

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

BATIN CERRAHİSİ UYGULANACAK  
VAKALARDA, PREMEDİKASYONDA İNTRAMUSKULER  
OLARAK VERİLEN  $\alpha 2$  AGONİST OLAN DEKSMEDETOMİDİN VE  
MİDAZOLAMIN HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE  
OLAN ETKİLERİ

Dr. Muzaffere ÖKTEN GENÇ

Anestezi ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

BATIN CERRAHİSİ UYGULANACAK  
VAKALARDA, PREMEDİKASYONDA İNTRAMUSKULER  
OLARAK VERİLEN  $\alpha 2$  AGONİST OLAN DEKSMEDETOMİDİN VE  
MİDAZOLAMIN HEMODİNAMİK PARAMETRELER ÜZERİNE  
OLAN ETKİLERİ

Dr. Muzaffere ÖKTEN GENÇ

Anestezi ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof.Dr. Cemil SABUNCU

ESKİŞEHİR  
2007

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Muzaffere Ökten Genç'e ait " Batın cerrahisi uygulanacak vakalarda premedikasyonda intramusküler olarak verilen  $\alpha 2$  agonist olan deksmedetomidin ve midazolamın hemodinamik parametreler (Kalp atım hızı-KAH, Sistolik kan basıncı-SKB, Diastolik kan basıncı-DKB, Ortalama arter basıncı-OAB, Periferik O<sub>2</sub> saturasyonu-SpO<sub>2</sub>) üzerine olan etkileri." adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tarih: 1/11/2007

Jüri Başkanı Prof.Dr.Cemil Sabuncu  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Yılmaz ŐENTÜRK  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Sacit Güleç  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
ve 44-08 sayılı kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof.Dr. Özcan Bör  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince kişiliği, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr Cemil SABUNCU'ya, Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr.Yılmaz ŐENTÜRK'e, Prof. Dr.Sacit GÜLEÇ'e, Prof. Dr.Birgöl YELKEN'e, Yrd Doç.Dr. Serdar EKEMEN'e, Yrd. Doç.Dr. Ayten BİLİR'e; kliniğimizde birlikte çalıőtığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araőtırma Görevlisi Dr. Ahmet MUSMUL'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ökten Genç. Muzaffere. Batın cerrahisi uygulanacak vakalarda premedikasyonda intramusküler olarak verilen  $\alpha_2$  agonist olan deksmedetomidin ve midazolamın, hemodinamik parametreler (KAH, SKB, DKB, OAB,SpO2) üzerine olan etkileri. Eskişehir Osmangazi üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007.** Anestezi ve cerrahi uygulamalar gibi stres cevap yaratan işlemler, katekolamin ve diğer stres hormonlarının artışına neden olarak perioperatif dönemde ciddi zararlı sonuçlar yaratabilir. Bu risk hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalık varlığında daha yüksektir. Çalışma batın cerrahisi geçirecek 20-60 yaş arası, ASA I- II sınıflamasında bulunan 60 hastada yapıldı. Premedikasyon amacıyla bir gruba intramuskuler olarak 2.5µg/kg deksmedetomidin (Grup D), ikinci gruba 0.08mg/kg midazolam (Grup M), üçüncü gruba (Grup P) ise 2cc volümde serum fizyolojik verildi. Çalışmamızda; deksmedetomidin doza bağlı olarak yeterli sedasyon ve anksiyoliz sağladı, kan basıncı ve kalp hızını azaltmakla birlikte hiçbir hastada ciddi hemodinamik değişiklik oluşturmadı. Cerrahi stimülasyona yanıt deksmedetomidin grubunda daha az gözlendi, indüksiyonda ihtiyaç duyulan pentotal dozu daha az oldu. Sonuç olarak preoperatif dönemde verilen premedikasyonun hemodinamik stabiliteyi sağlamada, anksiyeteyi ve indüksiyondaki anestezi madde ihtiyacını azaltmada önemli olduğu, deksmedetomidin premedikasyonu ile kardiyovasküler stabilitenin daha iyi sağlandığı, özellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlarda midazolamdan daha avantajlı olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Premedikasyon, Deksmetomidin, Midazolam

