

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

REJYONEL ANESTEZİDE MİDAZOLAM VE
DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN PERİOPERATİF
ANKSİYETEYE ETKİLERİ

DR.ELİF ŞENSES

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALPASLAN APAN

KIRIKKALE

2012

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:15.12.2011

Prof. Dr. Alpaslan Apan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD

Yard. Doç. Dr. Arzu Köse
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD

Yard. Doç. Dr. Işın Gençay
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, her zaman hoşgörülü, sevecen, sabırlı tavırlarıyla çalışma ortamımızı sıcak bir yuvaya dönüştüren değerli hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Alpaslan Apan'a,

Her zaman yardımlarını, şefkatini ve bilgilerini esirgemeyen, her türlü sorunumda büyük bir sabırla çözüm üretmeye çalışan ve yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Ünase Büyükköçak'a,

Vakalarda sabır ve cesaret verici tavır gösteren, becerilerimizi geliştirmemiz için yol gösteren saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. Gökşen Öz'e,

Eğitimim boyunca daha iyi yetişebilmemiz için bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, tecrübelerini aktararak eğitimime büyük katkıda bulunan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Arzu Köse'ye,

Asistanlık eğitimimin son döneminde kendilerini tanıma fırsatı bulduğum, bana öğretici ve yardımcı olan saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. Işın Gençay'a

Eğitimim boyunca her türlü güçlük ve güzelliği birlikte yaşadığımız değerli ve çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım sırasında ilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen Ortopedi AD, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Üroloji AD başkanlarına, hocalarına ve asistanlarına,

Rotasyon eğitimi sırasında içten, sevecen tavırlarıyla eğitimime katkı sağlayan Dahiliye ve Farmakoloji AD başkanlarına, hocalarına ve asistanlarına,

Berber çalıştığım ameliyathane teknisyen, hemşire ve personeline,

Eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında hoşgörü, sevgi ve sabırla her zaman yanımda olarak bana destek olan sevgili aileme ve canımdan çok sevdiğim sevgili kızım Zeynep Büşra'ya,

saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Elif Şenses

ÖZET

Şenses E, Rejyonel anestezi midazolam ve dexmedetomidine infüzyonunun perioperatif anksiyeteye etkilerinin değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Kırıkkale, 2012

Amaç: Çalışmamızda rejyonel anestezi altında opere olan hastalara uygulanan midazolam ve deksmedetomidin infüzyonunun anksiyete skorlarına olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hastanemiz etik komite onayı alınarak elektif olarak rejyonel anestezi altında opere olacak olan ASA I-II sınıfı 80 hasta dahil edildi. Hastaların operasyondan bir gün önce sürekli anksiyete skorları STAI 1-2 ile belirlendi. Hastaların damar yolu açıldıktan ve monitörize edildikten sonra rejyonel anestezi uygulaması gerçekleştirildi. Grup I hastalara 0.5 µg/kg 10 dakika içinde ve 0.5 µg/kg/saat deksmedetomidin veya Grup II hastalara 0.05 mg/kg 10 dakika süre ile ve 0.05 mg/kg/ saat midazolam infüzyonu yapıldı. Hastaların bazal ve her 5 dakikada bir sedasyon skoru (OAAS) skoru ile sedasyonu değerlendirildi. Hastaların sedasyon düzeyi OAAS 3-5 olacak şekilde ayarlandı. Hastanın durumluluk anksiyetesi; operasyondan bir gün önce, operasyon başladıktan 30 dk sonra, operasyon sonunda, postoperatif 30 dk sonra ve postoperatif bir hafta sonra STAI-1 skoru ile değerlendirildi. Yan etkiler belirlenerek kaydedildi.

Bulgular: Grupların sedasyon skorları 45, 60. dakikada midazolam grubu (p= 0.018 ve p= 0.034) ve postoperatif 30. dakikada ise deksmedetomidin grubunda (p= 0.041) anlamlı azalma gösterdi. Anksiyete skorları midazolam grubunda tüm ölçüm periyotlarında deksmedetomidin grubuna göre belirgin olarak azaldığı belirlendi (p= 0.001, p= 0.005, p= 0.001, p= 0.028, P= 0.003). Yan etki insidansı açısından da midazolam grubu deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede avantajlı bulundu.

Tartışma: Rejyonel anestezi uygulamaları sırasında uygulanan midazoalm infüzyonunun deksmedetomidin infüzyonuna göre daha uygun ve etkin olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, deksmedetomidin, midazolam, rejyonel anestezi, sedasyon,

SUMMARY

Senses E, The effects of midazolam and dexmedetomidine infusion on peri-operative anxiety in regional anesthesia, Specialization thesis, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kırıkkale, 2012.

Aim: This study was aimed to compare the influences of midazolam and dexmedetomidine infusion on anxiety scores in patients undergoing surgery with regional anesthesia.

Materials and Methods: After hospital Ethics Committee approval, Eighty ASA I or II class patient undergoing elective surgery with regional anesthesia were included in to the study. Permanent anxiety scores were determined using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)-1 and 2 one day before the surgery. Regional anesthesia was performed to the patients after achieving venous access and being monitored. In the Group I patients, dexmedetomidine 0.5 µg/kg basal infusion for 10 min and 0.5 µg/kg/h for the maintenance was administered. In the Group II patients, midazolam infusion at a rate of 0.05 mg/kg for 10 min and 0.05 mg/kg/h for the maintenance was administered. The sedation scores were determined every 5 min using Observer's Alertness Sedation Score (OAA/S). Sedation level was accepted as OAAS between 3-5. The steady state anxiety scores of the patients were determined one day before, 30 min after operation, at the end of the operation, postoperative 30 min and 7th day using STAI-1 score. Side effects were determined and recorded.

Results: While sedation scores were decreased in midazolam group at 45 and 60th min of operation (p= 0.018 ve p= 0.034), the scores were decreased in dexmedetomidine group at 30th min in the postoperative period. When compared to the dexmedetomidine group, anxiety scores were significantly decreased in patients received midazolam infusion (p= 0.001, p= 0.005, p= 0.001, p= 0.028, P= 0.003). The incidences of side effects were also significantly decreased in midazolam group comparing with the dexmedetomidine group.

Conclusion: Midazolam infusion was found to be more appropriate and efficient than dexmedetomidine during regional anesthesia practice.

Key words: Anxiety, dexmedetomidine, midazolam, regional anesthesia, sedation

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER, TABLOLAR, GRAFİKLER	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sedasyon	3
2. 1.1. Ramsay Sedasyon Skalası(RSS)	5
2. 1. 2. Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS)	5
2. 1. 3. Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası(RASS)	6
2. 1. 4. Observer's assessment of alertness/sedation = OAA/S	6
2. 2. Sedasyon İçin Kullanılan İlaçlar	7
2. 2. 1. Benzodiazepinler	
2. 3. Midazolam	9
2. 3. 1. Kimyasal yapısı:	9
2. 3. 2. Farmokokinetik	9
2. 3. 3. Klinik özellikler	10
2. 3. 4. Klinik Kullanımı	10
2. 4. Flumazenil	12
2. 4. 1. Farmokokinetik	12
2. 4. 2. Klinik kullanımı	12

2. 5. Deksmetomidin	14
2. 5. 1. Farmakolojik özellikleri	15
2. 2. Deksmetomidin'in serebral fizyoloji üzerine etkileri	16
2.2 3. Kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi	17
2. 5. 4. Lokal/Rejyonel Anesteziye Deksmetomidin	17
2. 5. 5. Analjezi ve deksmedetomidin	18
2. 5. 6. Sonuç	20
3. Perioperatif Anksiyete:	18
3. 1. Cerrahide görülen anksiyete türleri	21
3. 1. 1. Preoperatif Anksiyete	21
3. 1. 2. Postoperatif Anksiyete	21
3. 2. Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu	22
3. 3. Madde Kullanımının Yol Açtığı Anksiyete Bozuklukları;	22
3. 4. Cerrahiye ilişkin Özgül Fobiler;	22
3. 5. Önceden Varolan Anksiyete Bozuklukları;	22
4. Spielberger Anksiyete Skalası	23
4. 1. Testin kısa tanıtımı:	23
4. 2. Kapsamı:	23
4. 3. Materyali:	26
4. 4. Uygulanışı:	26

4. 5. Puanlaması:	26
4. 6. Uygulayıcının nitelikleri ve eğitimi	27
MATERYAL VE METOD	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA	37
SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	:American Society of Anesthesiology
STAI	:State-Trait Anxiety Inventory
RAS	:Retiküler aktive edici sistem
im	:İntramuskuler
iv	:İntravenöz
mg/kg	:Miligram/kilogram
EKG	:Elektrokardiyografi
RSS	:Ramsay sedasyon skalası
SAS	:Sedasyon ajitasyon skalası
RASS	:Richmond ajitasyon sedasyon skalası
s/sn	:saat/saniye
dk	: dakika
ml	: mililitre
OAA/S	:Observer's Assesment of Alertness Sedation
BZD	:benzodiazepin
cm	:Santimetre
μ	:mü
k	:kappa
σ	:sigma
δ	:delta
SSS	:Santral sinir sistemi
CO ₂	:Karbondioksit
O ₂	:Oksijen
μ g/kg	:mikrogram/kilogram
μ g	:mikrogram
(+)	:pozitif
(-)	:negatif
mg	:miligram
ng	:nanogram

- g :gram
OAB :Ortalama arter basıncı
KAH :Kalp atım hızı
mmHg :milimetre cıva
mg/ml :miligram/mililitre
 β :beta
 $\alpha 2$:alfa-2
SKA : Serebral kan akımı
BIS :Bispektral indeks
ET CO₂ :end tidal karbondioksit
DSST : Digit sembol substitution test
VAS :Vizüel analog skala
spO₂ :oksijen satürasyonu
opson : operasyon sonu
PO30 :post operatif 30. dakika
PO1hafta :post operatif 1 hafta sonra
REM :Rapid Eye Movement
pKa :Asid iyon katsayısı
HKA :Hasta Kontrollü Analjezi

ŞEKİLLER

Şekil 1 :Midazolamın yapısal formülü	9
Şekil 2 :Flumazenilin yapısal formülü	12
Şekil 3 :Deksmedetomidinin yapısal formülü	14

TABLolar

Tablo 1 :Ramsay Sedasyon Skalası (RSS)	5
Tablo 2 :Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS)	5
Tablo 3 :Richmound Ajitasyon Sedasyon Skalası(RASS)	6
Tablo 4 :Observer's Assessment of Alertness/Sedation skalası	6
Tablo 5 : 2 agonist etkiye sahip ilaçlar	15
Tablo 6 :Durumluluk Kaygı Ölçeği (STAI form I) State-Trait Anxiety Inventory-I	24
Tablo 7 :Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI form II) State-Trait Anxiety Inventory-II	25
Tablo 8 : Hastaların demografik değişimleri, operasyon süreleri, anestezi süreleri, Ort.±SD.	31
Tablo 9 : Uygulanan rejyonel anestezilerin gruplara dağılımı	32
Tablo 10 : Hastaların yan etki dağılımları.	37

GRAFİKLER

Grafik I: Grupların Ortalama Arter Basınç (OAB) değışimleri.	34
Grafik II: Grupların Kalp Atım Hızı (KAH) değışimleri.	35
Grafik III: Grupların OAA/S skorlarının değışimi	35
Grafik IV: Grupların anksiyete skorlarının değışimi	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kritik hastalık ya da operasyon bir insanın yaşayabileceği en ciddi stres kabul edilmekte, korku ve anksiyetenin organizmanın nöroendokrinolojik stress yanıtını şiddetlendirerek mortaliteyi ciddi biçimde etkilediği düşünülmektedir (1,2).

Anestezi şekli hastanın yaşına, cinsiyetine, genel durumuna, tasarlanan girişime göre planlanır (3,4).

Rejyonal anestezide gerek blok yapılırken gerekse anestezinin idamesi sırasında sedasyon uygulanması hasta konforunu arttıran, memnuniyeti olumlu olarak etkileyen önemli bir faktördür. Bu sayılanlar analjezi, anksioliz ve amnezi sağlayan sedasyonun önemini vurgulamaktadırlar.

Sedasyon anksiyoliz gibi minimal sedasyondan genel anestezie kadar ilerleyen bir devamlılık gösterir. Genel anestezinin tersine sözel iletişim genelde korunur veya gerektiğinde sağlanır.

