



**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİ ANABİLİM DALI**

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ OPERASYONU UYGULANAN  
HASTALARDA DEKSMEDETOMİDİN VEYA KETAMİN  
İNFÜZYONUNUN CERRAHİ STRES ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nuray KİREÇÇİ  
UZMANLIK TEZİ**

**HATAY  
2011**

**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİ ANABİLİM DALI**

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ OPERASYONU UYGULANAN  
HASTALARDA DEKSMEDETOMİDİN VEYA KETAMİN  
İNFÜZYONUNUN CERRAHİ STRES ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Nuray KİREÇÇİ  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Doç. Dr. Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT  
HATAY  
2011**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, tecrübe ve hayat görüşlerinden faydalandığım, her konuda hoşgörü ve anlayışlı tavırlarıyla yanımda olduğunu hissettiğim saygıdeğer hocam, sayın *Prof. Dr. Selim Turhanoglu'na*, asistanlık eğitim sürecindeki emekleri, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdiği sonsuz destek için, tez danışmanım, değerli hocam *Doç. Dr. Çağla Özbakiş Akkurt'a* ve her konuda sabırlı ve anlayışlı tavırlarıyla yanımda olduklarını hissettiğim, bilgi ve becerilerini paylaştığım değerli hocalarım *Yrd. Doç. Dr. Kerem İnanoglu'na*, *Yrd. Doç. Dr. Murat Karcioğlu'na*, *Yrd. Doç. Dr. Işıl Davarcı'ya* ve *Yrd. Doç. Dr. Kasım Tuzcu'ya* teşekkür ederim.

Ayrıca arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, oluşturdukları muhteşem ekibin bir parçası olmuş olmaktan gurur duyduğum, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma, ameliyathane hemşireleri ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar geçtiğim her aşamada tüm varlığıyla beni destekleyen ve her zaman beni kendinden önde tutan, daima ileriye gitmemi sağlayan hayat arkadaşım, sevgili eşim *Dr. Tuncay Kireççi'ye*, tez çalışmam süresince sevgilerini ve varlıklarını hep hissettiğim güzel kızlarım *Ece Öykü* ve *Eylül Duru'ya*, tüm öğrenim hayatım boyunca benden maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, minnettarlığımı kelimelerle anlatamayacağım çok değerli *aileme* bana sağladıkları tüm imkanlar için teşekkür ediyorum.

***Dr. Nuray KİREÇÇİ***

## ÖZET

**Kireççi N, Abdominal histerektomi operasyonu uygulanan hastalarda deksmedetomidin veya ketamin infüzyonunun cerrahi stres üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Uzmanlık tezi, Hatay, 2011.**

Anestezi ve anestezi ajanlarla birlikte cerrahi girişim, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve daha birçok faktör vücut için bir stres olup sonuçta hipotalamo-hipofizer aktivitenin artışına yol açar. Hipofizer hormonların uyarısı ile kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonlar artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar azalmaktadır.

Cerrahi travmanın tetiklediği stres yanıt, patolojik bir süreç olarak kabul edilmektedir. Olguların perioperatif devreyi daha güvenli geçirmesinde stres yanıtın baskılanması önem kazanmaktadır.

Elektif Abdominal histerektomi operasyonu planlanan 20-70 yaş arası ASA I-II grubu 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar deksmedetomidin (grup D) ve ketamin (grup K) olmak üzere iki farklı gruba randomize edildi. Hastalara iki ayrı damar yolu açıldı ve biri infüzyon için diğeri kan almak için kullanıldı. Anestezi indüksiyonu grup D (n=25) hastalarına 10 dk sürede infüzyonla 1 µg/kg yükleme dozu sonrası 0,2-0,7 µg/kg/h deksmedetomidin infüzyonu verilirken, grup K (n=25) hastalarına 10 dk sürede infüzyonla 1 mg/kg yükleme dozu sonrası 0,5 mg/kg/h ketamin infüzyonu uygulandı. Standart olarak her iki gruba da 2 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg rokuronyum bromür ve 1 µg/kg fentanyl ile genel anestezi indüksiyonu yapıldıktan sonra idamede % 1,5-2,5 sevofluran ve %50 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> karışımı kullanıldı. Her iki grupta operasyon boyunca noninvaziv kan basıncı, kalp atım hızı, SPO<sub>2</sub>, anestezi indüksiyonu öncesi, operasyon sırasında uterus klemplenirken ve operasyon sonrası 60. dk da glukoz, insülin, kortizol, ACTH, GH ölçümleri yapılarak değerleri kaydedildi.

SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri açısından trakeal entübasyon sonraki dönemlerde deksmedetomidin grubunda ketamin grubuna göre anlamlı olarak düşük

bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Deksmedetomidin ve ketamin grupları karşılaştırıldığında yapılan ölçümlerde glukoz ve kortizol ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Deksmedetomidinin uterus klemplendikten sonraki döneminde insülin sekresyonunu anlamlı miktarda düşürdüğü gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Deksmedetomidin grubunda operasyon sırasında uterus klemplenirken ölçülen ACTH ve GH değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak; abdominal histerektomi uygulanan olgularda genel anestezi ile birlikte deksmedetomidin ve ketamin infüzyonlarının cerrahi stres üzerine etkilerini karşılaştırdığımız bu çalışmada, bu iki ilacın birbirine üstünlüğü olmadığı ancak deksmedetomidinin hemodinamik yanıtı ve cerrahi strese verilen metabolik ve endokrin yanıtı ketamine göre daha belirgin azalttığı saptanmış olup uygun olgu seçimi ile her iki ajanında kullanılabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Abdominal histerektomi, cerrahi stres, deksmedetomidin, ketamin

## ABSTRACT

**Kireççi N, Dexmedetomidine or ketamine infusion in patients undergoing abdominal hysterectomy surgery to compare the effects on surgical stress, Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Thesis in Anaesthesiology, Hatay, 2011.**

Surgical interventions with anesthetic and anesthetic agents, fluid and electrolyte changes, hemorrhagia, hypoxia, and many other factors are different stress sources for the body that induces hypothalamic-pituitary activity. The catabolic hormones such as with the induction of pituitary hormones, cortisol, glucagone and catecholamines increases, but the anabolics such as insüline and testosterone are decreases.

The stress response induced by surgical trauma, is accepted as a pathological process. A safe perioperative period for the cases needs supression of stress and it becomes important by the time.

Elective abdominal hysterectomy planned 50 patients' group of ASA I-II within the ages of 20-70 included. The patients were randomised into two groups of dexmedetomidin and ketamine. The patients had two different intravenous way. One was for taking blood the other used for administering drugs. While infusing 0,2-0,7 µg/kg/h of dexmedetomidine after 1µg/kg loading dose within 10 minutes for the anesthesia induction of group D (n=25), the group K (n=25) received 0,5 mg/kg/h of ketamine infusion after loading dose of 1 mg/kg. As a standard procedure for geneal anesthesia induction, both groups received 2 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg rocuronium bromide and 1 µg/kg of fentanyl and for maintenance sevoflurane % 1,5-2,5 and N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> mixture has been used. In both groups, during the operation, before anesthesia induction and while the operation when the uterus clempled, the non-invasive blood pressure, heart beating rate, SPO<sub>2</sub> values measured and recorded as well as postoperative values of glucose, insuline, cortisole, ACTH and GH.

Dexmedetomidine group values were found significantly lower than ketamine group as compared according to SAB, DAB, OAB and KAB values (p<0,05). For the

glucose and cortisol mean values, while comparing dexmedetomidine and ketamine group, no statistically significant result found ( $p>0,05$ ). Significant decreasing of insulin after uterus clamping in dexmedetomidine group has been observed ( $p<0,05$ ). Statistically significant increase of ACTH and GH values, while uterus clamping during the operation has been found in dexmedetomidine group ( $p<0,05$ ).

As a result, the effect of dexmedetomidine and ketamine infusions on surgical stress of the cases who received general anesthesia and undergone abdominal hysterectomy has been compared in this study, and found no difference between these two drugs but there is a significant decreasing of hemodynamic, metabolic and endocrine response to surgical stress via usage of dexmedetomidine as compared ketamine group and as a conclusion, in suitable cases both agents can be used.

**Key words:** Abdominal hysterectomy, the surgical stress, dexmedetomidine, ketamine

## İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....   | III  |
| <b>ÖZET</b> .....   | IV   |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | VI   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....  | VIII |
| <b>KISALTMALAR</b> .....  | IX   |
| <b>ŞEKİLLER</b> .....   | XI   |
| <b>TABLolar</b> .....   | XII  |
| <b>GRAFİKLER</b> .....  | XIII |
| <b>1. GİRİŞ</b> .....   | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....  | 2    |
| 2.1. Strese endokrin yanıtı.....  | 2    |
| 2.2. Anatomi.....   | 2    |
| 2.3. Fizyopatoloji.....   | 4    |
| 2.4. Strese metabolik yanıt.....  | 9    |
| 2.5. Çeşitli anestezi ilaç ve yöntemlerin nöroendokrin cevaba etkileri..... | 10   |
| 2.6. Deksmetomidin.....   | 17   |
| 2.7. Ketamin.....   | 22   |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....   | 29   |
| <b>4. BULGULAR</b> .....  | 32   |
| <b>5. TARTIŞMA</b> .....  | 47   |
| <b>6. SONUÇ</b> .....   | 53   |
| <b>7. KAYNAKLAR</b> .....   | 55   |



## KISALTMALAR

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**SKA:** Serebral Kan Akımı

**IM:** İntramüsküler

**IV:** İntravasküler

**SAB:** Sistolik Arter Basıncı

**DAB:** Diastolik Arter Basıncı

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**KAH:** Kalp Atım Hızı

**GH:** Growth Hormon

**ACTH:** Adrenocortikotropik Hormon

**CRH:** Corticotropin relaising hormon

**TSH:** Troid Stimule Hormon

**FSH:** Folikül Stimüle Hormon

**LH:** Luteinizan hormon

**ICSH:** İnterstisiel Cell Stimulan Hormon

**MSH:** Melanosit Stimulan Hormon

**ADH:** Antidiüretik Hormon

**HPA:** Hipotalamo-Pituitary-Adrenokortikal

**PRL:** Prolaktin

**PIF:** Prolaktin İnhibiting Faktör

**hGH:** Human growth hormon

**STH:** Somatotropin

**MAK:** Minimum Alveoler Konsantrasyon

**VAS:** Visüel Ağrı Skala

**GMP:** Guanozin Monofosfat

**NMDA:** N-Metil-D-Aspartat

**mRNA:** Mesanger Ribonükleik Asit

**SPSS:** Statistic Package For Social Science

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Deksmedetomidinin kimyasal şekli

**Şekil 2:** Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

**Şekil 3:** Alfa reseptörde deksmedetomidinin etkisi

## TABLÖLAR

**Tablo 1:** Alfa-2 agonist etkiye sahip ilaçlar

**Tablo 2:** Olguların demografik özellikleri

**Tablo 3:** D ve K grupları arasında SAB değerleri karşılaştırılması

**Tablo 4:** D ve K grupları arasında DAB değerleri karşılaştırılması

**Tablo 5:** D ve K grupları arasında OAB değerleri karşılaştırılması

**Tablo 6:** D ve K grupları arasında KAH değerleri karşılaştırılması

**Tablo 7:** D ve K grupları arasında glukoz değerleri karşılaştırılması

**Tablo 8:** D ve K grupları arasında kortizol değerleri karşılaştırılması

**Tablo 9:** D ve K grupları arasında insülin değerleri karşılaştırılması

**Tablo10:** D ve K grupları arasında ACTH değerleri karşılaştırılması

**Tablo11:** D ve K grupları arasında GH değerleri karşılaştırılması

**Tablo12:** D ve K grupları arasında VAS değerleri karşılaştırılması

**Tablo13:** D ve K grupları arasında operasyon süresince kullanılan toplam analjezi ile postoperatif ilk analjezi kullanma zamanı değerleri karşılaştırılması

## GRAFİKLER

**Grafik 1:** Grupların SAB düzeyi değişim grafiği

**Grafik 2:** Grupların DAB düzeyi değişim grafiği

**Grafik 3:** Grupların OAB düzeyi değişim grafiği

**Grafik 4:** Grupların KAH düzeyi değişim grafiği

**Grafik 5:** Glukoz düzeyi değişim grafiği

**Grafik 6:** Kortizol düzeyi değişim grafiği

**Grafik 7:** İnsülin düzeyi değişim grafiği

**Grafik 8:** ACTH düzeyi değişim grafiği

**Grafik 9:** GH düzeyi değişim grafiği

**Grafik 10:** VAS düzeyi değişim grafiği

**Grafik 11:** D ve K grupları arasında operasyon süresince kullanılan toplam analjezi düzeyi değişim grafiği

**Grafik 12:** D ve K grupları arasında postoperatif ilk analjezi kullanma zamanı değerleri değişim grafiği

## 1.GİRİŞ

Cerrahi travma, organizmada nörohormonal yanıtı neden olup katabolik bir süreç başlatır (1). Anestezi ve anestezi ajanlarıyla birlikte cerrahi girişim, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve daha birçok faktör vücut için bir stres olup sonuçta hipotalamo-hipofizer aktivitenin artışına yol açar. Hipotalamustan tropik hormonların salınımıyla hipofiz uyarılır. Hipofizin yanıtı ise ACTH, TSH, GH, prolaktin, FSH, LH ve ADH salınımıdır. Hipofizer hormonların uyarısı ile kortizol, glukagon, katekolaminler gibi katabolik hormonlar artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar azalmaktadır. Bu değişiklikler glukoneogenezis, glukogenolizis ve protein sentezi için gerekli maddeleri sağlayarak yaşama yardımcı olmak içindir (2,3,4,5).

Katabolizmayı artıran endokrin yanıtın; sıvı, kan ve diyet ile modern tıbbi tedavi gören bir hastada yararı şüphelidir. Ayrıca metabolik ve endokrin cevap uzayıp aşırı miktarda olursa bazı negatif ve istenmeyen etkileri arttırabilir. Tromboemboliler, stres ülserleri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetmezliği, infarkt ve pulmoner yetmezlik gibi bazı kardiyovasküler komplikasyonlar oluşabilir (6,7). Artan katabolizma ve negatif nitrojen dengesinin diğer bir sonucu da postoperatif yorgunluk, bitkinlik ve nekahat devresinin uzamasıdır (5,6).

Son yıllardaki çalışmalarda cerrahi stimulusa endokrin ve metabolik cevabı azaltma veya ortadan kaldırma yollarının arayışı görülmektedir (8). Bu yollarla özellikle yüksek risk taşıyan hasta grubunda postoperatif morbiditenin azalacağı ve iyileşmenin daha mükemmel olacağına inanılmaktadır.

Çalışmamızda; genel anestezi altında abdominal histerektomi planlanan olgularda, ülkemizde son yıllarda kullanıma giren bir  $\alpha$ -2 agonist olan deksmedetomidin ve anestezi olduğu kadar analjezik etkilerinden de yararlanan NMDA antagonisti ketaminin intravenöz infüzyonunun intraoperatif hemodinami ve cerrahi stres ile oluşan metabolik ve endokrin cevap üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. STRESE ENDOKRİN YANIT

Stres yanıt veya reaksiyon, çeşitli zararlı uyarılar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıtıdır. Zararlı uyarılar korku, ağrı, travma, yaralanma, enfeksiyon, yanıklar, açlık veya sepsis gibi durumlardır. Zararlı uyarı ne olursa olsun ortaya çıkan yanıtlar derecesi dışında birbirine benzerdir (7,8).

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında; dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> ve pH değişiklikleri, ağrı, kan glukoz düzeyi değişiklikleri, vücut ısısında değişiklikler, sepsis ve buna bağlı olarak salınan bazı endojen maddeler sayılabilir. Stres uyarılara karşı metabolik yanıtlar; protein homeostazında değişme, hipermetabolizma, karbonhidrat metabolizmasında değişme, sodyum, su retansiyonu ve artmış lipolizle karakterizedir. Bu değişiklikler enerji depolarının mobilizasyonuna yöneliktir. Ayrıca artmış sempatik aktivite hemodinamik stabiliteyi ve hayati organların perfüzyonunu sağlamaya çalışmaktadır. Homeostazı sağlamak için oluşan bu reaksiyon her zaman yararlı olmayabilir. Bu nedenle cerrahi strese karşı verilen yanıtların azaltılması veya baskılanması homeostazın sağlanmasında çok önemlidir (7,8).

### 2.2. ANATOMİ

Endokrin sistem ile sinir sistemi arasındaki integrasyonu sağlayan en önemli santral sinir sistemi (SSS) bölümü hipotalamustur. İç ve dış ortamdaki SSS'ne gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar, endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusa integre edilirler. Hipotalamus, hipofizi etkileyen hormonların salınımını kontrol eden bir merkezdir. Hipotalamus anatomik olarak üç bölüme oluşur.

1- Supraoptik bölge

2- Tuberal bölge

### 3- Mamillar bölge

Hipotalamus, vücut düzeninin regülasyonunu sağlar. Hipotalamusun posterior kısmı sempatik sistemin merkezidir. Bu bölgenin uyarılmasıyla solunum, dolaşım ve gastrointestinal sistemde önemli değişiklikler oluşur. Yine bu bölge çevresel değişikliklere karşı canlının adaptasyonunu sağlar. Hipotalamusun anterior kısmı parasempatik sistemin merkezidir ve vücudun ısı düzenleyicisidir. Bu bölgenin uyarılmasıyla sekresyon artışı, terleme, vazodilatasyon, hipotansiyon gibi parasempatik bulgular ortaya çıkar. Stimülatör ve inhibitör uyarılar medial bazal hipotalamustan releasing faktörleri açığa çıkarır ve bu da hipofizden hormonların salgılanmasını sağlar.