**ABSTRACT**

**Ökten Genç. Muzaffere. The effects of  $\alpha_2$  agonist dexmedetomidine and midazolam as intramuscular premedication on the hemodynamic parameters (HR, SBP, DBP, MAP, SpO<sub>2</sub>) of the patients undergoing laparotomy surgery. Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis on Medical Speciality, Esk, 2007.** Stresful procedures like anesthesia and surgery may lead to increase of catecholamines and other stress hormones which is especially dangerous in perioperative period. This risk is more prominent in the presence of a systemic disease like hypertension and coronary artery disease. This study was performed on 60 patients of ASA I- II, 20-60 years of age. As premedication, one group (Group D) received 2.5 $\mu$ g/kg dexmedetomidine IM, second group (Group M) received 0.08mg/kg midazolam IM, third group (Group P) received 2cc saline solution. In our study; dexmedetomidine provided enough sedation and anxiolysis, blood pressure and heart rate decreased but this decrease did not cause hemodynamic instability. The reaction to surgical stimulation was less in the dexmedetomidine group and the need for thiopental was less. As a result, the premedication given in the preoperative period was found to be important in providing hemodynamic stability, decreasing anxiety and induction anesthetics. With the dexmedetomidine premedication, cardiovascular stability was better, especially for the patients of hypertension and coronary artery disease, better than midazolam.

**Key words:** Premedication, Dexmedetomidine, Midazolam

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABÜL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Premedikasyon	3
2.2 Sedasyon	6
2.3 Premedikasyonda Kullandığımız Ajanlar	8
2.3.1 Midazolam	10
2.3.2 Deksmetomidin	12
2.4 Anestezi İndüksiyonunda ve İdamede Kullandığımız ajanlar	19
2.4.1 Pentotal	20
2.4.2 Vekuronyum	21
2.4.3 İzofluran	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR	42

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Birliği)
ark.	Arkadaşları
dk	Dakika
DKB	Diastolik kan basıncı
IV	İntravenöz
IM	İntramuskuler
Kg	Kilogram
KAH	Kalp atım hızı
μgr	Mikrogram
Mg	Miligram
OKB	Ortalama kan basıncı
SKB	Sistolik kan basıncı
SpO2	Periferik oksijen saturasyonu
VAS	Verbal analog skalası



**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1 Kalp atım hızının ortalama değerinin gruplara göre dağılımı	26
4.2 Sistolik kan basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı	27
4.3 Diastolik kan basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı	28
4.4 Ortalama kan basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı	29
4.5 SPO2 ortalama değerinin gruplara göre dağılımı	30
4.6 Premedikasyondan nceki ve premedikasyondan 45 dk sonraki anksiyete ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı	31
4.7 Yorgunluk derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerinin gruplara göre dağılımı	32
4.8 Ağız kuruluğu derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı	33
4.9 İndüksiyondaki pentotal ihtiyacının gruplara göre dağılımı	34

**TABLULAR**

	Sayfa
2.1 Ramsey Sedasyon Skalası	7
4.1 Hastaların demografik verileri	25
4.2 Grupların değişik zaman dilimlerinde KAH ortalama değerleri ve standart sapmaları	25
4.3 Grupların değişik zaman dilimlerinde SKB ortalama değerleri ve standart sapmaları	26
4.4 Grupların değişik zaman dilimlerinde DKB ortalama değerleri ve standart sapmaları	27
4.5 Grupların değişik zaman dilimlerinde OAB ortalama değerleri ve standart sapmaları	29
4.6 Grupların değişik zaman dilimlerinde SPO2 ortalama değerleri ve standart sapmaları	30
4.7 Anksiyete derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve standart sapmaları	31
4.8 Yorgunluk derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve standart sapmaları	32
4.9 Ağız kuruluğu derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve standart sapmaları	33
4.10 İndüksiyondaki pentotal ihtiyacının ortalama değerleri ve standart sapmaları.	33

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Endotrakeal entübasyon, anestezi ve cerrahi prosedürler stres yaratan işlemlerdir ve vücutta katekolamin salgısının ve diğer stres hormonlarının artmasına neden olurlar. Böylece hiperdinamik bir kardiyovasküler yanıt oluşabilir, oksijen tüketimi artar ve bu durum özellikle koroner arter hastalığı olanlarda perioperatif dönemde miyokardiyal iskemi ile sonuçlanabilir (1).