Bilinçli sedasyon, hastanın duyuşal ve motor fonksiyonlarının korunarak koopere olabildiği, emirlere yavaş da olsa uyabildiği ancak operasyon sırasındaki olayların farkına varmadığı ve sonradan hatırlamadığı bir uygulamadır. Tanı ve tedavi amaçlı lokal girişimlerde sedasyon uygulaması, hem cerrahın çalışmasını kolaylaştırmak hem de hasta konforunu sağlamak açısından önerilmektedir (5,6).

Monitörize anestezi bakımı terimi ise lokal ya da rejyonal anesteziyi tamamlayan sedasyon için kullanılmaktadır.

Günümüzde popüler olarak uygulanmaya başlanan rejyonel anestezinin; operasyon süresince hastanın uyanık kalmasına izin vermesi, spontan solunumun devam etmesi, yutma-öksürme gibi koruyucu reflekslerin korunması gibi avantajları vardır. Ayrıca postoperatif dönemde erken mobilizasyon, solunumsal komplikasyonun minimal olması, analjezinin devam etmesi ve hastanede kalış süresinin kısaltılması da avantajlarındandır. Ancak operasyon süresince uyanık kalmak hastaların çoğunda cerrahi işlemin farkına varılacağı ve ağrı duyulacağı endişesini doğurmaktadır. Ayrıca rejyonal anestezi ile ilişkilendirebilecek istenmeyen olaylar arasında ponksiyon noktasında ağrı, iğne korkusu ve işlemin hatırlanması sıralanabilir.

Hastalar bu nedenle yoğun stres ve anksiyete yaşamaktadır. Bu durum gerek hasta gerekse de anesteziyolog ve cerrahi ekip için istenilmeyen bir durumdur. Bu olumsuzluklar hastalar operasyon süresince sedatize edilerek giderilebilmektedir.

Çalışmamızda, perioperatif anksiyete seviyelerini belirlemek için anksiyete ölçümünde standart test olarak kabul edilen State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri) testini kullandık.

Çalışmamızın amacı; rejjyonel anestezi uygulanan hastalara sedasyon oluşturmak amacıyla verilen deksmedetomidin ve midazolamın sedasyon kalitesi, hemodinamik parametreler ve perioperatif anksiyete üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sedasyon

Sedasyon, mental ve fiziksel gerginliği rahatlatmak amacıyla, kullanılan farmakolojik ajanın dozuna bağlı olarak ilgili merkezlerin depresyonu, uyanıklıktan tamamen şuursuzluk hali ve genel anesteziye kadar varabilen bir tablodur.

Şuur ve uyanıklık retiküler aktive edici sistem (RAS) olarak adlandırılan beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan impuls akımına bağlıdır. Korteks, RAS ve subkortikal merkezler sedasyon ve anesteziden etkilenen kısımlar olarak gösterilmiştir.

Santral sinir sisteminin değişik derecelerde etkilenişine bağlı olarak, hafif sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezi durumları ortaya çıkar. Hafif sedasyonda hastanın hava yolu desteğine gereksinim duymaksızın sözlü emirlere ve fiziksel uyarılara yanıt verebilecek şekilde şuurunun minimal düzeyde depresyonu söz konusudur. Derin sedasyonda ise sözlü emirlere yanıt bozulmuş, koruyucu refleksler kısmen kaybolmuştur(7). Genel anestezide ise fiziksel ve sözlü uyanlara yanıt alınamayan, hava yolu desteği gerektiren, koruyucu reflekslerin kısmen veya tamamen kaybolduğu bir şuursuzluk hali söz konusudur (8). Yüzeysel sedasyon; ajitasyon, ağrı ve rahatsızlık, yetersiz ventilasyon, hipertansiyon ve taşikardi gibi olumsuz etkilere neden olurken, derin sedasyon da ise; sedasyon süresinin uzaması, solunum depresyonu, hemodinamik değişiklikler oluşması gibi arzu edilmeyen durumlar ortaya çıkabilir (9).

Rejyonel anestezide kontrollü sedasyon pratikte sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

Sedasyonun amaçları;

- Hastanın anksiyetesinin giderilmesi,
- Oluşturulan blok dışında analjezi sağlanması,
- Gerekliyorsa blok öncesinde uygulanarak hastanın rejyonel anestezi işlemine toleransının sağlanması,
- Hastanın cerrahi işleme toleransının sağlanması,
- Hastanın operasyon masası ve/veya bazen beklenmedik şekilde uzayan operasyona bağlı huzursuzluğunun giderilmesi,

- Cerrahi ekibe rahat çalışma ortamının sağlanmasıdır (10).

İdeal bir sedatif teknikte, etkinin başlangıcı hızlı ve yumuşak olmalı, sedasyonun süre ve seviyesi kolayca kontrol edilebilmelidir. Minimal kardiyorespiratuar depresyon ile geniş bir terapötik alanı olmalıdır. Kullanılan ajanın metabolitleri inaktif olmalı ve metabolizması hepatik ve renal fonksiyonları azaltıcı yönde etkilememelidir. Strese endokrin yanıtı baskılamalı, dozu kolay ayarlanabilmelidir. Ciddi yan etkileri olmaksızın hızlı derlenme sağlamalı ve hastaların derlenme odasından ayrılma sürelerini uzatmamalıdır (11,12). Sedasyon işlemi sırasındaki en önemli risk respiratuar depresyondur. Bu nedenle hastaların çok iyi monitörizasyonu gereklidir. Hasta ile anesteziyolog arasında operasyon süresince görsel ve/veya sözlü ilişki kurulabilmelidir, EKG, noninvaziv kan basıncı ölçümleri, pulse oksimetre gibi cihazlarla yeterli monitörizasyonu sağlanmalıdır (10).

Sedasyon, analjezi, amnezi ve vital bulguların monitorizasyonu, monitorize anestezi bakımının komponentleridir. Monitorize anestezi bakımının amaçları arasında; hastanın konforunun sağlanması, ağrının kontrolü, hemodinamik stabilite ve hastanın hareket etmesinin engellenmesi sayılabilir.

Sedasyon uygulamasına ait riskler sedasyonun düzeyi ile ilişkilidir ve önlenmesi için sedasyon seviyesinin takip edilmesi gerekir. Bunun için geliştirilmiş bir çok puanlama sistemi vardır.

2. 1.1. Ramsay Sedasyon Skalası(RSS)

RSS’da amaçlanan(çok az hastalık dışında) skoru 2 düzeyinde tutmaktır (13). Skor 1,2,3 hastanın uyanıklık düzeyini gösterirken 4,5,6 hastanın uyku düzeyini gösterir.

Tablo 1: Ramsay Sedasyon Skalası(RSS)

Ramsay Sedasyon Skalası	Skor
Hasta ajite, anksiyelif, huzursuz veya hepsi	1
Hasta koopere, oryante, sedatize	2
Hasta sadece emirlere cevap veriyor	3
Glabellar bölgeye vurulunca cevap var	4
Ağrılı uyarana cevap var veya yüksek sesle	5
Cevap yok	6

2. 1. 2. Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS)

Burada amaç(pek az hastalık dışında ve tedavi ile ilgili durumlar dışında) SAS düzeyini 4 düzeyinde tutmaktır (14).

Tablo 2: Sedasyon-Ajitasyon Skalası (SAS)

Sedasyon-Ajitasyon Skalası	Skor
Tehlikeli ajitasyon	7
Çok ajite	6
Ajite	5
Sakin-durgun-koopere	4
Sedatize	3
Çok sedatize	2
Uyandırılabilir	1

2. 1. 3. Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası(RASS)

Burada amaç sedasyon-ajitasyon düzeyini 0 tutabilmektir(15).

Tablo 3 : Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası(RASS)

RASS	Skor
Karşı koyan	+4
Çok ajite	+3
Ajite	+2
Huzursuz	+1
Canlı ve sakin	0
Uykuya eğilimli	-1
Yüzeysel sedasyon	-2
Orta dereceli sedasyon	-3
Derin sedasyon	-4
Uyandırılmıyor	-5

2. 1. 4. Observer's assessment of alertness/sedation = OAA/S

Tablo 4: Observer's assessment of alertness/sedation skalası

Observer Alertness Sedation Scale (OAAS)	Skor
Normal ses tonuyla sorulan sorulara hemen cevap (uyanık)	5
Normal ses tonuyla sorulan sorulara letarjik cevap (uykuya meyil)	4
Yalnızca yüksek sesle ve/veya tekrarlayan sorulara cevap	3
Yalnızca hafif sarsma veya dürtmeye cevap	2
Hafif sarsma veya dürtme ile cevap yok	1

Gözlemcinin sedasyon ve uyandırabilirlik skalası (observer's assessment of alertness/sedation= OAA/S) ise sedasyonu daha tutarlı bir biçimde değerlendirmektedir. Sedasyon değerlendirmesi için kullanılan sistemlerin; doğru, hızlı ve kolay kullanımlı, tekrarlanabilir, kolay kaydedilir ve hasta için rahatsızlık verici olmaması gereklidir.

2. 2. Sedasyon İçin Kullanılan İlaçlar

Sedasyon, hastaların özelliklerine, cerrahinin türüne, oluşturulan reyonel blok tipi ve seviyesine, cerrah ve anesteziyoloğun deneyimlerine göre seçilmelidir (12). Reyonel anestezi yapılan hastalara sedasyon uygulaması, inhale veya intravenöz teknikler ile yapılabilir. İntravenöz (iv) kullanılan sedatif ajanlar bolus veya kontinü olarak verilebilirler (16).

İntravenöz anestezikler, benzodiyazepinler, opiyoid ajanlar, propofol, ketamin, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar, steroidler, hipnotikler, asetaminofen, adozin, β -blokerler ve α 2-agonistler kullanılmaktadır (17,18). İnhalasyon ajanlarının sedasyon için kullanımı sınırlıdır. Ortama gaz kaçağını önlemek ve yeterli ilaç alınımını sağlamak için sıkı yüz maskeleri gerekir, hastalar bunu kolay tolere edemezler.

Sedasyonun iv tekniklerle uygulanması yaygındır. İntravenöz yöntemde sedasyon oluşturmak kolaydır, ortam havasını kirletmez, uygun şekilde kullanılırsa sedasyon düzeyinin kontrolü ve hava yolunun devamlılığı mümkün olur (19). İntravenöz uygulama bolus enjeksiyon veya devamlı infüzyon şeklinde yapılabilir. Bolus uygulamada başlıca dezavantaj, yeterli sedasyon sağlanamaması ile aşırı sedasyonun oluşabileceği uç noktalar arasında dolaşan bir sedasyon düzeyinin karşımıza çıkabilmesidir. Optimum doz ve zamanlamanın sağlanması, doz ayarlamalarının büyük bir özenle yapılmasını gerektirir. İntravenöz sürekli infüzyon bolus uygulamaya göre daha fazla ilaç kullanımını gerektirse de sedasyon düzeyinin istenilen seviyeye getirilmesinin daha kolay olduğu, daha az yan etki oluşturduğu ve derlenme daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, yine de aşırı sedasyon riski ve tolerans gelişme olasılığı dikkate alınmalıdır (20).

2. 2. 1. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler anksiyolitik olarak 30 yıldan fazla bir süredir kullanılan ilaçlardır. Güvenlik sınırları geniştir ve oral alımda akut doz fazlalığı nadiren klinik sonuçlar doğurur (21,22).

Anestezi uygulamasında premedikasyon amacıyla verildiğinde intramüsküler enjeksiyonları zayıf olarak absorbe olur ve bu nedenle oral uygulanımı tercih edilebilir. Hızlı intravenöz uygulanımda kısa apne periyodları görülür. Bu durum narkotiklerle verildiklerinde daha sıktır. Entübe olmayan hastalarda havayolu obstrüksiyonu görülebilir. Benzodiazepinler minimal respiratuvar depresyona neden olurlar. Opioidler ile uygulandıklarında solunum depresyonu riskleri artar.

