaşamını tehdit eden koşullar altında takındığı karşı koyma veya kaçma davranışı sırasında ve öfke, heyecanlanma ve strese karşı cevap verme gibi durumlarda, sinirsel ve hormonal komponentleriyle

bir bütün olarak aktive edilir. Bu sırada parasempatik sistem genellikle inhibe edilir. Bu sistem özellikle istirahat ve uyku sırasında etkinlik kazanarak sindirim ve eksileni yerine koyucu metabolik olayların düzenlenmesi, atık ve artıkların boşaltılması gibi olaylarda rol oynar (11,12).

Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik alt bölümlere ayrılması, esas olarak anatomik ve fizyolojik kriterlere göre yapılmıştır. Bu alt bölümlerde nöro-efektör kavşak oluşturan ikinci sıra nöronların nörokimyasal niteliği farklıdır. İkinci sıra nöronları büyük kısmı itibariyle noradrenerjik nöronlardan oluşan sempatik alt-bölüme adrenerjik alt- bölüm de denilir; benzer bir nedenle parasempatik alt-bölüme, kolinerjik alt-bölüm denir. Gerek sempatik ve parasempatik sinir gövdeleri ve gerekse gangliyonlar veya plexuslar içinde ne adrenerjik ve ne de kolinerjik olan sinir lifleri de bulunmuştur; bunlara non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir lifleri denilir. Otonom sinir sisteminin NANK nöronlardan oluşan üçüncü bir alt-bölümünün olduğu kabul edilir. Ancak bu sistem içindeki NANK liflerin hepsinin adrenerjik ve kolinerjik lifler gibi efferent lifler olmayıp bir kısmının aferent (duyusal) lifler olduğuna inanılmaktadır (11,12).

Bu duruma göre nörokimyasal kriterlere dayanarak, yeni gelişmelerin ışığında otonomik sinir sistemi 3 alt-bölüme ayrılmıştır.

- 1- Adrenerjik alt-bölüm veya sistem
- 2- Kolinerjik alt-bölüm veya sistem
- 3- Non- adrenerjik non-kolinerjik (NANK)

Parasempatik ve sempatik sinir gövdeleri ve gangliyonlar içinde otonomik afferent sinir lifleri de bulunur. Bunların efektör hücrelerle temasta bulunan uçlarından, akson refleksine bağlı antidromik stimulyasyonla salınırılan maddeler de (kalsitonin geniyle ilişkili peptit, P maddesi ve nörokinin A ve B gibi), otonom sinir sistemi üzerinden organlarda oluşan bazı etkilerle katkıda bulunabilirler, bunun tipik bir örneği, yukarıda adı geçen nöropeptitlerin akson refleksi ile damar yatağında güçlü ve uzun süren vazodilatasyon yapmasıdır.

Otonomik sinirler bazı endokrin bezlerin salgılanmasının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Böbrekte renin salgılayan jukstaglomerüler aparat, paratiroid bez hücreleri, pankreasta insulin ve glukagon salgılayan Langerhans adacığ hücreleri ve gastroenteropankreatik bölgede barsak hormonlarını salgılayan hücreler otonomik sinir lifleri tarafından innerve edilirler (11-13).

2.1.1 Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin 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 ve yukarıda belirtilen segmentler arasında kesintisiz bir şekilde dizilmiş bulunan bu nöronlar Clark sütununu meydana getirirler. Clark sütununda yerleşmiş nöronlar üzerinde medulla oblongatada bulunan vazomotor merkezden, locus coeruleus'tan ve hipotalamusta bulunan çeşitli sempatik merkezlerden gelen yolaklar sonlanır. Bu hücreler üzerindeki sinapslardan bazılarında impuls aşırımının noradrenalin ve dopamin tarafından sağlandığı sanılmaktadır. Diğer bir ilginç nokta bu sinapsları selektif olarak etkileyen bir ilacın henüz bulunamayışıdır (11-13).

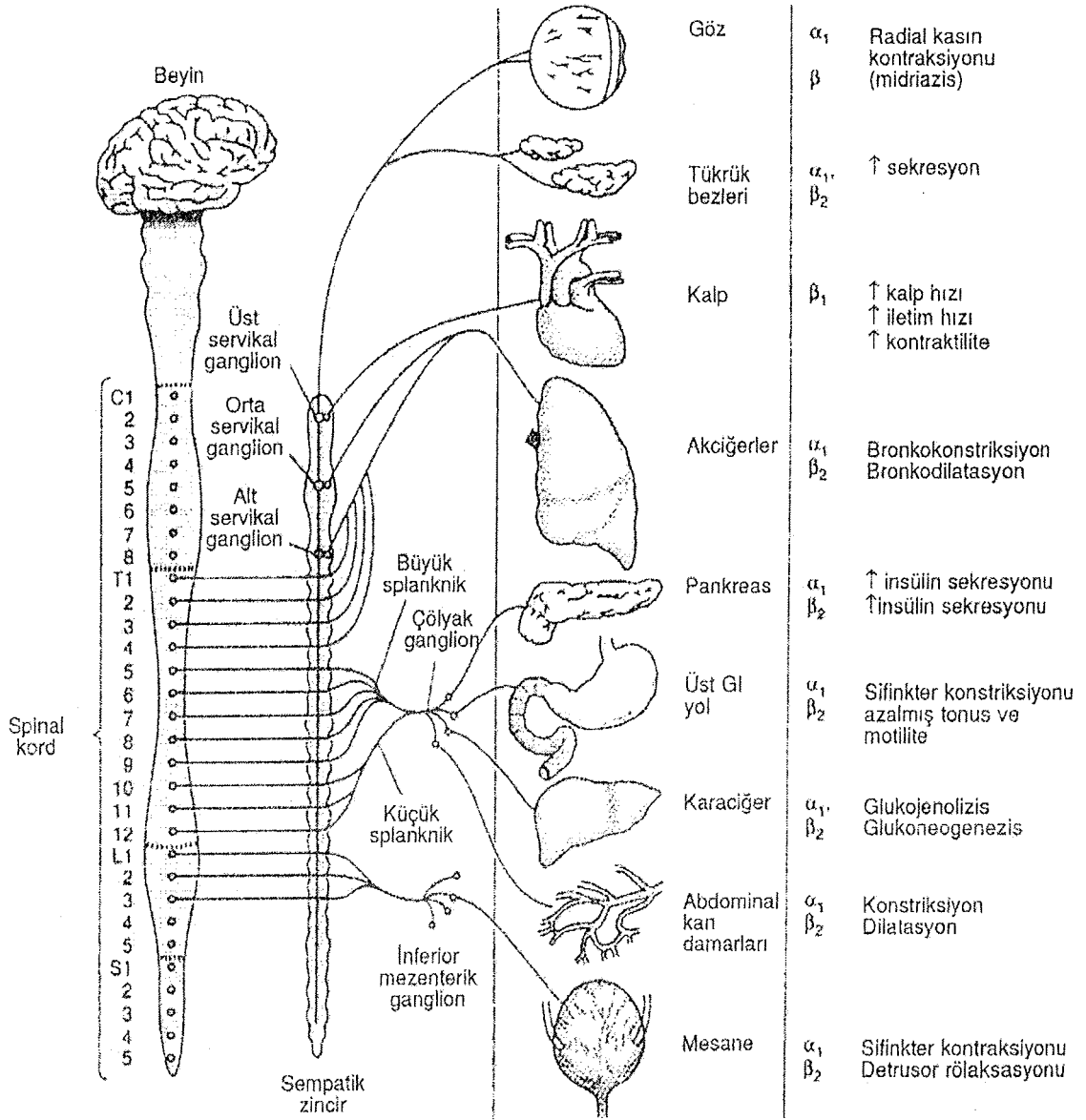
Sempatik birinci sıra nöronların aksonları, buldukları segmentlerden çıkan ön kökler içinde omuriliği terk ederler. Ön ve arka köklerin birleşmesi ile oluşan spinal sinirler, intervertebral deliklerden geçerken ayrılırlar ve rami communicantes albi diye adlandırılan ve spinal sinirlerden paravertebral 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, jukstaglomerüler hücreler gibi) innerve ederler. Bu aksonlar myelinsiz C grubu liflerdir. Sempatik sinir sisteminde, birinci sıra aksonların nöronları (pregangliyonik aksonlar) kısa, ikinci sıra nöronların aksonları (postgangliyonik aksonlar) uzundur. Bunun bir istisnası, terminal gangliyonlardan çıkan aksonlar olup, 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 (11-13).

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 endokrin bezdir. Bu nedenle sinir hücrelerinden değil, adrenal ve noradrenalin içeren kromafin hücrelerden oluşur (11).

2.1.2 Adrenoseptör fizyoloji

Adrenerjik terimi asetilkolinin kolinerjik etkilerine karşıt olarak epinefrinin etkilerini belirtir. Artık norepinefrinin sempatik sinir sistemindeki pek çok adrenerjik aktiviteden sorumlu nörotransmitter olduğu bilinmektedir. Ektrin ter bezleri ve bazı kan damarları hariç tutulursa, norepinefrin son-organ dokularındaki postgangliyonik sempatik liflerden salınır (Şekil1). 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 (trisklik antidepressanlar ile inhibe edilir) geri alınım, reseptör bölgelerinden difüzyon veya monoamin oksidaz (MAOI ile inhibe edilir.) ve katekol-O-metil transferaz ile metabolizma ile sonlanır. Uzun süreli adrenerjik aktivasyon, daha sonraki uyarılara desensitizasyona neden olur (12).



Şekil 1: Sempatik Sinir Sistemi

Organ innervasyonu, reseptör tipi ve uyarıya cevap

Adrenerjik reseptörler α ve β olarak iki ana kategoride incelenir. Bunlar da kendi içlerinde iki alt gruba ayrılır: α_1 ve α_2 ve β_1 ve β_2 .

2.1.2.1 α_1 Reseptörler

α_1 reseptörler, göz, akciğer, kan damarları, uterus, barsak ve genitoüriner sistem gibi vücuttaki tüm düz kaslarda yerleşmiş olan postsinaptik adrenoseptörlerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunu arttırarak kas kontraksiyonuna yol açar. Dolayısıyla α_1 agonistler; radyal kasların kasılmasına bağlı pupiller dilatasyon (midriazis), bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon, uterin kontraksiyon, gastrointestinal ve genitoüriner yollardaki sfinkterlerde kontraksiyon oluşturur. α_1 uyarı, insülin sekresyonu ve lipolizi de inhibe eder. Myokarda önemsiz miktarda pozitif inotrop ve negatif kronotrop etkileri olan α_1 reseptörler bulunabilir. Bununla birlikte α_1 uyarının kardiyovasküler sistemdeki en önemli etkisi vazokonstriksiyondur ki bu da periferik vasküler direnç, sol ventrikül son yükü ve arter kan basıncını arttırır (12).

2.1.2.2 α_2 -Reseptörler

α_1 reseptörlerin aksine α_2 reseptörler büyük ölçüde presinaptik sinir terminallerinde yerleşmiştir. Bu adrenoseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. bu kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzozitozunu sınırlar. Dolayısıyla, α_2 -reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımını inhibe eden negatif bir geri-besleme döngüsü yaratırlar. Ek olarak, vasküler düz kas vazokonstriksiyonu oluşturan postsinaptik α_2 -reseptörler içerir. Daha da önemlisi, santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır ve bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar (12).

2.1.2.3 β_1 Reseptörler

β_1 reseptörlerin en önemli yerleşim yeri kalpteki postsinaptik membranlardır. Bu reseptörlerin uyarılması adenozin trifosfatı, siklik adenozin monofosfata 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 (12).

2.1.2.4 β_2 - Reseptörler

β_2 reseptörler, düz kas ve salgı bezlerindeki postsinaptik adrenoseptörlerdir. Etki mekanizmaları β_1 reseptörlerle aynıdır: Adenilat siklaz aktivasyonu. Bu ortaklığa rağmen, β_2 uyarı düz kasları gevşeterek bronkodilatasyon, vazodilatasyon, uterus (tokoliz), mesane ve barsakta gevşemeye neden olur. Glikojenoliz, lipoliz, glukoneogenez ve insülin salınımı da β_2 reseptörler aktivasyonu ile uyarılır. β_2 -agonistler, ek olarak, potasyumu hücre içine çeken sodyum-potasyum pompasını da aktive ederler ve hipokalemi ve disritmileri indükleyebilir (12).

2.1.3 Sinaps

Nöronlar bilgiyi birbirlerine iletmek üzere dizayn edilmiş olmalarına rağmen birbirlerine fiziksel olarak değmezler.

Nöronlar arasındaki ilişkiyi sağlayan sinaps adı verilen alanlar vardır.

Sinapsa katılan sinaps öncesi nöron (presinaptik nöron) ile sinaps sonrası nöronu (postsinaptik nöron) birbirinden ayıran sinaps aralığı denen bir boşluk vardır.

Sinaptik İleti; presinaptik nöronlar veziküller içinde yer alan nörotransmitter denen kimyasal haberciler içerirler.

Presinaptik nöronlar elektriksel olarak uyarıldığında veziküller içlerindeki nörotransmitterleri sinaptik aralığa salgırlarlar.

Salgılanan nörotransmitterler sinaptik aralığı geçerek postsinaptik nöronun sinaptik yüzeyinde bulunan kendi özelliklerine uyan reseptörlere bağlanırlar (anahtar – kilit) (13).

2.2 Alfa2 agonistler

Bu grup içinde apraklonidin, klonidin, deksmedetomidin, α - metilnoradrenalin vardır.

α_2 uyarılmasının etkileri:

1. Adrenalin ve noradrenalin salınmasında azalma
2. Sinir uçlarından asetilkolin salınmasında azalma
3. Sedasyon
4. Analjezi
5. Bradikardi

6. Vazodilatasyon
7. Gastrointestinal düz kas gevşemesi
8. İnsülin salınmasında azalma

İmidazolin reseptör agonistleri deksmedetomidin, klonidin, mivazerol, moksonidin, rilmenidindir (14).

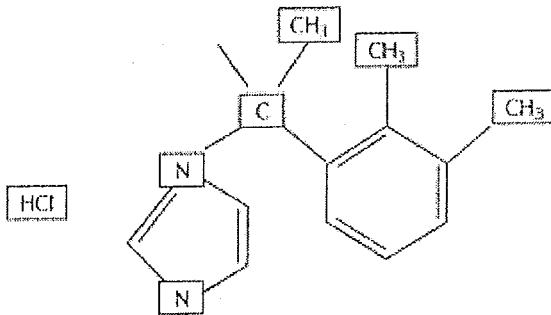
α_2 adrenerjikler 1970'in ortalarında hipertansiyon ve ilaç bağımlılığında ve alkol bağımlılığında kullanıldı. Amerika'da ilk olarak klonidin kullanıldı. Oral, transdermal, epidural kullanıldı. Epidural kullanım nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılırken perioperatif ve hamilelik ağrılarında kontrendike idi. Avrupa'da en çok parenteral formu kullanıldı (9).