Farmakolojik olarak medetomidinin D- izomeri olan deksmedetomidin yüksek derecede selektif, spesifik ve potent adreno reseptör agonistidir (2).

Deksmedetomidin  $\alpha_2$  reseptörlerine klonidinden daha yüksek afinitesi olan lipofilik yeni bir  $\alpha_2$  adrenerjik agonist ajandır ( $\alpha_2/\alpha_1:1600/1$ ). Sedasyon, anksiyoliz ve hipnozun yanında analjezi ve sempatolizise yol açar (3,4). Santral sinir sistemi noradrenerjik innervasyonun majör sahalarından olan locus cereleusta,  $\alpha_2$  adrenerjik reseptör aktivitesiyle sedatif ve anksiyolitik etkilerini gerçekleştirir (3-4).

Deksmedetomidin sedatif özelliği yanında ve plazma noradrenalin konsantrasyonunu azaltarak doza bağımlı olarak kan basıncı, kalp hızı ve oksijen tüketimini azaltır. Sedasyon, anksiyolizis, tükürük salgısının azalması, kalp hızı ve kan basıncının özellikle hipertansiyonu olan hastalarda azalması koroner arter revaskülarizasyon operasyonları için istenilen bir özelliktir (5).

Deksmedetomidinin; perioperatif dönemde görülen pek çok kardiyovasküler cevabı (hipertansiyon ve taşikardi) baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır. İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azaltır, postoperatif olarak kullanıldığında birlikte uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini düşürür. Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği zaman uyanıklık durumuna geçerler. Metildopa ve klonidine benzer şekilde sempatik uyarıları azalttığından deksmedetomidin de sempatolitik bir ajandır. Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezi gereksiniminin azaltılması, postoperatif yoğun bakım ünitesi ve diğer yoğun bakım ünitelerinde yapay ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olabilir. Kullanımı sırasında belirgin solunum depresyonuna neden olmaz. Hızlı

uygulanması kan basıncını yükseltebilirken, tedavinin devamı sırasında hipotansiyon ve bradikardi ortaya çıkabilir (6).

Çalışmamızda; batın cerrahisi uygulanacak vakalarda, anestezi premedikasyonu için intramusküler olarak verilen  $\alpha 2$  agonist olan deksmedetomidin ile yaygın kullanılan bir benzodiazepin olan midazolamın, preoperatif sedasyon, amnezi, anksiyete ve ağız kuruluğu üzerine etkileri ile perioperatif hemodinamik parametreler (KAH, SKB, DKB, OAB, SpO2) üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2-GENEL BİLGİLER

Hastaların ameliyat öncesinde anesteziyolog tarafından görülüp değerlendirilmesi ve premedikasyon uygulanması cerrahi ve anesteziye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltma açısından önem taşımaktadır. Bir çok geniş çaplı epidemiyolojik çalışma yetersiz preoperatif yaklaşımın perioperatif dönemde anesteziye bağlı mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (7).

Preoperatif vizitin amaçları şunlardır:

- Hasta ile diyalog kurmak, hastaya anestezi ve operasyon hakkında bilgi vermek ve bu şekilde anksiyeteyi azaltmaya çalışmak,
- Hastanın medikal, fiziksel ve mental durumu hakkında bilgi edinmek, bu amaçla anamnez almak ve fizik muayene yapmak, laboratuvar bulgularını incelemek, yandaş hastalıkları tesbit etmek,
- Gerekirse özel incelemeler, testler ve konsültasyon istemek,
- Anestezi ve cerrahi açıdan riskleri tesbit etmek ve gerekirse anesteziyi ve ameliyatı ertelemek,
- Premedikasyon yapmak,
- Uygulanacak anestezi yönteminin ve kullanılacak ilaçların planını yapmak (8).