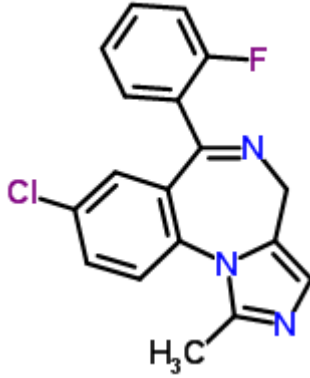
Santral sinir sisteminde nonspesifik sedasyon etkileri yanında Gama-aminobütirik asit (GABA) nöronları üzerinden spesifik depresan etkiye de sahiptirler. Benzodiazepinler konvüzyon eşiğini artırırlar ve konvülziyonun kontrolünde kullanılabilirler (23,24).

Ayrıca kas gevşekliği sağlayıp paralizi için gerekli nöromüsküler bloker miktarını azaltabilirler. Benzodiazepinlerin mental status üzerine etkileri anksiyeteyi azaltmaktan sedasyon ve komaya kadar uzanır. Benzodiazepin antagonisti flumazenil bu etkilerin çoğunu geriye döndürebilir (25). Benzodiazepinlerin en önemli özelliklerinden biri amnezi oluşturmalarıdır. Düşünme performansını etkilemeden uzun dönem hafızanın inhibisyonuna sebep olurlar (26,27). Bu inhibisyon hoş olmayan olayların hatırlanmaması açısından son derece önemli bir avantajdır. Benzodiazepinler REM periyodları sırasında aktivite miktarını azaltsalar da REM uykusuna çok az etkileri vardır (24,27).

2. 3. Midazolam

İmidazol halkası içeren imidazo benzodiazepin türevidir. 1976'da Fryer ve Walser tarafından sentezlenmiştir.

2. 3. 1. Kimyasal yapısı:



Şekil 1: Midazolamın yapısal formülü

Kimyasal Yapısı: 8-chloro-6(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo (1,5-a) (1,4) benzodiazepin hidroklorid.

Suda çözülür, tuz halinde hazırlanmıştır, etkisi kısadır. Suda çözülür olmasına rağmen, çözünürlüğü pH'ya bağlıdır. Plazma pH'sında diazepam halkası kapalı olup lipide çözünürlük artar. Asit pH'da halka açık olup suda çözünürlük bozular. Asidik solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

Ticari şekli: Dormicum, Hypnovel, Versed adları ile piyasada bulunur. 5 mg/ml, 5 mg / 5 ml, 15 mg / 3 ml ve 50 mg / 10 ml olarak bulunur. Çeşitli solüsyonlar (serum fizyolojik, dekstroz, Ringer laktat) karıştırılabilir. İntravenöz veya infüzyon şeklinde uygulamalarda 1 mg / ml olacak şekilde sulandırılarak hazırlanmalıdır.

2. 3. 2. Farmokinetik

Kan-beyin bariyerini hızla geçerek 30-100 sn içinde etkisi başlar, 3 dk içinde maksimum etkiye ulaşır. İntramüsküler uygulandığında ilk etki 5 dk'da, maksimum etki 20-30 dk'da oluşur. Diazepamdan 10 defa hızlı klirensine sahip olduğundan, eliminasyon yarı ömrü de belirgin olarak kısadır (1.5-3 saat). Hepatik biyotransformasyonla yıkılır, metaboliti a-hidroksimidazolamın yarı ömrü 1 saattir,

glukronik asitle hızla konjuge olur. İdrarla 24 saat içinde a-hidroksimidazolam olarak atılır. Diğer iki metaboliti idrarla çok az atılır. Plazma klirensi 5.8-9.0 ml/dk/kg dır. Eliminasyon yarı ömrü 2-2.4 saat olup yaşlı ve obezlerde uzar.

Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif –hipnotik etkiye sahiptir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde gama-bitürik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotransmitter GABA'nın aktivitesini artırır (28). Karaciğer ve renal fonksiyonu normal olan hastalarda ilaç akümüasyonu yoktur ve genellikle infüzyonun kesilmesini takiben yaklaşık 12 saat içerisinde derlenme sağlanır. Sepsis veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda midazolam daha yavaş metabolize olur bu nedenle sürekli infüzyon uygulamasında yüksek serum konsantrasyonuna bağlı olarak uzamış koma görülebilir (29,30). Midazolamın volüm dağılımı proteine bağlanma değişikliklerine bağlı olarak kritik hastalıkta veya böbrek yetmezliğinde de artabilir (29,31).

2. 3. 3. Klinik özellikler

Sedatif-hipnotik, anksiyolitik ve antikonvülzan özelliklere sahiptir. Anterograd amnezi yapar, kas gevşetici etkisi vardır. Histamin salıverilmesine yol açmaz, venöz irritasyon yapmaz, im enjeksiyonu ağırlı değildir. Hafif solunum depresyonu oluşturabilir.

0.075 mg/kg iv dozu CO₂ cevap eğrisinde hafif depresyon yapar. Periferik dirençte ve kan basıncında hafif düşme yapar. Plasental bariyeri çok az geçer, gebelerde kullanılabilir. Teratojenik veya karsinojenik etkisi bildirilmemiştir. Kafa içi basıncını düşürür.

2. 3. 4. Klinik Kullanımı

Midazolam sedasyonda sıklıkla kullanılan suda çözünürlüğü en fazla kısa-etkili benzodiazepindir. Bolus midazolamın santral kompartmandan dışındaki redistribüsyona bağlı olarak yarı ömrü çok kısadır (20-30 dakika). Bu özellik midazolamın sürekli infüzyon olarak kullanımına olanak sağlar (32,33). Premedikasyonda 0.07-0.08 mg/kg kullanılır. Endoskopi sırasında bilinçli sedasyon

için iv 0.07-0.1 mg/kg önerilir. Yoğun bakımda 0.03-0.2 mg/kg/s devamlı infüzyon şeklinde verilir.

Midazolam yenidoğan ve çocuklar üzerindeki etkileri tatminkardır. Farmakokinetikleri biraz değişse de devamlı infüzyon uygulamasından mükemmel sonuçlar alınmıştır. Bu yaş grubunda beklenmeyen yan etkiler henüz bildirilmemiştir (30).

Anestezi indüksiyonu

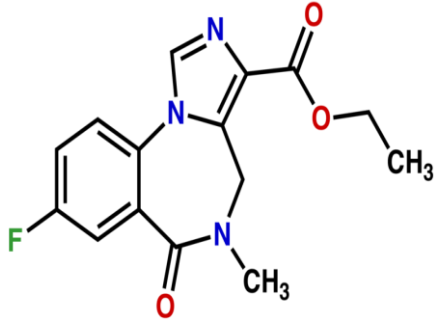
0.5 mg/kg'dan daha fazla iv bolus doz tavsiye edilmez, yaşlı ve yüksek riskli olgularda total doz 2-3 mg'ı geçmemelidir. Laringoskopiye kardiovasküler cevabı azaltır. Benzodiazepinlerin diğer indüksiyon ajanlarında olduğu gibi derin bilinçsizlik oluşturmama özellikleri kısa girişimlerde tek başına kullanımlarını kısıtlar, benzodiazepinler eğer ağırlı uyaran oluşacaksa bir opioidle, nitrozoksit veya inhalasyon anesteziği ile kombine edilmelidir.

Anestezi idamesi

Tekrarlanan bolus doz uygulaması kısa işlemler için uygulanabilirse de, infüzyon teknikleri tercih edilmelidir. İnfüzyon hızı; 0.25 mg/kg bolus enjeksiyonu takiben, 0.165 mg/kg/st ilk 15 dk, 0.125 mg/kg idame olarak ayarlanır. Kişisel farklılıklar veya cerrahi uyarının şiddeti nedeniyle ihtiyaç belirdiğinde ilave olarak 2.5-5 mg bolus doz geçici olarak hipnotik derinliği arttırır.

Rejyonel anestezi sırasında tek başına kullanılabilir. Midazolam anestezisinden iyileşme kısmen kullanılan doza kısmen de veriliş süresine bağlıdır. Plazma konsantrasyonu 200 ng/ml olduğunda hasta uyarılabilir, uyanık olması için plazma konsantrasyonunun 75 ng/ml olması gerekir. Uzun süre infüze edildiğinde en önemli dezavantajı derlenmenin uzamasıdır. Cerrahi sonuna doğru dozun azaltılması veya flumazenil kullanılması çözüm olabilir. Rejyonel anestezi sırasında titre edilen bolus dozu takiben 0.05-0.2 mg/kg/st infüzyon verilebilir, beraberinde oksijen verilmelidir.

2. 4. Flumazenil



Şekil 2: Flumazenilin yapısal formülü

Kimyasal Yapısı: Ethyl-8.fluoro-5,6 dihydro-5 methyl-6-oxo-4 H imidazo (1,5-a)-(1,4) benzodiazepin-3-carboxylate.

Ticari adı Anexate, suda çözünür, 1 mg/10 ml lik ampullerde bulunur.

Klinik dozlarda saf kompetitif BDZ(Benzodiazepin) antagonistidir. BDZ reseptörlerine reversibl bağlanır, intrinsik aktivitesi yoktur. Bu ilaç BDZ agonistlerinin tedavide daha rahat kullanımını artırmıştır. Halotan anestezisinden derlenmeyi hızlandırır sa da, mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

2. 4. 1. Farmokokinetik

Damar içi uygulamayı takiben 5-8 dk'da beyinde maksimum konsantrasyona ulaşır, hızla redistribüsyona uğrar. Albümine %50 bağlanır, karaciğerde metabolize olur, çok az miktarı değişmeden atılır. Yarılanma ömrü 1 saatten azdır ve 700 ml/dk yüksek klirense sahiptir.

Kullanılış şekli parenteraldir. İntravenöz olarak 0.2 mg bolus dozu takiben hasta cevabı izlenerek 0.1-0.2 mg tekrarlanan dozlar titre edilerek 1 dk aralıklarla verilir, toplam 1 mg üstüne çıkılmaması önerilir.

2. 4. 2. Klinik kullanımı

Benzodiazepinlere bağlı sedasyonu gerektiğinde kaldırmak için kullanılır (aşırı doz, ventilatörden ayırma, ayaktan hasta gibi). Yüksek dozlarda bile iyi tolere

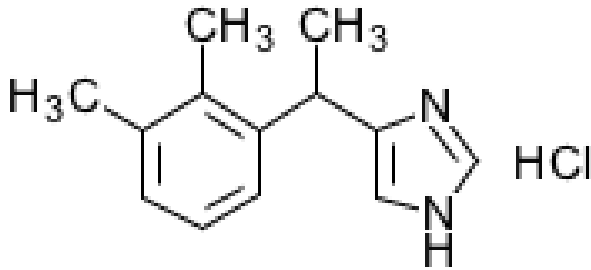
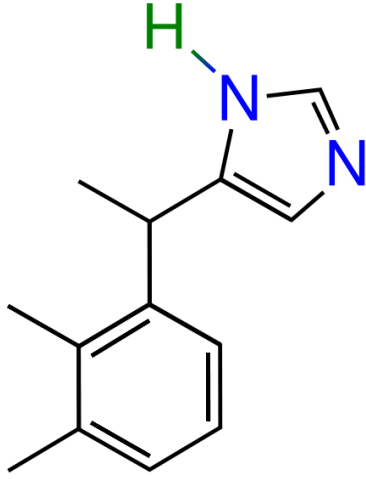
edilir, daha uzun etki için infüzyon şeklinde verilebilir. Standart bolus doz 0.005-0.01 mg/kg dır, 0.1-0.2 mg ilave dozlar 1 dk aralıklarla tekrarlanabilir, maksimum 1 mg üzerine çıkılmaması önerilir. Midazolamla yarılanma ömrü benzer olduğundan tekrar sedasyon (resedasyon) beklenmez, fakat diğer BDZ'lerle 100-400 mg/s infüzyon uygundur. Karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatide koma, kısmen flumazenil ile kaldırılabilir.

Bazı hastalarda bulantı veya geçici ajitasyon gib önemsiz yan etkiler gözlenebilir. Flumazenil kapalı kafa hasarı olanlarda kafa içi basınç artabileceğinden kullanılmamalıdır. Uzun süre BDZ kullananlarda veya bağımlılarda, şiddetli yoksunluk sendromu oluşturabilir.