Adrenoseptörlerin klinik kullanıma girmesinden bu yana α_2 adrenoseptörler üzerinde odaklanmıştır. Bu ilginin diğer büyük bir nedeni de farmakolojik sempatektominin bu ajanlarla yapılabilmesidir. α_2 agonistlerin ayrıca intraoperatif hemodinamik stabilite sağlayıcı ve perioperatif myokard iskemi insidansını azaltıcı etkileri de vardır (10,9).

2.3 Deksmetomidin

Deksmetomidin imidazol bileşiği olup, son yıllarda yeni gelişen sedatif, analjezik, anksiyolitik, hipnotik, anestezi ajan kullanımı azaltıcı ve sempatolitik etkili bir ajandır. 1999'un sonlarında deksmedetomidinin ABD'de kullanılması onaylandı.

Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklinde düzenlenmiştir. Molekül ağırlığı 236.7'dir; ampirik formülü $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir.



Şekil 2. Deksmetomidinin kimyasal yapısı(10)

2. 3. 1 Tablo1. Deksmetomidinin farmakokinetik profili (9)

$t_{1/2\alpha}$ (Distribisyon yarılanma zamanı)	6 dakika
$t_{1/2\beta}$ (Eliminasyon yarılanma zamanı)	1.8 – 2.5 saat
Total vücut klirensi	35-46 saat
Sanal dağılım hacmi	88-102 L
Proteinlere bağlanma	%98(karaciğer yetmezliğinde azalır.)
Hedef plazma konsantrasyonu	0.6µg/L

Metabolizması:

Karaciğerde N-glukronidasyona, alifatik hidrosilasyona ve N-metilasyona uğrar. CYP2A6 aracılığı ile alifatik hidrosilasyonu sonucu 3-hidroksi ve 3-karboksi türevleri oluşur. N-metilasyon sonucu 3-hidroksi-N-metil, 3-karboksi-N-metil-O-glukronid türevleri oluşur. CYP2A6 sistemini deksmedetomidin dışında kumarin tipi antikoagulanlar da kullanır. Deksmetomidin büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak önemsenmeyecek kadar az oral biyoyararlanımı vardır. Subkutan veya İM uygulamada deksmedetomidin hızla emilir ve 1 saatte pik değere ulaşır. Farmakokinetiği nonlineerdir.%95 oranında serum albumin ve α_1 glikoproteine bağlanır. Deksmetomidinin farmakokinetiği (10 dk.lık sürede 0.6µg/kg infüzyon dozu) karaciğer yetmezliğinde belirgin olarak etkilenmektedir. Karaciğer yetmezlikli 5 hastada deksmedetomidin uygulanması sonrası sanal dağılım hacmi (3.2-2.2 L/kg) ve $t_{1/2\beta}$ (7.5-2.6 saat) artmış, klirens azalmıştır (14)

Atılımı:

%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.

İV infüzyonu da titre edilebilir (14)

2. 3. 2 Deksmetomidinin farmakodinamik özellikleri:

Deksmetomidin bir imidazol bileşigidir ve medetomidinin farmakolojik olarak dekstroizomeridir. Spesifik ve selektif alfa 2 agonisttir. Klonidinden 8 kez daha fazla α_2 adrenoseptöre spesifiktir. Reseptör selektivitesi α_2/α_1 affinitesi:1620/1. Düşük ve orta düzey dozlarda, yavaş uygulamalarda α_2 selektif etki görülür. Hızlı infüzyon veya yüksek doz uygulamalarda α_1 ve α_2 etkiler bir arada görülür. β -adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik, veya seratoninerjik reseptörler üzerine etkisi yoktur.

Deksmetomidin ve diğer α_2 adrenoseptör agonistlerinin farmakolojik karakteristikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Deksmetomidin genellikle 10 dakikanın üzerinde verilen 1 μ g/kg şeklindeki yükleme dozuyla başlanır ve ardından 0.2-0.7 μ g/kg/saat şeklindeki idame dozuna geçilir (15).

20 yılı aşkın geniş klinik çalışmalar α_2 adrenoseptör agonistlerin cerrahi ve anesteziye yardımcı olarak çeşitli yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmalarda diğer etkiler arasında cerrahi sırasında adrenerjik stabilite ve kardiyovasküler destek ve anestezi gereksinimini azaltmak olduğu gösterilmiştir. Bu grup ilaçların çekiciliklerine ilave olarak α_2 adrenerjik agonistlerin intratekal ve epidural uygulamalarından sonraki potent analjezik aktivitelerinin beklenmesidir. Deksmetomidinin yüksek selektivitesi ve spesifitesi hem de büyük nispi potansi olan klonidin (antihipertansif ve α_2 agonistlerin ilk tipi) ile kıyaslandığında anesteziye yardımı, bu ilacın yararına bakıldığında beklentiler arttı. α_2 adrenoseptör aktivasyonlarının birçok organlar ve dokulardan fizyolojik cevapların çeşitli sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. α_2 adrenoseptör aktivitesine atfedilen en önemli işlevlerinden biri serbest nörotransmitterlerin inhibisyonudur. Diğer etkiler arasında, α_2 adrenoseptör aktivasyonu merkezi dolaylı sempatolojik sonuç çıkar ki bunlar azalmış kalp hızı ve kan basıncı, sedasyon ve azalmış salivasyon eşlik eder.

Tablo 2 :Deksmedetomidin Ve Diğer α_2 Adrenoseptör Agonistlerinin Farmakolojik Karakteristikleri

Bileşik	^3H -Prazosin Ki değeri (nm)	^3H -Klonidin Ki değeri (nm)	α_2/α_1 selektivite
Deksmedetomidin	692	0.53	1300
Medetomidin	1318	1.1	1200
MPV-1441	2239	98	23
Klonidin	713	3.2	220
UK-14,304	1870	6.2	30

Tablo 3. α_2 Adrenoseptör Aktivasyonlarının Birçok Organlar Ve Dokulardan Fizyolojik Cevaplar

Lokalizasyon	Cevap
Presinaptik	Substans P, Dopamin, Serotonin, Asetilkolin ve Norepinefrin salınımının durdurulması (inhibe edilmesi)
Beyin ve omurilikte pre ve /veya postsinaptik	Nöronal ateşlemenin inhibisyonu. Hipotansiyon, bradikardi, sedasyon, analjezi, midriyazis.
Damar ve düz kaslar	Kontraksiyon
Trombositler	Agregasyon
Gastrointestinal kanal	Salivasyonda azalma, mesane motilitesinde azalma
Endokrin	
Pankreas β hücreleri	Insulin salınımında azalma
Hipotalamus	Anterior hipofizden GHRH salınımında artış.
Yağ dokusu	Lipolizin inhibisyonu
Böbrek	Renin salınımında azalma, glomeruler filtrasyonda artma, Na^+ ve H_2O sekresyonunda artma
Göz	Intraoküler basınçta azalma.

Yüksek selektivite ve potense ilave olarak, deksmedetomidin; adenozin (A_1, A_2), $\beta_1, \beta_2, \beta_3$, histamin ($\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3$), muskarin ($\text{M}_1, \text{M}_2, \text{M}_3$), serotonin ($5\text{-HT}_1, 5\text{-HT}_2, 5\text{-HT}_3$), dopamin (D_1, D_2), triptamin, GABA (A,B), mü, delta ve kappa tip opioid ve benzodiyazepin reseptörlerine yüksek spesifite göstermez. Klonidin gibi,

deksmedetomidin de non-adrenerjik imidazol bağlayıcı bölgeye doğru ılımlı α_2 affinite gösterir. α_2 adrenoseptörlerin bu bağlayıcı bölgelerinin yapısal ve fonksiyonel yakınlıkları ise açıklanamamıştır (15).

α_2 adrenerjik reseptörler transmembran reseptörü ve aktive olan G proteinleri içerirler. α_2 adrenerjik reseptörlerin 3 tane tanımlanmış subtipi vardır. α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} reseptörleri. 3 subtip G protein bağlı reseptörlerdir ve reseptör proteinlerinde membran köprülü segmentler vardır. Hücresele seviyede, her 3 subtip de Gi ve Go sinyal sistemine bağlanabilir ve adenilat siklaz aktivitesini cAMP sentezini inhibe edebilirler. Voltajlı kalsiyum kanallarını inhibe eder ve potasyum kanal hiperpolarizasyonunu aktive ederler. Reseptör subtipleri arasındaki en büyük fonksiyonel fark değişik dokularda spesifik yayılma eğilimleridir. Deksmetomidin fare beyinde doza bağımlı olarak cGMP üretimini azaltmaktadır (16).

Geniş bir çalışma serisinde norepinefrin salınımını sağlayan adrenoseptörlerin tümü olmasa da birçoğunun α_{2A} subtipi olduğunu göstermiştir (16).

İn situ hibridizasyon kullanılarak memelilerin α_2 adrenoseptör subtipleri gösterilmiştir.

MSS'deki tüm α_{2B} reseptörler talamusa yayılırlar, α_{2A} ve α_{2C} subtipleri ise daha çok beyine yayılırlar, α_{2A} subtiplerinin büyük kısmı locus cereleusta tespit edilmiştir. Bu da bu reseptörlerin bu beyin bölgesindeki noradrenerjik hücrelerin aktivasyonunu inhibe etmesini destekler. Serebral korteks ve hipokampus gibi bölgelerde α_{2A} reseptörleri pre. ve postsinaptik olarak yerleşmişlerdir. Norepinefrin salınımını ve nöronal eksitabiliteyi inhibe etmekle görevlidir.

Farelerde fonksiyonel α_{2A} reseptör subtiplerini yok edince, deksmedetomidinin sedatif, anestezik ve analjezik etkilerinin görülmediği, fakat α_{2B} ve α_{2C} reseptörleri inaktive edildiğinde normal cevaplar alındığı gözlenmiştir. Kemirgenlerde α_{2A} reseptörünün locus cereleusta deksmedetomidine verilen hipnotik cevaptan sorumlu olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak, bu ajanın kronik uygulananından sonra ratlarda deksmedetomidine olan hipnotik cevaba tolerans gelişebileceği gösterilmiştir. Bu tolerans L tipi kalsiyum kanal blokleri olan nifedipinle geri çevrilebilmektedir.

Sempatik sinir sonlarında bulunan presinaptik α_2 adrenoseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder. MSS'deki α_2 agonistlerle postsinaptik reseptörlerin aktive olması sempatik aktiviteyi azaltır ve kan basıncı

ve kalp hızını azaltır. Bu da sedasyon ve anksiyoliz sağlar. Deksmetomidinin spinal korddaki α_2 adrenoseptörlere bağlanması da analjezi sağlar. Deksmetomidinin anestezi kullanımını azaltıcı etkisi de gösterilmiştir. Örneğin, 0.6 ng/ml plazma konsantrasyonunda isofluranın minimum alveolar konsantrasyonunu %47 azaltır. Bu, adrenerjik sistem aktivasyonu depresyonuna bağlı minimum alveolar konsantrasyonunu azalması hipotezini doğrular (16).

2.3.3 Deksmetomidinin farmakolojik etkileri :

2.3.3.1 Nöroendokrin

Deksmetomidin geniş oranda ılımlı α_2 adrenoseptörlerin biyojenik amin içeren nöronların aktiviteleri üzerindeki etkileri gösterildi. Deksmetomidin rat beyinlerinde akut uygulamadan hemen sonra norepinefrinin majör metaboliti, 3-metoksi-4 hidroksifenilglükosülfat (MHPG) nin doza bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir. İlave olarak, doza bağımlı olarak deksmetomidin, beyin norepinefrin depolarından boşalan α metil p tirozinin gücünü azaltır ve uyanık hareketli ratların serebrospinal sıvılarında serbest MHPG'yi azaltır. Deksmetomidin yoluyla periferik sempatik aktivitenin azalması plazma katekolamin konsantrasyonunda doza bağımlı azalma olarak yansımaktadır. Rat beyinindeki dopamin ve 5 HT'nin dönüşümü (turnover) deksmetomidinin akut uygulanmasından sonra da azalmaktadır. Rasemik medetomidin çeşitli rat beyin hücrelerine akut uygulamasından sonra DOPA'nın depolanmasını önemli derecede inhibe eder. Acaba bu etkiler nonadrenerjik terminal sinirler üzerinde α_2 adrenoseptörlerin lokalizasyonu yoluyla sağlanır veya kalan aktivitelerinin sekonder değişiklikleri şeklinde açıklanır (15).

2.3.3.2 Sedasyon ve Anestezi:

Deksmetomidin SSS depresyonu sonucu, laboratuardaki kemirgenlerin motor aktivite ve uyanıklıklarında doza bağlı azalma yoluyla karakterize edildi. Bu ratlarda, yüksek doz deksmetomidin hipnoz ve anestezi sağladı. Bu deksmetomidinin α_2 selektif oranı (0.1-3 mg/kg)'ın üzerindeki dozlara bağılıydı. Hatta daha yüksek dozlarda hipnotik cevapta azalma, merkezi α_1 adrenoseptör stimülasyonuna karşı etkileri de mümkündü. Daha fazlası, volatil anestezi için minimum alveolar konsantrasyon, köpeklere 10-20 μ g/kg deksmetomidin dozundan sonra %90 üzerinde azalma gösterildi.

Deksmedetomidinin hipnotik ve sedatif aktivasyonu, potasyum kanallarına doğru sevkinde artış ve G proteinine duyarlı inhibitör pertussis toksinini içeren postsinaptik α_2 adrenoseptör yoluyla primer olarak uygulandığına kesinlikle inanılmaktadır. Deksmetomidinin sedatif ve hipnotik etkileri locus coeruleusa, beyindeki predominant nonadrenergik nukleuslara ve SSS'deki uyanıklığı düzenleyen önemli bölgelere atfedilmektedir. Son zamanlardaki tecrübelerde; deksmedetomidin doza bağlı hipnotik cevaba neden olmaktadır (15,16)

2.3.3.3 Analjezi

Deksmedetomidin ve medetomidin birçok klasik hayvan modellerinde doza bağlı analjezi ürettiği gösterildi (17,18).

Deksmedetomidin intratekal düşük subsedatif dozları spinal kordda önemli bölgelerde faaliyet gösteren ratların önemli davranışsal antinosiseptörler (ağrı sinirleri blokajıyla) sonuçlandı (19-22). Deksmetomidinin sistemik ve intratekal kullanımının her ikisinden de üretilen analjezik etki, selektif α_2 antagonist olan atipemazolle revers edilebilmektedir (19, 21).