### 2.1- Premedikasyon

Premedikasyon genel anlamda anestezi ve ameliyat öncesinde hastalara ilaç verilmesidir.

Premedikasyonun amaçları şunlardır;

- 1) Premedikasyonun en önemli amacı korku, heyecan ve endişeyi gidermek, sükunet, mental rahatlık, öfori, hafif uyku hali ve amnezi sağlamaktır. Ancak bilinç kaybına varacak derecede depresyon olmamalıdır.
- 2) İstenmeyen refleks aktivitenin azaltılması: Bulantı, öğürme, kusma, kardiyak aritmiler, solunum bozuklukları, laringeal ve bronşial spazm, tükürük ve üst solunum yolu sekresyonlarında artma gibi.
- 3) Metabolik aktiviteyi yavaşlatarak gerekli anestezi dozunu azaltma, sakin bir uyanma, rahat bir anestezi sonrası dönem ve amnezi sağlama.

- 4) Anesteziklerin potansiyalize edilmesi nedeniyle daha az derecede kullanılmaları, yan etkilerinin azaltılması, solunum yollarında sekresyonların azaltılması.
- 5) Lokal veya bölgesel anesteziden önce heyecanı gidermek, ağrı eşiğini yükseltmek, lokal anestezi etkisini potansiyalize etmek, toksisite reaksiyonlarını kontrol etmek gibi faydalar sağlar (9).

Premedikasyon her hastaya kalıp halinde uygulanmamalıdır. Bazı hastaların bazı ilaçlara daha az veya daha çok gereksinimleri olabilir.

Her uygulamada hastayı ayrıntılı olarak değerlendirilip en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonunu seçmek önemlidir.

Enjeksiyon yolu ile verilecek ilaçların ameliyattan 45 dakika - 1 saat önce, oral yolla verileceklerin ise 1.5-2 saat önce verilmesi gerekir.

Premedikasyon amacıyla kullanılan birçok ilaç mevcuttur. Ancak standart bir ilaç kombinasyonu yoktur. Her uygulamada her hastayı ayrıntılı olarak değerlendirilip en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonunu seçmek önemlidir (10).

Premedikasyonda kullanılan ilaç ve doz seçiminde dikkat edilmesi gereken faktörler şunlardır:

- Hastanın yaşı ve ağırlığı,
- ASA skoru,
- Anksiyete seviyesi,
- Depresan ilaçlara tepkisi,
- Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen yan etkiler,
- İlaç alerjisi,
- Elektif veya acil operasyon,
- Mevcut diğer hastalıkları,
- Kullanmakta olduğu ilaçlar (11).

Premedikasyon uygulamasında her hastayı kendi şartlarında değerlendirmek gerekir. Premedikasyon her hastaya kalıp halinde uygulanmamalıdır (9). Örneğin gününbirlik cerrahi girişim için uygulanacak premedikasyon, hastanın operasyon sonrasında taburcu olmasına engel olmayacak şekilde olmalıdır. Öte yandan major cerrahi operasyonu geçirecek koroner arter hastalarında seçilecek ilaç kalp hızı ve kan basıncında artış ile iskemiye yol açmamalıdır (11).

Operasyon geçirecek hastalarda anksiyete sık görülmektedir. Özellikle preoperatif hazırlık odasında en üst seviyeye ulaşmaktadır. Ancak Lichtor JL. ve ark.'ın, 52 hasta üzerinde mizaç profili testi uygulanarak yaptıkları bir çalışmada; preoperatif hazırlık odasındaki anksiyete düzeyinin bir gün önceki anksiyete seviyesi arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda ise anksiyetenin operasyondan birkaç gün önce başlayıp, ameliyattan hemen önce ve iki gün sonrasına kadar en yüksek seviyede olduğu tesbit edilmiştir (11).

Anksiyetenin; gençlerde, kadınlarda, ilk kez operasyon geçirecek olanlarda, daha önce kötü anestezi tecrübe yaşayanlarda ve ölüm korkusu olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Bunun yanında bazı hastalarda hiç anksiyete gözlenmediği de rapor edilmiştir. Hastanın anksiyete durumu, anestezi ve cerrahiye bağlı preoperatif stres yanıt, sempatik sinir sistemini aktive ederek preoperatif hemodinamiyi etkilemektedir. Anksiyetenin azaltılması ve sedasyon, induksiyon sırasında anesteziyoloğun işini kolaylaştırmakta, anestezi ilaç ihtiyacını azaltmakta ve hemodinaminin stabil kalmasına yardım etmektedir (13).