2. 5. Deksmetomidin

Kimyasal yapısı: C₁₃H₁₆N₂

4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-3H-imidazole



D01205

Şekil 3: Deksmetomidinin yapısal formülü

Deksmetomidin anestezi pratiğinde popülarite kazanan yeni bir ilaçtır. α 2 reseptör agonisti olan bu ilaç koopere sedasyon, anksiyolizis ve solunum depresyonu olmadan analjezi sağlamaktadır. Sempatik tonusun azalması ve periferik noradrenalin salınımını azalması ile α 2 agonistler çoğu cerrahi işlemlerde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları azaltırlar. α 2 antagonistler anestezi ve cerrahi

girişimler sırasında kan basıncını düşürür, kalp hızının azalmasını sağlar ve hemodinamik stabiliteye yol açarlar (34).

2. 5. 1. Farmakolojik özellikleri

Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında α 1 ve α 2 reseptörler bulunmaktadır ve α 2 reseptörler tüm vücutta yerleşmişlerdir. (SSS, damar düz kası gibi efektif organlar ve özellikle sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokular). Yapılan radyoligand bağlama çalışmalarında α 2 adreseptörlerin α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ve α_{2D} subtipleri olduğu gösterilmiştir.

Tablo 5: α 2 agonist etkiye sahip ilaçlar

İlaç adı	T1/2(saat)	α 2/ α 1	Agonist etki
Clonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Dexmedetomidin	2	1600	Pür

Sempatik sinir uçlarındaki α 2 adreseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engellemektedir. SSS'deki postsnaptik aktivasyon ise sempatik aktivitenin inhibisyonuna, endotrakeal entübasyon ve cerrahi strese yanıtta hemodinamik stabiliteye, anestezi ve opioid ihtiyacında azalmaya, sedasyon, anksiyolizis ve analjeziye neden olur. Ek olarak spinal korda bulunan α 2 adreseptörlere agonistlerin bağlanmasıyla analjezi sağlanır. Adreseptörler, SSS'deki noradrenerjik yollar ile beyin sapında özellikle de beyinde lokus seruleus'da yoğun olarak bulunur.

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236.7 ve moleküler formülü $C_{13}H_{18}N_2HCL$ 'dir (35,36). pKA' 7.1, pH'ı 4.5-7 arasında olan deksmedetomidin berrak, renksiz, izotonik bir

solüsyondur. Yaklaşık 6 dk.'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı; ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun %95'i idrarla ve %4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukoronoidlerdir. Deksmetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Deksmetomidinin invitro olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir, fakat bu inhibisyonun klinik önemi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir (35).

Sağlıklı erkek gönüllülerde deksetomidinin biyoyararlanımı değerlendirilmiş olup peroral, bukkal ve intramusküler uygulama sonrasında biyoyararlanım sırasıyla % 16 (%12-20), %82 (%73-92) ve %104 (%96-112) olarak saptanmıştır. İntramusküler uygulamada maksimum konsantrasyona 1.6-1.7 saatte ulaşılmaktadır. Bu süre transdermal uygulamada 6 saattir ve biyoyararlanım %88'dir.

Deksetomidin'in sedatif etkilerinin primer olarak postsnaptik α 2 adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve pertusis toksisine duyarlı inhibitör G proteini üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. α 2 selektivitesi düşük ve orta derecedeki dozların yavaş verilmesiyle görülmektedir (36).

α 2 adrenoreseptörlerin noradrenerjik nörotransmisyonunda azalmaya neden olarak, insanlarda ve hayvanlarda anestezi koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Abdominal histerektomide yüksek dozlarda deksetomidin ($0.6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ saat}^{-1}$) uygulaması ile endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonun baskılandığı ve anestetik gereksiniminde azalma olduğu saptanmıştır (37). α 2 adrenoreseptörler volatil anestetikler ve intravenöz anesteziklerin ihtiyacını azaltmakla birlikte analjezik ve opioid koruyucu etkiye de sahiptirler (38).

2. 5. 2. Deksetomidin'in serebral fizyoloji üzerine etkileri

α 2 adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik α 2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu

norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α 2 adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak (α 2 agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın Serebral kan akımı (SKA)'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir.

Köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstriksiyon oluşturmaktadır (39). Yine köpeklerde farklı dozlarda uygulanan (0.5, 1 ve 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) deksmedetomidinin doz ile ilişkisiz olarak izofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (40).

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ iv bolus uygulamayı takiben 0.2 ve 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /saat deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'da azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonu azalmasına karşın SKA 30 dk süresince düşmeye devam etmiştir. Gönüllülerde, deksmedetomidin 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yükleme dozunda verildikten sonra 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ infüzyona geçilerek PaCO₂ reaktivitesi ve otopregülasyon değerlendirilmiş, hafif derecede PaCO₂ yükselmesine karşın otopregülasyonun korunduğu gözlenmiştir (41).

2. 5. 3. Kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi

Deksmedetomidin, serebral arterio-venöz malformasyonların embolizasyonunda 5 olguda uygulanmış ve olguların oldukça sedatize olduğu buna karşın spontan solunumun korunduğu saptanmıştır. İnfüzyonun kesilmesinden 10 dk sonra olguların uyandığı ancak kognitif testlerde bozulma olduğu ve 45. dakikada dahi kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın devam ettiği gözlenmiştir (42).

2. 5. 4. Lokal/Rejyonel Anesteziye Deksmedetomidin

İntraoperatif sedasyonda deksmedetomidin (n=11, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yükleme, ardından 0.4-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$) ve propofol (n=10, 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, idame 12.5-75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) karşılaştırılmıştır. Hemodinamik değişiklikler [kalp atım hızı (KAH),

ortalama arter basıncı (OAB)], sedasyon düzeyi [Observer Assessment of Alertness/Sedation (OAAS)], bispektral indeks (BİS), solunum sayısı, O₂ satürasyonu, end-tidal karbondioksit (ETCO₂) , Digit seymbol Substitution Test (DSST) ve Vizuel Analog skala (VAS) değerlendirilmiştir. İntra-operatif sedasyon seviyesi BİS ile 70-80 olarak tanımlanmıştır. Sedasyon propofol ile daha hızlı sağlanırken, deksmedetomidinin etki başlangıcının propofole göre daha geç olduğu, ancak ilk 25 dakikadan sonra benzer şekilde sedasyon sağlandığı not edilmiştir. Sedasyonda 38 µg/kg/dk propofole eşdeğer deksmedetomidin dozunun 0.7 µg/kg/s olduğu tanımlanmıştır (43).

Memiş ve ark.(44) tarafından yapılan bir çalışmada, intravenöz rejyonel anestezide (IVRA) lidokaine eklenen deksmedetomidin (0.5 µg/kg) tek başına lidokain uygulaması (40 ml %0.5'lik) ile karşılaştırılmıştır. Sensoryal ve motor blok başlangıcı ve süresi, anestezi kalitesi intraoperatif ve postoperatif hemodinamik değişiklikler, intraoperatif ve postoperatif ağrı ve sedasyon değerlendirilmiştir. Lidokain-deksmedetomidin grubunda sensoryal ve motor blok başlama zamanında kısılma, uzamış sensoryal ve motor blok derlenme süresi, turnike toleransında artma ve daha iyi anestezi koşulları sağlanmıştır. İntra-postoperatif analjezik gereksinimi lidokain-deksmedetomidin grubunda daha az olmuştur. Postoperatif dönemde ilk analjezik kullanma zamanı da lidokain-deksmedetomidin grubunda daha uzun süre gerektirmiştir.

Bir başka çalışmada lidokaine eklenen deksmedetomidinin sensoryal ve motor blok başlama ve derlenme süresini etkilemediği, ancak daha iyi anestezi koşulları sağlandığı ve analjezik gereksiniminin kontrol grubuna oranla daha az olduğu gösterilmiştir (45).

2. 5. 5. Analjezi ve deksmedetomidin

Deksmedetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir. α 2 adrenerjik agonistlerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır, imidazolin sınıfından

bir α 2 adrenerjik agonist olmakla beraber bir miktar α 1 agonist özelliği de vardır. Çok selektif α 2 agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi çoğu çalışmada araştırılmıştır. α 2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adreseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir.

Kaya ve ark. rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde deksmedetomidini lidokain ve salin ile karşılaştırmışlardır. Turnike bağlı olan koldan bu ilaçların uygulamasından sonra turnike açılarak rokuronyum dozunun 1/8'i iv. olarak uygulanmış ve olguların ağrı skorları sorularak kaydedilmiştir. Lidokain grubunda ağrı skoru salin grubu ve deksmedetomidin grubuna göre düşük saptanmıştır. Deksmetomidin grubunda salin grubu oranla düşük ağrı skorları elde edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede lidokainin etkili olduğu, buna karşın deksmedetomidinin belirgin etkisinin olmadığı kabul edilmiştir. (46).

Arain ve ark. tarafından elektif cerrahide cerrahinin bitiminden 30 dk. önce tek doz (0.08 mg/kg) morfin ve deksmedetomidin (1 μ g/kg bolus uygulamanın ardından 0.4 μ g/kg/saat infüzyon) karşılaştırılmış, postanestetik bakım ünitesindeki ve 24 saat süresince ek morfin gereksinimi not edilmiştir. Derlenme döneminde deksmedetomidin grubunda 4.5 ± 6.8 mg, morfin grubunda 9.2 ± 5.2 mg morfin kullanımı olmuştur. Birinci saatte deksmedetomidin grubunda (6 -15 olgu) daha az morfin gereksinimi olmuştur. Bu olgularda KAH'da morfin grubundan daha düşük seyretmiştir. (47).

Abdominal cerrahide pre-anestetik uygulanan tek doz deksmedetomidinin (1 μ g/kg) postoperatif ağrı skoru ve hasta kontrollü analjezi (HKA)'de morfin tüketimi üzerine araştırılmış, 6., 12. ve 24. saatlerdeki kümülatif morfin tüketiminin deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu azalma 24. saat için %28 olarak belirtilmiş, tek doz deksmedetomidinin derlenmeyi etkilemeksizin postoperatif morfin tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır (48).

2. 5. 6. Sonuç

Sempatik sinir uçlarındaki etki ile sempatik aktivitenin inhibisyonu, hemodinamik yanıtta azalma, anestezi ve opioid koruyucu etki ile birlikte spontan solunumu etkilemeksizin sedasyon, anksiyolizis ve analjezi oluşturması nedeniyle deksmedetomidin, günümüzde anestezi pratiğinde birçok alanda yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Deksmetomidin ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

3. Perioperatif Anksiyete:

Genel hastane hastalarında anksiyete belirtilerinin görülme oranı %10-30 olarak bilinmektedir(49).

Cerrahi kliniklerinde gözlenen anksiyete iki açıdan önem taşımaktadır.

1-Cerrahi işlemin kendisi anksiyete kaynağı olabilir ve post operatif morbiditeyi etkileyebilir. Ameliyat öncesinde anksiyete düzeyi yüksek olan hastalarda ameliyat sonrasında daha fazla tıbbi komplikasyon geliştiği ve yatış süresinin uzadığı bildirilmiştir (50).

2-Anksiyeteyi yatıştırmak için kullanılan ilaçlar anestezi maddelerle etkileşime girebilir. İlaçların kesilmesi de anksiyete belirtilerinde alevlenmelere neden olabilir. Bu nedenle cerrahi hastalarında anksiyete tedavisi anestezi uzmanlarıyla beraber ele alınması gereken incelikli bir konudur.

Cerrahideki korku kaynakları şöyle sıralanabilir:

1. Ölüm korkusu,
2. Bedenin zarar göreceği ve acı çekeceği korkusu,
3. Anestezi sırasında kimliğini ve denetimini yitireceği korkusu,
4. Ameliyat sonrasında bağımlılık korkusu,
5. Hem cerrahi hemde anestezi ile ilişkili olarak bilinmeyen korku,
6. İşlemin belirli yönlerine ilişkin özgül korkular (Örneğin; ameliyat korkusu, enjeksiyon korkusu, anestezi korkusu)

Anestezi korkusu da işlemin çeşitli yönleri ve aşamaları ile ilişkili olabilir (51). Örneğin; obsesif-kompulsif kişilik yapısındaki bireyler için bilincin kapanması ve denetim kaybı bir korku kaynağıdır (52). Paranoid yada çekingen kişilik yapısındaki bireylerde yabancılardan korku görülebilir. Enjeksiyon korkusunda

anesteziye sorun oluşturabilir. Bazı hastalarda anestezinin yeterli olmaması sonucunda ağrı duyacakları endişesi ile korkarlar (50).