Hipofiz; 6 mm vertikal, 12 mm transvers, 8 mm anteroposterior uzunlukta, 0,5 gr ağırlıkta bir dokudur. İfundibulum ile beyne bağlanır ve fossa hipofisialise oturur.

Hipofiz iki kısma ayrılır:

**1- Ön lob;** ön hipofiz veya adenohipofiz adını alır ve 3 kısımdan oluşur.

a. Pars distalis

b. Pars intermedia

c. Pars tuberalis

**2- Arka lob;** arka hipofiz veya nörohipofiz adını alır ve bu bölümde 3 kısımdan oluşur.

a. Eminentia medialis

b. İfundibulum

c. Pars infundibularis

Hipotalamus ve daha üst merkezler hipofizin fonksiyonunu kontrol ederler. Nörohipofiz doğrudan hipotalamusta yapılan bazı kimyasal maddeleri depolar ve kana verir. Yani kendisi herhangi bir madde yapmaz. Adenohipofiz ise yapı olarak bir bezdir ve hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamohipofizeal traktustan



portal sistem kanalıyla hipofizin ön lobunun pars distalis kısmına releasing faktörler olarak bazı kimyasal maddeler ulaşır ve ön hipofizden troid hormonunun salınımı için troid bezini etkileyen troid stimulan hormon (TSH), steroidlerin salınımı için adrenal korteksi etkileyen adrenokortikotropik hormon (ACTH), testis ve ovaryumları etkileyen folikül stimulan hormon (FSH), prolaktin (LTH), somatotropin (STH), interstisiel cell stimulan hormon (ICSH), melanosit stimüle edici hormon (MSH) salgılanır. Bu hormonlardan ACTH, adrenal korteksi etkiler ve steroid yapıda bazı hormonların salgılanmasını düzenler.

Glandula suprarenalis böbreklerin üst medial bölümünde yaklaşık torakal 11. vertebra seviyesinde bulunur. Sağ ve solda olmak üzere iki tane olan bu bez retroperitoneal bir organdır. Sol suprarenal bez yarım, sağ suprarenal bez ise piramit şeklindedir.

Suprarenal bezler histolojik olarak korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Korteks üç tabakadan oluşur. En dışta zona glomeruloza, ortada zona fasikulata, en içte zona retikularis bulunur.

Zona glomerulosa mineralokortikoidleri (örn. aldosteron) salgılar, zona fasikulata glukokortikoidleri (örn. kortizon, hidrokortizon) salgılar, zona retikularis ise sex hormonlarını (örn. androjen) salgılar. Mineralokortikoidler Na, K, Cl dengesini; glukokortikoidler ise karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenlerler.

Suprarenal bezin medullası sempatik bir paragangliondur ve sempatik sinir liflerinin özelliğini taşır. Suprarenal bezin sempatik sinirleri T<sub>10</sub>, T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub> ile L<sub>1</sub> den gelir ve medullaya girerler. Parasempatik lifleri ise nervus vagusla gelir (9,10).

### **2.3. FİZYOPATOLOJİ**

Stres yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmalar henüz tam olarak belirlenememiştir. Ancak nöroendokrin sistem ve sempatik sinir sisteminin bu mekanizmalarda rolü büyüktür (7,8). Nöroendokrin aks veya hipotalamohipofizer aksın, periferden kalkan afferent nöral uyarılarla veya makrofaj ve lenfositler tarafından salınan humoral ajanlar tarafından uyarılması söz konusudur. Ayrıca başta

sempatik afferent uyarılar olmak üzere otonom efferent uyarılarda etkili olmaktadır. Tüm bu uyarılar hipotalamik releasing faktörleri aracılığı ile hipofizden ilgili hormonların salınmasına yol açmaktadır. Öte yandan hipotalamusta bulunan sempatik ventro ve dorsomedial çekirdeklerin stimülasyonu ile sempatik sistemin aktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Bu aktivasyonlar sonucu katekolamin salınımı, dolaşım stimülasyonu, glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinin stabilizasyonu görülmektedir. Sempatik stimülasyon, hayati önem taşımakla birlikte aşırı ve uzun sürmesi halinde organizmaya zarar verebilmektedir. Sonuç olarak sempatik aktivitenin optimumda tutulması tedavinin ana prensibi olmalıdır (11,12).

### **Hipotalamo-Hipofizer Sistem ve Endokrin Yanıtlar**

Hipotalamus organizmanın bütünlük ve homeostazını düzenleyen, organizma hakkında gelen bilgilerin toplandığı bir merkez görevi gören çok önemli bir organdır. Organizmadaki bütün vejetatif ve endokrin süreçleri regüle eden hipotalamusta, termoreseptörler, osmoreseptörler ve kan hormon düzeylerine duyarlı reseptörler bulunmaktadır (8,13). Hipotalamus salgıladığı releasing ve inhibiting faktörlerle hipofiz ön lob hormonlarının salınımını düzenlemektedir. Polipeptid yapısındaki bu faktörler, monoaminerjik nöral kontrol altında olup, salınımları çeşitli santral ve afferent uyarılar aracılığı ile stimüle edilir. Hipofiz ön lobundan salınan her hormon için hipotalamusta ayrı bir releasing faktör salınmaktadır (14).

Hipofiz bezi, beyinde sella tursica da yer alan ve hipotalamusun kontrolünde endokrin fonksiyonları düzenleyen bir bezdir. Ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) olarak iki lobtan oluşmaktadır. Adenohipofizden salınan hormonlar hGH (insan büyüme hormonu), ACTH (adrenokortikotropik hormon), TSH (troid stimülan hormon), prolaktin, FSH (folikül stimülan hormon), LH (lutenizan hormon) dur. Nörohipofizden salınan hormonlar ise oksitosin ve ADH (antidiüretik hormon-vasopressin)'dir. Oksitosin ve vasopressin hormonlarının salınımı nöral mekanizmayla olup ön lob hormonlarının salınımı ise hipotalamustan salınan releasing faktörlerce düzenlenen humoral mekanizmayla olmaktadır. Hipotalamustan salınan releasing faktörler GHRH, TRH, FSHrH, LHRH, CRH'dır (13).

Bunların dışında hipotalamustan salınan en az üç tane inhibiting faktör mevcuttur. Bunlar içinde en önemlileri prolaktin inhibiting faktör (PIF), somatotropin inhibiting faktör ve melanosit inhibiting faktördür. Hipotalamus-hipofiz bağlantısının kesilmesi durumunda bütün hipofiz hormonlarının salınımı aşırı derecede azalır. Sadece prolaktin artmaktadır (13).

Hipofiz hormonlarından ACTH, FSH, LH ve TSH feed-back mekanizması ile kontrol edilmektedir. Stres sırasında inhibitör hormonların etkisi zayıfladığından hipofiz hormonlarının salınımı daha da artmaktadır (8,14). Stres reaksiyonu sırasında hipofiz hormonlarının artmasının anlamı henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen nosiseptif cerrahi uyarılar hipotalamo-hipofizer aktivitede bir artışa yol açmaktadır (8). Bu da hipotalamustan salınan releasing hormonların etkisiyle ACTH, GH, FSH, LH, TSH, prolaktin ve ADH salınımına yol açmaktadır. Bunlara bağlı olarak salınan kortizol, glukagon ve troksinin kan şekerini yükselterek insülin sekresyonunu baskılaması söz konusudur. Sempatik sinir sistemi de hipotalamusun kontrolünde olduğundan CRF salınımının diğer hormonları da etkilemesiyle sempatik aktivitede artış olmaktadır. Bunlara ek olarak aldosteron ve vasopressin de travma ve cerrahi sırasında sodyum ve su tutulumunu sağlamak amacıyla artmaktadır (8,11).

Stres yanıt olarak hipotalamus üzerinden salgılanan hipofiz hormonları ve paralel olarak artan sempatik aktivite, organizmanın alarm reaksiyonu dediğimiz; hemodinamik ve metabolik anlamda yeni bir denge durumuna geçmesine yol açar. Burada homeostazı sağlamak esastır. Bu nedenle kalp dakika volümü ve doku perfüzyonu artırılmakta, vücut ısısı yükselmektedir. Ayrıca karşı düzenleyici dediğimiz kortizol, epinefrin ve glukagon gibi insüline ters etkiler gösteren hormonların artışıyla kan glukozu yükseltilmekte; glikoliz, glukoneogenez, lipoliz artmaktadır. Artmış vasopressin ve aldosteron da sodyum ve su tutulumunu sağlayıp potasyum atılımını artırarak homeostazına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca uyarının şiddeti ve süresine göre protein homeostazında değişiklikler olmakta, negatif nitrojen balansı oluşmaktadır. Organizmada strese karşı oluşan bütün bu değişikliklerin boyutu nitelik ve nicelik yönünden uyarının şiddeti ve süresi ile direkt orantılıdır (13).

Strese yanıtta major mediatör olarak düşünölen kortizolün birçok etkisi vardır. Kortizol, adenohipofiz üzerinden ACTH uyarısı ile adrenal korteksten salınmakta ve bu salınım gün içinde değışiklikler göstermekte, en yüksek düzeyine sabahın erken saatlerinde ulaşmaktadır. Akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Buna diüurnal ritm denmektedir. Kortizol salınımı CRF-ACTH üzerinden olmakta ve negatif feed-back etkisiyle kontrol edilmektedir. Plazmada kortizol düzeyi artınca hipotalamustan CRF yapımı ve dolayısıyla adenohipofizden ACTH yapımı azalmakta, kortizol üretimi de düşmektedir (13).

Gerek fiziksel gerekse psikolojik kökenli stresler ACTH ve dolayısıyla kortizolün her ikisinin birden büyük ölçüde artmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan sempatik hiperaktivite sonucu epinefrin ve norepinefrin düzeyleri artmaktadır. Bunlar da ACTH salınımını artırarak kortizol salınımını büyük ölçüde artırmaktadırlar (13).

Kortizolün strese yanıtta hayati bir rolü olduğu düşünölmektedir. Çünkü adrenaektomize hayvanlarda ve Addison Sendromlu (adrenokortikal yetmezlik) hastalarda strese yanıt zayıf olmaktadır (8).

Kortizol, glukoneogenezisi stimüle eder. Proteolizisi artırır. Protein katabolizması sonucu oluşın aminoasitler ve artmış yağ metabolizması sonucu ortaya çıkan yağ asitleri karaciğerde glukozu dönüştürölmek üzere glukoneogeneziste kullanılır. Lipoliz artar. Adipoz dokuda lipolitik hormonların (GH, katekolaminler) etkisi artar. Periferik insülin rezistansına neden olur. Tüm bu süreçlerin sonucunda kan glukozu yükselerek hayati organlara gerekli enerjiyi sağlamaya çalışır. Kortizol ayrıca katekolaminlerin salınım ve etkisini artırarak kardiyovasküler stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur (8).

Kortizol salınımını artıran başlıca faktörler; travma, enfeksiyon, cerrahi uyarı, anestezi, psışik ve emosyonel stresler, hipotermi, hiperkarbi, hipoksemi ile epinefrin veya norepinefrin gibi semptomimetik ajanların kullanılmasıdır (13).

İnsülin anabolik bir hormondur. Glukozun kas ve yağ dokusu içine geçişinde rol oynar. Glukozun üretimini stimüle eder. Adipoz dokuda lipolizi inhibe eder.

Hepatik ketogenezi inhibe eder. Kaslarda, adipoz dokuda ve karaciğerde aminoasit transfer hızını ve protein sentezini artırır (8).

İnsülin düzeyleri cerrahi sırasında azalmaktadır. Bunun nedeni artmış katekolamin düzeylerinin insülin sekresyonunu baskılaması ve artmış üriner kayıptır. Kortizol, epinefrin ve glukagon gibi insüline ters etkilere sahip hormonların birlikte artmaları, glukoneogenezi uyarmaktadır (8).

**Leptin:** Leptin 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Leptin Yunanca leptos (zayıf) kelimesinden gelen 16 kilodalton ağırlığında 167 aminoasitten oluşan ob (obes) geni ürünü bir hormondur. Yağ dokusundan salgılanır ve sinyal faktörüdür. Vücutta özel reseptörleriyle birleşerek vücut ağırlığını, besin alınımı ve enerji harcanmasını kontrol eder (15,16).

Leptin, spesifik leptin reseptör izoformlarını aktive ederek etkisini gösterir. Leptin reseptörleri, hipotalamus, serebellum korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus ve beyin kapiller endoteli gibi beynin birçok yerinde bulunur (17,18).

Santral sinir sisteminde gıda alımının en güçlü uyarıcısı nöropeptid-Y'dir. Leptin, hipotalamik reseptörler üzerinden nöropeptid-Y'nin salınımını inhibe eder. Böylece iştahın azalmasına, sempatik sinir sisteminin aktive olmasına ve enerji harcanmasında artışa neden olur (19,20).

Hipotalamustaki iştahı düzenleyen diğer bir nöromediatör melanosit uyarıcı hormon (MSH) olup MSH iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin, santral MSH seviyesini artırarak bir başka yolla iştahın azalması yönünde etki gösterir (21). Kilo kaybı olmadan 24 saat gibi kısa süreli açlıkta leptin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (19).

İnsanlarda diyet değişikliğinin leptin düzeyine etkili olabilmesi için en az 12 saatlik açlık ya da abartılı oral alım gereklidir. Açlıkta leptin seviyelerindeki bu azalmanın sebebi gösterilmemiş ancak insülinin keton veya otonom sinir sistemi aktivitesinin bunda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (22,23). Leptin sekresyonunun

pulsatil olduğu ve diürnal bir ritminin varlığı, dolaşımdaki pik düzeyini gece yaptığı gösterilmiştir (24).

Leptinin ritm paterni prolaktin, triptofan, serbest yağ asitleri ve melatonine benzerken ACTH ve kortizol salınım ritmine terstir (25). Son zamanlarda leptinin, bu etkilere ek olarak metabolik kontrolde de bir rolünün olduğu özellikle hipotalamo-pituitary-adrenokortikal (HPA) aksda, anjiogenesisde ve immün yanıt üzerinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir (15,24,26,27,28). Leptinle HPA aksının etkileşimi klinik olarak önemli olabilir. Son bulgular leptinin akut faz stres hormonu olduğunu düşündürmektedir. Veriler bu düşünceyi desteklemektedir. Çalışmalar, hayvan ve gönüllü insanlar üzerinde çok sınırlı ve az miktarda olmasıyla beraber akut stres esnasında, leptin ve HPA aksında yapılmıştır (26,28,29).

## **2.4. STRESE METABOLİK YANIT**

### **Karbonhidrat Metabolizması**

Cerrahi travma ve strese en belirgin yanıt hiperglisemidir. Katekolaminler ve glukagon tarafından karaciğerde glukojenoliz ve glukoneogenezin uyarılmasıyla kan glukozu yükselmektedir. Ayrıca insülinin katekolaminler tarafından inhibisyonu ve daha geç gelişen kortizol yüksekliğinin periferde glukoz kullanımını azaltması da hiperglisemiye desteklemektedir. Ayrıca glukoz klirensinde düşmekte ve periferik dokularda insüline postreseptör düzeyde rezistans gelişmektedir (7,8). Strese yanıt olarak ortaya çıkan hipergliseminin zararlı sonuçları arasında glukozürinin osmotik diürece sebep olması, enfeksiyon riskini artırması, serebral kan akımının azalması gibi durumlar sayılabilir. Bu nedenle glukoz toleransının bozulduğu hipermetabolik, hiperkatabolik hastalara eksojen glukoz verilmesi metabolizmayı daha da hızlandırıp, O<sub>2</sub> tüketimi ve CO<sub>2</sub> üretimini artıracığından glukoz kullanımı sınırlandırılmalı, alternatif karbonhidratlar tercih edilmelidir (7,8).

### **Yağ Metabolizması**

Cerrahi travma ve streste lipolizis artmakta ve yağlar temel enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Glukagon ve epinefrin lipolizisin hızını ve derecesini

artırırlar. Kortizol de lipolizisi artırmaktadır. Sonuçta trigliserid yıkımının artması ile plazmada serbest yağ asitleri ve gliserol artmaktadır. Serbest yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılırken gliserol karaciğerde glukoneogeneze kullanılmaktadır. Ayrıca lipolizis sonucu karaciğer hücrelerinde keton cisimlerinin yapımı da artar. Keton cisimleri daha sonra enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere periferik dokulara taşınırlar. Bu nedenle stres sonrası, açlıkta olduğu gibi ketonemi görülmektedir (7,8).

### **Protein Metabolizması**

Büyük cerrahi girişimlerden sonra kas protein kaybı ve negatif nitrojen balansı ortaya çıkmaktadır. Nitrojen kaybının süre ve miktarı, cerrahinin büyüklüğü ve hastanın beslenme durumuna bağlıdır. İyi beslenmiş hastalar daha çok kas proteini kaybeder. Küçük cerrahi girişimlerde, sadece protein yapımında geçici bir inhibisyon görülürken, büyük cerrahi girişimlerde hem sentez azalmakta hem de yıkım artmaktadır. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Kas proteinin yıkımı sonucu kastan salınan aminoasitler akut faz proteinlerinin yapımında ve hepatik glukoneogeneze kullanılırlar (7,8).

### **Diğer Etkileri**

Cerrahi travmaya karşı gelişen etkilerden biride immün yanıtların değişmesidir. Uyarının şiddetiyle bağlantılı olarak sıklıkla lökositoz ve lenfositoz, antikor yanıtında değişmeler, nötrofil kemotaksisi ve serum opsonin aktivitesinde bozulmalar görülebilmekte, bu da hücrel ve humoral immüneyi değişen derecelerde etkilemektedir (7). Ayrıca cerrahi uyarı sonucu trombosit sayısı ve aktivitesi ile birlikte faktör V ve faktör VIII artmakta, fibrinojen sentezi artmakta, fibrinolitik aktivite azalmaktadır (7).