Bu bulgular deksmedetomidinin hem sistemik hem de intratekal uygulananında elektrofizyolojik tecrübelerle sınırlandırılmıştır ve medetomidin spinotalamik sinirlerin dorsal köklerindeki nosiseptör cevabını inhibe etmektedir (15).

2.3.3.4 Kardiyovasküler Etkiler

Deksmedetomidinin kardiyovasküler etkileri kalp hızı ve kan basıncının azalmasıyla karakterizedir. Bu etkiler deksmedetomidin ile modifiye otonomik sinir sisteminin etkilerinden sağlanmaktadır. Deksmedetomidinin myokardiyuma direkt etkisi yoktur ve in vitro izole yaban gelinciği ventrikül myokardiyumuna uygulanan 10 μ M konsantrasyonunda deksmedetomidin ile intrasellüler Ca^{+2} transport, kontraksiyon ve relaksasyon olmadığı gösterilmiştir (15,16). Deksmedetomidinin sempatotik etkisi plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek gösterilmiştir, bu da periferik sempatik sinir uçlarından salınan transmitterleri indirekt olarak yansıtır. Deksmedetomidinin, doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarında azalma ve kalp hızında azalma ve kan basıncında doza bağımlı olarak azalmaya sebep olur. Buna rağmen deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu kan basıncında ani bir artışa sebep olur. Bu olay düz kaslardaki periferik α_2 adrenoseptörlerin aktive olması ile oluşan vazokonstriksiyona bağlıdır. Kan basıncındaki bu artma kalp hızında %25 azalma ile beraberdir (10,15,16).

Deksmedetomidinin, endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı, katekolamin deşarjını, cerrahi stresi ve anesteziyenin erken uyanmayı azaltarak hemodinamik stabilite sağlar (16).

Bir çalışmada damar operasyonu geçirecek koroner arter hastalık riski olan 24 hastada anestezi indüksiyonundan 1 saat öncesinden postoperatif 48 saat sonrasına kadar plasebo olarak ve deksmedetomidinin 3 dozundan biri infüzyon şeklinde uygulanmış (0.15, 0.30, 0.45 ng/ml). Deksmedetomidin uygulanan hastalarda plasebo grubuna göre peroperatif daha az taşikardi ve sistolik kan basıncı ve postoperatif daha az taşikardi görülmüş. Yalnız bu hastalar kan basıncını normal sınırlarda tutmak için daha çok vasoaktif ilaçlara ihtiyaç duymuşlardır. Kontinu Holter monitor sonuçları göstermiştir ki deksmedetomidin uygulanan hastalarda doz bağımlı olarak perioperatif iskemi şiddeti azalmıştır (23,24).

Diğer bir çalışmada deksmedetomidinin koroner arter by-pass cerrahisine giden hastalarda adrenerjik stabiliteyi düzenlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, deksmedetomidin grubunda perioperatif myokard infarktüsü insidansında hiçbir azalma görülmediği bildirilmiştir (25).

2.3.3.5 Diğer Etkiler

Deksmedetomidinin diğer bir ilginç özelliği opioid veya benzodiyazepin gibi diğer sedatiflerle karşılaştırıldığında minimal solunum depresyonu yapma özelliği olmasıdır.

Gönüllü erkek hastalarda deksmedetomidinin doza bağımlı olarak serebral kan akım hızını azalttığı transkraniyal Dopplerle ölçülerek gösterilmiştir. Bu durum serebral perfüzyon basıncını koruyarak iskemik hasarı önlediği için önemlidir. Ancak, deksmedetomidinin nöroprotektif etkileri rapor edilmesine rağmen, bu ajan transient global iskemiden sonra eksitatör aminoasitlerin artmasını önlememektedir.

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

Bundan başka, rejyonel periokuler anestezi ile katarakt cerrahisine alınan hastalarda, preoperatif 45 dk. önce uygulanan deksmedetomidin (2 µg/kg İM) introküler basınçta %32 azalma sağlamıştır. Bu hastalarda sadece kısa süreli sedasyon ve minimal kardiyovasküler değişiklikler görülmüştür.

Deksmedetomidin ayrıca salivasyonu da azaltmaktadır. Buna göre, deksmedetomidin uygulanan gönüllü hastalarda ağız kuruluğu gibi subjektif etkiler de görülmüştür. Deksmedetomidin doz bağımlı olarak; plazma renin aktivitesini ve prolaktin sekresyonunu engellemeden büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır.

Teorik olarak, trombosit agregasyonu ile ilgili olarak α_2 agonistlerin trombositlere bağlandığı konusundan yola çıkılabilir. Yalnız bu fenomenle ilgili herhangi bir kanıt yoktur. ADH salınımının inhibisyonuna ve ADH'nın tübüler etkilerinin antagonizmasına bağlı diürez görülür (15).

Sedatif, hipnotik ve analjezik ajanlar hasta konforunu ve güvenliğini sağlamak için etkili kullanım gösterirler. Birçok ilaç içerisinde benzodiyazepin, propofol ve opioid gösterilebilir. Bu ilaçlar kullanılmalarına rağmen modern yoğun bakımlarda yeni ürünlere ihtiyaç hissedilmektedir. Deksmedetomidin bu amaçla üretilen bir sedatif-analjezik ajandır. Bu ilaç genellikle anestezi olarak bilinir, ama aşırı bradikardi ve hipertansiyon ile birliktelik gösterir, sonra da hipotansiyon yapar. 1999'un sonlarında deksmedetomidin yetişkin yoğun bakımlarında 24 saatten az olmak üzere sedatif infüzyon şeklinde kullanıldı. Hastaların ve ilaçların dikkatli ve uygun seçimi istenmeyen hemodinamik sonuçlardan kaçınmak için gereklidir. 20 dakika yavaş bolus yükleme, kalp atımı ve kan basıncında minimal düşüşle

sonuçlanmakta, devamlı infüzyon eşsiz sedasyon sağlamakta (hasta devamlı uykulu gözlenmekte). Zayıf analjezik etki ve minimal solunum depresyonuna neden olmaktadır. Bu ilaçla infüzyonla yapılan yoğun bakım deneyimlerinde kompleks son organ yetmezliğine sahip hastalar (solunum yetmezliği ve SIRS) uzun dönemde kullanımında (24 saatte) ve yüksek doz kullanımında etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Uygun sedasyon ve analjezik kullanımı yoğun bakım hastalarında anksiyete, fizyolojik ve psikolojik stresi, ağrıyı gidermeyi ve hasta bakımını kolaylaştırmayı sağlamaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde sedatif ve hipnotik olarak benzodiyazepin, midazolam, lorazepam, propofol kullanılırken, opioid olarak ise fentanil ve morfin analjezik olarak kullanılır. Bu ajanlar güvenli olmalarına rağmen uzun dönem kullanıldıklarında kritik hastalarda komplikasyonlar gözlenmektedir. Sedatif ve analjezikler kısa dönem kullanıldıkları perioperatif periyotta uzun dönem kullanılmalarına nazaran daha uygun gözlenmektedir (daha az yan etki). Bir çok çalışma gösterdi ki analjezik ve sedatiflerin sürekli infüzyonla verilmesi yoğun bakım süresinin uzamasına, ventilasyondan ayrılmanın gecikmesine, trakeostomi ihtiyacının artmasına sebep olmaktadır.(10)

2.3.3.6.Deksmedetomidinin yan etkileri: Tablo 4 ve 5 'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Deksmedetomidinin yan etkileri 1.(14)

Yan etkiler (>%3)	Deksmedetomidin (n=387)	Plasebo (n=379)
Hipotansiyon	%28	%13
Hipertansiyon	%16	%18
Bulantı	%11	%9
Bradikardi	%7	%3
Ateş	%5	%4
Kusma	%4	%6
Atriyal Fibrilasyon	%4	%3
Hipoksi	%4	%4

Tablo 5. Deksmetomidinin yan etkileri 2.

Yan etkiler (%1-3)	Deksmetomidin (n=387)	Plasebo (n=379)
Taşikardi	%3	%5
Hemoraji	%3	%4
Allerji	%3	%2
Ağız kuruluğu	%3	%1
Sertlik(rigor)	%2	%3
Ajitasyon	%2	%3
Hiperpireksi	%2	%3
Ağrı	%2	%2
Hiperglisemi	%2	%2
Asidoz	%2	%2
Plevral efüzyon	%2	%3
Oligüri	%2	%3
Susama hissi	%2	%3

Yan etkiler (\leq %1)

1. Ateş, hipovolemi, ağrı, anestezi
2. Kan basıncı değişiklikleri, kalp hastalıkları, hipertansiyon
3. Baş dönmesi, baş ağrısı, nevralsi, nevrit
4. Abdominal, ağrı, ishal, kusma
5. Ventriküler aritmiler, AV blok, kardiyak arrest, atriyal fibrilasyon, taşikardi
6. GGT, ALT, AST düzeylerinde artış
7. Asidoz, deliryum, konfüzyon
8. Anemi
9. Apne, bronkospazm, hiperventilasyon, hipoksi
10. Terleme artışı

Vasodilatör veya negatif kronotrop ajanlarla birlikte kullanıldığında additif farmakodinamik etkiler oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Kan veya plazma ile aynı kataterden uygulanmaması önerilmektedir.

Anestetik, sedatif, hipnotik ve opioid grubu ajanlarla birlikte kullanıldığında etkileri artacağından doz azaltılmalıdır. 24 saati geçen infüzyonlarda güvenilirlik ve etkinlik değerlendirilmemiştir.

Onsekiz yaşının altındaki pediatrik hastalarda etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlayan herhangi bir klinik çalışma mevcut değildir. Bu popülasyonda deksmedetomidin kullanımı önerilmez. Altmışbeş yaşının üzerindeki hastalarda uygulama sonrası daha yüksek insidanda bradikardi ve hipotansiyon gözlemlenmiştir. Bu grup hastalarda doz azaltılması düşünülmelidir.

2.3.3.7 Deksmetomidinin klinik kullanımı

1980'in sonlarında daha kısa yarı ömrü olması nedeniyle deksmedetomidinin dikkatleri çekti. İlacın kullanılmasındaki gecikme doz ayarlaması esnasında hemodinamik dengenin korunamaması idi. Hızlı ve yüksek infüzyonda hipertansiyon ve bradikardi gelişir, bazı hastalarda geçici hipotansiyon gelişebilir. Yavaş ve bolus yükleme ve düşük doz sağlıklı gönüllülerde kullanılmış, daha sonra perioperatif sedatif, analjezik olarak kullanılmıştır (10).

Sonuçta postoperatif yoğun bakımlarda sedatif, analjezik ve anksiyolitik olarak kullanılmaya başlandı. Lökosit aktivitesini etkilemezken, nöromusküler kas gevşeticilerin etkisini de artırır. Sedasyon, analjezi etkisi arttırıldıkça katekolamin salınımı artar ve kalp atımı, kan basıncı ve kardiyak output azalır (10).

Venn ve ark. (26) yoğun bakımda yaptıkları prospektif ve randomize çalışmada 119 hastaya 16-18 saat süresince deksmedetomidini infüzyon şeklinde uyguladı. 66 hastadan 18'inde deksmedetomidin kullanımında hipotansiyon ve bradikardi gözlemlendi. İlginçtir ki çok az sayıda hasta yoğun bakımda olduğunun farkında olup, şikayette bulundu. Bu durum ilaç dozunun yetersiz olmasına ve yetersiz amnezi olmasına bağlandı.

İnfüzyon oranı hemodinamik duruma göre ayarlanmalı, hipotansiyon için uygun sıvı tedavisi verilmelidir.

Jalonen ve ark. (27) KABG cerrahisi sırasında deksmedetomidin kullanımının taşikardi insidansını azalttığı ve beta bloker kullanma ihtiyacını azalttığını rapor etmişlerdir. Deksmetomidin alan hastalarda daha az sedatif ve analjezik gereksinimi gözlemlendi (kontrol grubuna göre).

FDA (Food and Drug Administration) 2002'de mekanik ventilatördeki erişkin hastalarda 24 saat kullanımına onay verdi.

2.3.3.8 Perioperatif Kullanım

Deksmedetomidin rejyonel ve genel anestezide sedasyon ve analjezide yeni bir köprü oluşturdu(10).

Talke ve ark. (28) yaptığı çok merkezli çalışmada uzun periyot şeklinde perioperatif deksmedetomidin kullanımı kan basıncını, kalp atımını, norepinefrin salınımını ve iskemiye azalttığını rapor etmişlerdir.

Deksmedetomidin kullanımında yeni kullanım alanları bulundu. Rejyonel anestezi altındaki karotid endarterektomi ve uyanık kraniyotomi operasyonunda infüzyon şeklinde kullanıldı (29).

Konjestif kalp yetmezliğinde hastalardaki ajitasyonu önlemek için, hastaya noninvaziv ventilatör desteği sağlarken havayolu reflekslerini korumak amacıyla deksmedetomidin kullanıldı. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda hafif diürez gözlemlendi bu durum deksmedetomidinin α_{2b} reseptörleri üzerine etkisinden kaynaklandığı saptandı (30).

İlaç bağımlılarının tedavisinde sedasyon ve anksiyolitik olarak da kullanılabilir (10).

Ayrıca uzun dönem benzodiyazepin ve opioid kullanacak hastalarda 24-72 saat boyunca infüzyon şeklinde kullanılarak daha az ilaç bağımlılığı yapar.

Amerika 'da son 10-15 yıldır deksmedetomidin yeni sedatif ve analjezik ajan olarak klinikte kullanılmıştır. Ama Avrupa'da kabul görmemiştir. Bu ilaç, sadece yetişkinlerde 24 saatten az olmak üzere kullanılmıştır. Çocuklarda kullanılmamıştır. İlk olarak yoğun bakım ünitelerinde daha sonra intraoperatif olarak kullanılmıştır. Sağladığı sedasyon mükemmeldir. Hastalar devamlı uyumaya hazır ve hastalarla diyalog iyi kurulmuştur. Deksmedetomidin sedatif, analjezik, ve sempatolitik etkileri kritik hastalarda uygunluk sağlamaktadır. Diğer sedatif ve analjeziklere nazaran bu ilacın toksik potansiyeli daha azdır (10,31).

Lökosit fonksiyonunu etkilemez, adrenal bez üzerine deprese edici etkisi yok, tolerans gelişimi yok, solunum fonksiyonu üzerine gözle görülür etkisi yok, amnezik etkisi tam açık değildir. Hemodinamik skalaya önemli potansiyel etkisi olmamasına rağmen, daha güvenli kullanım için titre edilmesi gereklidir. Bu ilacın başlangıç hızı bazı ajanlara göre daha yavaş olması hastayı monitörize etmemize zaman kazandırır. Atipemazol bu ilacı antagonize eder; ama klinik olarak uygun değildir. Bunun için atipemazolün sempatik sisteme etkisini deneylerle belirlemek gereklidir (10).