3. 1. Cerrahide görülen anksiyete türleri:

3. 1. 1. Preoperatif Anksiyete;

Ameliyat kararı ve bekleme süreci çoğu hastada tedaviyi aksatmayacak ölçüde anksiyeteye neden olur. Preoperatif anksiyetenin derecesi tanı ile, tutulan organ ve sistem ile, operasyonun zorluk ve risk derecesi ile, hastanın buna ilişkin ön vargılarıyla ilişkilidir. Hasta anksiyetesini sorulmadan söylemeyebilir. Mutlaka sorulmalıdır. Hatta enişeli olup olmadığı değil, endişelerinin ne olduğu sorulmalıdır. Bazı özgül fobiler bu şekilde ortaya çıkarılabilir. Endişenin beklenen bir duygu olduğunu söylemek, hastanın endişelerini dile getirmesini kolaylaştırır (53). Anksiyeteli hastada en etkili yaklaşım hastaya güven vermek ve psikolojik destek sağlamaktır. Hastaya hastalık ve ameliyat ile ilgili eğitim verilebilir. Operasyondan önce cerrah ve anesteziist ile görüşürülebilir. Operasyon öncesinde gevşeme egzersizleri, desensitizasyon, self-hipnoz ve biofeedback gibi davranışçı yöntemlerin yararlı olduğu bildirilmiştir (54). Güvence ve psikolojik desteğin yerini tutmamakla beraber farmakolojik yöntemler de kullanılır. Preoperatif anksiyete tedavisinde antidepressif ve non-benzodiyazepin anksiyolitik kullanımı önerilmez. Benzodiyazepinler tercih edilir.

3. 1. 2, Postoperatif Anksiyete;

Araştırmaların çoğu postoperatif anksiyete düzeyinin preoperatif anksiyete düzeyi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (54). Spinal anesteziye anksiyetenin en fazla olduğu dönem ameliyatın hemen sonrasındır. Buna karşılık genel anestezi uygulanan hastaların anksiyete düzeyi ameliyattan birkaç gün sonra, tanı, iyileşme ve ağrıya ilişkin sorunlar ön plana çıktığında yükselir (50). Postoperatif anksiyetenin özel bir biçimi ameliyat travması ile ilişkili olan akut stres bozukluğudur. Bazı hastalarda travma sonrası stres bozukluğuna dönüşebilir. Postoperatif dönemde oral

alımın kısıtlanması, ilaçların gastrointestinal emiliminin bozulması, eklenen tıbbi sorunlar ve ilaç etkileşimleri psikofarmakolojik tedaviyi güçleştiren etmenler arasında yer almaktadır (56). Yetersiz ağrı tedavisi de anksiyeteyi artırabilir.

3. 2. Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu;

Cerrahi tedavi gerektiren hastalık ya da eşlik eden diğer hastalıklar anksiyeteye neden olabilir.

3. 3. Madde Kullanımının Yol Açtığı Anksiyete Bozuklukları;

Hastanın kullandığı ilaçlar anksiyeteye neden olabileceği gibi, hastaneye yatışın madde kullanımını sonlandırdığı durumlarda yoksunluk belirtisi olarak anksiyete görülebilir.

3. 4. Cerrahiye İlişkin Özgül Fobiler;

Tedavi reddine neden olabilecek düzeyde hastane, hekim, ameliyat, enjeksiyon, anestezi fobileri görülebilir.

3. 5. Önceden Varolan Anksiyete Bozuklukları;

Cerrahi girişim olasılığı hastada önceden varolan panik bozukluğu, fobiler, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerinde alevlenmeye neden olabileceği gibi operasyon sırasında ilaçların kesilmesi ve ilaç etkileşimleri tedaviyi kısaltabilir.

4. Spielberger Anksiyete Skalası (55).

Asıl formu: İngilizce (State-Trait Anxiety Inventory)

Geliştirenler: C.D.Spielberger, R.L. Gorsuch ve R.e.Lushene

Kaynak: Manuel for State Trait Anxiety Inventory, California: Consulting Psychologist Press.1970

Türkçe formu:(sürekli)durumluluk-sürekli kaygı envanteri

Uyarlayanlar: N.Öner ve A.Le Compte

Kaynak:(sürekli) Durumluluk-sürekli kaygı envanteri el kitabı, İstanbul:Boğaziçi Üniversitesi,1985

4. 1. Testin kısa tanıtımı:

Ölçtüğü davranış/nitelik: Durumluluk ve sürekli kaygı düzeyleri.

Kimlere uygulanabildiği: 14 yaş ve üzeri ile okuduğunu anlayıp yanıtlayabilecek kadar bilinci yerinde olan hastalara.

Ölçek türü: Kağıt-kalem testi:grup olarak uygulanabilir.

Uygulama süresi: Zaman sınırlaması yok, ancak ortaokul okuma-yazma düzeyindeki bireyler her iki ölçeği 10 dakikada yanıtlayabilirler.

4. 2. Kapsamı:

Envanterin, her biri 20 maddelik iki ayrı ölçeği vardır.

1.Durumluluk Kaygı Ölçeği: Bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler.

2.Sürekli Kaygı Ölçeği: Bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirler.

Tablo 6 : Durumluluk Kaygı Ölçeği (STAI form 1)

	Hiç	Bazen	Çok	Tamamiyle
1.Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3.Şu anda sınırlarım gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4.Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6.Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7.Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9.Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12.Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13.Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14.Sınırlarımın çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17.Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18.Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.Şu anda keyfim yerinde	(1)	(2)	(3)	(4)

Tablo 7 : Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI form II)

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen herzaman
21.Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.Genellikle çabuk yoruluyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26.Kendimi dinlenmiş hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
27.Genellikle sakin,kendime hakim ve soğuk kanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
28.Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiini hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
29.Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.Her şeyi ciddiye alır ve etkilenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.Genellikle kendimi güvende hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.Genellikle kendimi hüzünlü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırsam ki Hiç unutamam	(1)	(2)	(3)	(4)
39.Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.Son zamanlarda kafama takılan Konular beni tedirgin eder	(1)	(2)	(3)	(4)

4. 3. Materyali:

Heriki ölçek için ayrı soru formu(yanıtlar bu formlar üzerinde işaretlenir),yanıt anahtarları.

4. 4. Uygulanışı:

Bireyin kendi yanıtlayabileceği, uygulaması kolay bir envanterdir. Heriki ölçekte aynı zamanda uygulanabilir Bu durumda, önce Durumluluk Kaygı Ölçeği, sonra Sürekli Kaygı Ölçeği verilmelidir. Nedeni, Durumluluk Kaygı Ölçeği sınanma yada sınama koşullarıyla ilgili tedirginlik, kuruntu ve heyecan gibi duygusal, fizyolojik ve bilişsel süreçlere duyarlı olduğundan, bireyin başlangıçtaki olumsuz algılamalarına ifade olanağı vermesidir. Bu suretle anlık (geçici) kaygı güvenilir bir düzeyde ölçülmüş olur. Envanter okuma-yazma bilmeyenlere bireysel olarak uygulandığında, maddeler uygulamacı tarafından okunup form üzerinde işaretlenir.

Yönergesi:

Her iki ölçeğinde başında, orta eğitim seviyesindeki bireylerin anlayabileceği kısa birer açıklama vardır. Durumluluk Kaygı Ölçeği tekrarlanarak uygulanabilir ve yönergesi ölçeğin verilme amacına uygun olarak değiştirilebilir. Sürekli Kaygı Ölçeği'nin yönergesinde hiçbir değişiklik yapılmaz.

Yanıtlaması:

Durumluluk Kaygı Ölçeğinin yanıtlanmasında, maddelerin ifade ettiği duyuş, düşünce yada davranışların şiddet derecesine göre'hiç', 'biraz', 'çok', 'tamamıyla' şıklarından birinin seçilmesi; Sürekli Kaygı Ölçeğinin yanıtlanmasında ise maddelerin ifade ettiği duyuş, düşünce yada davranışların sıklık derecesine göre'hemen', 'hiçbir zaman', 'bazen', 'çok zaman've 'hemen her zaman' şıklarından birinin seçilmesi ve işaretlenmesi istenir.

4. 5. Puanlaması:

Ölçeklerde doğrudan (düz) ve 'tersine çevrilmiş'ifadeler vardır. Olumlu duyguları dile getiren 'ters' ifadeler puanlanırken 1 ağırlık değerinde olanlar 4'e, 4 ağırlık değerinde olanlar 1'e dönüştürülür. Olumsuz duyguları dile getiren doğrudan

ifadelerle 4 değerindeki yanıtlar kaygının yüksekliğini gösterir. Tersine çevrilmiş ifadelerde ise 4 değerindeki yanıtlar düşük, 1 değerindeki yanıtlar yüksek kaygıyı gösterir. Durumluluk Kaygı leği'nde 10 tane (1,2,5,8,10,11,15,16,19 ve 20 maddeler), Sürekli Kaygı leği'nde ise 7 tane (21,26,27,30,33,36 ve 39. Maddeler) tersine çevrilmiş ifadeler vardır.

Puanlama iki şekilde yapılabilir:

1.Elle puanlama: Doğrudan ve tersine çevrilmiş ifadelerin toplam ağırlıklarının saptanması için iki ayrı anahtar hazırlanır. Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam ağırlıklı puandan, ters ifadelerin toplam ağırlıklı puanı çıkartılır.Bu sayıya değişmeyen bir değer eklenir. Bu Durumluluk Kaygı leği için 50, Sürekli Kaygı leği için ise 35'dir.

2.Bilgisayarda puanlama: Büyük örneklerin gruplarında, ölçeklerin puanlaması ve maddelerin temel istatistik işlemlerinin yapılması için bilgisayar programlarından yararlanılabilir.

Puanların yorumlanması:

Her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ile 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan ise düşük kaygı seviyesini belirler.

4. 6. Uygulayıcının nitelikleri ve eğitimi:

Testin uygulanımı için özel eğitim gerekmez.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, tek merkezli olup lokal etik komite onayı alınarak (13.04.2009, 2009/038) Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ile Psikiyatri Anabilim Dallarından yürütüldü. Etik komite onayı alınarak ASA I-II sınıfı 18-69 yaş arası elektif olarak rejyonel anestezi altında operasyon gerçekleştirildi.

Randomize olarak seçilen toplam 80 hastadan oluşan çalışmaya; ASA III ve üzerinde değerlendirilen hastalar, 18 yaşın altında ve 70 yaşın üzerindeki hastalar, aşırı obezite (Vücut ağırlığı ideal vücut ağırlığının %50'sinden fazla olan hastalar), astım ve diğer solunum yolu patolojisi olan hastalar, kontrol edilmemiş sistemik patoloji (Tip I diabet vb), bilinmeyen santral sinir sistemi hastalığı, debilitate veya kooperasyonu etkileyen hastalıklar, bilinen psikiyatrik hastalıklar, uyku apnesi hikayesi, belirgin aritmi veya iletim defekti olan hastalar, halen veya 3 gün içerisinde analjezik kullanım öyküsü olan hastalar, monoaminoksidaz türü antihipertansif ilaç kullananlar, alkol kullananlar, karbamazepin içeren ilaçları kullananlar, agonist/antagonist etkili opioidleri kullananlar, uygulanan anestezi ilaçlarının herhangi birine, midazolam veya deksmedetomidine allerjisi olduğu bilinen hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara operasyondan bir gün önce uygulanacak yöntem anlatıldı, yazılı onayları alındı, durumluluk kaygı düzeyleri STAI-1 ve sürekli (STAI-2) kaygı düzeyleri STAI-2 anksiyete skorları ile belirlendi. Hastalar midazolam grubu (GrupM) ve deksmedetomidin grubu (Grup D) olmak üzere 40'ar kişilik iki gruba ayrıldı. Sedasyon öncesi değerler baz kabul edilerek premedikasyon odasında 20G intravenöz (iv) kanül ile el sırtından damar yolu açıldı. Kanüllerden 7-8ml/kg Ringer Laktat ile 15-20 dakika hidrasyon yapıldıktan sonra, 5ml/kg/saat olarak infüzyona devam edildi. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Bunu takiben hastaya uygun pozisyon verilerek, sterilizasyon sonrası rejyonel anestezi uygulandı. Hastaların anestezi düzeyi pin-prick testi ile değerlendirildi. Hastaların vital parametreleri Datex-Ohmeda (Cardiocap 5, Helsinki, Finlandiya) monitörle rutin olarak izlendi ve operasyon süresince 5 dakika ara ile kalp atım hızı (KAH), ortalama