## **2.5. ÇEŞİTLİ ANESTEZİK İLAÇ VE YÖNTEMLERİN NÖROENDOKRİN CEVABA ETKİLERİ**

Sempatoadrenal tepkilere mantıklı yaklaşım nedensel faktörleri anlamaya bağlıdır. Operasyon alanından gelen uyarılar hormonal ve fizyolojik cevabı başlatır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar otonom afferent impulsların önemini ortaya koymaktadır. Bu durumun tipik belirtisi tek başına analjezinin cerrahiye endokrin tepkileri önleyememesidir.

Hipotalamik alana gelen nöronal impulsların artışı otonom sinir sistemini ve hipotalamohipofizer salgıyı aktive eder, ayrıca hipofizer tropik hormonlarla bunların target hormonları arasındaki normal feed-back mekanizmaların bozulması sürekli hipofizer hormon salgısına yol açar. Günümüze kadar prostaglandinler, 5-hidroksitriptamin ve aminoasitler gibi dolaşımdaki değişik faktörlerin cerrahiye metabolik tepkilere etkisi önemsiz kabul edilmiştir. Öte yandan doku zedelenmesinin, dokulardan (monosit ve makrofajlardan) interleukin-1 (lökosit pirojen, endojen pirojen, lökositik endojenez mediatör, lenfosit aktive edici faktör) salgılanmasına yol açtığı, bunun da cerrahi sonrasında görülen bazı değişikliklerden sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bu değişiklikler de karaciğerde akut faz protein sentezi, T lenfosit proliferasyonu, antikor yapımı, kemik iliğinden nötrofil salınımı, travmaya febril cevap ve kas proteolizisidir.

İnterleukin-1'in cerrahideki metabolik tepkiye olan potansiyel katkısı önemlidir. Çünkü anestetik ajanlar doku zedelenmesi üzerine etki yapamazlar. Cerrahiye metabolik tepkide, afferent nöronal impulslar ve interleukin-1'den başka rol oynayan fizyolojik faktörler aşağıda belirtilmiştir (3).

### **Cerrahide Metabolik Tepkiye Katkıda Bulunan Faktörler**

#### **1- Preoperatif :**

- Parsiyel açlık ve dehidratasyon
- Korku ve anksiyete

#### **2- Peroperatif :**

- Kanama
- Hipotermi



### 3-Postoperatif :

- Enfeksiyon
- Hipoksi
- İmmobilizasyon
- Diurnal ritimdeki değişiklikler

Genel olarak hormonal değişikliklerin cerrahi travmanın kaçınılmaz bir sonucu olduğu kabul edilir ve bu durumun metabolik sekelleri minimalde tutulmaya çalışılır. Ayrıca cerrahi sırasında yapılacak çalışmalarda bazı faktörleri göz önünde tutmak ve standardize etmek gerekir (3).

### **Cerrahi Sırasındaki Metabolik Olayları Etkileyebilen Önemli Faktörler**

- 1- Yaş
- 2- Cinsiyet
- 3- Beslenme
- 4- Preoperatif açlık süresi
- 5- Vücut tipi (yağ yüzdesi)
- 6- İlaç tedavisi
- 7- Anestetik ajanlar
- 8- Cerrahi stimülasyon
- 9- Kan Transfüzyonu
- 10- Kristaloidlerin intravenöz infüzyonu

Yine hastalardan çalışma için kan örneği alırken dikkat edilmesi gereken noktalarda aşağıda belirtilmiştir. Bunlar sonuçları etkileyebilecek önemli faktörlerdir (30).

## Sempatoadrenal Cevabı Etkileyen Faktörler

- 1- Hipotansiyon (sistolik 90 mmHg altı)
- 2- Taşikardi veya bradikardi (55'in altı – 110'un üzeri)
- 3- Plazmanın asidoz oluşu (pH 7,3'ün altında)
- 4- Arteryel hipoksi (pO<sub>2</sub> 60 mmHg'nin altında)
- 5- Hipotermi (timpanik ısı 36 °C'nin altında)

Operasyon bölgesinden kalkan nöral stimülasyonların hem hiperglisemik hem de adrenokortikal cevapların ortaya çıkmasında primer bir rol oynadığı bilinir. Abdominal operasyon sırasında karaciğerden glukoz mobilizasyonu ve glukojenoliz için sorumlu 3 mekanizma vardır (31).

1- Splanknik efferent impulslar adrenal medulladan epinefrin salınmasına sebep olurlar ki, bu hepatik glukoneogenezisi stimüle eder.

2- Splanknik sinir stimülasyonu bariz ve ani glukojen fosfataz ve glukoz-6-fosfataz aktivitesinin artışına sebep olur.

3- Adrenal korteksten kortikosteroidlerin serbestleşmesi sonucu glukokortikoidler hiperglisemik etki oluşturur.

Muhtemel bir mekanizma da stres esnasında insülin sekresyonunun baskılanmasıdır. İlk iki mekanizma yüksek segmental epidural anestezinin splanknik sinir bloğu yapması ile engellenir. Glukokortikoid etkisi hiperglisemik cevapta çok önemli gözükmemektedir. Çünkü yeterli epidural blok sırasında yüksek kortizon seviyesi aşırı hiperglisemik cevap oluşturmaktadır (31).

Afferent impulsların blokajı (epidural analjezi) ile cerrahi uyarıya hiperglisemik cevap önlenmesine karşın adrenokortikal cevap hafifçe değişmektedir. Bunun sebebi olarak vagus siniri düşünülmektedir (31).

Anestezi teknikleri arasında sempatoadrenal yanıt açısından önemsiz farklar olmakla birlikte cerrahinin yarattığı değişikliklere etkileri tartışmalıdır. Genel

anestezi sırasında cerrahinin ortaya çıkardığı endokrin ve metabolik değişiklikleri önlemek için tavsiye edilen 2 teknikten birincisi yüksek doz opioidlerin kullanımı, ikincisi operasyon bölgesi uygunsa epidural veya spinal gibi bölgesel bloklardır.

Stresin aktive ettiği endojen analjezi mekanizmalarının bazıları opioid peptitleri içerir, bazıları içermez. Yani hastaların ağrı algılaması hormonal değişikliklerin büyüklüğü açısından iyi bir yol gösterici değildir (3,32).

Laringoskopi ve entübasyon sırasında hem katekolamin cevabını hem de pressör etkiyi tam olarak ortadan kaldırmanın pratik olan tek yolu opioidlerin verilmesidir. Bu şekildeki anestezi indüksiyonunun daha az stres yanıt oluşturduğu fentanil ve morfin kullanılan bir çalışmada plazma katekolamin ve arteryel basınç ölçümleri ile değerlendirilmiştir (33).

Rutin cerrahi sırasında plazma katekolaminlerinin stabilitesini sağlamanın bir yolu olan opioid kullanımı 1977'de Guillemain ve arkadaşlarının (34) ratlarda akut stres sonucu hipofizden ACTH ve  $\beta$ -endorfin salgılandığının belirtilmesiyle başlatılır ve o tarihten itibaren cerrahi sırasında çeşitli anestetik tekniklerin nöroendokrin etkileri araştırılmıştır. Sonrasında yapılan bazı çalışmalarda fentanil ve morfinin stres yanıtı azalttığı görülmüştür (34,2).

Cerrahiye metabolik ve endokrin cevabı önlemek veya azaltmanın diğer bir yolu rejyonal bloklardır. Spinal anestezi cerrahi prosedür sırasında travmatize olan dokudan kalkan afferent nöral sinyalleri bloke eder. Diğer bir etkisi de sempatik sinir sistemi efferent yollarını bloke etmesidir ve bunun sonucuda vazomotor tonus kaybıyla beraber hipotansiyon oluşmasıdır. Efferent sempatik blokajın derecesi spinal anestezinin uygulandığı düzeyle ilişkilidir. Adrenal medulla T<sub>6</sub>-L<sub>2</sub> arası spinal sinirlerle innerve olmaktadır. Spinal anestezi ile oluşturulan blok T<sub>6</sub> ve daha yukarı düzeyde ise adrenal medulladan adrenal ve noradrenalin salınımı belirgin şekilde baskılanır. Daha aşağı düzeylerde ise değişmemektedir. Yani aşağı spinal anestezi uygulandığında efferent sempatik blokaj olmamasına karşın noradrenalin yükselmesi önlenmektedir. Bu da efferent sempatik blokajın en azından parsiyel olarak zayıfladığını gösterir. Yine spinal anestezi growth hormon ve kortizol artışını önlemektedir (30).

Cerrahi varlığında kortizol düzeyinin ekstradural blokaj uygulandığında bile yükseldiğini saptayan Lush ve ark. (35) diğer bir sinirsel yol olmalı diye düşünmüşlerdir. Yani tam somatik blokajla major yol olan afferent sinir uyarıları kesildiği zaman dahi kortizol düzeyinde görülen yükselme diğer bir yolun varlığı ile olabilirdi. Böylece adrenal korteks üzerinde ikincil bir yol olarak otonom sinir sisteminin etkisi bu araştırmacılar tarafından gösterildi. Stresi takiben hipofizo-adrenal cevapta afferent sinir uyarıları en etkin yoldur. Somatik afferent yolun etkinliğinin epidural blokajla kaldırılması halinde bile kortizol düzeyinde artış görülmesi diğer bir sinirsel yolun varlığını düşündürmektedir. Çalışmalarında genel anestezi uygulanan grupta, genel ve epidural anestezi birlikte uygulanan grup arasındaki farkın cerrahi başladıktan hemen sonra oluştuğunu saptamışlardır. Regional blokla etkilenmeyen bu yolun parasempatik otonom sinir sistemi olduğunu düşünmüşlerdir. Bromage ve ark. (31) vagal afferent yol kesilmedikçe adrenokortikal cevabın yüksek epidural analjezi ile bloke olmadığını oysa kan şekeriindeki yükselmenin baskılanabildiğini göstermişlerdir. Bunun nedeni splanknik afferent ve efferent yolun blokajı ile adrenal medullanın salgısının baskılanması şeklinde yorumlamışlardır. Houghton ve ark. (36) aynı fikri desteklemişlerdir.

Olgular bilinçli iken emosyonel stimulus hipotalamo-hipofizer cevabı oluşturabileceği için Gordon ve ark. (37) genel anestezi altında epidural blok uygulayıp kortizol düzeylerini araştırdılar ve bu grupta genel anestezi grubuna göre kortizol düzeyinde önemli derecede inhibisyon bildirdiler.

Abdominal cerrahide afferent blokajın yaygınlığının yanı sıra uygulanan cerrahinin yeri ve tipide metabolik tepkileri etkiler. Örneğin üst abdomen cerrahisinde segmental torakal epidural blokaj kortizolü süprese etmez (38). Kehlet ve ark. (39) cerrahi sırasında ve sonrasında epidural analjezinin etkisiyle oluşan metabolik değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında glukoz, laktat, alanin, glycerol, FFA ve 3-hydroxybutirat düzeylerini araştırmışlar. Genel anestezi grubunda peroperatuar ve erken postoperatuar dönemlerde metabolik profil, madde mobilizasyonunu göstermiş ancak epidural anestezide bu değişikliklerin bloke edildiğini gözlemişlerdir. Epidural grubunda peroperatuar FFA ve glycerol önemli derecede düşük ve bunun da lipolizisin inhibisyonu sonucu olduğu gösterilmiştir.

Alanin her iki grupta benzer sonuçlar vermiş, hiperglisemik cevap epiduralde bloke olmuştur. Laktat genel anestezide yüksek bulunurken epiduralde değişmemiştir. Kortizol ve growth hormon genel grubunda yükselirken, epidural grubunda cevap bloke olmuştur. İnsülin epiduralde hafif azalmış ancak iki grup arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada da epidural anestezinin hiperglisemik cevabı engellediği gösterilmiştir. Buna rağmen epidural anesteziyi destekleyen bu çalışma postoperatif metabolizma üzerindeki etkileri açıklamamaktadır.

Erken postoperatif dönemde katekolaminlerde sürekli bir artış bulunmuştur. Stresin oluşturduğu nöroendokrin aktivite bilincin yerine geldiği döneme kadar uzamaktadır. Erken postoperatif dönemde katekolaminlere etkili olan pek çok faktör vardır. Örneğin cerrahinin veya anestezinin rezidüel etkileri, vücut ısısı, titremenin uzaması ve analjezinin derecesi bunlar arasındadır. Geç postoperatif dönemde anestezinin etkisi azalır. Fakat başka faktörler örneğin cerrahinin tipi, ağrı miktarı, hastaya verilen analjeziğin tipi ve miktarı etkili olmaya başlar. Plazma katekolaminleri geç postoperatif dönemde 24. saate kadar artmaya devam eder, 48. saatten sonra düşmeye başlar (2).

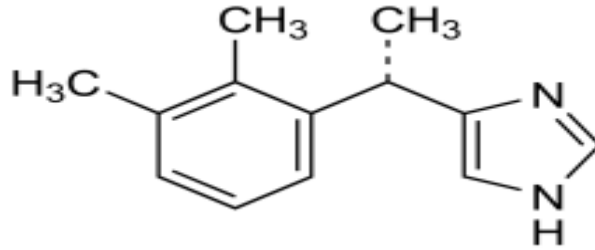
1968'den itibaren plazma ölçümlerinde radioenzimatik yöntemler kullanılmaya başlamıştır. Florimetrik tekniğe göre daha duyarlı ve doğruluğu daha fazla olan bu yöntem bu alana ilginin artmasını sağlamıştır. 1976'da Da Prada ve Zurcker ile 1977'de Peuler ve Johnson'un modifiye ettikleri radioenzimatik yöntemlerle anesteziyeye sempatoadrenal yanıt konusundaki araştırmalar artmıştır. Anestezi literatüründeki farklı çalışmalarını karşılaştırırken kullanılan ölçüm tekniklerine dikkat etmemiz gerekir. Pratik olarak artık florimetrik tetkik değersizdir.

Postür değişikliklerinde kardiovasküler homeostazın sağlanmasında baroreseptör refleksi önemli rol oynar. Bu refleksin efferent yolu noradrenarjik periferik sinir sonlarında olan akım değişiklikleri ve bir olasılıkla sinir uçlarından dolaşıma giren noradrenalin akımının artışıdır. 1977'de Johnson ve ark. (2) bu konuyu araştırmışlar ve postüral değişikliklerde plazma katekolaminlerinde ölçülebilir farklılıklar göstermişlerdir.

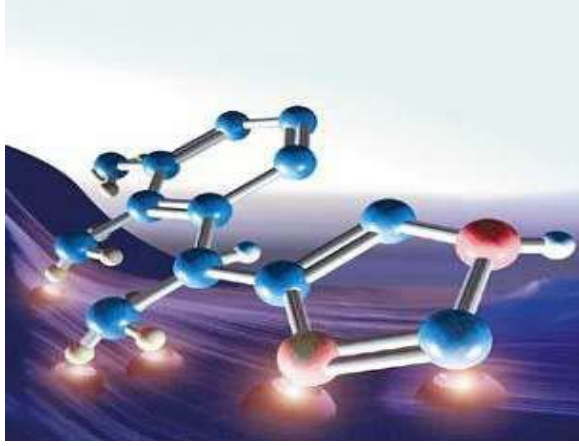
Sonuç olarak anestezi ve cerrahinin birlikte bu stres tepkilerinin baskılanmasının değeri bilinmekle birlikte bu stres tepkileri tüm araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Stresin içerdığı sempatoadrenal aktiviteden başka hipotalamohipofizer, adrenokortikal ve metabolik değışiklikler daha uzun süre araştırılması gereken konulardır.

## 2.6. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin anestezi pratiğinde popülarite kazanan yeni bir ilaçtır.  $\alpha$ -2 reseptör agonisti olan bu ilaç solunumu etkilemeksizin koopere sedasyon, anksiyolizis ve analjezi sağlamaktadır. Sempatik tonusun azalması ve periferik noradrenalin salınımının azalması ile  $\alpha$ -2 agonistler çoğu cerrahi işlemde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları azaltırlar.  $\alpha$ -2 agonistler anestezi ve cerrahi girişimler sırasında kan basıncını düşürür, kalp hızının azalmasını sağlar ve hemodinamik stabiliteye yol açarlar.



Şekil 1. Deksmedetomidinin Kimyasal Şekli



**Şekil 2: Deksmetomidin'in Kimyasal Yapısı**

### **Farmakolojik Özellikleri**

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmetomidinin moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü  $C_{13} H_{18} N_2 HCL$ 'dir (40,41). Pka'sı 7,1, pH'ı 4,5-7 arasında olan deksmetomidin 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. Ayrıca sitokrom P-450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir (40).

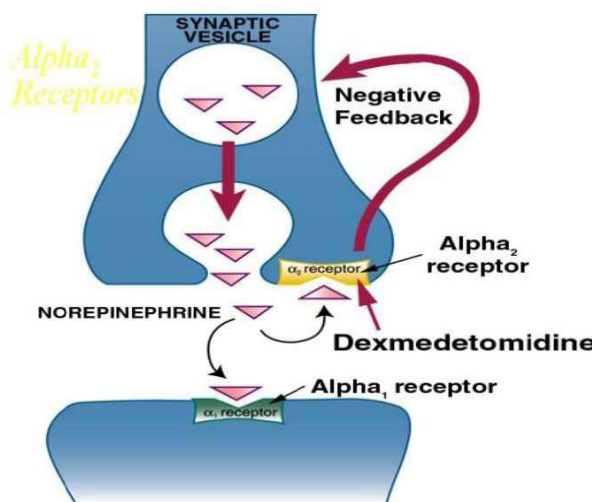
**Tablo 1: Alfa-2 Agonist Etkiye Sahip İlaçlar**

| <b>İlaç adı</b> | <b>T1/2(saat)</b> | <b><math>\alpha 2/ \alpha 1</math></b> | <b>Agonist etki</b> |
|-----------------|-------------------|--|---------------------|
| Klonidin        | 9                 | 200                                    | Parsiyel            |
| Mivazerol       | 4                 | 400                                    | Pür                 |
| Deksmetomidin   | 2                 | 1600                                   | Pür                 |

Sağlıklı erkek gönüllülerde deksmedetomidinin biyoyararlanımı değerlendirilmiş olup peroral, bukkal ve intramusküler uygulama sonrasında biyoyararlanım sırasıyla % 16 (% 12-20), % 82 (% 73-92) ve % 104 (% 96-112) olarak saptanmıştır (42). İntramusküler uygulamada maksimum konsantrasyona 1,6-1,7 saatte ulaşılmaktadır. Bu süre transdermal uygulamada 6 saattir ve biyoyararlanım % 88'dir.