Bu ilacı hipotansif, hipovolemik, vazokonstriktif ileri kalp bloğu olan hastalarda kullanımından kaçınmak gereklidir. Renal, hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanılması için yeni ek bilgiler gerekli olup, cerrahi hastalar dışında KOAH'larda ,primer solunum yetmezliğinde, kompleks metabolik anormalliklerde SIRS'da, MOF'da kullanıldığı rapor edilmiştir. İlaç bağımlılığı yapmaz.

Tedavi dozlarında deksmedetomidin solunumu deprese etmesi beklenmez. Gönüllülerde; 0.2 ve 0.6 µg/kg/s infüzyon hızlarının her ikisinde de serebral kan akımında azalma göstermiştir (32).

0.6 µg/kg/s deksmedetomidin infüzyonunu PaCO₂'de minimal yükseklik oluşturmuş, ancak serebral otonöregülasyon korunmuştur (33). Tümör rezeksiyonunda 7 olguya, indüksiyon öncesinde 1 µg/kg bolus, ardından 0.3- 0.8 µg/kg/s deksmedetomidin infüzyonu uygulanmış, bu olgularda opioid ve labetalol gereksinimi daha düşük saptanmıştır (34).

Transsfenoidal pitüiter tümör cerrahisinde uygulanan deksmedetomidinin BOS basıncını etkilemediği bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak deksmedetomidin kısa etkili, yüksek α_2 selektif agonist bir ajandır. Etki spektrumu içinde sedasyon, anksiyoliz, analjezi ve perioperatif kardiyovasküler stabilite sağlama vardır. Aynen diğer α_2 adrenoseptör agonistler gibi kullanımı kan basıncı ve kalp hızında azalmalara sebep olur. Minimal solunum depresyonu sağlar ve anesteziden sakin bir uyanma sağlar (10).

2.4 SEDASYON

Zihinsel çevikliğin ve buna eşlik eden psikomotor reaksiyon yeteneğinin normal sınırın altına düşürülmesine sedasyon denir (36).

Sedasyon klinik bir durumdur, iki başlıkta incelenir: (37)

1-Hafif sedasyon: Hastada bilinç kaybı oluşmaz. Reflekslerde kayıp görülmez. Stres, endişe, korku, heyecan azalmıştır veya kaybolmuştur. Hasta sözlü emir ve uyarılara anlamlı ve bazen yavaş yanıt verir.

2-Ağır sedasyon: Bilinç kaybı yoktur, fakat hasta iyice hipokinetik hale gelmiş, zihin faaliyetleri iyice yavaşlamıştır. Gözler kapalı olabilir. Reflekslerde parsiyel kayıp söz konusudur. Sözlü emir ve uyarılara cevap alınamayabilir veya alınan cevap anlamlı değildir. Ağır sedasyonun bir basamak sonrası genel anestezi olur.

Sedasyon seviyelendirilmesi için skollama sistemleri geliştirilmiştir. En çok kullanılan skollama sistemleri ise Ramsay sedasyon skoru, Visuel analog skalası (VAS)dır. Ayrıca Observer Assesment/Alertness Sedasyon Skalası (OASS) da kullanılmaktadır (38-41).

OASS, SSS'nin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan bir sedasyon derecelendirmesidir.OASS skoru temelde 4 kategoriye ayrılarak ölçüm yapılır. Yanıtsızlık 1-5 puan, konuşma 2-5 puan, yüz ifadesi 3-5 puan, oküler görünüş 3-5 puan.

Uyanıklık skoru= 20 puan

Derin sedasyon skoru= 9 puan olarak değerlendirilir.

2.5 MONİTORİZE ANESTEZİ BAKIM

Anestezi ve Ambulatuvar Cerrahi Kitapçığında, Amerikan Anesteziyolojistler Cemiyeti (ASA) tarafından 4 tip anestezi hastalara sunulmuştur :

- 1- Genel
- 2- Rejyonel (spinal, epidural, ekstremiteler blokları)
- 3- Monitorize Anestezi Bakım
- 4- Lokal (lokal infiltrasyon) (42)

Monitorize Anestezi Bakımında anestezi; bilinçli sedasyon uygulamaları ve bu esnada kritik hastaların denetimi ve idaresi de söz konusudur.

ASA, monitorize anestezi bakımı; herhangi planlanmış bir prosedürde; anestezi uzmanının hasta ile iletişim halinde olarak; lokal anestezi veya bazı durumlarda ; spesifik anestezi uygulaması olarak tarif eder (43).

- 1- Vital bulguların monitorizasyonu gereklidir (EKG, noninvaziv kan basıncı, SpO₂).
- 2- Havayolu, solunum ve dolaşım kontrolü şarttır.
- 3- Anksiyolitik, sedatif, analjezik, destekleyici ve acil ilaçların mutlaka hazırda bulunması gereklidir.
- 4- Sedasyondan genel anesteziye dönme ihtimali için hazırlıklı olunmalıdır.

Tablo 6 .Sedasyon endikasyonları, sedoanaljezi ve genel anestezi

Bilinçli Sedasyon

Lokal anestezi+sedasyon (sedoanaljezi)
Minimal invaziv tedaviye giriş yolları (Orifis-orofarinks, trakea, rektum, üretra, vajina. Perkütan–damarlar, kanallar, organlar, doku aralıkları, epidural aralık gibi).

Bilinçli sedasyonu Scamman ve ark. şu şekilde tarif etmişlerdir (43).

- 1-Anksiyeteyi gidermek ve amnezi sağlamak
- 2-Ağrı ve diğer uyarılara yanıtı gidermek.
- 3-Minimal riskle yeterli sedasyon sağlamak.

Monitorize anestezi sedatif ve analjezik ilaç kullanımı (44):

Çalışmalarda görülmüştür ki; hastalar ameliyatı sadece sedasyon ile beraber lokal anestezi altında olmayı tercih etmişlerdir (42,43).

Sedasyon immobilizasyon gerektiren diagnostik testler için de yararlıdır (MR,CT). Bu hem çocuklarda hem de klostrofobi olan adultlar için yararlıdır.

Sedasyon için ideal ajan, etkisinin geri dönmesi hızlı olmalıdır. Eksitator etkileri, respiratuar ve kardiyovasküler etkilerinin olması gerektiği gibi minimal olmalıdır. Amnezi ve anksiyoliz sağlanabilmelidir ve ilaç stoplandıktan sonra geri dönüş hızlı olmalıdır.

İdeal sedatif-analjezik bir ajanın özellikleri (10)

- 1- Toksik olmaması
- 2- Kolay alınımlı ve monitorizasyon
- 3- Hızlı başlangıç ve sona ermesi
- 4- Vücutta birikim yapmaması
- 5- Çabuk antagonize edilmesi
- 6- İlaç etkileşimi olmaması
- 7- Metabolizması ve ekskresyonu önceden biliniyor olması, son organ fonksiyon yetmezliğinde doz ayarlanabiliyor olması,
- 8- Metabolitlerinin inaktif olması
- 11- Adrenal steroidogenez üzerine etkisinin olmaması
- 12- Amnezik özelliğinin olması
- 13- Bağımlılık yapmaması
- 14- İmmüno-supresyon özelliği olmaması
- 15- Kardiyovasküler sisteme etkisinin olmaması
- 16- Solunum depresyonu yapmaması
- 17- İntrakraniyal basınç üzerine etkisinin olmaması
- 18- Ucuz olması

Benzodiyazepinler; anksiyoliz, amnezi, ve sedasyon amaçlı en sık kullanılan ajanlardır.

Diyazepam doza bağlı anksiyoliz ve amnezi sağlar.

Midazolam, enjeksiyonda en az ağrı ve venöz irritasyon yapması sebebi ile en sık kullanılan ajandır. Midazolam, perioperatif olarak diyazepam göre daha etkili amnezi, anksiyoliz ve sedasyon sağlar.

Propofol devamlı infüzyona uygun ideal bir farmakokinetik profili vardır. Hızlı etki başlaması, kısa etki süresi ve minimal yan etkilere sahiptir.

Gönüllülerde yapılan bir çalışmada ise midazolam (0.05mg/kg) ve fentanil (2.0µg/kg) midazolam-fentanil kombinasyonu ile karşılaştırıldığında; kombine grupta hipoksemi ve apne insidansının belirgin arttığı görülmüştür (45).

Monitorize anestezi uygulaması esnasında opioid ve nonopioid analjezik kullanım amacı, lokal anestezi enjeksiyonu esnasında duyulan ağrıyı azaltmaktır; bunun yanısıra noninvaziv faktörlere bağlı rahatsızlığı gidermek için de faydaları vardır (masaya yatmaya bağlı sırt ağrısı gibi, derin dokuların traksiyonunda duyulan ağrı gibi.) (46).

Fentanil en sık kullanılan opioiddir. 50-100 µg/kg İV. uygulama sonrası 3-5 dk.da etki başlar ve 45-60 dk etki süresi vardır (47).

Alfentanil lokal anestezi enjeksiyonu sırasında aralıklı verilebilir veya stabil bir analjezi sağlamak için kontinu infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Remifentanil, opioidler arasında tek çok kısa context sensitivite yarı ömrü olan ajandır (3-5 dk).

Ketamin, adultlarda respiratuar depresyon yapmadan sedasyon ve analjezi sağlar (0. 25-0.5 mg/kg İV).

Ketorolak, potent parenteral olarak aktif NSAİ'dir. Fentanile göre ketorolakin daha az kaşıntı, bulantı, ve kusma insidansı vardır.

α_2 agonistler, santral sempatik deşarjı azaltır ve anksiyoliz ve sedasyon sağlar.

Kumar ve ark.(43) lokal anestezi altındaki göz operasyonu geçirecek erişkinlerde oral klonidinin (300 µg) etkili bir anksiyoliz sağladığını demonstre etmişlerdir. Ayrıca intraoperatif hipertansiyon ve taşikardi insidansını azalttığını göstermişlerdir.

En selektif ve potent α_2 agonist olan deksmedetomidin, anksiyete seviyelerini belirgin olarak azaltmış ve el cerrahisi geçirecek hastalara reyonel intravenöz anestezi uygulamasından önce uygulandığında analjezik ihtiyacını azalttığı görülmüştür (43).

Aho ve ark. deksmedetomidin ve midazolamı sedasyon amaçlı karşılaştırdıklarında ; deksmedetomidini α_2 antagonist atipemazolle revers edildiğinde etkisinin çabuk döndürüldüğünü görmüşlerdir. Bununla beraber monitorize anestezi uygulamasında faydasını sınırlayan bir etki olarak bradikardiye rastlamışlardır (43).

Pediyatrik hastalar için; sedasyon ve analjezi amaçlı ilaç dozları kg başına daha çok kullanılmaktadır. Midazolam ve propofol çocukların sedasyonunda sık kullanılan ajanlardır.

Deksmedetomidin ile ilgili pediyatrik çalışmalar yeterli değildir, fakat yapılan çalışmalarda 0.25 mcg/kg/saat deksmedetomidinin yarattığı sedasyonun midazolamın 0.22 mg/kg/saat dozuna eşit olduğu, 0.5 mcg/kg/saat dexmedetomidin dozu midazolama göre daha etkili sedasyon sağladığı ve aynı zamanda, 24 saatlik morfin ihtiyacını da belirgin azalttığı bulunmuştur. Deksmedetomidinin 12 ay altındaki çocuklarda daha az etkili olduğu görülmüş. 1.0 mcg/kg yükleme ve takiben 0.5-0.7 mcg/kg/saat infüzyon deksmedetomidine çocuklarda kardiyorespiratuvar sistemi etkilemeden yeterli sedasyon sağlamak ve manyetik rezonans görüntüleme işlemi için uygun sedatif bir ajan olduğu bildirilmiştir (48).

2.6 FESC (Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi)

Endoskopik sinüs cerrahisi, ostiomeatal kompleks bölgesindeki anatomik varyansları kaldıran ve sinüs ostiumlarını mümkün olduğunca fizyolojik hale getirmeyi amaçlayan minimal invaziv bir ameliyat tekniğidir. Felsefesi paranasal sinüslerin fizyolojik ortama kavuşturulup normal ya da normale yakın fonksiyon görmesini sağlamaktır. Sinüslerin ventilasyonu ve drenajı mutlaka sağlanmalıdır (1).

Endoskopik sinüs cerrahisi hem lokal hem de genel anestezi altında uygulanabilen bir cerrahi tekniktir.(1)

Endoskopik sinüs cerrahisinde lokal anestezi; premedikasyon, topikal anestezi, infiltrasyon anestezisi ve periferik sinir blokajı olmak üzere 4 bölümde irdelenmelidir. il üçü rutin uygulanmakla birlikte periferik sinir blokajı ancak gereken hastalara yapılır. Premedikasyon; sedasyon, analjezi, anksiyoliz sağlamalıdır (1, 49).

Bazı vakalarda nörolepsi de gerekmektedir. Burada hastanın dışarı ile bağlantısı minimuma iner, limbik sistem devreye girer. Hasta basit komutlara cevap verir, yutma ve öksürük refleksi kaybolmaz (49).

Anestezi şekli cerrah ile anestezistin kararlarına göre yapılır. Hasta en azından basit emirlere karşılık verebilmeli, özellikle yutma ve öksürük refleksleri kaybolmamalıdır. Sedasyon çok kuvvetli olur ve hastayla iletişim kaybolursa çok ciddi problemler çıkabilir. Ameliyat sırasında hemorajik

sekresyonlar aspire edilirse hayati riskler doğabilir. Sedasyon ve analjezi amacıyla sedatif hipnotikler, benzodiyazepinler, opioid analjezikler, nöroleptik ajanlar kullanılabilir (50).

Sedasyonlu lokal anestezi uygulamak genel anestezinin risklerinden kaçınmayı ve operasyon sırasında hastayı gözlemlemeyi sağlar, ancak hem cerrah için daha zordur hem de fazla zaman gerektirir. Lokal anestezi altında intraorbital bir kanama oluşursa hastanın görmesi kontrol edilerek orbital dekompresyona gerekip gerekmediğine karar verilebilir. Bundan daha önemlisi, nörovasküler demetler (anterior, posterior ve sfenopalatin) ve orbital periosteumun ağrı duyusuna hassas olması bu bölgelerde çalışırken ek bir güvenlik unsuru oluşturur (50).

Lokal anestezi hastanın monitörize edilmelidir. Sedasyon anestezi uzmanınca verilmelidir. İster genel, ister lokal anestezi uygulansın, maksimum nazal vazokonstriksiyonun ve cerrahi sırasındaki manipulasyona bağlı gelişebilecek refleks nazal vazodilatasyonun en aza indirilmesinin sağlanması önemlidir (50).