arter basıncı (OAB), oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Damar yoluna eklenen üçlü musluk yardımı ile 50 ml içinde sulandırılmış Grup M hastalara 0.05 mg/kg 10 dakika süre ile ve 0.05 mg/kg saat midazolam veya Grup D hastalara 0.5 µg/kg 10 dakika içinde ve 0.5 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu yapıldı. Hastaların bazal ve her 5 dakikada bir OAAS skoru ile sedasyonu değerlendirildi. Hastaların sedasyon düzeyi OAAS 3-5 olacak şekilde hasta başında ayarlandı. Bu değerlerin altında infüzyon durduruldu. Üstündeki değerlerde ise infüzyon dozları artırıldı. Hastaların sedasyon skorlarının değerlendirilmesi OASS'de; 5 Normal ses tonuyla sorulan sorulara hemen cevap (uyanık), 4 Normal ses tonuyla sorulan sorulara letarjik cevap (uykuya meyil), 3 Yalnızca yüksek sesle ve/veya tekrarlayan sorulara cevap, 2 Yalnızca hafif sarsma veya dürtmeye cevap, 1 Hafif sarsma veya dürtme ile cevap yok) olarak kabul edildi. Hastanın anksiyetesi operasyon başladıktan 30 dakika sonra, operasyon bitiminde, operasyondan 30 dakika sonra ve 1 hafta sonra telefon ile sonra durumsal anksiyete skoru STAI-1 ile değerlendirildi. Her iki grupta sedasyon sonrası OAAS düzeyleri, OAB, KAH, SpO₂ değerleri operasyon bitimine kadar 5 dk aralıklarla bakıldı. Derlenme süresi olarak hastanın tam uyanık yani OASS'nin 5 olarak değerlendirildiği zaman kabul edildi. Sedatif infüzyonuna her iki grupta da cilt kapanmaya başlayıncaya kadar devam edildi.

Perioperatif yan etkiler olarak; hipotansiyon, bradikardi, desaturasyon ,baş dönmesi, baş ağrısı ve bulantı-kusma değerlerine bakıldı. OAB'nın 70 mmHg altına düşmesi veya başlangıç tansiyonunun %20'den fazla düşmesini hipotansiyon, KAH 45 atım/dk'nın altına bradikardi ve SpO₂'nin %90'nın altına düşmesini ise desaturasyon olarak kabul edildi. Hipotansiyon regülasyonu için kolloid ve kristaloid replasmanı, gerekirse efedrin hidroklorür (10-25 mg iv), bradikardi için ise atropin sülfat (1/2,1 mg) kullanıldı. Bulantı-kusma durumunda metoklopramid ampül 10 mg iv kullanıldı. Her iki gruba peroperatif ve postoperatif 1 saat süreyle 2 lt/dk nasal oksijen uygulandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS 15.0, Chicago, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her iki grubun demografik verilerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi, hemodinamik veriler ve solunuma ait sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde student's t testi, analjezik ve sedatif tüketimi,

hemodinamik veriler, sedasyon skoru gibi nonparametrik değerlerin hesaplamasında Kruskal-Wallis analizi kullanıldı.

$P < 0.05$ değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmayı deksmedetomidin grubunda 40 hasta ve midazolam grubunda 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta tamamladı. Randomizasyona alınan hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı. Grupların demografik değişimleri, operasyon ve anestezi süreleri Tablo 8’de gösterildi. Ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında yaş, kilo, boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

	Grup D n=40	Grup M n=40
Yaş (yıl)	39.7 ± 14.9	39.2± 12.6
Boy (cm)	167.9 ± 10.3	169.5 ± 9.8
Ağırlık (kg)	74.6 ± 13.9	80.2 ± 9.9
Cinsiyet (K/E)	18 / 22	13 / 27
ASA (I/II)	28 / 12	26 / 14
Operasyon Süresi (dk)	73.6 ± 17.9	82.8 ± 24.0
Anestezi Süresi (dk)	85.1 ± 18.2	93.7 ± 24.2

Tablo 8: Hastaların demografik değişimleri, operasyon süreleri, anestezi süreleri, Ort.±SD.

Her iki grupta uygulanan rejyonel anestezi türlerinin gruplara dağılımı Tablo-9'da gösterildiği şekilde idi.

	Grup D n=40	Grup M n=40
Spinal	21	17
Kombine SE	1	3
Aksiller	11	17
Supraklavikuler	6	3
Popliteal	1	–

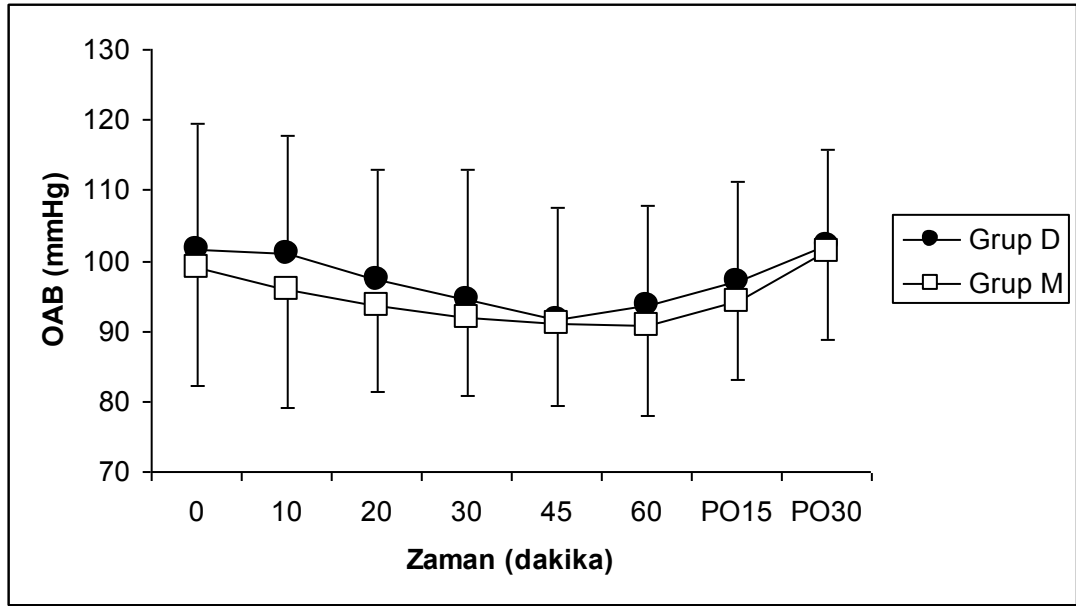
Tablo 9: Uygulanan rejyonel anestezilerin gruplara dağılımı.

Her iki grupta gözlenen yan etkiler kaydedildi. Dekmedetomidin grubunda 8 olguda bradikardi görülürken; midazolam grubunda sadece 1 olguda bradikardiye rastlanıldı. Hipotansiyon ile beraber bradikardi deksmedotimidin grubunda 2 hastada ve hipotansiyonla birlikte bulantı bir hastada görülürken, midazolam grubunda hipotansiyon ile beraber bradikardi veya bulantıya rastlanmadı. Gruplara göre yan etki dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

	Grup D n=40	Grup M n=40
Hipotansiyon	1 (%2.5)	1 (%2.5)
Bradikardi	8 (%20)	1 (%2.5)
Hipotansiyon+Bradikardi	2 (%5)	
Hipotansiyon+Bulantı	1 (%2.5)	-
Bulantı	-	4 (%10)
Kusma	-	1 (%2.5)
Baş dönmesi	-	-
Baş ağrısı	2 (%5)	-

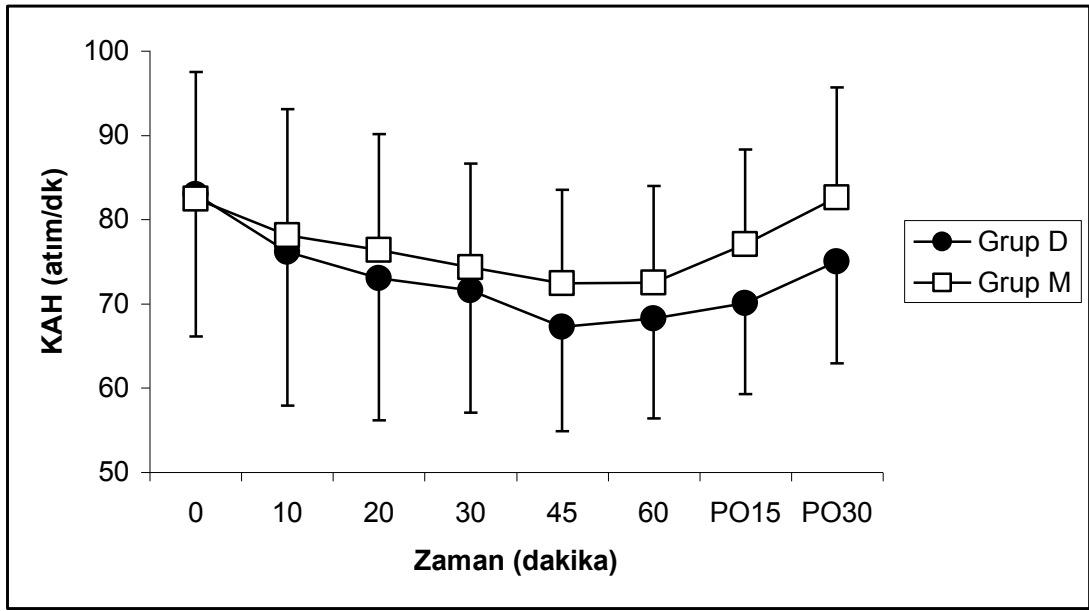
Tablo 10: Hastaların yan etki dağılımları.

Çalışmamız, diğer yan etkiler açısından değerlendirildiğinde; Dekmedetomidin grubunda bulantı, kusma, baş, dönmesi görülmezken, midazolam grubunda dört hastada, kusma bir hastada gözlenmiştir. Deksmetomidin grubunda 8 olguda bradikardi görülürken; midazolam grubunda sadece 1 olguda bradikardiye rastlanıldı. Ayrıca deksmedetomidin grubunda iki hastada baş ağrısı görüldü. Buna göre, çalışmamızda en fazla komplikasyon spinal anestezide gözlemlendi.

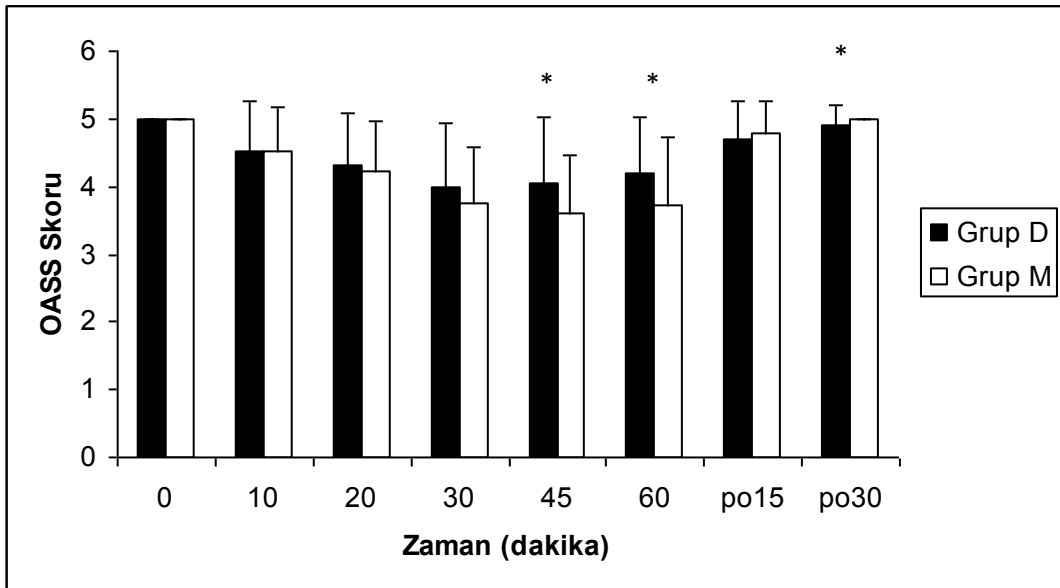


Grafik I: Grupların Ortalama Arter Basınç (OAB) değışimleri.