### Farmakodinami ve Farmakokinetiği

Alfa-2 adreno reseptörler, santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle innerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında  $\alpha$ -1 ve  $\alpha$ -2 reseptörler bulunmaktadır ve  $\alpha$ -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  $\alpha$ -2 adreno reseptörlerin  $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B  $\alpha$ -2C ve  $\alpha$ -2D subtipleri olduğu gösterilmiştir (43,44).



Şekil 3: Alfa reseptörde Deksmetomidin etkisi



Bu 3 alt grup reseptörü, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir (44,45). Hüresel düzeyde her 3 alt gruptan bu G1/G0 sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik AMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı Ca kanallarını inhibe ve K kanallarını hiperpolarize ederler (46,47). Deksmetomidin, fare beyinde doza bağımlı olarak siklik GMP üretimini azaltır (48). Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmetedir. Son zamanlardaki araştırmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerinin büyük çoğunluğunun alfa-2A alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (49). Alfa-2B reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, alfa-2A ve alfa-2C alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (49,44). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde alfa-2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler (41). Alfa-2A alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur (44). Deksmetomidinin çoğu ana farmakolojik ve teröpatik etkilerinin oluşmasında kritik rolü alfa-2A reseptörleri oynamaktadır. Örneğin; fonksiyonel alfa-2A reseptör alt grubundan yoksun farelerde deksmedetomidinin sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken alfa-2B ve alfa-2C reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur. Buna ilave olarak alfa-2A reseptörlerinin, kemirgenlerde locus ceruleusta deksmedetomidinin hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir (50). İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir (44). Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik alfa-2 adreno reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (51). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin alfa-2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki alfa-2 adreno reseptörlere bağlanması analjezi sağlar (52,53). Deksmetomidin, anesteziyi destekleyici özellikler gösterir.  $\alpha$ -2 adreno reseptörlerin noradrenerjik nörotransmisyonunda azalmaya neden olarak,

insanlarda ve hayvanlarda anestezi koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir.  $\alpha$ -2 adrenoreseptörler, volatil anestetikler ve intravenöz anesteziğin ihtiyacını azaltmakla birlikte analjezik ve opioid koruyucu etkiye de sahiptirler (54). Deksmetomidinin, 0,6 ng/ml'lik hedef plazma konsantrasyonu izofluranın minimum alveoler konsantrasyonunu (MAK) % 47 oranında azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAK azalması hipoteziyle tutarlı gözükmemektedir (55).

### **Organ sistemleri üzerine etkileri**

#### **Deksmetomidinin Santral Sinir Sistemi ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Alfa-2 adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik  $\alpha$ -2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik  $\alpha$ -2 adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir. Böylece, deksmetomidin infüzyonu hem direkt olarak ( $\alpha$ -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 SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir. Deksmetomidinin nöroprotektif etkisi de vardır. Bu etkiye yol açan  $\alpha$ -2 adrenoreseptör subtipinin  $\alpha$ -2A olduğu belirtilmiştir (56). Fokal serebral iskemide, deksmetomidin uygulamasının (9  $\mu$ g/kg) kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (57). Yine yüksek doz deksmetomidin verilen sıçanlarda (15  $\mu$ g/kg) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde azalma (kortekste % 31, striatumda ise % 20 oranında) bildirilmiştir (58). Ayrıca, dekmetomidinin neonatal dönemde de nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği bildirilmiştir (59). Deksmetomidin, serebral arterio-venöz malformasyonların embolizasyonunda 5 olguda uygulanmış ve infüzyonun kesilmesinden 10 dk sonra olguların uyandığı

ancak kognitif testlerde bozulma olduğu ve 45. dakikada dahi kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın devam ettiği gözlenmiştir (60).

### **Kardiyovasküler Etkileri**

Deksmedetomidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmetomidinin sempatotik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Deksmetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (61). Kalp hızı ve kan basıncını da doza bağımlı olarak azaltır (61). Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını, etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (62,63).

### **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO<sub>2</sub> az miktarda arttırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziklere göre önemli bir avantajdır (64). Yapılan bir çalışmada (hedef plazma konsantrasyonu 0,3 µg/lt-1,25 µg/lt ) 24 saat i.v deksmedetomidin infüzyonu alan gönüllülerde solunum depresyonu meydana gelmediği, oksijen saturasyonunun tüm bireylerde % 90 üzerinde bulunduğu bildirilmiştir (65).

### **Analjezi ve Deksmetomidin**

Deksmedetomidin, analjezi oluşturan santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir (66). Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır, imidazolin sınıfından bir  $\alpha$ -2 adrenerjik agonist olmakla beraber bir miktar  $\alpha$ -1 agonist özelliği de vardır. Çok selektif  $\alpha$ -2 agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi çoğu çalışmada araştırılmıştır.  $\alpha$ -2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını % 10-15 oranında azaltırlar (67,68). Bu etki

sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmetomidinin analjezik koruyucu etkisi pre-emptif anajezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir.

## 2.7. KETAMİN

Ketamin, disosiyatif bir anesteziiktir. Disosiyatif anesteziikler fensiklidin türevidirler. Ketamin 1962 yılında Stevens ve Mc Carthy tarafından sentezi yapılmış, 1965 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir intravenöz anesteziik olarak nitelendirilmiştir. 1970 yılında klinik kullanım için serbest bırakılmıştır. 1997 yılında S(+) ketamin klinik uygulamaya sokulmuştur (69,71).

Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek intravenöz anesteziik maddedir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine diğer intravenöz anesteziiklerin aksine depresan etkisi yoktur. Ketamin alan hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisi kesilmiş tipik bir kateleptik durumdadır (71,72).

### Kimyasal özellikleri

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur. Kimyasal formülü rs-2-(2-klorofenil)-2-(metilamino)-sikloheksano hidroklorid'dir. Molekül ağırlığı 274,2'dir. Ketamin molekülü, iki optik izomer (enantiyomer) içeren simetrik bir karbon atomudur. S(+) izomeri anesteziik olarak, R(-) izomerine göre yaklaşık üç kat daha potent ve uzun etkilidir. R(-) izomerinin istenmeyen yan etkilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Suda ve alkolde çözünür. Beyaz toz olarak sentez edilir ve şeffaf solüsyon olarak kullanıma sunulur (% 1, % 5 veya % 10' luk solüsyonlar). Berrak, renksiz ve oda ısısında stabil bir solüsyon halindedir. pH değeri 3,5-5,5'tir (72,73).

### Farmakokinetik özellikleri

Alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp intravenöz enjeksiyon sonu, kısa sürede kan beyin bariyerini aşp beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2,5-4 saattir. İntravenöz 2 mg/kg dozda etkisi 30-60 saniye içinde başlar. Uyanma süresi 10-15 dakika kadardır. Etkinin kısa sürmesinin nedeni,

beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır (69,71,74).

### **Metabolizması**

Ketamin, ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom P-450'ye bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar. En önemli metaboliti demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. İkinci metaboliti hidroksinorketamin'dir. Norketamin ve hidroksinorketamin suda çözünen glukronid derivelerine konjuge edilirler ve % 91 idrarla, % 4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar. Norketamin'in aktifliği ketamine göre 1/5–1/3 oranında düşüktür. Ketamin'in büyük bir kısmı değişmeden dokularda kalmakta, tekrarlayan dozlarda veya kontinyu uygulamalarında vücutta birikme olmaktadır (69,70,72,75).

### **Etki mekanizması**

İlk olarak beyindeki asosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenir. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu sonucu, beyinin bu iki bölgesi disosiyeye olmaktadır.

Ketamin'in oldukça kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında, spinal kord arka boynuz nöronlarını da etkilemektedir. İlk çalışmalarda ketaminin opioid reseptörlerine bağlandığı ileri sürülmüştür. Ketaminin NMDA reseptörlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkilediği gösterilmiştir (76,78).

NMDA reseptörleri, ketaminin postsinaptik nöronal etki yeridir. Reseptör kanallarında PCP (fensiklidin) reseptörleri bulunur ve ketamin bunlara bağlanır. NMDA reseptörleri lumbal spinal kordu da içeren santral sinir sisteminde bir uçtan diğer uca kadar yer alır (73,79).

Etki süresi doza bağlı olarak kısadır. Bilinç, 1 mg/kg'lık dozun intravenöz enjeksiyonundan 3-10 dakika sonra dönmeye başlarken, 2 mg/kg'lık dozdan sonra bu süre 10 dakikanın üzerindedir. Kas içi uygulamada ise bilincin dönmesi 20-40 dakika sürebilir. Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki

kurmak bir saat sürebilir. Daha sonraki saatlerde yorgunluk, uykuya meyil, görme bulanıklığı olabilir (72).

Sonuçta;

Ketaminin analjezik, amnestik, anestezi ve psikomimetik etkilerinin hangi selüler ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte kabul edilen görüşler şunlardır:

- NMDA kanal reseptörleri üzerine etki ederek analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- k-opiat reseptörlerine etki ederek analjezi ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörlerine etki göstererek analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere neden olduğu,
- Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezi, semptomimetik ve bronkodilatör etkilere neden olduğu,
- GABA reseptörleri üzerine etkinin sınırlı olduğu kabul edilmektedir (71,80,82).

### **Organ Sistemleri Üzerine Etkileri**

#### **Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

Ketamin, kardiyovasküler sistem üzerine uyarıcı etkisi olan tek intravenöz anesteziiktir. Arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı % 30 artar ve bu artış 20-30 dakika içinde normale döner.

Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Ketamin, katekolaminlerin intranöral geri alımını inhibe ederek kokain benzeri etkiye neden olur ve ektranöral norepinefrin alımını inhibe eder (83,85).

### **Solunum sistemi üzerine etkileri**

Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, CO<sub>2</sub>' e cevabı değiştirmez. Baslangıçta solunum da geçici ve hafif depresyon olur. Ancak hava yolu açıktır. Bronkodilatör etkisi vardır (86,88).

Üst solunum yolu düz kaslarında (bronşiyal) histaminin spazmojenik etkisi üzerine antagonize edici etkiye sahiptir. Ayrıca ketamin, adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir (71).

Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artıştır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Mutlaka atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla birlikte kullanılmalıdır.

### **Santral sinir sistemi üzerine etkileri**

Ketamin, talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılmasına neden olur. Hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini kesmiş tipik kataleptik durumdadır. Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerinde etkilidir. Yüksek yağda erirliği nedeniyle hızlı bir şekilde kan-beyin bariyerini aşar ve 30-60 saniye içinde etkisi gözlenmeye başlar.

Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Hastalar postoperatif dönemde çift görmeden, vücutlarının değiştiğinden, boşlukta dolaştıklarından şikayet ederler. Bu şikayetler premedikasyonda benzodiyazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dakika içinde kaybolurlar.

Ketamin, beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını % 60'a kadar artırarak kafa içi basıncını yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (89).

### **Kas iskelet sistemi üzerine etkileri**

Anestezi yüzeysel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinil kolin, tübokurarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür (72).

### **İmmün sistem üzerine etkileri**

İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir (72).

### **Diğer sistemler üzerine etkileri**

Glomerüler filtrasyonu ve böbrek kan akımı üzerine direk bir etkisi yoktur. Karaciğere toksik etkisi yoktur. Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Kan şekeri % 12 oranında yükseltmektedir (72).

### **Klinik kullanımı**

- Kısa süreli vücut yüzeyi ile ilgili cerrahi müdahaleler (yanık pansumanları gibi)
- Hipotansif hastalarda i.v. anestezi indüksiyonunda
- Bronkospastik hava yolu hastalıklarında
- Valvuler iskemik kalp hastalıklarında



- Ağrılı blok uygulamalarında
- Ameliyathane dışı pediatrik hastalarda (kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik incelemelerde)
- Şoktaki hastalarda

### **Doz ve uygulama**

Doz aralığı, İ.V. uygulama için 1-2 mg/kg, İ.M. uygulama için 5-10 mg/kg'dır. İntravenöz uygulama ile etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 5-10 dakika sürer. Analjezik etkisi 40 dakika, amnezi etkisi 2 saat sürer. İntramüsküler uygulama ile 2-6 dakikada anestezi sağlanır ve etkisi 10-30 dakikada sona erer (72).

### **Kontrendikasyonları**

İskemik kalp hastalıkları, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyon, intrakraniyal veya intraoküler basıncı yüksek olan hastalar, epilepsi, hipertiroidi ve psikiyatrik hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (79,91). Üst solunum yollarının duyarlılığını arttırdığı için ağız, nazofarenks veya hava yolu operasyonları için uygun bir ajan değildir (72,90,91).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Mustafa Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde hastane etik komitesinin izni ile gerçekleştirilen çalışmaya ASA I- II grubundan, yaşları 20-70 arasında değişen, total abdominal histerektomi operasyonu geçirecek olan 50 vaka dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilip onayları alındı. BMI 18 kg/m<sup>2</sup> den küçük ve 35 kg/m<sup>2</sup> den fazla olan hastalar, nörolojik, respiratuar, kardiyovasküler hastalığı, diyabetik, renal ve karaciğer hastalığı olanlar ile psikotrop ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Randomize çift kör olarak planlanan çalışmada hastalar deksmedetomidin grubu (Grup D) (n =25) ve ketamin grubu (Grup K) (n =25) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Premedikasyon uygulanmayan hastalara operasyon salonuna girdikten hemen sonra rutin monitörizasyon (elektrokardiyografi, sistolik, diastolik ve ortalama noninvaziv kan basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu) yapılarak iki ayrı damar yolu (20-18 G kanül kullanılarak) açıldı. Damar yollarından biri infüzyon için kullanılırken diğeri kan almak için kullanıldı.

Anestezi indüksiyonu, Grup D`deki hastalara 10 dakika sürede infüzyonla 1 µg/kg deksmedetomidin yükleme dozu sonrası 0,2-0,7 µg/kg/h deksmedetomidin infüzyonu verilirken, Grup K`deki hastalara da 10 dakika sürede 1 mg/kg ketamin yükleme dozu sonrası 0,5 mg/kg/h ketamin infüzyonu uygulandı. Aseptik şartlarda 10 ml (50 mg/ml flakon) ketamin 500 ml % 0,9 sodyum klorür çözeltisine eklenerek solüsyonun ml`sinde 1 mg ketamin elde edildi. Diğer yandan 2 ml deksmedetomidin (200 µg/ 2 ml flakon), 48 ml % 0,9 sodyum klorür ile dilüe edilerek solüsyonun ml`sinde 4 µg deksmedetomidin elde edildi.

Her iki gruptaki hastalara 2 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg rokuronyum bromür ve 1 µg/kg fentanyl ile genel anestezi indüksiyonu sonrası endotrakeal entübasyon uygulandı ve idamede % 1,5-2,5 sevofluran ve % 50 N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> karışımı kullanıldı.

Cerrahi ve anestezi sırasında hemodinamik stabiliteyi devam ettirebilmek için gerektiğinde çalışmada kullanılan ilaçların infüzyon hızları ayarlandı. En az bir

dakika boyunca süren olumsuz hemodinamik yanıtlar; hipertansiyon (ortalama arter basıncının preoperatif değere göre % 20' nin üzerinde artması), hipotansiyon (ortalama arter basıncının preoperatif değere göre % 20' nin üzerinde azalması), taşikardi (kalp hızının preoperatif değere % 20' den fazla artması), bradikardi (kalp hızının 45 atım/dakika' nın altına düşmesi) olarak tanımlandı. Taşikardi ve hipertansiyon olursa 1 µg/kg dozunda fentanyl bolus yapılarak kaydedildi. Hipotansiyon ise başlangıçta intravenöz sıvı replasmanı yapılarak ve infüzyon hızları % 50 azaltılarak tedavi edildi. Tedavide başarılı olunamazsa sevofluran konsantrasyonu % 0,75 düşürüldü ve vazopressör ilaçlar kullanıldı. Bradikardi için infüzyon hızı azaltıldı ve antikolinerjik ajanlar verildi.

Ameliyat bittiğinde infüzyonlar durdurulup bütün hastalara atropin sülfat 0,01 mg/kg uygulandı, taşikardi yanıtı görüldükten sonra neostigmin 0,04-0,07 mg/kg ile nöromuskuler blok sonlandırıldı. Spontan solunum yeterli kabul edildiğinde (tidal volum 4 ml/kg den fazla ise) hastalar extübe edildi.

Hastalara operasyon öncesi dönemde Visüal analog scala (VAS) ile ağrılarının şidetini değerlendirilmeleri öğretildi. VAS sisteminde hastaların ağrılarına 0'dan 10'a kadar puan vermeleri istendi. Alt ve üst sınırlar sırasıyla "0 = Hiç ağrı yok ve 10 = Tahmin edilemeyecek kadar şidetli ağrı" olarak tanımlandı. Ekstübasyon sonrası hastalar postoperatif derlenme odasında 2 saat gözlemlendi. Burada analjezisi yetersiz olan hastalara (VAS 4 ve üzerinde olanlara) meperidine 1 mg/kg IM yapıldı. Bulantı kusması olanlara metoclopramide 0,15 mg/kg IV uygulandı ve kaydedildi.