2.7 Nitrik oksit sentezi, sentezi etkileyen faktörler ve biyolojik rolleri

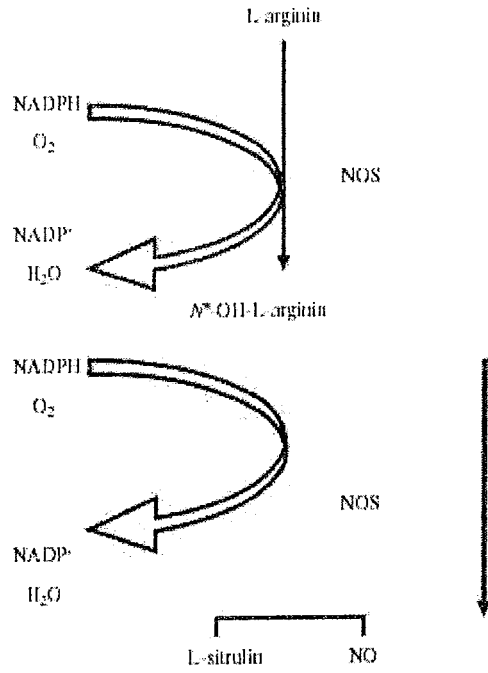
Nitrik oksit (NO) son yıllarda tanınan, birçok biyolojik olayda önemli rolü olan, çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Önceleri vasküler sistemde, endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak tanımlanmıştır (51).

Otokrin ve parakrin bir hücresel ajan olan NO, normal fizyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde önemli bir etkidir. İlk kez 1916 yılında memelilerde nitrojen oksitin varlığı gösterilmiş, 1985'de aktive olmuş makrofajların NO saldığı bulunmuştur. Sonrasında nitrik oksit sentezi için L-argininin prekürsör olduğu ve NO sentezinin inhibisyonu için L-arginin bazlı hem analoglarının kullanılabilceğı gösterilmiştir. Endotel kaynaklı vazodilatör faktörün NO olduğu belirlendikten sonra bu molekülün beyin ve birçok hücre ve organ sistemlerinde üretilerek fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda etkili olduğu ileri sürülmüştür.

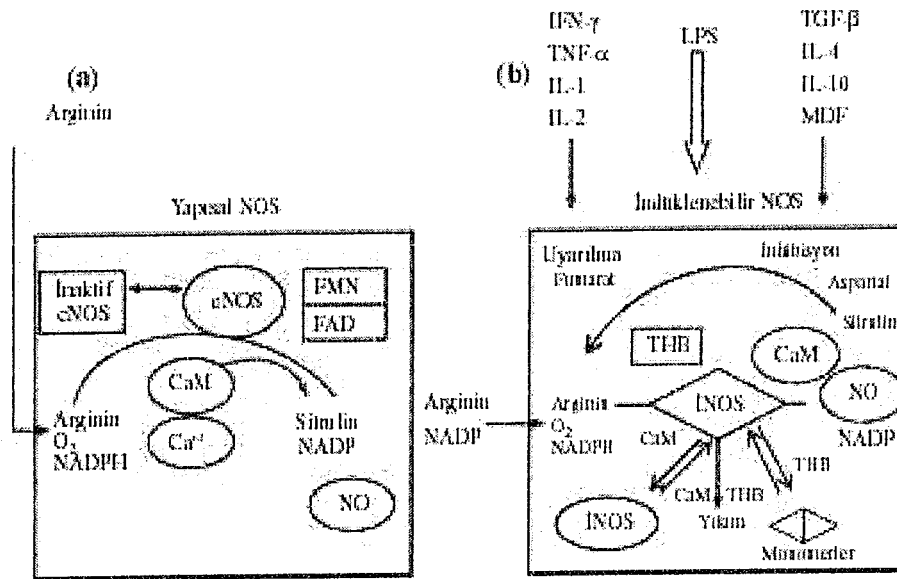
Nitrik oksit, L-argininden sitrulin oluşumu esnasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidrosilasyonu ile oluşan ara üründür. Bu reaksiyon bir seri nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir. Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz(iNOS) olmak üzere temel olarak iki gruba ayrılır. Yapısal NOS (cNOS) nöronlarda bulunan nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotel hücrelerinde bulunan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'dır. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz kardiyomyositler, hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunurlar. Yapısal NOS enzimleri ortamdaki kalsiyum konsantrasyonlarının artışından etkilenirken iNOS etkilenmez.

Nitrik oksit, suda ve yağda çözünebilir, solüsyon içinde yarılanma ömrü 30 saniye olan, nitrit ve nitrate okside olabilen renksiz ve stabil bir gazdır. Tiol grupları ile reaksiyona girerek gerektiği zamanlarda kullanılmak üzere depolanır. Nitrik oksit, pankreasın asinar hücreleride guanozin 3,5-siklik monofosfat (cGMP) sentezini düzenler. Guanozin 3,5-siklik monofosfat, böbrekler ile beyinde atriyal natriüretik faktör, düz kasların gevşemesi, retinada fototransdüksiyon, enterotoksinlerle ilişkili olarak ince barsağa sıvı salgılamasını etkiler. Arterlerde venlerden daha fazla NO üretilir. Nitrik oksit demir sülfür içeren ve trikarboksilik asit siklusunun enzimi olan cis-akonitaz ile gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazın tiol (-SH) gruplarına bağlanır. Normal fizyolojik koşullarda NO konsantrasyonu 100-500 nM düzeylerinde iken endotoksin, γ - interferon, IL-1, TNF- α gibi ajanlarla iNOS'ın tetiklenmesi sonucunda düzeyleri yaklaşık 10 kat artar. Hastalık ve sonuçlarına bağlı olarak NO zararlı veya yararlı etkiler gösterebilir (52).

NO fizyolojik konsantrasyonlarda, hemen hemen tüm organ sistemlerinde değişik biyolojik etkilere sahiptir. NO gastrointestinal sistem, havayolları, kavernöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesinde önemli bir mediyatördür. NO merkezi sinir sisteminde, hafızanın şekillenmesini de içeren çeşitli fonksiyonları bir nörotransmitter olarak destekler; Periferde ise gastrointestinal, solunum ve genitoüriner sistemle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler. İlave olarak NO'nun, konak savunması ve immunolojik reaksiyonlarda da fonksiyonu vardır. Miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonu ile sonlanan durumlara, artmış NO formasyonunun katkısı olabilir. Diğer taraftan artmış NO vazodilatasyona, trombosit yapışmasının engellenmesi ile dokuların mikrosirkülasyonunda rahatlamaya ve sonuçta da dokuların oksijenlenmesi yönünde çok yararlı katkı sağlayabilir.



Şekil 3: NO Sentezi



Şekil 4. Nitrik oksit sentezi ve etkileyen etkenler. Nitrik oksit sentezi, yapısal (cNOS)

ve indüklenebilir (iNOS) nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri ile katalize edilir.

(a) cNOS humoral, kimyasal ve mekanik olarak uyarılır ve Ca²⁺ ile kalmoduline (CaM) bağımlıdır. Flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin adenin mononükleotid (FMN) ve tetrahydrobiopterin (THB) kofaktörleridir.

(b) iNOS sentezi endotoksin, γ -interferon, interlökin (IL)-1 ve tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α) ile uyarılırken, glukokortikoidler, transforming büyüme faktör- β (TGF- β), makrofaj farklılaştırıcı faktör (MDF), IL-4 ve IL-10 ile inhibe edilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Yerel Etik Kurul onayı alınarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Ocak 2005-Haziran 2005 tarihleri arasında, Kulak- Burun- Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından kronik sinüzit, dakriyosistit, nasal polip tanılarında biri konulan ve lokal anestezi altında Fonksiyonel Endoskopik Sinus Cerrahisi (FESC) planlanan, ASA 1 ve ASA 2 risk grubuna giren, 30-60 yaş arasındaki 62 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Olguların yaşı, ağırlığı, cinsiyeti demografik veri olarak kaydedildi. Kardiyak problemi olanlar (koroner arter hastalığı, valvuler stenoz, aterosklerotik kalp hastalığı), ciddi pulmoner hastalığı (KOA), renal ve hepatik yetmezliği olan hastalar, her hangi bir endokrin, metabolik veya santral sinir sistemi hastalığı olanlar (epilepsi, strok gibi) çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca α_2 agonist veya antagonist tedavisi alanlar, aktif veya 2 hafta içinde geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu olan hastalar da çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalara yapılacak işlem hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgi verilip yazılı onayları alındı ve uygulanan plasebo hastalara bildirilmedi.

Operasyon öncesi hastalar aç bırakıldı. Operasyondan 30 dakika önce premedikasyon odasında hastaya intramusküler atropin 0.5 mg ve petidin 1 mg/kg (Aldolan ampul 100 mg/2 ml, Liba) ile premedikasyon uygulandı.

Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra elektrokardiografi (DII ve V5), oksijen satürasyonu (SpO_2) için pulse oksimetre ve noninvaziv kan basıncı takibinden oluşan standart monitörizasyon uygulandı (Nihon-Kohden BSM-4113K Japonya). 18 gauge anjioket ile antekubital venden damar yolu açılarak, 1000 ml % 0.9'luk izotonik NaCl infüzyonuna başlandı. Hastalar oksijen gözlüğü ile operasyondan 2lt./dk olacak şekilde oksijenize edildi.

Sonra, lokal anestezi için %4 pantokain (2 birim) ve 1/1000 epinefrin (1 birim) solüsyonu içinde sıkılan pamuk tamponlar nazal kaviteye usulüne uygun olarak cerrah tarafından yerleştirildi. Tamponlar nazal kavitede mukoza teması için 5-10 dakika bekletildikten sonra çekildi. Sonra orta konka ve lateral nazal duvar üzerindeki belirli noktalara açılı tonsil iğnesi ile jetokain amp. (lidokain 40 mg/2 ml+ epinefrin 0.025 mg/2ml, Adeka) enjekte edildi. Posterior etmoid kavite veya sfenoid sinüs ameliyat sahasına dahil ise sfenopalatin nörovasküler dala da

enjeksiyon yapıldı. Septoplasti veya submukozal rezeksiyon planlanan hastalarda, nazal septal mukozaya da infiltrasyon anestezisi uygulandı.

Olgular rastgele iki gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=32): Plasebo grubu; serum fizyolojik infüzyonu uygulandı.

Grup 2 (n=30): Deksmetomidin infüzyonu uygulandı.

Plasebo grubu için 10 dakika sonra serum fizyolojik infüzyonu başlandı (intravenöz 1 µg /kg). Cerrahi işlemin bitiminden 15 dakika önce plasebo infüzyonu durduruldu (Fresenius-Vial-Pilot A2-Almanya perfüzör kullanıldı)

Deksmetomidin grubu için operasyondan 10 dakika önce yükleme dozu intravenöz 1 µg /kg bolus olarak deksetomidin (Precedex HCl 200 µg/ 2ml flakon, Abbott, ABD) verildi. Bolusu takiben idame dozuna infüzyon olarak geçildi (0.2-0.7 µg /kg). Cerrahi işlemin bitiminden 15 dakika önce deksetomidin infüzyonu durduruldu.

Peroperatif dönemde hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler, sedasyon derecesi, ağrının şiddeti ve cerrahi memnuniyet değerlendirilip kaydedildi.

Sedasyon için Ramsay sedasyon skalası kullanıldı. Bu skala 6 puanlık bir skala olup 1 puanı anksiyeteli, ajite ya da yorgunluk durumunu göstermektedir. 6 puan ise derin sedasyonu (uykuda yanıt yok) durumunu yansıtır (Tablo 7).

Ayrıca sedasyon derecesi için Observer assesment alertness sedasyon skalası (OASS) kullanıldı. Bu skala 5 puanlık bir skala olup, 0 puan trapez kasına ağırlı uyaran verilmesine rağmen yanıtı ve 5 puan normal tonda konuşmaya canlı yanıtı gösterir (Tablo 8).

Ağrı için visüel ağrı skorlaması (VAS) kullanıldı. VAS, 0 cm'den 10 cm'e kadar olan bir cetveldir. Ağrının hasta tarafından subjektif olarak değerlendirilmesini sağlayan bir skorlamadır. 0 cm hiç ağrı yok, 10 cm en şiddetli dayanılmaz ağrı olarak tarif edilmiştir (Tablo 9).

Çalışmada sedasyon ve ağrı düzeyi deneyimli ve araştırmayı yapan aynı kişi tarafından skorlanmıştır.

Cerrahi memnuniyet ise operasyon sonunda cerrah tarafından 1'puandan 10 puana kadar olan bir skala ile değerlendirilmiştir. 0-2 puan çok kötü, 2-4 puan kötü, 4-6 puan orta, 6-8 puan iyi, 8-10 puan ise mükemmel olarak tarif edilmiştir (Tablo 10). Bu skorlama hep aynı cerrah tarafından yapılmıştır.

Hastalaradan premedikasyondan önce, petidin enjeksiyonu sonrası, deksmedetomidin infüzyonu sonrası, postoperatif dönemde olmak üzere hastalardan 4 kez kan örneği alındı. Kan santrifüje edildi, serumu ayrılarak Farmakoloji Anabilim Dalı'nda nitrik oksit düzeyleri bakılmak üzere derin dondurucuda saklandı. NO ölçümü, Nitrit ve nitrat, NO'nun başlıca oksidasyon ürünleridir, dolayısıyla doku homojenatlarındaki veya plazmaki nitrit/nitrat düzeyleri NO oluşumunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Venöz kan örnekleri 5 000 rpm'de 4°C'de 15 dak santrifüj edildi. Plazma alındı ve analiz edilene kadar -20°C'de saklandı. Plazma örneklerini deproteinize etmek için, 1:2 v/v oranında soğutulmuş (0°C) absolu etanol eklendi ve vortekslendi. Örnekler 30 dak 0°C'de inkübe edildikten sonra 14 000 rpm'de 5 dak santrifüj edildi. Süpernatant NO ölçümü için kullanıldı. Süpernatant 95°C'deki vanadyum (III) – HCl (indirgeyici ajan) içine enjekte edildi ve nitrat, nitrit ve S-nitroso bileşiklerinin NO'ya indirgenmesi sonucu oluşan NO'nun ölçümü, NO/ozon kemiluminesans tekniği ile NOA 280i (Sievers Instruments, Boulder, CO, A.B.D.) analizörü kullanılarak yapıldı (Braman ve Hendrix, 1989). Bütün örnekler iki kez çalışıldı. Standart eğri NaNO₃'ün dilüsyonları (0.1-100 mM) kullanılarak gerçekleştirildi. Örneklerdeki NO metabolitlerinin konsantrasyonu standart eğri ile kullanılarak belirlendi ve plazma örnekleri mM olarak hesaplandı. Ölçümlerde ve analizde NOAnalysis™ (version 3.21, Sievers, Boulder, CO, A.B.D.) programı kullanıldı

Preoperatif dönemde sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları, kalp atım hızı, periferik oksijen satürasyonu ölçülüp kaydedildi. Peroperatif dönemde ise sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları, kalp atım hızı, periferik oksijen satürasyonu 10 dakika aralıklarla ölçülüp kaydedildi.