Grupların intraoperatif ve postoperatif OAB, KAH değışimleri Grafik I ve II'de gösterildi. Her iki değışken açısından gruplar arasında ölçülen zaman dilimlerinde istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık gözlenmedi. Her iki grupta OAB, KAH değerlerinin tüm zamanlarda düşük olduğunu tesbit ettik.



Grafik II: Grupların Kalp Atım Hızı (KAH) değışimleri.

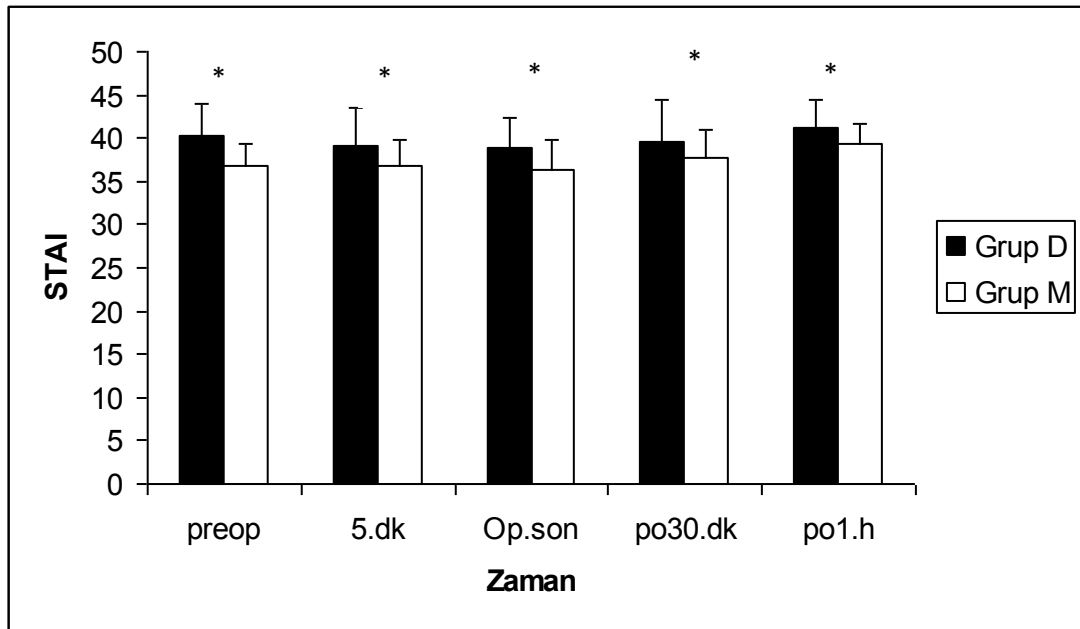


Grafik III: Grupların OAA/S skorlarının değışimi, *: $p<0.05$.

Her iki gruptaki hastalar sedasyon derecesi olarak OAA/S skalası ile karşılaştırıldıklarında intraoperatif 45. ve 60. dakikada deksmedetomidin grubunda

hastalar daha fazla sedatize iken; post operatif 15. ve 30. dakikada midazolam grubundaki hastaların daha fazla sedatize oldukları gözlemlendi. Gruplara göre OAA/S skorlarının değişimi grafik-III'de gösterilmiştir.

Her iki grubun anksiyete skoru STAI I-II ile değerlendirildi. Her iki grupta sedatif amaçlı kullanılan ilaçlar hastaların anksiyetelerini stabil düzeyde tuttu. STAI-II ile her iki grubun sürekli anksiyete düzeyleri değerlendirildiğinde; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Grup D; 42.0 ± 4.6 , Grup M: 42.9 ± 5.1 , $p=0.411$). Anlık anksiyete skorları (SATI-I) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmakla birlikte ($p= 0.001$, $p= 0.005$, $p= 0.001$, $p= 0.028$, $P= 0.003$), başlangıç değerlerine göre anlamlı bir değişim gözlenmedi (Mauchly's test of sphericity 0.746). Grupların anksiyete skorlarının değişimi Grafik IV'te gösterilmiştir.



Grafik IV: Grupların anksiyete skorlarının değişimi, *: $p < 0.05$.

5. TARTIŞMA

Rejyonel anestezi sırasında uygulanan deksmedetomidin ve midazolamın benzer sedatif ve anksiyolitik etki gösterdiği, fakat yan etki profilinin deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda her iki grupta ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlere göre; ameliyat başlangıcı ve ameliyat boyunca tüm zamanlarda KAH değerlerini düşük bulduk. Midazolam ve deksmedetomidin gruplarının KAH dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Midazolam grubunda atropin yapılmasını gerektirecek sadece 1 olguda bradikardi gözlenirken; deksmedetomidin grubunda müdahale etmeyi gerektirecek 8 olguda sadece bradikardi ve 2 olguda hipotansiyon ile beraber bradikardi gözlenmiştir. Bradikardi ve hipotansiyon ile beraber bradikardi görülen toplam 10 olguda spinal anestezi uygulanmıştır. Deksmetomidin santral sinir sistemindeki α -2 adrenoreseptörlerin post sinaptik aktivasyonu ile sempatik sinir sistemi aktivasyonunu azaltır. Kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Aynı zamanda sempatik sinir uçlarındaki α -2 adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu ile bir katekolamin olan noradrenalin salınımını engeller ve plazma katekolamin düzeyi azalır. Sedasyon ve anksiyoliz oluşturur. Ek olarak, spinal korddaki α -2 adrenoreseptörler aracılığı ile analjezi sağlar (56). Deksmetomidin grubunda spinal anestezi ile oluşan sempatik blok ile deksmedetomidinin farmakolojik etkisine bağlı gözlenen arter basıncı ve kalp atım hızında azalmanın eş zamanlı olduğu ve buna bağlı olarak hipotansiyon, bradikardi ve bulantı-kusma gibi yan etkilerin arttığı sonucuna varıldı.

Er ve ark. (57) bölgesel anestezi uygulanan 40 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada operasyon sırasında sedasyon için deksmedetomidini önerilen bolus dozu yarı yarıya azaltılarak (0.5 μ /kg/s 10 dk. yükleme dozu, 0.2 μ /kg/s idame dozunda) kullanmışlardır. Çalışmamızın sonuçları ile paralel olarak hemodinamik bulgularda 10. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemişler, fakat bunu uyguladıkları spinal anesteziye bağlamışlardır. Epidural anestezi uygulamasında blok belirli bir seviyeye ulaştıktan sonra, olasılıkla sempatik bloktan sonra başlanan deksmedetomidin ve midazolamın infüzyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada bulgularımızla paralel olarak deksmedetomidin grubunda ortalama arter basıncının

midazolam grubuna göre daha yüksek fakat kalp atım hızının daha düşük seyrettiği belirtilmiştir. Her iki ilacın sedasyon amacı ile kullanılabileceği fakat midazolamın ilk tercih olarak seçilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir (58). Spinal Anestezi uygulanan erişkin hastaların sedasyonunda propofol ve deksmedetomidinin BIS ile karşılaştırıldığı bir çalışmada propofolün daha hızlı başlangıç ve bitiş etkisi gösterdiği ve deksmedetomidin ile hemodinamik değişikliklerin daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (59).

Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma noradrenalin konsantrasyonunu azaltır. Kalp hızı ve kan basıncını da doza bağımlı olarak azaltır (60) Bir çalışmada deksmedetomidin 1 μ /kg/s infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dk uygulanmış, kalp hızında %23' lük anlamlı maksimal bir azalma meydana gelmiştir (61). Biz de çalışmamızda; deksmedetomidin grubunun ameliyat başlangıcı ve 5 dk. aralıklarla alınan OAB değerlerini, tüm zamanlarda midazolam grubundan yüksek bulduk. Buna karşılık her iki grupta sedasyonun başlaması ile birlikte OAB değerlerinde tüm zamanlarda düşme tesbit ettik. Deksmedetomidin ve midazolam grubu karşılaştırıldığında OAB değerlerinin düşmesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını, kalp hızı ve kan basıncını azaltmaktadır. Ancak vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik α -2 adreno reseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturabilmektedir. Ülger ve ark. (62), orta kulak cerrahisinde kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla yaptıkları bir çalışmada deksmedetomidin 1 μ /kg yükleme dozunu takiben 0.1-0.7 μ /kg/s idame dozu uygulamış ve nitrogliserin ile karşılaştırılmıştır. Deksmedetomidin verilen gruptan üçünde atropine yanıt veren bradikardi gelişmiştir.

Fcarcsi ve ark. (63), 40 hasta üzerinde topikal anesteziyle katarakt operasyonu sırasında deksmedetomidin ile midazolamın sedasyon etkinliğini ve hemodinamik yanıtını değerlendirmişlerdir. İnfüzyon Ramsay sedasyon skalasını 2' ye göre ayarlanmıştır. KAH'ndaki azalmanın deksmedetomidin grubunda midazolam grubundan daha fazla olduğunu kaydetmişlerdir. Hastaların hiç birinde hipotansiyon gelişmemiştir. Her iki grupta desatürasyon ve kayda değer yan etki gözlenmemiştir. Ameliyat sonrası derlenme deksmedetomidin grubunun midazolam

grubuna oranla hasta uyumu ve sedasyon düzeyi daha iyi olarak değerlendirilmiştir. Kliniğimizde yapılan benzer bir çalışmada deksmedetomidin ve midazolam infüzyonu karşılaştırılmış ve her iki ilacın etkinliği arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (64). Her iki çalışmada deksmedetomidin grubunun midazolam grubuna oranla hasta uyumu ve sedasyon düzeyi daha iyi olarak değerlendirilmiştir.

Yoğun bakım hastalarının mekanik ventilasyonu sırasında sıklıkla aşırı sedasyon problemi ile karşılaşıldığı, bunun benzodiyazepinlerin aşırı kullanılmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Yoğun bakımda görülen deliryumun benzodiyazepin kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzodiyazepin endikasyonunun anksiyeteli, nöbet geçiren, alkol kesilme sendromunda veya derin sedasyon ve gevşeme gerektiren hastalarla sınırlandırılması gerektiği öne sürülmüştür (65). Deksmetomidin ile sedasyonun değerlendirildiği 401 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; deksmedetomidin alan hastaların çoğunda (%60) sedatif ilaç ilavesi gerekmemiştir. Plasebo alıcılarının çoğunda (%60) > 50 mg propofol gerekmiştir. Propofol gereksinimi çalışma periyodu boyunca plasebo grubuna göre 7 kat daha az olduğu saptanmıştır (66). Shehalbi ve ark. (67) yoğun bakımda yatan 20 kritik hastaya sedasyon sağlamak amacıyla Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) 2-4 arasında olacak şekilde deksmedetomidine infüzyonu (0.2-0.7 µ/kg/s) uygulamışlardır. Hastaların 16'sında ek ilaç gereksinimi olmamıştır. Çalışma süresince yapılan gözlemlerde ilk 4 saatte SKB'da ortalama %16'luk, KAH'DA % 21'lik düşüş bildirilmiştir. 2 hastada SAB'da yükselme kaydedilmiştir. İnfüzyonun kesilmesiyle birlikte herhangi bir kardiyovasküler yan etkiye rastlanmamıştır. Ickeringill ve ark.'nın (68) mekanik ventilasyona ihtiyacı olan yoğun bakımdaki 50 hastada yapmış oldukları bir çalışmada (0.2-0.4 µ/kg/s) deksmedetomidin verilmiş, ilk 6 saatte istatistiksel olarak anlamlı fakat klinik olarak önemsiz bulunan sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı düşmesi kaydedilmiştir. Sonuç olarak deksmedetomidin kritik hastalarda 24 saatlik süre içinde vital bulgularda anlamlı değişikliklere neden olmadan etkili sedasyon amacıyla ve yedek analjezik olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, OAA/S sedasyon skalasını kullandık. Sedasyon değerleri 3-4 olacak şekilde ayarlandı. Litaratürde çoğu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi istenilen sedasyon seviyesine ulaşmak için devamlı

infüzyon ayarlamaları yapıldığını gözlemledik (69,43). Midazolam grubunda intraoperatif 45.dk ve 60.dk 'da sedasyon düzeyi daha fazla iken, postoperatif 15 ve 30. dk'da deksmedetomidin grubunda sedasyon düzeyi daha fazla saptanmıştır. Bu durumu, midazolamın, kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçmesine ve etkisinin intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30-100saniye) başlamasına bağladık.