Hastaya takılan iv kanüllerden birinden kan örneği alınarak plazma glukoz, insülin, kortizol, ACTH, GH konsantrasyonlarına bakıldı. Kan örnekleri alınırken eş zamanlı SKB, DKB, KAH ve OAB da kaydedildi.

**1. Ölçüm zamanı:** Anestezi indüksiyonundan önce

**2. Ölçüm zamanı:** Operasyon esnasında uterus klemplenince

**3. Ölçüm zamanı:** Ekstübasyondan 60 dakika sonra

İstatistiksel analiz SPSS 16.0 for Windows istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Yaş, ağırlık ve boy farklılıkları tek yönlü varyans analizi ile

karşılaştırıldı. Grup içinde anestezi indüksiyonu öncesi, operasyonda uterus klempenirken, operasyon sonrası 60.dk hormon düzeyleri ve kardiyovasküler parametrelerdeki değişiklikleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı ve  $P < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

İki grup arasında yaş, ağırlık, boy, anestezi ve cerrahi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2:** Olguların demografik özellikleri (ortalama  $\pm$  standart sapma)

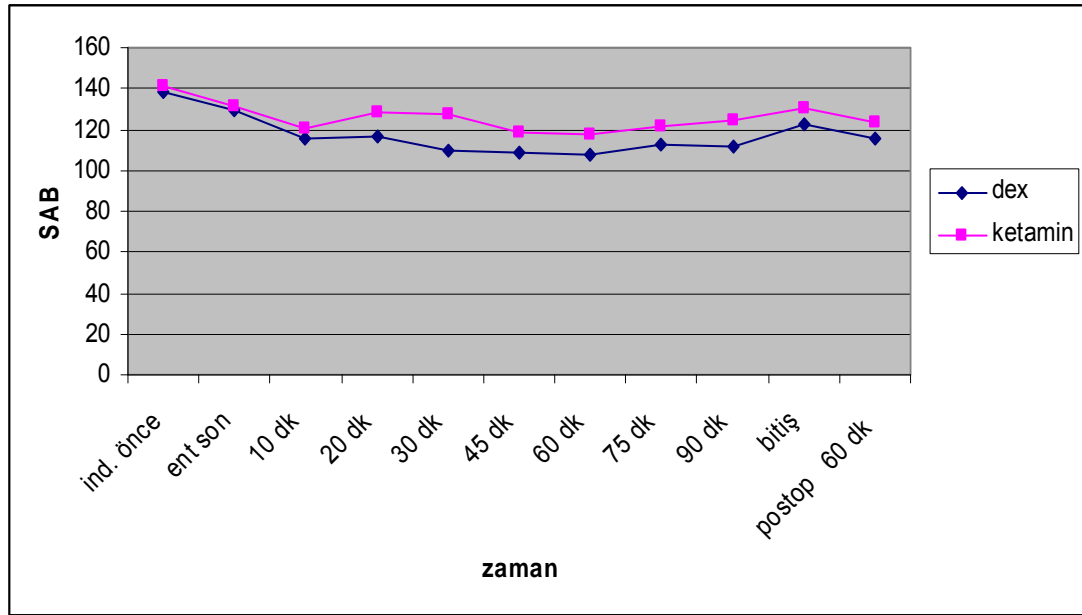
|                             | <b>Grup D (n=25)</b> | <b>Grup K (n=25)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| <b>Yaş</b>                  | 47,04 $\pm$ 5,95     | 47,12 $\pm$ 7,31     | 0,91     |
| <b>Ağırlık (kg)</b>         | 72,40 $\pm$ 8,98     | 72,16 $\pm$ 11,88    | 0,78     |
| <b>Boy (cm)</b>             | 1,61 $\pm$ 0,03      | 1,61 $\pm$ 0,036     | 0,93     |
| <b>Anestezi süresi (dk)</b> | 124,20 $\pm$ 24,90   | 126,80 $\pm$ 28,28   | 0,91     |
| <b>Cerrahi süresi (dk)</b>  | 109,60 $\pm$ 24,91   | 109,80 $\pm$ 28,00   | 0,82     |

**Tablo 3:** D ve K grupları arasında SAB değerleri karşılaştırılması

| <b>SAB</b>                      | <b>GrupD</b>       | <b>Grup K</b>      | <b>p</b>     |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| <b>İndüksiyon Öncesi</b>        | 138,72 $\pm$ 14,38 | 141,04 $\pm$ 15,91 | 0,478        |
| <b>Entübasyon sonrası 1. dk</b> | 129,36 $\pm$ 20,16 | 131,20 $\pm$ 16,72 | 0,846        |
| <b>10. dk</b>                   | 115,72 $\pm$ 20,22 | 120,44 $\pm$ 14,71 | 0,264        |
| <b>20. dk</b>                   | 116,60 $\pm$ 17,45 | 128,00 $\pm$ 17,22 | <b>0,023</b> |
| <b>30. dk</b>                   | 109,72 $\pm$ 17,16 | 127,56 $\pm$ 12,99 | <b>0,000</b> |
| <b>45. dk</b>                   | 108,60 $\pm$ 13,66 | 118,92 $\pm$ 17,83 | <b>0,036</b> |
| <b>60. dk</b>                   | 108,08 $\pm$ 15,63 | 117,24 $\pm$ 16,43 | <b>0,039</b> |
| <b>75. dk</b>                   | 112,20 $\pm$ 15,28 | 121,96 $\pm$ 20,92 | 0,084        |
| <b>90. dk</b>                   | 111,17 $\pm$ 13,75 | 124,24 $\pm$ 17,71 | <b>0,003</b> |
| <b>Operasyon bitiş</b>          | 122,79 $\pm$ 18,22 | 129,88 $\pm$ 14,61 | 0,111        |
| <b>Postoperatif 60. dk</b>      | 115,92 $\pm$ 15,29 | 123,64 $\pm$ 10,76 | <b>0,040</b> |

SAB değerleri incelendiğinde her iki grubunda anestezi indüksiyonu öncesi, entübasyon sonrası 1 ve 10. dk da baz değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Deksmetomidin grubunda entübasyon sonrası 20, 30, 45, 60. dk da ölçülen SAB değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ( $p<0,05$ ). Her iki grupta entübasyon sonrası 75 dk ve operasyon bitiminde SAB ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ketamin ve deksmedetomidin grupları karşılaştırıldığında yine 90. dk ve postoperatif 60. dk da ölçülen SAB değerleri deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Grafik 1:** Grupların SAB düzeyi değişim grafiği

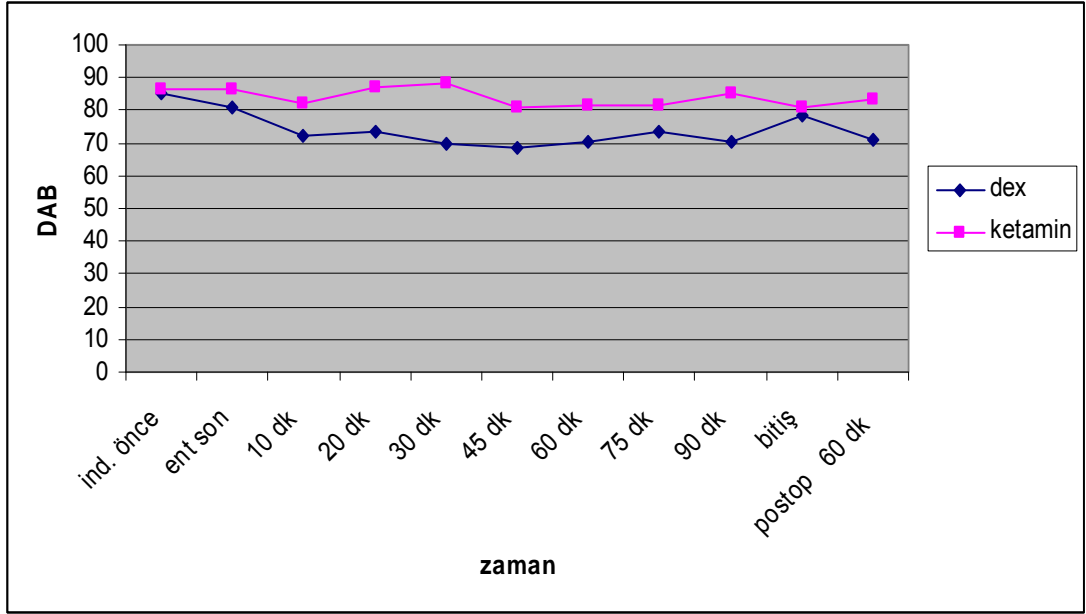


**Tablo 4:** D ve K grupları arasında DAB değerleri karşılaştırılması

| <b>DAB</b>                     | <b>GrupD</b>  | <b>Grup K</b> | <b>p</b>     |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>İndüksiyon Öncesi</b>       | 85,00 ± 13,78 | 86,64 ± 10,73 | 0,719        |
| <b>Entübasyon sonrası 1.dk</b> | 81,16 ± 15,72 | 86,56 ± 10,80 | 0,091        |
| <b>10. dk</b>                  | 72,04 ± 17,64 | 81,92 ± 13,30 | <b>0,022</b> |
| <b>20. dk</b>                  | 73,68 ± 12,32 | 87,16 ± 13,27 | <b>0,001</b> |
| <b>30. dk</b>                  | 69,80 ± 13,40 | 88,16 ± 10,86 | <b>0,000</b> |
| <b>45. dk</b>                  | 68,24 ± 9,53  | 81,04 ± 14,09 | <b>0,001</b> |
| <b>60. dk</b>                  | 70,12 ± 11,37 | 81,44 ± 11,89 | <b>0,002</b> |
| <b>75. dk</b>                  | 73,32 ± 12,82 | 81,28 ± 12,71 | <b>0,038</b> |
| <b>90. dk</b>                  | 70,39 ± 11,07 | 85,04 ± 11,46 | <b>0,000</b> |
| <b>Operasyon bitiş</b>         | 78,50 ± 10,24 | 80,60 ± 11,15 | 0,568        |
| <b>Postoperatif 60. dk</b>     | 71,24 ± 10,79 | 83,28 ± 10,28 | <b>0,001</b> |

DAB değerleri incelendiğinde her iki grubunda anestezi indüksiyonu öncesi ve entübasyon sonrası 1.dk arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Deksmetomidin grubunda entübasyon sonrası 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90. dk da ölçülen DAB değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ( $p<0,05$ ). Her iki grupta operasyon bitiminde DAB ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ketamin ve deksmedetomidin grupları karşılaştırıldığında yine postoperatif 60. dk da ölçülen DAB değerleri deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Grafik 2:** Grupların DAB düzeyi değişim grafiği



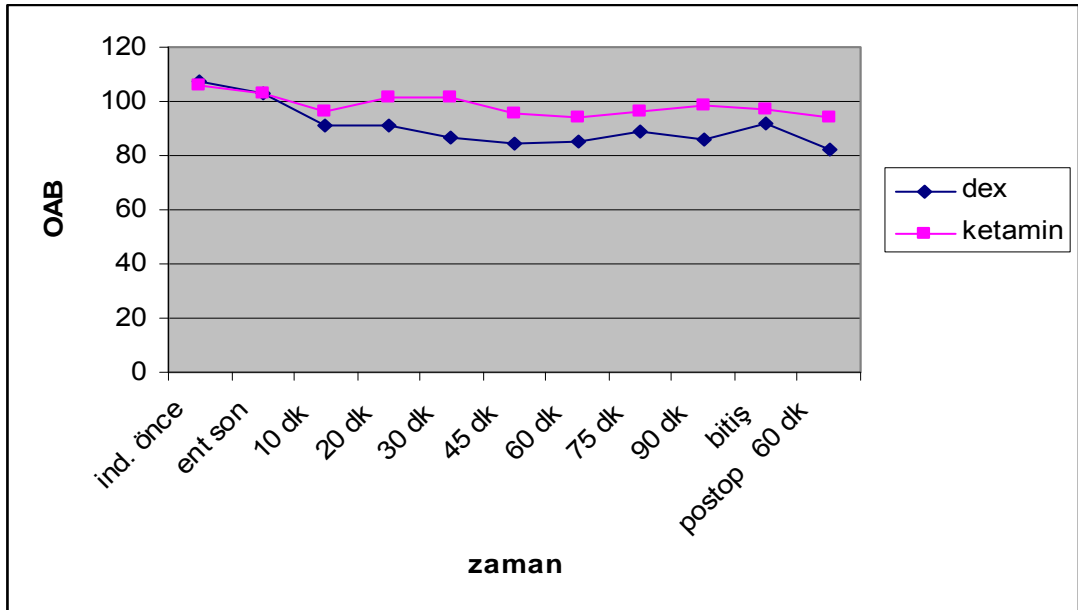
**Tablo 5:** D ve K grupları arasında OAB değerleri karşılaştırılması

| OAB                     | Grup D         | Grup K         | p            |
|-------------------------|----------------|----------------|--------------|
| İndüksiyon Öncesi       | 107,32 ± 12,62 | 106,00 ± 13,15 | 0,846        |
| Entübasyon sonrası 1.dk | 102,68 ± 18,40 | 102,92 ± 15,49 | 0,614        |
| 10. dk                  | 91,48 ± 18,15  | 95,96 ± 13,72  | 0,236        |
| 20. dk                  | 91,12 ± 14,67  | 101,52 ± 16,39 | <b>0,011</b> |
| 30. dk                  | 86,32 ± 14,03  | 101,80 ± 12,16 | <b>0,000</b> |
| 45. dk                  | 84,36 ± 8,42   | 95,40 ± 17,54  | <b>0,007</b> |
| 60. dk                  | 85,20 ± 11,48  | 93,92 ± 15,45  | 0,053        |
| 75. dk                  | 89,08 ± 12,86  | 96,48 ± 16,08  | 0,072        |
| 90. dk                  | 85,61 ± 11,73  | 98,80 ± 14,16  | <b>0,002</b> |
| Operasyon bitiş         | 91,58 ± 14,15  | 97,24 ± 15,57  | 0,052        |
| Postoperatif 60. dk     | 82,24 ± 12,25  | 93,96 ± 11,20  | <b>0,000</b> |



OAB değerleri incelendiğinde her iki grubunda anestezi indiksiyonu öncesi, entübasyon sonrası 1 ve 10. dk arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Deksmetomidin grubunda entübasyon sonrası 20, 30, 45, 90. dk da ölçülen OAB değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ( $p<0,05$ ). Her iki grupta entübasyon sonrası 60, 75. dk ve operasyon bitiminde OAB ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ketamin ve deksmedetomidin grupları karşılaştırıldığında yine postoperatif 60. dk da ölçülen OAB değerleri deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Grafik 3:** Grupların OAB düzeyi değişim grafiği

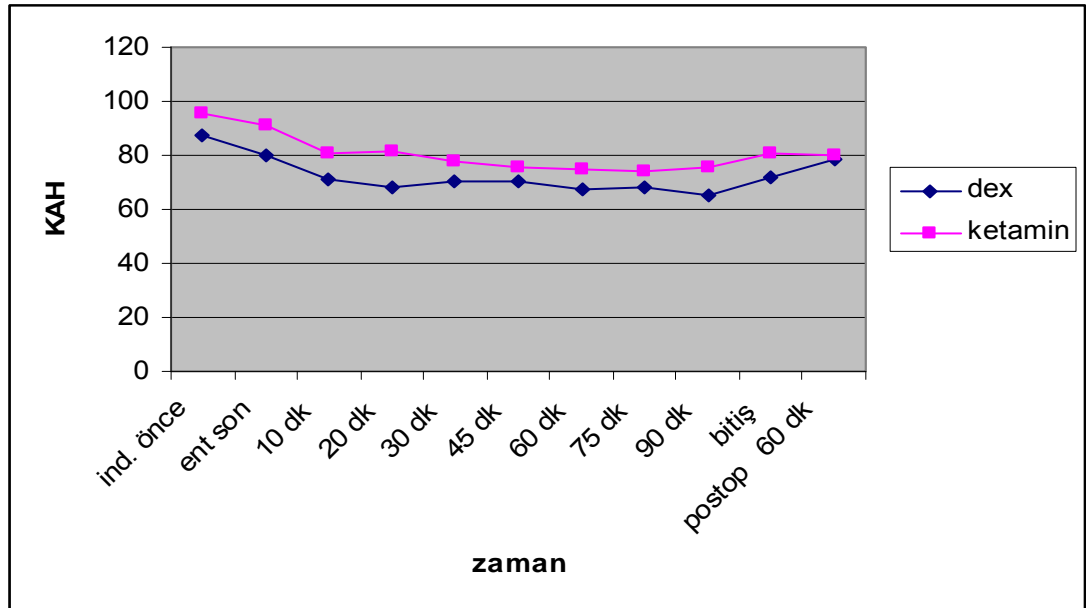


**Tablo 6:** D ve K grupları arasında KAH değerleri karşılaştırılması

| <b>KAH</b>                     | <b>GrupD</b>  | <b>Grup K</b> | <b>p</b>     |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>İndüksiyon Öncesi</b>       | 87,68 ± 11,99 | 95,56 ± 12,05 | 0,063        |
| <b>Entübasyon sonrası 1.dk</b> | 79,96 ± 17,52 | 91,20 ± 9,33  | <b>0,003</b> |
| <b>10. dk</b>                  | 71,16 ± 12,40 | 81,08 ± 10,09 | <b>0,005</b> |
| <b>20. dk</b>                  | 67,96 ± 10,81 | 81,56 ± 14,90 | <b>0,001</b> |
| <b>30. dk</b>                  | 70,56 ± 13,21 | 77,84 ± 11,58 | <b>0,038</b> |
| <b>45. dk</b>                  | 70,48 ± 14,18 | 75,24 ± 10,05 | 0,093        |
| <b>60. dk</b>                  | 67,52 ± 12,72 | 75,12 ± 10,92 | <b>0,021</b> |
| <b>75. dk</b>                  | 68,08 ± 11,83 | 73,76 ± 11,34 | 0,068        |
| <b>90. dk</b>                  | 65,00 ± 10,15 | 75,24 ± 12,43 | <b>0,005</b> |
| <b>Operasyon bitiş</b>         | 71,54 ± 12,67 | 81,00 ± 12,95 | <b>0,018</b> |
| <b>Postoperatif 60. dk</b>     | 78,20 ± 11,25 | 79,84 ± 10,46 | 0,567        |