Hastalarda bulantı, kusma, hipotansiyon (OAB<60 mmHg), bradikardi (hipotansiyonla birlikte, KH<45), hipertansiyon (diastolik kan basıncı>100 mm Hg) ve hipoventilasyon (SpO₂<90) gibi yan etkiler görüldüğünde kaydedildi.

Hipotansiyon, sıvı replasmanı ve bunun yeterli olmadığı durumlarda vazopressör ilaç ile tedavi edilmesi planlandı. Solunum depresyonunda hastaya derin solunması söylendi, gerektiğinde O₂ uygulandı. Bradikardi (KAH<45 vuru/dk) 0.5 mg atropin i.v ile tedavi edilmesi planlandı.

Postoperatif dönemde hastalar 2 saat süreyle yan etkiler yönünden takip edildi ve kaydedildi.

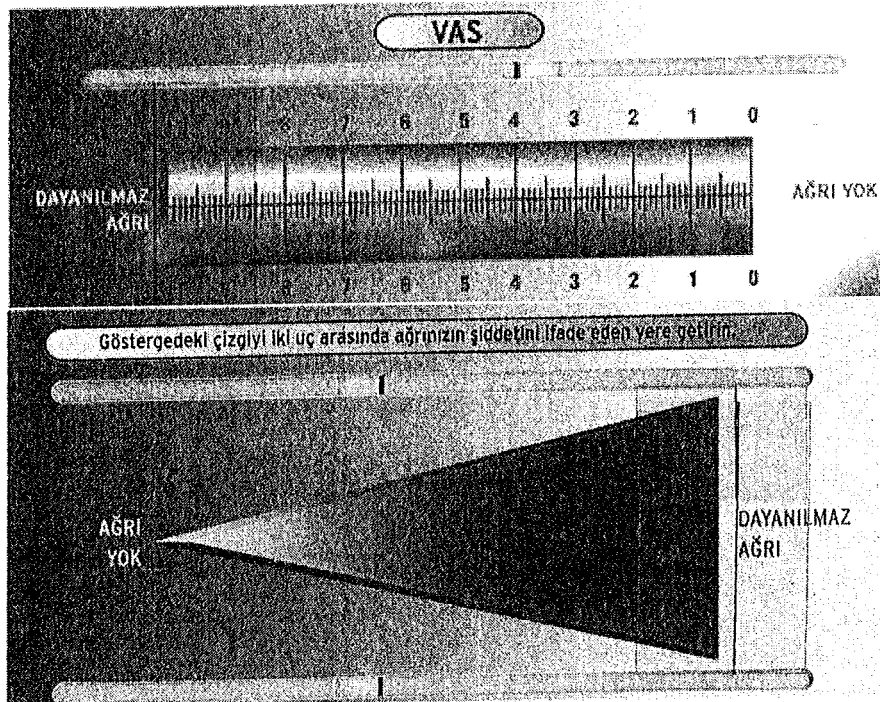
Tablo 7. Ramsay Sedasyon Skalası

Klinik skor	Ulaşılan Sedasyon Düzeyi
6	Uyuyor, yanıt yok
5	Uyuyor, light glabellar tap veya gürültülü işitsel uyarana yavaş yanıt veriyor
4	Uyuyor ancak light glabellar tap veya gürültülü işitsel uyarana canlı yanıt veriyor
3	Komutlara yanıt veriyor
2	İletişim kuruyor, oryante ve sakin
1	Anksiyeteli, ajite veya huzursuz

Tablo 8. Modifiye Observer's Assesment of Alertness/ Sedasyon Skalası(OASSS)

Skor(puan)	Uyanıklık seviyesi
5	Normal tonda konuşmaya hazır yanıt
4	Normal tonda konuşmaya letarjik yanıt
3	İsmi hızlı veya tekrarlanarak çağrıldığında verilen yanıt
2	Hastayı sarstıkla cevap verebiliyorsa
1	Trapez kasına ağırlı uyaran vererek cevap alınabiliyorsa
0	Trapez kasına ağırlı uyaran verilmesine rağmen cevap alınamıyorsa

Tablo 9. Visuel Ağrı Skalası (VAS)



Tablo 10. Cerrahin memnuniyet derecesi

Cerrah memnuniyeti	Puan
Çok kötü	0-2
Kötü	2-4
Orta	4-6
İyi	6-8
Mükemmel	8-10

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi 'SPSS for windows, version 11.0 bilgisayar programında yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi.

Parametrik varsayımlar yerine getirildiğinden kan basınçları ve kalp atım hızları ile ilgili çalışmamızda istatistiki test olarak "eşit varyanslı iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" yani bağımsız ve eşit varyanslı iki grupta "t testi" uygulanmıştır.

Bulantı, kusma ve diğer yan etkiler niteliksel olduğu için 2x2 düzenli "kikare" testi kullanıldı.

Deksmedetomidin verilen grubun nitrik oksit düzeyleri arasındaki değişimini araştırmak için Friedman testi, her iki grup arasındaki nitrik oksit düzeyleri parametrik varsayımlar sağlanamadığı için ($n_1=32$, $n_2=30$) Many-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastalara ait klinik ve demografik veriler Tablo 11'de verilmiştir. Her iki gruptaki hastalar arasında yaş, ağırlık, cinsiyet bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$)

Tablo 11. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri (aritmetik ortalama \pm standart sapma)

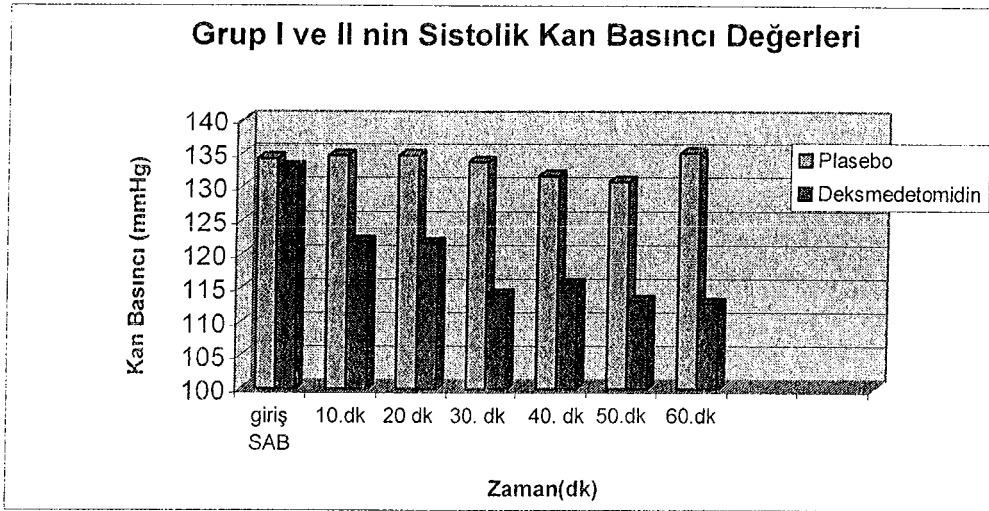
	GRUP 1	GRUP 2
Hasta sayısı (n)	30	32
Yaş(yıl)	39.03 \pm 9.22	38.46 \pm 10.26
Ağırlık(kg)	73.70 \pm 8.97	74.34 \pm 11.51
Cinsiyet (K/E)	13/17	14/18

Her iki grubun sistolik arter basıncı (SAB) Tablo 12'de, diyastolik arter basıncı (DAB) Tablo 13'de, ortalama arteriyel basınç(OAB) düzeyleri Tablo 14'te, kalp atım hızları (KAH) Tablo 15'te, SpO₂ Tablo 16'te gösterilmiştir.

Her iki grubun SAB Şekil 5'te, DAB Şekil 6'te, OAB Şekil 7'de, KAH Şekil 8'de, ve SpO₂ Şekil 9'da grafik olarak gösterilmiştir.

Tablo12. Her iki gruptaki hastaların SAB değerleri

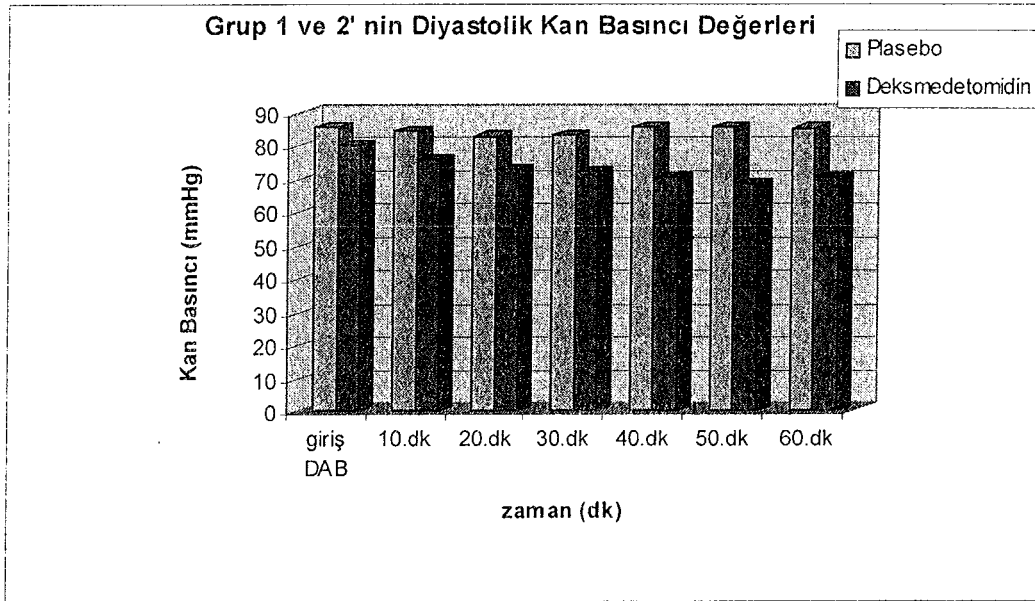
SAB (mmHg)	Grup 1 (plasebo)	Grup 2(deks.)
Preoperatif	134.23±17.94	132.90±16.95
10.dk	134.63±16.03	121.87±17.14
20.dk	134.70±17.25	121.62± 23.23
30.dk	133.70±16.89	114.06±16.53
40.dk	131.63±16.62	115.56±14.23
50.dk	130.76±17.54	113.06±17.04
60.dk	134.90±18.27	112.68±13.52



Şekil 5. Her iki gruptaki hastaların SAB değerleri

Tablo 13 .Her iki gruptaki hastaların DAB değerleri

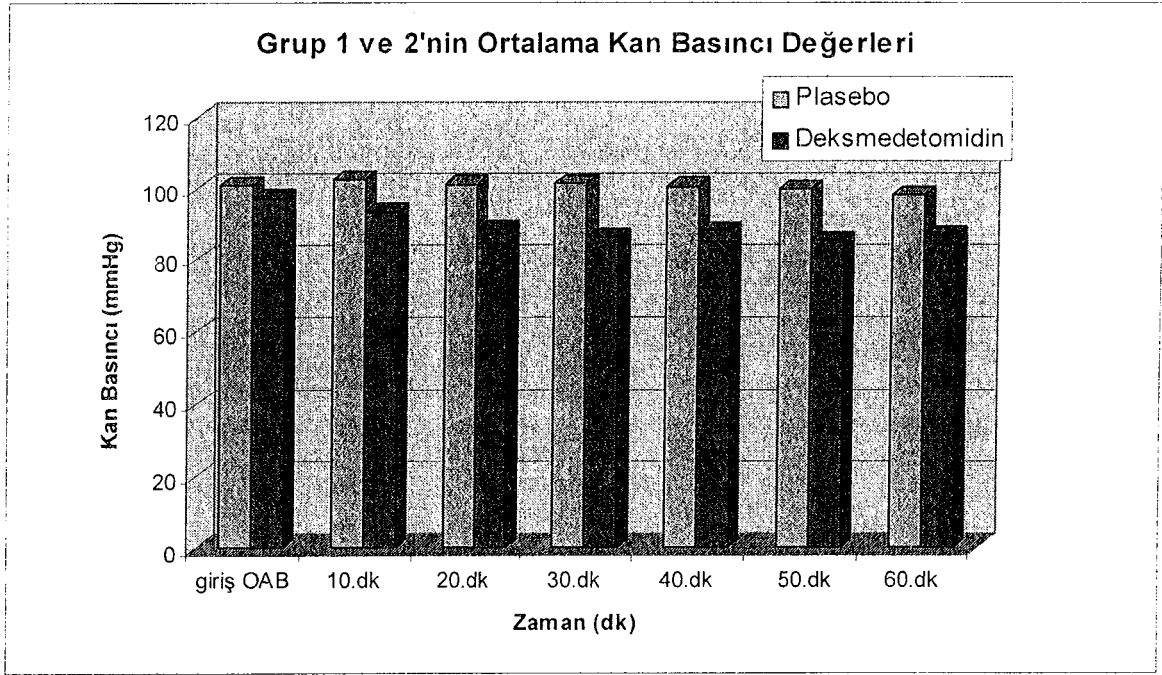
DAB (mmHg)	Grup 1 (plasebo)	Grup 2 (deks.)
Preoperatif	85.86±12.40	80.12 ±11.43
10.dk	84.50 ±13.38	76.06 ±12.38
20.dk	83.10± 13.60	72.78± 14.07
30.dk	83.26 ±15.34	72.46 ±13.36
40.dk	85.66± 13.84	70.37± 11.17
50.dk	85.83± 12.36	68.81 ±15.38
60.dk	86.93 ±15.07	70.62±12.32