Erişkin hastalara yapılan gastroskopi sırasında uygulanan midazolam veya deksmedetomidin infüzyonu uygulama sırasında ve uygulamadan sonra görsel analog skorla değerlendirilen anksiyete skorlarında benzer azalmaya neden olmuştur (70). Çalışmamızda anksiyete skorlarını değerlendirmek için STAI I-II kullandık. Anksiyete skorlarına etki açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Deksmetomidin ve midazolam rejyonel anestezide sedasyon ve anksiyeteyi azaltmak için kullanıldığında her ikisinde hastanın anksiyetesini azaltmışlardır.

Sonuç olarak belirtilen dozlarda rejyonel anestezi uygulamaları sırasında deksmedetomidin ve midazolam infüzyonu anksiyete skorlarında stabilite sağlamış, vital bulgularda belirgin bir değişikliğe neden olmadığı fakat yan etkiler açısından midazolamın tercih edilebileceği kanısına varıldı. Sempatik blokaj oluşturan anestezi tekniklerinde deksmedetomidin infüzyonunun dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları belirtilen dozlarda deksmedetomidin ve midazolam infüzyonunun perioperatif anksiyetenin başlangıç değerleri düzeyinde kalmasını sağladığı gözlenmiştir. Hastaların vital bulguları arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

Yan etki profili açısından karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir.

Rejyonel anestezi uygulamaları açısından incelendiğinde bu yan etkilerin özellikle spinal anestezi uygulanan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Spinal anesteziye bağlı sempatik blokajın, deksmedetomidinin kardiyovasküler etkileri ile eş zamanlı olarak yan etkilerin oluşumunda rol oynadığı düşünüldü

İntraoperatif sedasyon amacı ile deksmedetomidin infüzyonunun spinal ve epidural anestezi dışındaki rejyonel anestezi uygulamalarında güvenle kullanılabileceği sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Buckingham JC. Hypothalamo-pituitary responses to trauma. Br Med Bull 1985; 41: 203- 11.
2. Jaattela A, Alho A, Avikainen V et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 45 patients with multiple injuries. Br J Surg 1975; 62:177-81
3. Kayhan Z. Lokal / Bölgesel Anestezi Yöntemleri, Klinik Anestezi. 2.Baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık; 1997, 452-498.
4. Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.S., Larson C.P.. Regional Anesthesia & Pain Management, Clinical Anesthesiology. 3rd Edition. Los Angeles : The McGraw – Hill Companies; 2002 , 253-344
5. Hadimioğlu N, Karlı B, Ertem Ş, Fişenk F, Trakya A. Septoplasti yapılan olgularda bilinçli sedasyon. Anestezi Dergisi 2003;11:126-30.
6. Salengross JC, Pandin P, Vandesteeze A, Baurain M. Propofol patient – controlled sedation versus midazolam sedation for orthopedic surgery. B J Anaesth 1998;64:143-14
7. Erençül A: Lokal Anestezi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1992, sf 12-15, 62-87
8. Erol E.. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde İntravenöz Şuurlu Sedasyon Amacıyla Kullanılan Midazolamın Diazepam ve Plasebo ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1996, 1-5
9. Shelly M.P., Wang D.Y. The Assessment of Sedation. Br J Intensive Care.1992, 43(4):507-15.
10. Eledjam J.J., Bruelle P., Lalourcey L., Viel E.. Sedation and Regional Anaesthesia. European Society of Regional Anaesthesia. 1995, 136-143.
11. Mackenzie N. Sedation During Regional Anaesthesia, Indications, Advantages and Methods. European Society of Regional Anaesthesia. 1995, 226-227.
12. Kenny G.N.C. Patient Sedation: Technical Problems and Developments. European Society of Regional Anaesthesia. 1995, 271-2
13. Hansen-Flaschen J, Coven J, Polomane RC. Beyond the Ramsay Scale: Need for validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. Crit Care Med 22:732-733, 1994

- 14.Riger RR, Picard JT,Fraser GL.Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patient.Crit Care Med.27:1325-1329,1999).
- 15.Ely EW, Truman B, Shintani A. Monitoring sedation status over time in ICU patient reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale(RASS) JAMA 289:2983-2991,2003
- 16.Çelikel N. Bupivakain ile Spinal Anestezi Uygulamasında Propofol ve Midazolam ile Sedasyon Sağlanması, İntratekal Fentanil İlavesinin Sedasyon ve Analjezi Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 1999
- 17.Turan A, Köse HE, Karamanlıoğlu B, Memiş D, Turan N, Pamukçu Z. Analgesic effects of rofecoxib in ear-nose-throat surgery. Anesth Analg 2002;95:1308-11.
- 18.Turan A, Şapolyo Ö, Karamanlıoğlu B, Kurt İ, Pamukçu Z. Monitorize anestezi bakımında propofol ve deksmedetomidinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Derg 2004;32:100
- 19.Atanassoff P.G., Alan E., Pasch T.. Recovery After Propofol ,Midazolam and Methohexitone as an Adjunct to Epidural Anaesthesia for Lower Abdominal Surgery.European Journal of Anaesthesia. 1993, 313-318
- 20.Jessop E., Grounds R.M., Morgan M., Lumley J.. Comparison of Infusions of Propofol and Methohexitone to Provide Light General Anaesthesia During Surgery with Regional Blokade. British Journal of Anaesthesia. 1985,57 (12):1173 –1177
21. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernathy DR: Current status of the benzodiazepins. N Engl J Med 1983; 309: 354-358, 410-416.
- 22.Urquhart ML White PF: Comparison of sedative infusions dribg regional anesthesia- Methohexital, etomidate, and midazolam. Anesth Analg 1989; 68: 249-254
23. Hantraye P, Brouillet E, Fukuda H, et al: Benzodiazepine receptors studied in living primate by positron emission tomography: Antagonist interactions. Eur J Pharmacol 1988; 153: 25-32
24. Kumar A, Bleck TP: Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. Crit Care Med 1992; 20: 483-488
- 25.Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA: effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. Clin Pharm 1993; 12: 483-487
- 26.Ghoneim MM, Mewaldt SP :Benzodizepines and human memory: A review. Anesthesiology 1990; 72: 926-938

27. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Holcomb H, Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects, *Psychopharmacology* 1987; 91: 30-33
28. Rall TW. In Gilman AG, eds: *Goldman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics*. 8th ed. New York, Macmillan, 1990; 15: s 346-358
29. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, et al: Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 537-544
30. Hartving S, Roth B, Theisohn M: Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 784-788
31. Shelly MP, Mendel L, Park GR: Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 619-626.
32. Malacrida R, Fritz ME, Sutter PM, et al: Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous infusion do intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1123-1126
33. Rosen DA, Rosen KR; Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17: s15-9
34. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263–268.
35. Sedative, analgesic, and neuromuscular blocking drugs. In: Murray MJ, Coursin DB, Pearl RG, 2. Baskin. 2002
36. Kern JW, Jach W, William C, *Critical Care Medicine: Perioperative Management*, 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:147–167
37. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O,. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74: 997-1002.
38. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 2001; 56: 408-413.
39. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Ohata H, Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 1995; 81:1208-1215
40. Ohata H, Iida H, Dohi S, Ishiyama T . Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999; 89: 370-377

41. Lam AM, Bhatia S, Lee LA, Influence of dexmedetomidine on CO₂ reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. 2001ASA Meeting Abstract number A-341:1099
42. Bustillo MA, Lazar RM, Finck AD, . Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: a retrospective case report series. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002; 14:209-212
43. Arain SR, Ebert TJ, Ruehlow RM, Uhrich TD. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg.* 2002 ;95:461-466
44. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, . Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2004 ;98:835-840
45. Esmaoğlu A, Mizrak A, Akın A, . Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:447-51
46. Kaya G, Memiş D, Turan A, Karamanlioglu B Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde deksmedetomidin ile lidokainin karşılaştırılması *Türk Anest ve Rean Cem Mec* 2004;32:344-348
47. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98:153-8.
48. Ünlügenç H, Gündüz M, Güler T, The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 ;22:386-391
49. Colon EA, Popkin MK.1996.Anxiety and panic.The American Psychiatric Press Eextbook of Consultation-Liaison Psychiatry.JR Rundell,MG Wise(Ed),Washington DC.,American Psichiatric Press Inc.,19:s.402-270
50. Milano MR, Kornfield DS1984,Psychiatry and surgery,Review of Psychiatry. L Grinspan Ed,3.cilt, Washington DC.,American Psychiatric Press Inc.,s.256-277
51. Gülseren Ş.1997,Psikiyatri ve cerrahi, konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi-II.A.Çelikkol Ed, İzmir,Ege Psikiyati sürekli yayınları.2,s.245-270
52. Özkan S.1993,Psikiyatrik tıp: Konsültan-Liyezon Psikiyatrisi. İstanbul,Roche Müstehzarları Sanayi AŞ.4:S179
53. Surman OS.1987,The surgical patient, Massachussts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry. TP Hackett, NH Cassem Ed,2. Baskı PSG Publishing,s.69-83

54. Pasnau RO, Fawzy FI, Skotzko CE, 1996, Surgery and surgical subspecialties, The American Psychiatry Press Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. JR Rundell, MG Wise Ed. Washington DC., American Psychiatric Press Inc. 4:s.931-935
55. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan Klinik ölçekler. Ankara Hekimler Birliği. 2006;5:153-161
56. Duke P, Maze M, Morrison P: Dexmedetomidine : A general overview. In : International Congress and symposium series 221, Redefining sedation. Maze M, Morrison, P. (Eds). Royal Society of Medicine: London 1998:11-22
57. Er N, Eroğlu F, Yavuz L, Ceylan BG. : Monitörize hasta bakımında deksmedetomidin kullanılmasının hemodinami, solunum sistemi ve anksiyete üzerine etkileri. TARK 2004, Antalya. özet kitabı; 242.
58. Kuzucuoğlu T, Bölükbaşıoğlu I, Arslan G, Yücel E, Ayaz B. Comparison of the activity and reliability of intravenous administration of midazolam and dexmedetomidine on sedation levels under epidural anesthesia. Agri. 2010; 22(3):121-30.
59. Balcı C, Arıkan Y, Baki E. İntraoperatif sedasyonda propofol ve deksmedetomidinin hemodinami üzerine etkisi ve eşdeğer sedasyon skorlarında bispektral indeks değerlerinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der Dergisi 2006; 34(4): 249-254.
60. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II Hemodynamic changes Anesthesiology 1992, 67(4):402-9.
61. Groynds M: Dexmedetomidine: phase III. Result Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19: brussels, 15-8.
62. Ülger MH, Demirbilek S, Köroğlu A, Borazan H, Ersoy MÖ: Orta kulak cerrahisinde deksmedetomidine ile kontrollü hipotansiyon- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2004, 11(4):237-41.
63. Fcarcsi SM, Frca EHC, M Med PTK, FRCO TLL: Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation for cataract surgery under topical anesthesia- J Cataract Refract Surgery 2005; 200: 31, semtember
64. Apan A, Doganci N, Ergin A, Büyükkoçak Ü. Bispectral index-guided intraoperative sedation with dexmedetomidine and midazolam in outpatient cataract surgery. Minerva Anestesiologica 2009; 75(5): 239-44.

65. Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 403-7.
66. Bachand R, Scholz J, Pinaud M: The effect dexmedetomidine in patient the intensive care setting (abstract no.622) *Intensive Care Med* 1999;25 suppl.I:s160.
67. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M: Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patient: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004; 30:2188-96.
68. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U: Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth intensive Care* 2004;32:741-5.
69. Turan A, Şapolyo Ö, Karamanlıoğlu B, Kurt İ, Pamukçu Z: Monitörize Anestezi Bakımında Propofol ve Deksmetomidinin karşılaştırılması. *Türk Anest. Rean. Dergisi* 2004;32:100-5,
70. Demiraran Y, Korkut E, Tamer A, Yorulmaz I, Kocaman B, Sezen G, Akcan Y. The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: a prospective, randomized study. *Can J Gastroenterol* 2007; 21; 25-9.