KAH değerleri incelendiğinde deksmedetomidin grubunda entübasyon sonrası 1, 10, 20, 30, 60, 90. dk ve operasyon bitiminde KAH değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Her iki grupta indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası 45, 75. dk ve postoperatif 60. dk da ölçülen KAH değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Grafik 4:** Grupların KAH düzeyi değişim grafiği



**Tablo 7:** D ve K grupları arasında glukoz değerleri karşılaştırılması

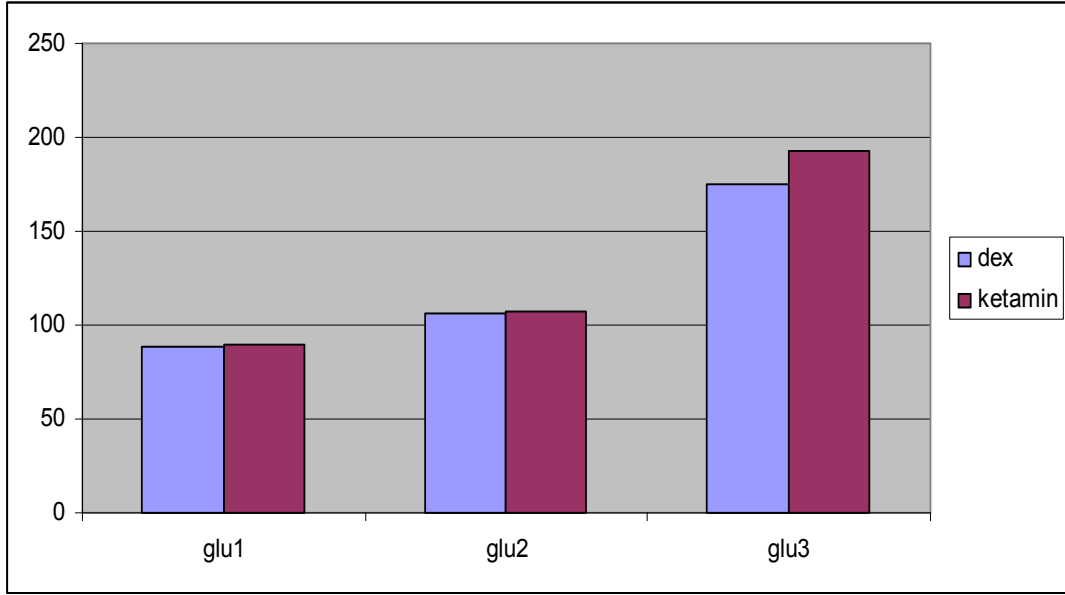
|          | GrupD          | Grup K         | p    |
|----------|----------------|----------------|------|
| glukoz-1 | 88,16 ± 12,74  | 89,46 ± 18,00  | 0,91 |
| glukoz-2 | 105,80 ± 20,44 | 107,70 ± 29,66 | 0,48 |
| glukoz-3 | 174,83 ± 59,21 | 193,12 ± 69,96 | 0,35 |

*Tüm tablo ve grafiklerde 1. ölçüm zamanı: anestezi indüksiyonu öncesi 2. ölçüm zamanı: uterus klemplenirken 3. ölçüm zamanı: postoperatif 60 dk sonra yapılan ölçüm zamanlarını göstermektedir.*

Deksmetomidin ve ketamin grupları karşılaştırıldığında yapılan ölçümlerde glukoz ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Glukoz

değerleri incelendiğinde her iki grupta da en yüksek değerlere postoperatif 60 dk sonra yapılan ölçümde ulaşıldığını gördük.

**Grafik 5:** Grupların Glukoz düzeyi değişim grafiği

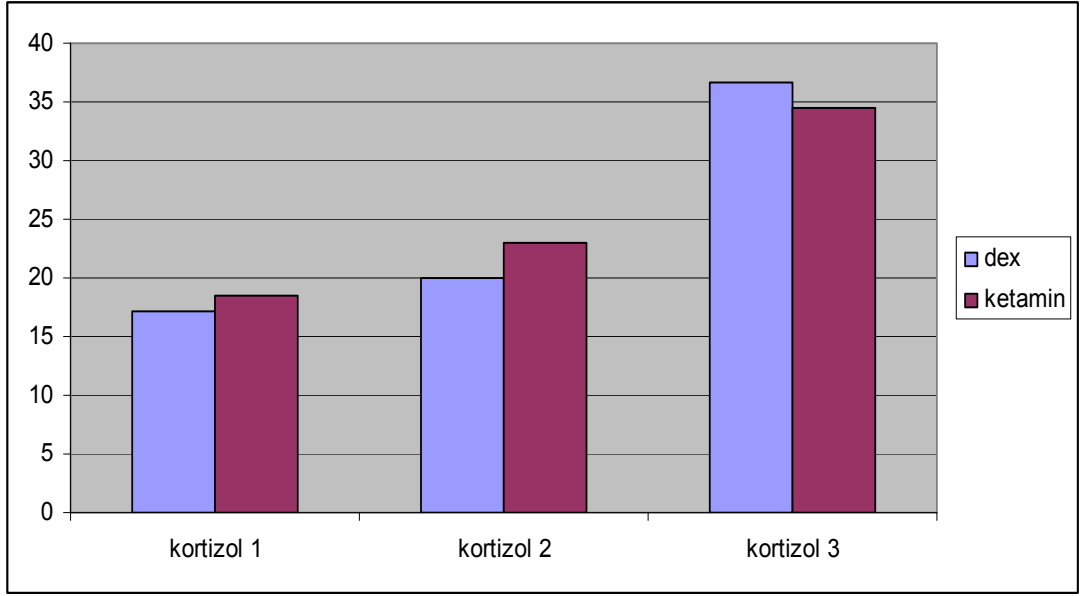


**Tablo 8:** D ve K grupları arasında kortizol değerleri karşılaştırılması

|                   | <b>Grup D</b> | <b>Grup K</b> | <b>p</b> |
|-------------------|---------------|---------------|----------|
| <b>Kortizol-1</b> | 17,24 ± 4,52  | 18,42 ± 5,77  | 0,635    |
| <b>Kortizol-2</b> | 19,93 ± 6,68  | 23,00 ± 7,32  | 0,099    |
| <b>Kortizol-3</b> | 36,59 ± 7,11  | 34,48 ± 1,15  | 0,869    |

Deksmetomidin ve ketamin grupları karşılaştırıldığında yapılan ölçümlerde kortizol ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Kortizol değerleri incelendiğinde her iki grupta da en yüksek değerlere postoperatif 60 dk sonra yapılan ölçümde ulaşıldığını gördük.

**Grafik 6:** Grupların Kortizol düzeyi değişim grafiği

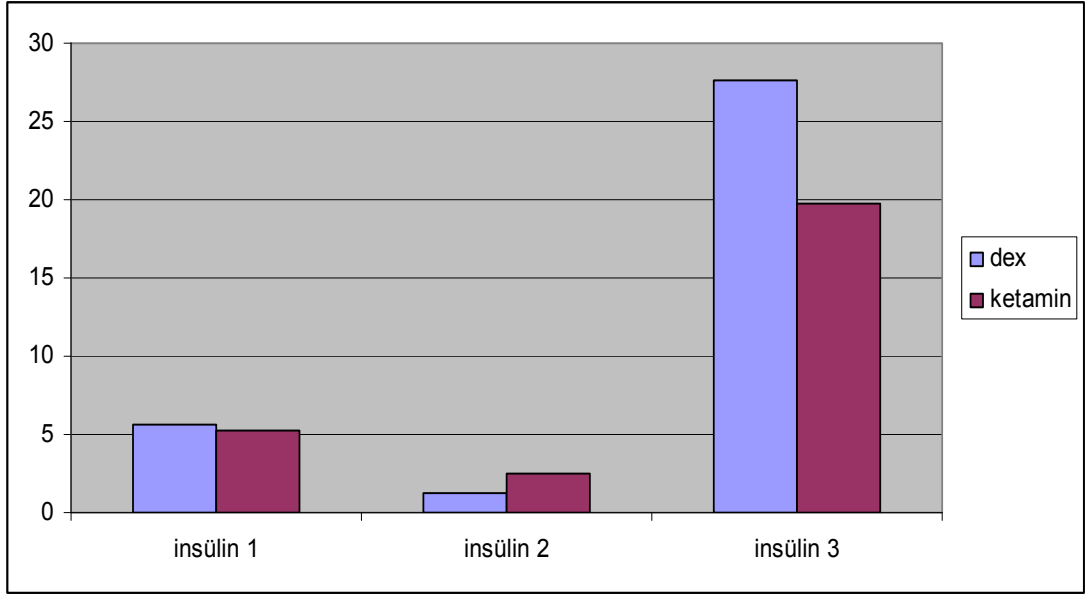


**Tablo 9:** D ve K grupları arasında insülin değerleri karşılaştırılması

|                  | <b>Grup D</b> | <b>Grup K</b> | <b>p</b>     |
|------------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>İnsülin-1</b> | 5,67 ± 2,85   | 5,22 ± 2,60   | 0,377        |
| <b>İnsülin-2</b> | 1,27 ± 1,13   | 2,48 ± 2,09   | <b>0,006</b> |
| <b>İnsülin-3</b> | 27,58 ± 5,90  | 19,70 ± 1,87  | 0,388        |

Grup D ve grup K'nın induksiyon öncesi insülin ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Deksmetomidin grubunda operasyon sırasında uterus klemplenirken ölçülen insülin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup D ve grup K'nın postoperatif 60. dk da ölçülen insülin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. İnsülin değerleri incelendiğinde her iki grupta da en yüksek değerlere postoperatif 60 dk sonra yapılan ölçümde ulaşıldığını gördük.

**Grafik 7:** Grupların İnsülin düzeyi değişim grafiği



**Tablo 10:** D ve K grupları arasında ACTH değerleri karşılaştırılması

|               | <b>GrupD</b>   | <b>Grup K</b>   | <b>p</b>     |
|---------------|----------------|-----------------|--------------|
| <b>ACTH-1</b> | 31,746 ± 19,21 | 34,693 ± 24,369 | 0,771        |
| <b>ACTH-2</b> | 202,716 ± 1,26 | 91,068 ± 65,073 | <b>0,001</b> |
| <b>ACTH-3</b> | 294,296± 2,508 | 209,032 ± 1,331 | 0,165        |

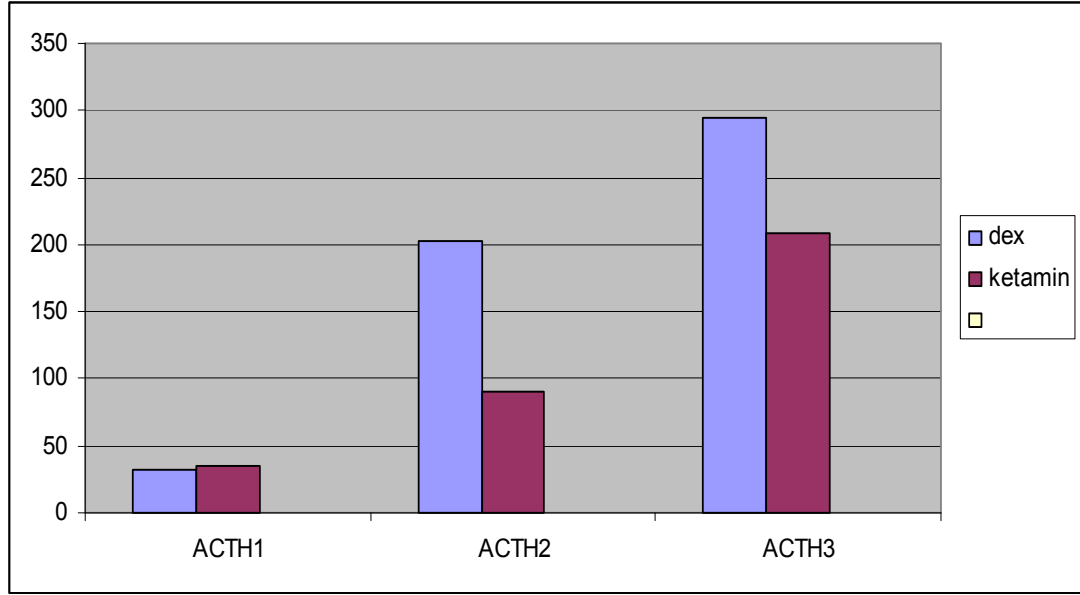
Grup D ve grup K'nın induksiyon öncesi ACTH ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. (p>0,05)

Deksmedetomidin grubunda operasyon sırasında uterus klemlenirken ölçülen değerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p<0,05)

Grup D ve grup K'nın postoperatif 60. dk da ölçülen ACTH ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. ACTH değerleri

incelendiğinde her iki grupta da en yüksek değerlere postoperatif 60 dk sonra yapılan ölçümde ulaşıldığını gördük.

**Grafik 8:** Grupların ACTH düzeyi değişim grafiği



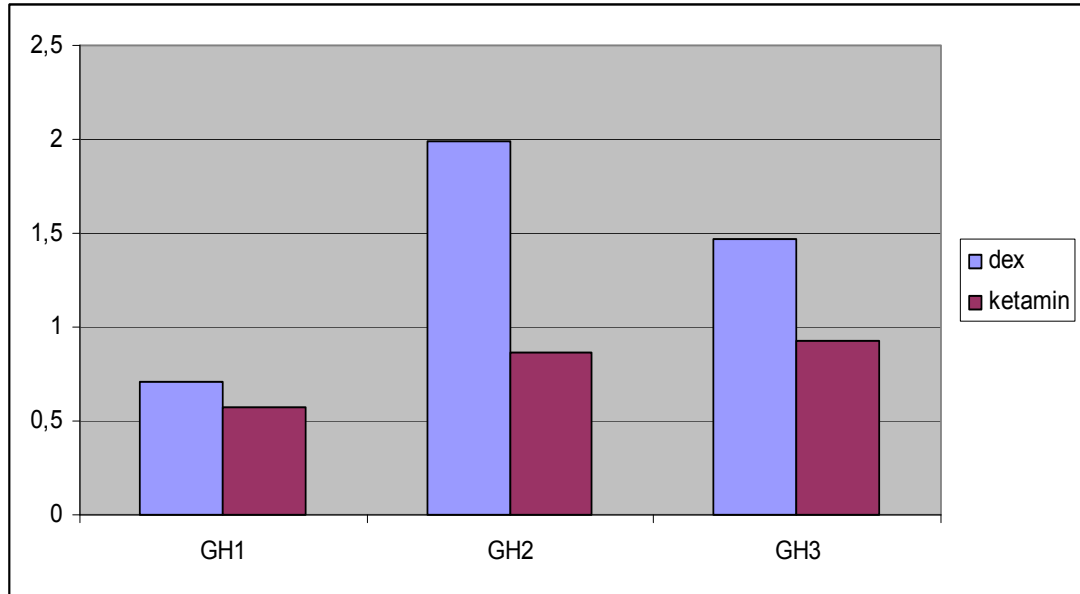
**Tablo 11:** D ve K grupları arasında GH değerleri karşılaştırılması

|             | <b>GrupD</b>  | <b>Grup K</b> | <b>p</b>     |
|-------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>GH-1</b> | 0,704 ± 1,322 | 0,571 ± 0,788 | 0,614        |
| <b>GH-2</b> | 1,992 ± 2,171 | 0,863 ± 0,869 | <b>0,029</b> |
| <b>GH-3</b> | 1,469 ± 1,475 | 0,921 ± 1,141 | <b>0,029</b> |

Grup D ve grup K'nın indüksiyon öncesi GH ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Deksmetomidin grubunda

operasyon sırasında uterus klempenirken ve postoperatif 60. dk da ölçülen GH ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Grafik 9:** Grupların GH düzeyi değişim grafiği



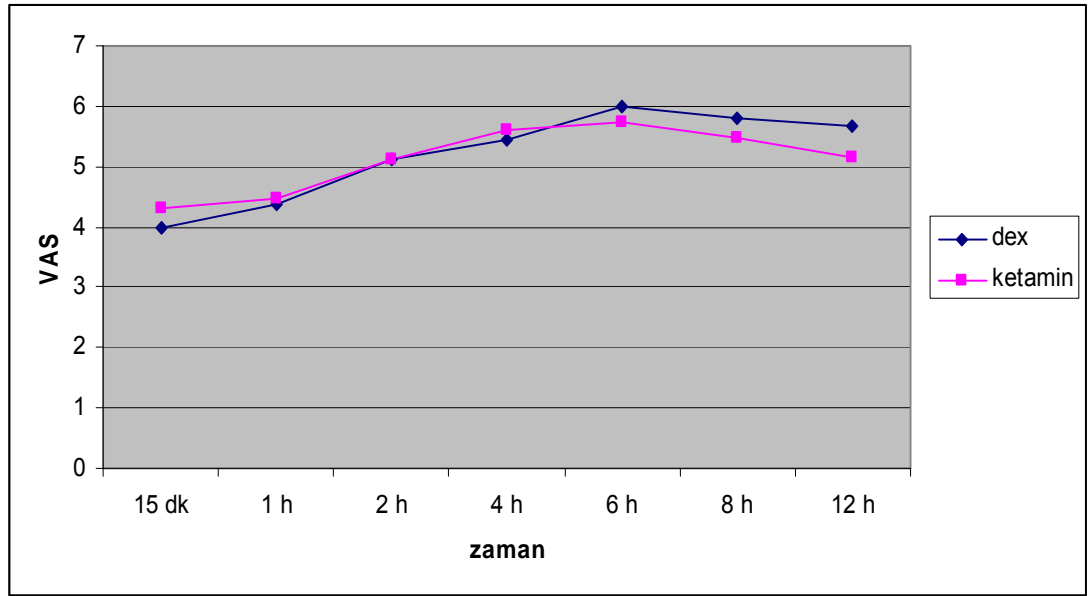
**Tablo 12:** D ve K grupları arasında VAS değerleri karşılaştırılması

| VAS   | GrupD        | Grup K       | p            |
|-------|--------------|--------------|--------------|
| 15 dk | 4,00 ± 0,913 | 4,32 ± 0,476 | 0,125        |
| 1h    | 4,36 ± 0,952 | 4,48 ± 0,586 | 0,634        |
| 2 h   | 5,12 ± 0,881 | 5,12 ± 0,726 | 0,951        |
| 4 h   | 5,44 ± 0,870 | 5,60 ± 0,577 | 0,566        |
| 6 h   | 6,00 ± 0,913 | 5,72 ± 0,614 | 0,209        |
| 8 h   | 5,80 ± 1,00  | 5,48 ± 0,770 | 0,248        |
| 12 h  | 5,68 ± 0,988 | 5,16 ± 0,554 | <b>0,041</b> |