Şekil 6 Her iki gruptaki hastaların DAB değerleri

Tablo 14. Her iki gruptaki hastaların OAB değerleri

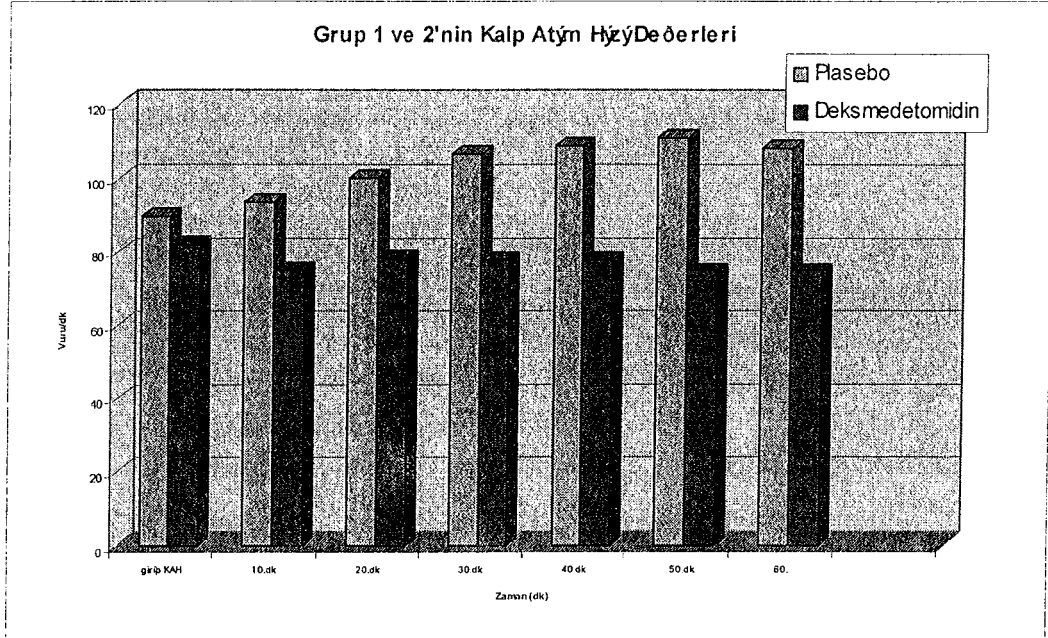
OAB (mmHg)	Grup 1 (plasebo)	Grup 2 (deks.)
Preoperatif	101.00± 15.07	97.18 ±17.57
10.dk	102.26± 15.44	93.25±17.21
20.dk	101.06± 14.56	88.62±20.35
30.dk	101.23± 15.91	86.25± 16.19
40.dk	100.53± 16.67	87.78 ±15.18
50.dk	99.56± 13.97	85.09± 18.77
60.dk	98.16 ±16.87	87.03± 15.87



Şekil 7. Her iki gruptaki hastaların OAB değerleri

Tablo 15. Her iki gruptaki hastaların KAH değerleri

KAH	Grup 1 (plasebo)	Grup 2 (deks.)
Preoperatif	89.73± 17.19	81.93 ±15.62
10.dk	93.33± 21.10	74.59 ±15.57
20.dk	99.80± 25.00	78.09±14.81
30.dk	106.63± 24.89	77.59±16.35
40.dk	108.76± 26.19	77.43± 17.36
50.dk	110.66± 21.45	74.46± 10.43
60.dk	107.96± 20.51	74.50 ±12.71

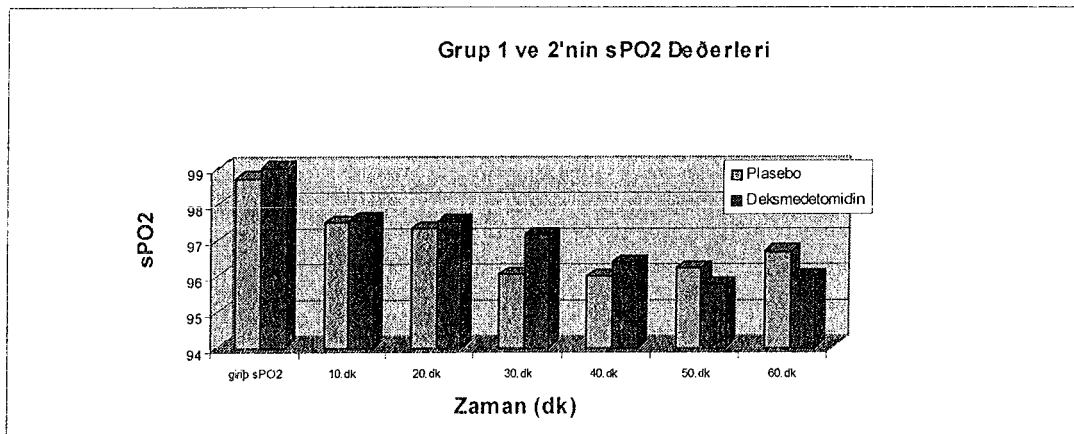


Şekil.8 Her iki gruptaki hastaların KAH değerleri

Her iki grup arasında preoperatif ölçülen SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO₂ değerler açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Perioperatif dönemde her iki grupta ölçülen (10.dk., 20.dk., 30.dk., 40.dk., 50.dk., 60.dakikalarda) SAB, DAB, OAB, KAH değerlerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). SAB, DAB, OAB, KAH değerlerinde deksmedetomidin grubunda plasebo grubuna oranla anlamlı düşme gözlemlendi ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki bu fark oldukça anlamlıydı. Deksmetomidin infüzyonu uyguladığımız 2 olguda kalp atım hızı 40'a kadar düştü ve atropin 0.5mg İV ile klinik tablo düzeldi.

Tablo16. Her iki gruptaki hastaların SpO₂ değerleri

SpO ₂	Grup 1 (plasebo)	Grup 2 (deks.)
Preoperatif	98.73 ± 1.46	99.00 ± 1.52
10.dk	97.46 ± 2.02	97.56 ± 2.04
20.dk	97.30 ± 2.19	97.50 ± 1.62
30.dk	96.03 ± 2.18	97.15 ± 2.01
40.dk	95.96 ± 2.05	96.37 ± 2.80
50.dk	96.16 ± 2.01	95.75 ± 2.31
60.dk	96.66 ± 2.05	95.84 ± 2.12

Şekil.9 Her iki gruptaki hastaların SpO₂ değerleri

SpO₂ değerlerinde gruplar arası 10.dk, 20.dk., 40.dk, 50.dk., 60.dk. da ölçülen değerlerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grup 1'de, 30. dk SpO₂ değerinde anlamlı derecede azalma saptandı. Bu istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Deksmedetomidin infüzyonu yapılan grup 2'deki hastaların OASS, VAS, Ramsay sedasyon skalasında plasebo grubuna göre anlamlı fark bulundu ($p < 0.005$). Cerrahın memnuniyeti de anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.005$) (Tablo 17).

Tablo 17. Her iki gruptaki hastaların sedasyon, ağrı, cerrahın memnuniyet değerleri

Skorlama	Grup 1(plasebo)	Grup 2(deks.)
OASS	4.33± 0.66	3.06±0.71
VAS	6.00± 1.20	3.21± 0.87
Ramsay sedasyon skalası	1.70± 0.79	3.68± 0.85
Cerrahın memnuniyeti	4.93± 1.96	8.93± 0.87

Postoperatif dönemde bulantı, kusma oranı deksmedetomidin grubunda plasebo grubuna göre düşük bulundu (ki kare testi) (Tablo 18). Postoperatif dönemde hastalarda görülen ağız kuruluğu anlamsız bulundu. Hiç bir hastada kaşıntı görülmedi.

Tablo 18. Postop.bulantı ve kusma değerleri

	Postoperatif 1. saatte bulantı	Postoperatif 2. saatte bulantı	Postoperatif 1. saatte kusma	Postoperatif 2. saatte kusma
Grup1(n=32)	28 (%86.5)	25 (%78)	22 (%68)	13 (%40)
Grup2(n=30)	10(%33)	5 (%16)	4 (%13)	3(%10)

Grup 1'in NO değerleri Tablo 19'da gösterilmiştir. Grup içi karşılaştırmada sonuçlar anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 19. Grup 1'in Nitrik Oksit Değerleri.

Grup1 (plasebo n=30)	Ortalama değer±standart sapma
Preop NO	45.14±24.48
Petidin sonrası NO	43.34±22.60
Postop NO	42.24±20.35

Grup 2 (Deksmedetomidin verilen grup)'nin nitrik oksit değerleri Tablo 20'de gösterilmiştir. Preoperatif dönemde, petidin enjeksiyon sonrası, deksmedetomidin infüzyonu sonrası ve postoperatif dönemde alınan serum rnelerindeki NO düzeyi oranlarındaki değişim bakımından herhangi bir fark bulunmadı ($p>0.73$)

Gruplar arası karşılaştırmada preoperatif dönemde ve petidin enjeksiyonu sonrası nitrik oksit düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.60$). Yine her iki grubun postoperatif nitrik oksit düzeylerinde de anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.89$).

Tablo 20. Grup 2'nin Nitrik Oksit Değerleri.

Grup2 (deksmedetomidin) (n=19)	Ortalama değer±standart sapma
Giriş NO	45.21±23.18
Petidin sonrası NO	45.04±23.39
Deks. Sonrası NO	43.04±22.39
Postop NO	44.52±25.03

TARTIŞMA

FESC'de çeşitli anestezi tipleri uygulanabilir (53). Ayrıca hasta seçimi, operasyonun şekli de anestezi planında oldukça önemlidir (53). Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC), genel anestezi ya da intravenöz sedasyon ile birlikte lokal anestezi altında uygulanabilir. Genel anestezinin tercih edilme nedenleri; hastanın anksiyetesinin, ağrısının ve vücut hareketlerinin önlenmesi, entübasyon ile sağlanan havayolu kontrolünün aspirasyon riskini azaltmasıdır. Fakat genel anestezi ile daha kanlı ameliyat sahası ve uzamış operasyon süresi söz konusudur. Lokal teknikte ise oküler ağrının cerrah için uyarıcı olması, ayrıca operasyon sonrası bulantı, kusma, baş ağrısı ve benzer yan etkilerin daha az görülmesi gibi avantajlar mevcuttur (3-7).

Lokal anestezi altında uygulanan cerrahi işlemlerde sıklıkla sedasyon, anksiyolizis ve ek analjezi sağlamak için, sedatif hipnotik ve opioid analjezik kombinasyonları kullanılır. Midazolam ve fentanyl, yaygın olarak kullanılsa da güçlü sinerjistik etkileşim solunum depresyonu ile sonuçlanabilir (54). Benzodiazepinler, anksiyeteye bağlı artan ağrı seviyesini azaltabilir. Propofol gibi hipnotikler, midazolamdan daha iyi sedasyon sağlar, fakat her iki ilaç da hemodinami ve solunum üzerine depresif etki gösterir (55).

Ülkemizde yeni kullanıma giren ve potent alfa 2 adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidin sedatif, analjezik ve anestezi etkilere sahiptir (56,57). Deksmetomidin, son yıllarda yoğun bakımda sedasyon, analjezi ve anksiyolitik olarak klinik uygulamaya girmiştir Deksmetomidin rejyonel ve genel anestezide sedasyon ve analjezi için yeni bir köprü oluşturdu. Düşük dozlarda solunumu baskılamadığı bilinen deksmedetomidinin, yoğun bakım ünitelerinde kullanılan diğer sedatif ve analjezik maddelerin aksine, yüksek dozlarda bile solunum üzerine olumsuz etkisi oluşturmadığı bilinmektedir (58, 60). Solunumu deprese etmemesi, hemodinami üzerinde olumsuz etkilerinin olmaması ise diğer bir avantajıdır.

Çalışmamızda; lokal anestezi ile fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan hastalarda; deksmedetomidinin hemodinami, sedasyon, analjezi, ameliyat sonrası yan etkiler ve cerrah açısından işlem rahatlığı gibi etkileri plasebo ile karşılaştırıldı.

Literatür araştırmamızda, lokal anestezi eşliğinde FESC uygulamasında deksmedetomidin kullanımına rastlamadık. Deksmmedetomidinin hemodinamik stabilite sağlaması, sedatif, analjezik, anksiyolitik özellikleri olması ve solunum sistemi üzerinde depresif etkisinin olmaması gibi nedenlerle FESC'de uygun bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünerek, çalışmamızı planladık

Demirel ve ark.(59) 17 yaşında otistik bir olguda ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında yeterli monitorizasyon sağlandığında, solunumu baskılamadığı için deksmedetomidin ile sedasyon uygulamasının da anesteziistlerin tercihleri arasında yer alması gerektiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda solunum depresyonu gözlenmedi, hastaların hiçbirinde SpO₂ 96'nın altına düşmedi. Solunum sıkıntısı, bradipne ve apne olmadı. Bu da deksmedetomidinin sağladığı sedasyonun güvenli olduğunu gösterebilir.

Tedavi dozlarında deksmedetomidin solunumu deprese etmesi beklenmez (58).

Çalışmamızda deksmedetomidin grubunda plasebo grubuna göre SAB, DAB, OAB değerlerinde intraoperatif dönemde anlamlı düzeyde azalma oldu. Bu bulgular literatürlerle uyumluydu. Hipotansif bir çalışma ortamı sağlandığı için cerrahi sahanın görüş kalitesi iyidi ve dolayısıyla cerrahi memnuniyet de mükemmel bulundu OAB grup 1'de 100 mmHg, grup 2'de ise 80 mmHg civarında seyretti. Deksmmedetomidin yükleme dozundan sonra hipertansiyon hiçbir olgumuzda gelişmedi. Literatür bilgileriyle uyumsuzdu; fakat çalışmayı düşük yükleme dozuyla yapmamızla bu açıklanabilir.

KAH deksmedetomidin grubunda plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Deksmmedetomidin grubunda operasyon boyunca taşikardinin hiç olmaması, hemodinaminin stabil seyretmesine neden oldu. 2 olguda bradikardi gelişti ve atropinle tedaviye cevap verdi. Taşikardi, hipertansiyon olmaması kanamayı da azaltarak cerraha görüş rahatlığı sağladı Hemodinaminin stabil seyretmesi cerrahi prosedür için bir avantaj olarak kabul edilebilir. Deksmmedetomidin yükleme dozu sonrası geçici bir kan basıncı artması, daha sonra azalmasıyla bifazik etki gözlenir (9,15,23).

Deksmmedetomidin bifazik etkisi; doza bağımlı kan basıncı ve kalp atım hızı önce yükselir, sonra düşer (15,23)

Hall ve ark.(60) gönüllülerde deksmedetomidinin iki farklı infüzyon dozunu (0.2 ve 0.6 µgr/kg/s) karşılaştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, deksmedetomidin

verilen gruplar arasında sedasyon düzeyleri açısından fark olmadığını ancak kontrol grubuna göre sedasyon düzeylerinde anlamlı fark olduğunu saptamışlardır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında OAB'deki düşmeler her iki deksmedetomidin grubunda da anlamlı bulunurken, KAH'daki düşmeler sadece 0.6 µgr/kg/s hızında deksmedetomidin grupta anlamlı bulunmuştur. Her iki grupta da SpO₂ değerlerinin %95'in altına inmediği saptanmıştır. Deksmetomidin ile sağlanan sedasyonun güvenilir olduğu gibi aynı zamanda hastaların verbal uyarı ile uyandırılabilir olma özelliği nedeniyle FESC'de rahatlıkla tercih edilebilir.