Grup D ve grup K'nın postoperatif 15.dk, 1.h, 2.h, 4.h, 6.h, 8.h VAS ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ketamin grubunda 12.h VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

**Grafik 10:** Grupların VAS düzeyi değişim grafiği



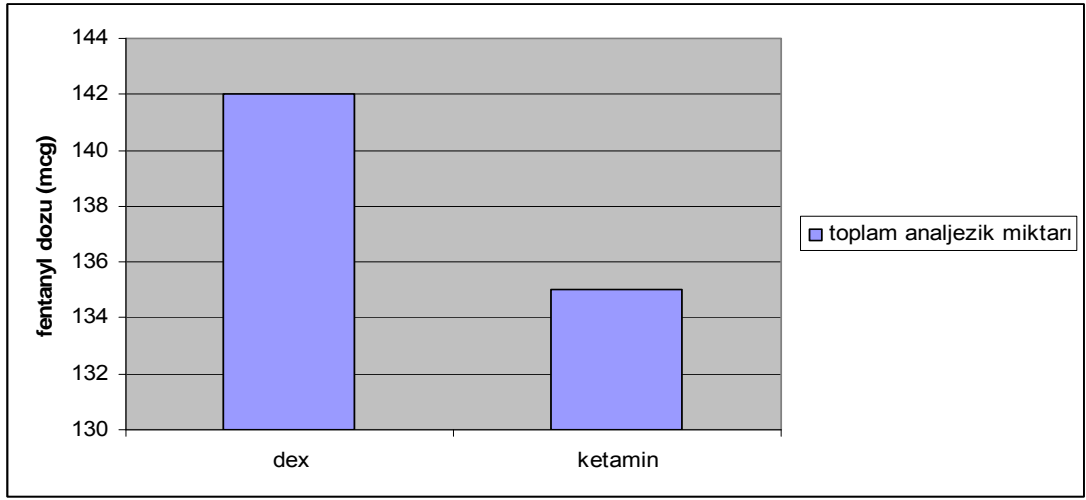
**Tablo 13:** D ve K grupları arasında operasyon süresince kullanılan toplam analjezik miktarı ile postoperatif ilk analjezik kullanma zamanı değerleri karşılaştırılması

|                                      | <b>GrupD</b>   | <b>Grup K</b>   | <b>p</b> |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|----------|
| <b>Top analjezik miktarı</b>         | 142,00 ± 44,32 | 135,00 ± 41,458 | 0,578    |
| <b>İlk analjezik uygulama zamanı</b> | 37,20 ± 5,605  | 40,20 ± 6,371   | 0,098    |

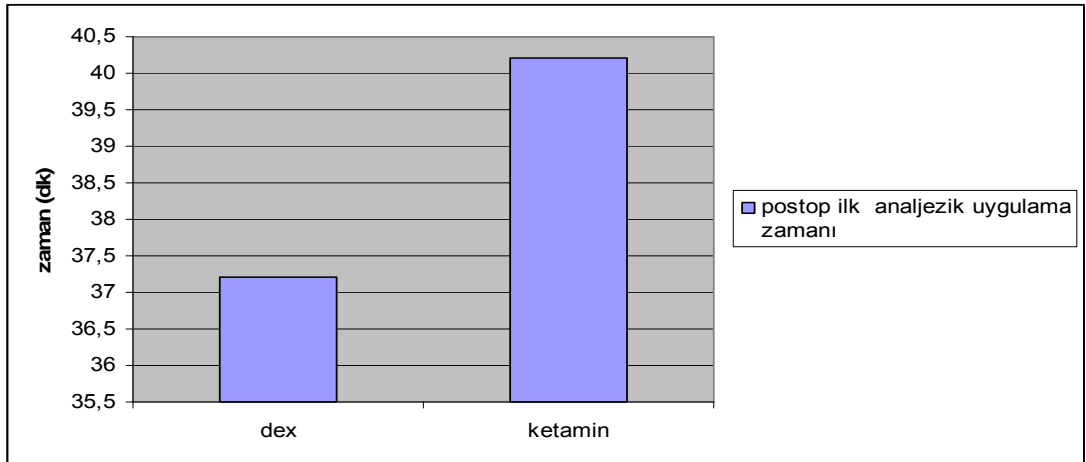
Grup D ve grup K'nın operasyon süresince kullanılan toplam analjezik dozu ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Her iki grupta postoperatif ilk analjezik kullanma zamanları arasındaki ortalama değerleri istatistik olarak farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

**Grafik 11:** D ve K grupları arasında operasyon süresince kullanılan toplam analjezik düzeyi değişim grafiği



**Grafik 12:** D ve K grupları arasında postoperatif ilk analjezik kullanma zamanı değerleri değişim grafiği



Yan etkiler açısından bulantı ve kusma karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda %62,5 oranında bulantı oluştuğu, ketamin grubunda ise %37,5 oranında bulantı oluştuğu gözlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

İnsan vücudunun tüm fonksiyonları sinir sistemi ve endokrin sistem tarafından kontrol edilmektedir. Hormonal sistemle sinir sistemi arasında pek çok etkileşim söz konusudur ve hipotalamus sinir sisteminin hemen bütün kısımlarından uyarı alır. Ağrılı bir uyarı kadar, korku veya heyecan verici bir düşüncenin varlığı bile hipotalamusu faaliyete geçirmeye yetecektir. Vücudun durumu hakkında genel bilgilerin toplandığı bir merkez durumundaki hipotalamus, hipofizin çeşitli hormonları salgılamasını ve hedef organlarda gerekli endokrin, metabolik değişikliklerin oluşmasını adeta yönetir.

Genel anestezi, merkezi ve periferik sinir sistemi faaliyetlerinin geçici olarak durdurulduğu bir şüursuzluk durumu oluşturur. Yeterli derinlikteki genel anestezi sırasında ağrılı uyarıların algılanmadığı ve herhangi bir cevap oluşmadığı şüphesizdir. Oysa çalışmamız ve diğer birçok araştırmacının çalışmaları genel anestezi altında cerrahi stimulusun hipofiz ön lob hormonlarını faaliyete geçirerek bazı endokrin ve metabolik değişikliklere yol açtığını göstermektedir (2,3,37,92,93, 94,95,96,97,98).

Gerek hipnotik gerekse analjezik ajanın uygun kullanımı, cerrahi sırasında anestezi derinliğinin ayarlanması ve hemodinamik stabilite sağlanması açısından önemlidir. Özellikle entübasyona ve ağrılı uyarana bağlı stres yanıtı ve buna bağlı oluşan hemodinamik cevabı baskılamak anestezinin amaçlarındandır. Stres yanıtlar cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi artırır (33,99). Cerrahi stres tarafından indüklenen metabolik ve hormonal değişikliklerin bloke edilmesinin postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltacağı gösterilmiştir (13,100). Anestezinin bitiminde ise kullanılan ilaç kombinasyonunun hızlı bir derlenmeyi sağlaması gerekmektedir.

Anesteziklerin hipnotik komponentinin yeterli seviyede olmasına rağmen, hastalar arteriyel kan basıncında artış ve taşikardi ile cerrahi stimulusa yanıt verebilirler. Bunun nedeni artan katekolamin sekresyonunun kardiyak outputu ve sistemik vasküler rezistansı artırmasıdır (100,101).

$\alpha$ -2 agonistler, periferde sempatik sinir uçlarındaki  $\alpha$ -2 adrenoseptörlerin presinaptik aktivasyonu ile katekolamin salınımını engelleyerek ve santral sinir sistemindeki  $\alpha$ -2 adrenoseptörlerin postsinaptik sempatik aktivasyonun inhibisyonu yoluyla kan basıncında ve kalp hızında düşüşe neden olmaktadır. Ancak hızlı uygulama veya yüksek doz uygulamalarında periferde postsinaptik yerleşimli  $\alpha$ -1 ve  $\alpha$ -2 reseptörlerin vazokonstriktif etkisine bağlı kan basıncında artışa da neden olduğu tespit edilmiştir (102).

Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır. Kalp hızı ve kan basıncını da doza bağımlı olarak azaltır (103). Bloor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 0,2 ile 0,7  $\mu$ g/kg/h deksmedetomidin infüzyonu alan hastalarda kan basıncı ve kalp hızında, plasebo alanlardan daha fazla düşüş gözlenmiştir. İnfüzyon kesildikten sonra başlangıç düzeylerine dönüş, belli bir geri çekilme belirtisi olmadan 6 h içinde olmuştur. Yine Bloor ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da deksmedetomidinin 37 sağlıklı erkekte 2  $\mu$ g/kg/h hızla enjeksiyonu sonucu; muhtemelen vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik  $\alpha$ -2 adrenoseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturduğu gösterilmiştir. Kan basıncındaki bu artış, kalp hızındaki % 25'lik düşüşle ilişkili bulunmuştur (103).

Grounds ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da deksmedetomidinin 1  $\mu$ g/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dk uygulanmış, kalp hızında % 17 ve kan basıncında % 23'lük anlamlı maksimal bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir (104).

Deksmedetomidinin koroner arter bypass operasyonlarında anesteziye yardımcı ajan olarak kullanıldığı bir çalışmada, intraoperatif dönemde infüzyon şeklinde kullanımıyla sempatik tonusun azaldığı, anestezi ve cerrahiye hiperdinamik yanıtın baskılandığı ve deksmedetomidin kullanımıyla hipotansif etkinin oldukça belirgin olduğu bildirilmiştir (105).

Taittonen ve ark, perioperatif metabolik ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmak üzere, genel anestezi altında plastik cerrahi uygulanacak ASA I, 30

vakalık seride, premedikasyonda deksmedetomidin'in 2,5 µg/kg'lık dozlarını intramusküler olarak kullanmış ve sonuç olarak, salin grubuna göre sistolik ve diastolik arter basınçlarının % 11, kalp hızının % 18 oranında azaldığını ortaya koymuşlardır (106).

Bizim çalışmamızda, bu çalışmalara benzer şekilde deksmedetomidin uygulanan tüm hastalarda sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemler boyunca ketamin grubuna göre daha düşük seyretmiştir.

Cerrahi başladığında cerrahi alandan kalkan afferent uyarılar, hipotalamik ve sempatik sistemlerin her ikisini de aktive eder. Artmış hipotalamo-hipofizer aktivite ile birlikte plazma ACTH, TSH, GH, FSH, LH ve prolaktin düzeyleri artmaktadır. Artmış hipotalamik aktiviteye yüksek sempatoadrenal aktivite eşlik etmekte; bütün bu süreçlerin sonucunda plazma kortizol, tiroksin, epinefrin, glukagon, norepinefrin düzeyleri artmakta; insülin düzeyleri düşmekte; hiperglisemi, negatif nitrojen balansı ve katabolizma ortaya çıkmaktadır (9, 14, 107).

Kortizol ve katekolamin gibi stres hormonların salınımı fizyolojik olarak artar. Bu hormonların artan plazma konsantrasyonları ile glukoz üretimi artarken, azalan insülin aktivitesi ve glukoz kullanımı ile hiperglisemi oluşur (108).

Peroperatif stres hormonlarının salınımını azaltmaya yönelik pek çok çalışma vardır. Gruber ve arkadaşları, konjenital kalp cerrahisi uygulanan çocuklarda, cerrahiye karşı gelişen stres hormon artışının azaltılması amacıyla fentanilin farklı kullanımlarını midazolam ile beraber kullanımıyla karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda konjenital kalp cerrahisinin çocuklarda önemli bir stres yanıt oluşturduğu, fentanil uygulamalarının (midazolam ile birlikte veya tek başına) ise bu stres yanıtı önleyemediği vurgulanmıştır (109). Yine benzer hasta grubunda Bell ve arkadaşları, remifentanil ile fentanil-morfin kombinasyonunu karşılaştırdıklarında serum kortizol düzeylerinde gruplar arasında herhangi bir fark bulmamalarına karşın serum glukoz değerlerinin remifentanil grubunda daha yüksek olduğunu, sonuç olarak cerrahiye karşı gelişen stres yanıtı önlemede bu iki yöntem arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (110).

Deksmedetomidin kullanımının da peroperatif stres hormon düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Talke ve arkadaşlarının, erişkin hastalarda yapılan majör vasküler operasyonlarda postoperatif dönemde deksmedetomidin kullanımının stres yanıt üzerine etkilerini değerlendirdikleri plasebo kontrollü çalışmada 22 hastaya anestezi indüksiyonundan 20 dakika önce deksmedetomidin, 19 hastaya aynı dönemde salin başlanmış ve operasyon bitiminden 48 saat sonraya kadar bu uygulamaya devam edilmiştir. Çalışmanın sonucunda postoperatif bakılan kan ve idrar norepinefrin düzeylerinin plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir (111).

Jalonen ve arkadaşları, koroner arter baypas operasyonu uygulanan olgularda deksmedetomidini plasebo grubu ile karşılaştırdıklarında, deksmedetomidin grubunda plazma norepinefrin düzeyinin Plasebo grubuna göre daha düşük seyrettiğini, anestezi ve cerrahiye bağlı sempatik ve hiperdinamik yanıtın azaldığını göstermişlerdir (112).

Mukhtar ve arkadaşları, konjenital kalp cerrahisi uygulanan 30 pediyatrik hasta ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, serum kortizol, epinefrin, norepinefrin ve glukoz düzeylerini peroperatif plasebo grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda her iki grupta serum kortizol, epinefrin, norepinefrin ve glukoz düzeylerinin arttığını ancak bu artışın deksmedetomidin uygulanan hasta grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük düzeylerde olduğunu göstermişlerdir (113).

Çalışmamızda, her iki gruptaki ölçümlerde kan kortizol düzeyinin yüksek olmasına karşılık, ketamin grubunda kan kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğunu gördük. Kan glukoz düzeylerinde yükselme ise her iki grupta da benzerdi. Serum glukoz değerlerinin iki grupta da, postoperatif dönemde operatif döneme kıyasla daha yüksek olduğu saptandı.

Dönmez ve ark. pediyatrik kardiyak cerrahide indüksiyonda etomidat ve ketamin kullanarak kortizol ve ACTH seviyelerini karşılaştırmışlardır. Ketamin grubunda indüksiyondan sonra kortizol seviyesi artarken, etomidat grubunda düşmüş baypas süresince de düşük seyretmeye devam etmiş ve cerrahi sonunda kontrol

değerine yaklaşmıştır. Tüm zamanlarda kortizol seviyeleri etomidat kullanılan grupta ketamin grubundan belirgin olarak düşük seyretmiştir. Etomidat grubunda ACTH indüksiyondan sonra hafifçe düşmüş, KPB ile yükselmeye başlayarak cerrahi sonunda en yüksek değerine ulaşmıştır. Ketamin grubunda da ACTH seviyeleri indüksiyondan itibaren yükselme eğilimi göstermiştir. Plazma ACTH konsantrasyonları açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (114).

Bizim çalışmamızda ekstübasyon sonrası ölçümde plazma kortizol, ACTH, GH ve glukoz konsantrasyonları her iki grupta da artmıştır. Dexmedetomidin ve ketamin önerilen dozlarda cerrahiye olan endokrin cevabı hemen hemen benzer şekilde etkiledikleri gördük.

Şiddetli ve süregelen cerrahi travma, yaş, cinsiyet, uygulanan anestezi yöntemi ve cerrahi teknik endokrin-metabolik cevaba etki edebilecek bazı önemli faktörlerdendir (115,116). Uygulanan farklı anestezi yöntemlerinin hormonal otonom yanıtta farklı etkileri olabileceği gibi anesteziklerin farklı plazma konsantrasyonları da endokrin yanıtta farklılığa yol açabilir. Bu nedenle anestezi ve cerrahinin neden olduğu hormonal yanıtın yorumlanması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması zordur (100,101).

Schricker T. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sevofluran anestezisine ilave edilen deksmedetomidinin, hipotalamo-hipofizer ve adrenal yanıtı azalttığı, cerrahi sırasında düşük plazma kortizol ve katekolamin konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir (117)

Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin infüzyonunun plazma ACTH düzeylerini yükselttiği; buna karşılık ketamin infüzyonunun plazma ACTH seviyesini daha az yükselttiği sonucuna ulaştık.

$\alpha$ -2 agonistlerin endokrin etkilerine ait literatürü taradığımızda kullanım şekli, kullanım dozu ve kan örneklerinin alındığı sürelerle bağlı olarak birbirinden farklı sonuçlarla karşılaştık. Kallio ve ark'nın çalışmasında deksmedetomidin'in plasebo kontrollü intravenöz artan tek dozlarında plazma kortizol değerlerinde değişikliğe



rastlanmadığı gibi rasemik formu olan Medetomidin ile plazma kortizol düzeyini düşüren Klonidin benzeri etkinin gözlemlendiği çalışmaya da rastladık (118,119).