Çalışmamızda da hasta ile cerrah arasında kooperasyon rahatlıkla sağlandı. Hastalar uyuyordu; fakat seslenildiğinde uyandırılabilir özellikte olduğundan sedasyon derinliği cerrahi çalışma biçimine uygundu. Hastalar ajite değildi. Ortalama Ramsay sedasyon skoru 3.68± 0.85, VAS 3.21± 0.87, OASS 3.06±0.71 idi. Deksmetomidin infüzyonu uygulanan grupta analjezi ve sedasyon düzeyleri yeterliydi.

Jorissen ve ark. tek bir intramuskuler injeksiyonla sistemik premedikasyon (pethidin ve prometazin) ve dikkati bir lokal hazırlıkla (dekonjestan burun damlası, kokain uygulaması ve lidokain infiltrasyonu) fonksiyonel endoskopik sinus cerrahisinde kan kaybının minimal olduğu, operasyon boyunca ağrının nadir olduğunu bildirmişler, bu tip cerrahide lokal anestezinin bir çok avantajları olduğunu mümkünse genel anestezide tercih edilebileceğini bildirmişlerdir (61).

Alparslan ve ark., septoplasti ve endoskopik sinus ameliyatlarında, monitorize anestezi bakımında, propofol ile deksmedetomidinin, hemodinami, analjezi, sedasyon ve yan etkiler açısından karşılaştırmışlar. Aldrete skorları 15.dk.'da deksmedetomidin grubunda daha düşük (p<0.05), postoperatif VAS değerleri 1., 2., 4. ve 6.saatlerde propofol grubunda deksmedetomidin grubuna göre anlamlı olarak yüksek (p<0.05) bulmuşlardır. İntraoperatif sedasyon skorları ölçülen tüm zamanlarda, deksmedetomidin grubunda propofol grubuna göre yüksek (p<0.05), ilk analjezik gereksinim zamanı deksmedetomidin grubunda propofol grubuna göre anlamlı uzun bulmuşlardır (p<0.05). Total diklofenak tüketimi propofol grubunda 123.8±83.5 mg, deksmedetomidin'de 33±48.7 mg ve propofol kullanılan hastalarda anlamlı olarak fazla bulmuşlardır (p<0.05). Sonuç olarak, deksmedetomidinin monitorize anestezi bakımında kullanılabilirliği ve propofole alternatif olabileceği sonucunu bildirmişlerdir (62).

Shahbaz ve ark (63) intraoperatif sedasyon uygulaması amacıyla propofole karşın deksmedetomidinin etkinliğini, yan etkilerini ve etkisinin sonlanmasını araştırmışlar. İntroperatif ağrı skorları ve hemodinami yönünden deksmedetomidinin daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Sedasyon propofol ile daha hızlı sağlanırken, deksmedetomidin ile etki başlangıcının propofole göre daha geç olduğu, benzer şekilde sedasyon sağladığı not edilmiştir. Sedasyonda 38 µg/kg/dk propofole eşdeğer deksmedetomidin dozunun 0.7 µg/kg/s olduğu tanımlanmıştır (63).

Talke ve ark.(28) yaptığı çok merkezli çalışmada uzun periyot şeklinde perioperatif deksmedetomidin kullanımı kan basıncını, kalp atımını, norepinefrin salınımını ve iskemiye azalttığını rapor etmişlerdir.

Rejyonel anestezi altındaki karotid endarterektomi ve uyanık kraniyotomi operasyonunda infüzyon şeklinde kullanıldığı, hemodinamiyi bozmadığı ve yeterli sedasyon ve analjezi sağladığını bildirmişlerdir (29).

Deksmedetomidin hemodinamik skalaya önemli potansiyel etkisi olmamasına rağmen, daha güvenli kullanım için titre edilmesi gereklidir. Bu ilacın başlangıç hızı bazı ajanlara göre daha yavaş olması hastayı monitörize etmemize zaman kazandırır. Atipemazol bu ilacı antagonize eder; ama klinik olarak uygun değildir. Bunun için atipemazolün sempatik sisteme etkisini deneylerle belirlemek gereklidir.

Deksmedetomidin derlenme döneminde VAS ve bulantıda azalma sağlamıştır (64).

Bulantı ve kusma açısından morfin-hasta kontrollü analjezide preanestetik deksmedetomidin uygulamasının tek başına morfin ile bir farkı olmadığı saptanmıştır (65).

İntrakraniyal tümör cerrahisinde deksmedetomidin ile propofol karşılaştırıldığında bulantı ve kusma insidansı benzer bulunmuştur (66)

Çalışmamızda plasebo grubuna göre deksmedetomidin grubunda postoperatif dönemde bulantı ve kusmanın anlamlı olarak azaldığını saptadık ($p < 0.05$). Bu literatürlerle benzer sonuçlar gösteriyordu. İntroperatif dönemde hemodinaminin stabil seyretmesi, ajitasyon olmaması ve cerrahi sahanın kansız olması postoperatif dönemde hasta konforlu olmasını sağladı.

Yan etkilere rastlamadık (kaşıntı gibi). Ağız kuruluğu buruna tampon yerleştirildiğinden değerlendiremedik.

NO endotelden salınarak periferik vazodilatasyon yapar. Literatür taramamızda daha önce deksmedetomidin ile NO arasında periferik vazodilatasyon yapıcı etki açısından araştıran bir çalışmaya rastlamadık (51). Bu nedenle biz de deksmedetomidinin periferik vasodilatasyon etkisinin NO ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bizim çalışmamızda deksmedetomidin kullanılan grupta grup içi değerlerinde ve plasebo ile karşılaştırmasında saptanan değerler anlamsız bulundu ($p>0.05$). NO bir çok parametrelerden etkilenmekte olup; bu da NO sonuçlarını değiştirmektedir. Cerrahi stres, kullanılan diğer ilaçlar, sempatik deşarj, hasta ile ilgili farklılıklar gibi. NO'in yarı ömrünün kısa olması da sonuçları etkileyebilmektedir. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç Ve Öneriler

- 1- Deksmidetomidin yoğun bakım sedasyonu dışında monitörize anestezi uygulaması için de tercih edilebilecek bir ajan olabilir.
- 2- Deksmidetomidin diğer sedatif ajanlardan farklı olarak IV bolus yükleme dozunu takiben sedasyon etkisinin geç başlaması nedeniyle, hastanın monitörizasyonu ve cerrahi hazırlık aşamasında bu şekilde zaman kazanılmış olur.
- 3- Deksmidetomidin, etkin ve güvenli sedasyon sağlar, solunum sistemini deprese etmediğini gördük.
- 4- SAB, DAB, OAB ve KAH'da artışlara neden olmadığı için hemodinamik parametreler stabil seyretmekte ve cerrahi kanama azalmaktadır. Bu da cerrahın konforlu çalışmasına imkan sağlar.
- 5- Hasta ile kooperasyon korunmaktadır. Hasta sedatize olup, uyandırıldığında komutlara yanıt verebilir düzeyde olduğu görüldü. Bu da sinüs cerrahisinde oküler ve nöronal komplikasyonların erkenden farkedilmesini sağlar.
- 6- Postoperatif dönemde deksmedetomidin kullanılan hastalarda bulantı, kusma, ajitasyon anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu da postoperatif dönemde hastanın konforunu sağlamaktadır.
- 7- Deksmidetomidin ile NO düzeyi değişim açısından anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Bu konunun daha çok çalışmaya ihtiyacı olduğu düşüncesindeyiz.
- 8- Bu bulguların ışığında sedasyon, analjezi, anksiyolitik etkisi olan deksmedetomidin; lokal anesteziye ilave olarak monitörize anestezi uygulaması şeklinde güvenle kullanılacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Önerci M.Endoskopik Sinüs Cerrahisi. H.Ü K.B.B-Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı Ankara. Kutsan Basımevi.1999: 18-24.
- 2- Gittelman PD, Jacobs JB, Skorina J.Comparison of functional endoscopic sinus surgery under local and general anesthesia. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 289-93.
- 3- Srinivasan V, Arasaratnam RB, Jankelowitz GA. Day-case septal surgery under general anaesthesia and local anaesthesia with sedation. J Laryngol Otol 1995; 109: 614-7.
- 4- Lee WC, Kapur TR, Ramsden WN. Local and regional anesthesia for functional endoscopic sinus surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997; 106: 767-9.
- 5- Fedok FG, Ferraro RE, Kingsley CP, Fornadley JA. Operative times, postanesthesia recovery times, and complications during sinonasal surgery using general anesthesia and local anesthesia with sedation. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122: 560-6.
- 6- Blackwell KE, Ross DA, Kapur P, Calcaterra TC. Propofol for maintenance of general anesthesia: a technique to limit blood loss during endoscopic sinus surgery. Am J Otolaryngol 1993; 14: 262-5.
- 7- Bhana N, L. Goa K, J. McClellan K. Dexmedetomidine. Drugs 2000; 59 263-268.
- 8- Avramov MN, Smith I, White PF. Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anesthesia care. Anesthesiology 1996; 85: 1283-9.

- 9- Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*. 2000; 14: 261-269.
- 10- Coursin DB, Coursin Drew B, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Current Opinion in Critical Care*. USA. Lipincott Williams@ Wilkins. 2001; 7: 221-226.
- 11- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10.baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık, 2002: 1044-1074.
- 12- Edward Morgan G, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi. 2004: 212-223.
- 13- Kayhan Z. Genel anestezi. *Klinik Anestezi*. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 181-190.
- 14- Süzer, Öner. *Farmakoloji Kitabı*. İstanbul, Nobel Kitapevi. 2004.
- 15- Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future* 1993; 18: 49-56.
- 16- Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs of Today* 1999; 35: 151-157.
- 17- Savola J, Virtanen R. Interaction of dexmedetomidine as a selective and potent agonist at alpha 2-adrenoceptors. *Brit J Pharmacol*, in press.
- 18- Pertovaara A, Kauppila T, Tukeva T. The effect of medetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990; 179: 323-328.
- 19- Kalso, EA. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective alpha2-adrenergic agonist. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68: 140-3.

- 20- Nagasaki,H. Pharmacology of intrathecal adrenergic agonist: Cardiovascular and nociceptive reflexes in halothane-anesthetized rats. *Anesthesiology* 1990;179:323-8.
- 21- Fisher, B. Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats. *Eur J Pharmacol* 1991;192:221-5.
- 22- Takano, Y. Relative efficacy of spinal alpha-2- agonists, dexmedetomidine, clonidine and ST-91, determined in vivo by using N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline,an irreversible antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1991, 258:438-6.
- 23- Talke, P. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 189-94.
- 24- Talke, P. Effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients. *Anesthesiology* 1993; 79 : A60.
- 25- Hynynen, M. Dexmedetomidine infusion improves perioperative adrenergic stability during coronary artery bypass surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1994; 8 (Suppl 3.):56.
- 26- Venn RM, Bradshaw CJ. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anesthesia* 1999; 54:1136-1142.
- 27- Jalonan J. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1995; 82: 620-623.
- 28- Talke, P. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2000; 90: 620-23.
- 29- Bekker AY, Kaufman B,Samir H. The use of dexmedetomidine infusion for

awake craniotomy. *Anesth Analg* 2001; 92: 1251-1253.

30- Blake DW. Dexmedetomidine and hemodynamic responses to simulated hemorrhage in experimental heart failure. *Anesth Analg* 2000; 91:1112-1117.

31- Mantz J. Alpha₂-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*. 2000; 14: 433-443.

32- Richard C. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95: 1052-1059

33- Lam Arthur M, Bhatia Sanjay, Lorri A. Lee, Visco Elizabeth, S. Vavilala Monica. Influence of Dexmedetomidine on CO₂ Reactivity and Cerebral Autoregulation in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2001; 95:A 341.

34- Sturaitis MK, Effects of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion on Hemodynamic Stability during Brain Tumor Resection.doss. *Anesthesiology* 2002 ASA; A-310.

35- Talke P. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg*. 1997; 85(2):358-64.

36- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, Sekizinci Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 1998:883

37- Sa Rego MM, White PF. Monitored Anesthesia Care. In: Miller RD Ed. *Anesthesia*, 5. Th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000:1452-1468.

38- Ramsey MAE, Savage TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadalone. *Br.Med. J.* 1974;2:656-8.

- 39- O'Sullivan G, Park GR. The assessment of sedation in critically ill patients. Clin. Int. Care 1991; 2: 116.
- 40- Cook S, Palma O. Diprivan as the sole sedative agent for prolonged infusion in intensive care. J. Drug Devel 1989, 2. 65-9.
- 41- Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. Anesthesiology, 1998; 89: 671-677.
- 42- Lundrger S, Rosenquist JB. Amnesia, pain experience, and patient satisfaction after sedation with intravenous diazepam. J Oral Maxillofac Surg. 1983;41:99-102.
- 43- Whitwam J.G, Mc Cloy R.F. Anxiolysis, Sedation and Anaesthesia, Techniques for Conscious Sedation. Principles and Practice of Sedation. 1998;3-7
- 44- A. Koroglu, S. Demirbilek, H. Teksan, O. Sagir, A. K. But, and M. O. Ersoy Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. Br. J. Anaesth. 2005; 94: 821-824.
- 45- Lundrger S, Rosenquist JB. Comparison of sedation, amnesia, and patient comfort produced by intravenous and rectal diazepam. J Oral Maxillofac Surg. 1984;42:646-8.
- 46- Bailey PL, Pace NL. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. Anesthesiology 1990;73: 826-9.
- 47- Tobias, Joseph D., Berkenbosch, John W. Sedation During Mechanical Ventilation in Infants and Children: Dexmedetomidine Versus Midazolam. Southern Medical Journal. 2004, Volume 97, 454-456.

- 48- Kuyumcu A, Polat Düzgün A, Mahir Özmen M, Tanju Besler H. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery Ulus Travma Derg 2004;10(3):149-159.
- 49- İleri F, Koç C. Endoskopik Sinüs Cerrahisinde Lokal Anestezi 2002.
- 50- Thaler ER. Anesthesia in endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol ;1997: 409-13.
- 51- Moncada S, Higgs A. The L-arginin-nitric oxide pathway. New England Journal of Medicine 1993; 30: 2002-2012.
- 52- Kennedy D, Bolger W, Zinreich J. Sinus Hastalıkları 2003. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 211-222.
- 53- Danielsen A, Gravningsbraten R, Olofson J. Anaesthesia in endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260: 481-486.
- 54- Lauwers M, Camu F, Breivik H, et al. The safety and effectiveness of remifentanil as an adjunct sedative for regional anesthesia. Anesth Analg 1999; 88: 134-40.
- 55- Servin F, Desmots JM, Watkins WD. Remifentanil as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care. Anesth Analg 1999; 89: S28-32.
- 56- Belleville JP, Wards DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidin in humans. 1. Sedation , ventilations, and metabolic rate. Anesthesiology 1992; 77:1125-33.
- 57- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine , a novel agent for postoperative sedation, in the intensive care unit. Anesthesia 1999;54:1136-42.