Premedikasyonda deksmedetomidinin intramusküler kullanımına ait salin ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada trakeal entübasyon ve cerrahi strese yanıt olarak plazma kortizol değerlerinde daha az artışa rastlanmış (Aho ve ark) (120). Propofol ile infüzyon şeklinde kullanımına ait bir karşılaştırma çalışmasında ise insülin konsantrasyonunda belirgin azalma görülmesine rağmen, her iki grubun kortizol ve glukoz düzeylerinde anlamlı farka rastlanmamıştır (Venn ve ark) (121).

Literatürde deksmedetomidin kullanımına bağlı hipotansiyon, ciddi bradikardi, bulantı- kusma bildirilmiştir (122). Olgularımızda da deksmedetomidin kullanımı ile bradikardi ya da ciddi hipotansiyon gözlenmezken % 62,5 oranında bulantı olduğu gözlenmiştir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda; genel anestezi altında abdominal histerektomi uygulanan olgularda, ülkemizde son yıllarda kullanıma giren bir  $\alpha$ -2 agonist olan deksmedetomidin ve anesteziye kadar analjezik etkilerinden de yararlanan NMDA antagonisti ketaminin intravenöz infüzyonunun, intraoperatif hemodinami ve cerrahi strese verilen metabolik ve endokrin cevap üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızın sonucunda elde edilen verileri şu şekilde sıralayabiliriz;

SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri açısından trakeal entübasyon sonraki dönemlerde deksmedetomidin grubunda ketamin grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. SAB, DAB, OAB ve KAH sonuçları değerlendirildiğinde cerrahi stresin bir sonucu olan katekolamin deşarjının ve oluşan hemodinamik yanıtın baskılanmasında deksmedetomidinin ketaminden daha etkin olduğunu gördük.

Cerrahi strese endokrin yanıtın önemli bir göstergesi olan kortizol sonuçları incelendiğinde, her iki grubunda kortizol sekresyonu üzerine belirgin etkilerinin olmadığını gördük. Ancak postoperatif dönemde her iki grupta da kortizol miktarı artmıştır.

İki grup arasında insülin sonuçları incelendiğinde; deksmedetomidinin uterus klemplendikten sonraki dönemde insülin sekresyonunu anlamlı miktarda düşürdüğü gözlenmiştir.

Glukoz konsantrasyonunun her iki grupta da benzer sonuçları ortaya çıkmış olup postoperatif süreç hariç tutulduğunda, glukoz üzerine önemli etkileri olmamıştır. Operasyon sonrası süreçte her iki grupta da glukoz miktarı anlamlı miktarda artmıştır.

ACTH ve GH konsantrasyonları uterus klemplendikten sonraki dönemde anlamlı miktarda artmışlardır.

Her iki grupta postoperatif VAS değerleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, abdominal histerektomi uygulanan olgularda genel anestezi ile birlikte deksmedetomidin ve ketamin infüzyonlarının cerrahi stres üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmamızda, bu iki ilacın birbirine üstünlüğü olmadığı ancak deksmedetomidinin hemodinamik yanıt ve cerrahi strese verilen metabolik ve endokrin yanıtı ketamine göre daha belirgin azalttığı gözlenmiş olup uygun olgu seçimi ile her iki ajanında kullanılabileceği kanısına vardık.

## 7. KAYNAKLAR

1. Charles Weissman. The Metabolic Response To Stres. An Overviewv and Update Anesthesiology 1990; 73:308-27.
2. Derbyshire DR and Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. Br J Anaesth. 1984; 56:725-739.
3. Hall GM. The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. Annls of the Royal College of Surgeons of England 1985; 67:25-29.
4. Longnecker DE. Stres Free To Be or Not To Be. Anaesthesiology 1984; 61:643-644.
5. Brandt MR, Fernandes A, Mordhorst R, Kehlet H. Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balange. Br Medical Journal 1978; 1:1106-1108.
6. Kehlet H. Stres Free Anaesthesia and Surgery. Acta anaesth. scand. 1979; 23:503-504.
7. Kayhan Z. Klinik Anestezi II Baskı Logos Yayıncılık İstanbul 1997.
8. Weissman C. The metabolic response to stres an overview and update. Anaesthesiology 1990; 73(2):308-27.
9. Netter FH. The Ciba Collection of Medical Illustrations Endocrine System and Selected Metabolic Diseases, Second Printing, Color Engravings by Embassy Photo Engraving Co, NewYork, 1970:77-80
10. Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy, Thirty-fifth Edition, Longman Group Ltd. Edinburgh. 1973; 904-912, 1377-1381.
11. Derbyshire DR, Smith G. Sympatoadrenal responses to anaesthesia and surgery. Br J Anaesth. 1985; 56:725-39.
12. Kehlet H. Surgical stres: The role of pain and analgesia. Br J Anaesth. 1989; 63:189-95.
13. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji (çeviri) IX. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul. 1996.
14. Grossman A, Beser M. Opiates control ACTH trough a noradrenergic mecanism. Clin Endocrin 1982; 17:287-90
15. Auwerx J, Staels B. Leptin. Lancet 1998; 351(7):737-42.
16. Zhang Y, Proenca R, Maffel M et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372:425-32.

17. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272(10):6093-6.
18. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1994; 83(7):1263-71.
19. Schwartz MW, Seeley RJ. Seminars in medicine of the beth Israel deaconess medical center neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Eng J Med.* 1997; 336:1803-11.
20. Stephens TW. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature.* 1995; 377:530-2.
21. Flier JS, Flier EM. Obesity and the hypothalamus. Novel peptides for new pathways *Cell.* 1998; 92: 437-40.
22. Blum WF, Leptin. The voice of the adipose tissue. *Horm Res.*1997; 48:2-8
23. Boden G, Chen X, Mozzoli M et al. Effect of fasting on serum leptin in normal human subject. *J Clin Endocrine Metab.* 1996; 81(9):3419-23.
24. Licinio J. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3(5):575-9
25. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin in search of roles in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrine* 1998; 49:551-67.
26. Ahima RS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250-2.
27. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrine* 2000; 143:293-311
28. Kain ZN, Zimolo Z, Heninger G. Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. *J Clin Endocrine Metab.* 1999; 84(7):238-244.
29. Heimann ML, Ahima RS, Craft LS et al. Leptin inhibition of the hypothalamic pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997; 138(9):3859-63.
30. Pflug AE, Halter JB. Effect of spinal anaesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in human. *Anaesthesiology* 1981; 55:120-126.
31. Bromage PR, Shibata HR and Willoughby HW. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* June 1971; 1051-1056.

32. Lewis JW. Multiple neurochemical and hormonal mechanisms of stress-induced analgesia. *Annals New York Acad. Sci* 1986; 467:194-204.
33. Kay NH, Allen MC, Bullingham RES, Baldwin D, McQuay RJ, Moore HA, Price RK and Sear JW. Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anaesthesia* 1985; 40:223-228.
34. Lacoumenta S, Yeo TH, Burrin JM, Bloom SR, Paterson JL, Hall GM. Fentanyl and the  $\beta$ -endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59:713-720.
35. Lush D, Thorpe JN, Richardson DJ and Bowen DJ. The effect of epidural analgesia on the adrenocortical response to surgery. *Br J Anaesth* 1972; 44:1169-1172.
36. Houghton A, Hickey JB, Ross SA and Dupre J. Glucose tolerance during anaesthesia and surgery comparison of general and extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50:495-498.
37. Gordon NH, Scott DB, Percy Robb IW. Modification of plasma corticosteroid concentrations during and after surgery by epidural blockade. *Br Med Journal* 1973; 1:581-583.
38. Traynor C, Paterson JL, Ward ID, Morgan M and Hall GM. Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1982; 54:319-323
39. Kehlet H, Brand MR, Prange Hansen A and Alberti KG MM. Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br J Surg* 1979; 66:543-546.
40. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59:263-268.
41. Virtanen R, Savola J, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha-2 adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1988; 150:9.
42. Anttila M, Penttila J, Helminen A et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 691-693.
43. Lomasney JW, Cotecchia, Lefkowitz RJ, Caron MG. Molecular biology of alpha adrenergic receptors. Implications for receptor classification and for structure relationships. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1095:127-39.

44. Jean Mantz. Department of anesthesiology and critical care and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Hôpital Bichat Paris France *Drugs of Today* 1999; 35(3):151-157.
45. Hayashi Y, Rabin BC, Guo TZ, Maze M. Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of  $\alpha$ -2 adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 1995; 83:816-22
46. Maze M, Tranquilli W.  $\alpha$ -2 Adrenoceptor agonists. Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605.
47. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the  $\alpha$ -2 adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81:1527-34.
48. Vulliamoz Y, Shen H, Virag L.  $\alpha$ -2 Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in the mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85:544-50.
49. Hayashi Y, Maze M.  $\alpha$ -2 Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:108-18.
50. Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM et al. Distribution of  $\alpha$ -2 adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21:133-49
51. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE. Reduction of postoperative pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985; 10:649.)
52. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80:1349-59.
53. Pertovaara A, Kauppila T. The effect of medetomidine, an  $\alpha$ 2 -adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990; 179:108-14.
54. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N et al. 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.
55. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86:1055-60.

56. Ma D, Hossain M, Franks NP et al. Role of the 2A-adrenoceptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine. 2003; ASA Meeting Abstract number A-832.
57. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J et al. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 7:372:31-36.
58. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm* 2001; 108:261-271.
59. Laudendach V, Mantz J, Evrard P et al. Dexmedetomidine protects against neonatal excitotoxic brain injury. ASA Meeting Abstract number A732. 2002
60. Bustillo MA, Lazar RM, Finck AD et al. Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: a retrospective case report series. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14:209-212.
61. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77:1134-42.
62. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM et al. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932-9.
63. Scheinin B, Lindgren L, Randell T et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68:126-31.
64. Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine. 1999 mar 16-19; brussels.
65. Belleville JW, Ward DS, Byron C, Bloor M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans I. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77:1125- 1133.
66. Kaya G, Memiş D, Turan A et al. Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde deksmedetomidin ile lidokainin karşılaştırılması *Türk Anest ve Rean Cem Mec* 2004; 32:344-348.



67. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:153-8.
68. Ünlügenç H, Gündüz M, Güler T et al. 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.
69. Larsen R *Anaesthetic*. 5.Auflage München – Wien – Baltimore, Urban and Schwarzenberg 1995; 221-245.
70. Miller, Ronald D. *Anesthesia Volume I*. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia Pennsylvania Churchill 2000; 240-245.
71. Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tornow J. *Anaesthesiologie 7 Auflage* Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest. Springer Verlag 1995; 70-76.
72. Kress HG. Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997; Supplement I. S8-S19.
73. Finck AD, Ngai SH. A possible mechanism of ketamin-induced analgesia. *Anaesthesiology* 1979; 51-534.
74. Morgan EG, Mikhail SM. *Clinical Anaesthesiology Fourth Edition*. The McGraw-Hill Companies 2008; 197
75. Findlow D, Aldigre LN, Dogle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children. *Anesthesia* 1997; 52:1092-1113.
76. Domino EF, Chodof P, Corssen G, Aizenmann B, Black J. Pharmacologic effects of CI – 581 a new dissociative anaesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6:279.
77. Tverskoy M, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive Effect of Fentanyl and Ketamine on Postoperative Pain and Wound Hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78:205-209.
78. Ravat F, Dorne R, Baechle P, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, Palmier B. Epidural Ketamine or Morphine for Postoperative Analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66:819-822.

79. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcome pain 1999; 82 (2):111-125.
80. Rothen HV, Sporre B, Endberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion manaver during general anaesthesia. *Anaesthesiology* 1995; 82:832-842.
81. Detsch O, Kochs E. Effekte von Ketamine auf die 2NS- Funktion. *Der Anaesthesist* 1997; Supplement I. S20-S29.
82. Engelhardt W. Aufwachverhalten und psychomimetische reaktionen nach S – (+) Ketamin. *Der anaesthesist* 1997; S28-S41.
83. Pfeninger E, Himmelseber S. Neuroprotektion durch Ketamin auf zelülaerer ebene. *Der Anaesthesist* 1997; Supplement I. S47-S54.
84. Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ. Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart. *Br J Anaesthesia* 1979; 52:835.
85. Raves JG, Flezzani P, Kissin I. Pharmacology of intravenous anaesthetic induction drugs p 125. In caplan JA (ed): *Cardiac anaesthetic*. 2<sup>nd</sup> ed Grune & Stratton Orlando FL 1987.
86. Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Actinociceptive Effects of Epidural and Intravenous Ketamine to Somatic and Visceral Stimuli in Rats. *Can J Anaesth* 1996; 43:4: 408-413.
87. Stanley V, Hunt J, Willis KW, Stephen CR. Cardiovascular and respiratory function with CI -581. *Anaesth Analg* 1968; 47-46.
88. Dillon JB. Clinical experience with repeated ketamine administration for procedures requiring anaesthesia p-82. In Kreuscher H(ed): *Ketamine* Springer-Verlag, Berlin 1969.
89. Werner C, Reeker W, Engelhard K, Kochs H. Ketamin – Razemat und s – (+) Ketamin zerebrovaskulaere effekte und neuro protection nach fokaler ischaemie. *Der Anaesthesist* 1997; Supplement I. S55-S60.
90. Brown DL, Wedel DJ. Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia. Miller RD *Anesthesia*. 3<sup>th</sup> Ed, New York. Churchill Livingstone Inc 1990; 1377-1405.

91. Cote CJ. Pediatric Anesthesia. Miller RD Anesthesia 3<sup>th</sup> Ed, New York. Churchill Livingstone Inc 1990; 1897-1926.
92. Oyama T, Takazawa T. Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin levels in plasma. Br J Anaesth 1971; 43:573-579.
93. Oyama T, Matsuki A, Kudo M. Effects of enflurane (Ethrane) anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man. Anaesthesia 1972. 27. 2:179-184.
94. Halter JB, Pflug E, Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. J Clin Endocrinol Metab. 1977; 45. 5:936-944.
95. Davis FM, Laurensen VG, Lewis J, Wells JE, Gillespie WJ. Metabolic response to total hip arthroplasty under hypobaric subarachnoid or general anaesthesia. Br J Anaesth 1987; 59:725-729.
96. Lacoumenta S, Paterson JL, Burrin J, Causon RC, Brown MJ, Hall GM. Effects of two differing halothane concentrations on the metabolic and endocrine responses to surgery. Br J Anaesth 1986; 58:844-850.
97. Schwartz SI. Endocrine and metabolic responses to injury. Principles of surgery. Third edition, Mc-Graw Hill Inc USA 1979; 1-65.
98. Garland TA, Ramamurthy S, Bready LL and Harris SC. Adrenocortical and hyperglycemic response to general and regional anaesthesia in upper extremity surgery. Regional Anaesthesia 1987; 12,1:51-52.
99. Ivani G. Protective efficacy of 3 anesthetic methods with reference to surgical stress in children. Cah Anesthesiol 1996; 44(4):297-302.
100. Kovac AL, Azad SS, Ster P et al. Remifentanyl versus alfentanil in balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. J Clin Anesth 1997; 9:532-541.
101. Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanyl. Anesth Analg 1999; 89: 15-21.
102. Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine a general overview International Congress and Symposium Series 1998; Say:221, Sayfa:11-22
103. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II Hemodynamic changes. Anesthesiology 1992; 77:1134-42.

104. Grounds M. Dexmedetomidine phase III results. Proceedings from the 19<sup>th</sup> international symposium on intensive care and emergency medicine 1999 mar 16-19; brussels 15-8.
105. Jouko J, Markku H, Anne K at all. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuct in Coronary Artery Bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86:331-345.
106. Taittonen MT, Kırvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *British Journal of Anaesthesia* 1997; Sayı:78, Sayfa:400-406
107. Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED et al. *Anesthesia*, 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000.
108. Desborough JP. The stres response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85:109 17.
109. Gruber EM, Laussen PC, Casta A, Zimmerman AA et al. Stres response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg* 2001; 92(4):882-90.
110. Bell G, Dickson U, Arana A, Robinson D, Marshall C, Morton N. Remifentanil vs fentanyl/morphine for pain and stres control during pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2004; 14(10):856-60.
111. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:834–839.
112. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86(2): 331-45.
113. Mukhtar Ahmed M, Obayah Eman M, Hassona Amira M. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103(1): 52-6.
114. Dönmez A, Kaya H, Haberal A, Kutsal A, Arslan G. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:182-5.
115. Nicholson G, Bryant AE, Macdonald IA, Hall GM. Osteocalcin and the hormonal, inflammatory and metabolic response to major orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2002; 57:319-25.

116. Marana R, Margutti F, Catalano GF, Marana E. Stress responses to endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 303-7.
117. Schricker T, Klubien K, Carli F. The independent effect of propofol anesthesia on whole body protein metabolism in humans. *Anesthesiology* 1999; 90: 1636-42.
118. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R. Effect of dexmedetomidine a selective alpha-2 adrenoceptor agonist on hemodynamic mechanisms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1989; Sayı:46, Sayfa: 33-42
119. Kallio A, Scheinin H, Koulu M, Viikari J. Acute effects of medetomidine a selective alpha-2 adrenoceptor agonist on anterior pituitary hormone and cortisol secretion in man *Acta Endocrinol* 1988; Sayı:119, Sayfa:11-15
120. Aho M, Scheinin M, Lehtinen Am, Erkola O, Vuorinen J. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesthesia & Analgesia* 1992; Sayı:75, Sayfa: 932-939
121. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001; Sayı:86(5) Sayfa: 650-656
122. Ronald D Miller. *Miller's Anesthesia Sixth Edition*. 2005.