Hastanın anksiyete durumu klinik seyri etkilemektedir dene de bu çok güçlü verilerle desteklenmemiştir. Postoperatif ağrı, hospitalizasyon süresi ve alınan analjezik miktarı ölçülerek hastanın postoperatif klinik seyri takip edilmiş ve hem hastanın kişiliğinden kaynaklanan hem de çevreden kaynaklanan anksiyetenin bu seyri etkilemediği bulunmuştur. Hatta bazı araştırmacılar hastanın üzerine düşeni yapması açısından biraz anksiyete ve korku taşımalarının faydalı olacağını söylemişlerdir (14).

Anesteziyolog tarafından yapılan preoperatif vizitin amacı sadece hastayı ameliyata hazırlamak değil aynı zamanda hastayı sakinleştirmektir. Anksiyeteyi azaltmada non-farmakolojik teknikler oldukça etkilidir. Egbert ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anesteziyoloğun preoperatif viziti, anksiyeteyi azaltmada barbitürat verilmesinden daha etkili olmuştur (15). Ameliyat konusunda maksimum bilgi içeren kitapçık verilen hastalarda minimum bilgi içeren kitapçık verilen hastalardan daha az anksiyete görülmüştür (10). Anestezi dışındaki ekibin hastaya bilgi vermesi de anksiyeteyi azaltmıştır. Odio-vizual bilgi verilmesi de yine anksiyetenin azaltılmasında etkili olmuştur. Ama bunların hiç birisi anesteziyoloğun preoperatif viziti kadar etkili bulunmamıştır (15).

Cerrahi operasyonu geçirecek hasta gastrik aspirasyon açısından risk altındadır. Bu riski azaltmak için hastalar ameliyat öncesinde sekiz saat aç bırakılırlar. Fakat iki saat önce su alımı gastrik pH yükseltir ve boşaltımı kolaylaştırır. Ama yine de ağızdan hiçbir şey almama (Nothing per oral– NPO) kuralında ittifak vardır.

Mide sıvısı miktarını azaltmak ve mide pH sını arttırmak amacıyla hastaya H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, dopamin antagonistleri verilebilir. Dopamin antagonisti, metoklopramid alt özofagial sfinkter basıncını artırır, mide boşalmasını hızlandırır, bulantı kusmayı önler. Bulantı belki de cerrahiden sonra en sık görülen komplikasyondur. Phoenix'te yapılan bir çalışmada hastaların % 30 unda postoperatif bulantı, % 20 sinde de kusma olduğu tesbit edilmiştir. Kadınlarda daha sık görülür. Yapılan başka bir çalışmada kadınların % 81'in de, erkeklerin % 43'ün de bulantı saptanmıştır. Başka bir çalışmada kadınların % 55 i, erkeklerin % 23'ün de bulantı görülmüştür (16). Premedikasyon için verilen ilacın postoperatif bulantı ve kusmayı artırmaması ve önlemesi gerekir. Opioid kullanımı postoperatif bulantıyı artırabilir. Bulantı ve kusmayı önlemek maksadıyla premedikasyonda metaklopramid, droperidol, skopolamin, proklorperazin, hidrosizin, perfenazin, benzokinamid, promazin, trimetobenzamid ve ondansetron gibi ilaçlar kullanılabilir (9).

Ameliyat geçirecek bazı hastalarda, özellikle çocuklarda, ameliyattan hemen önce yapılanları hatırlamak, hastalar için ruhi travmaya sebep olabilir. Bu sebeple olayların hatırlanmaması hem hasta, hem de doktor tarafından arzu edilebilir. Retrograt amnezi istenmeyen bir durum olduğu için, amnezi antegrat olarak sağlanır. Amnezi birkaç ilaçla sağlanabilse de en çok kullanılan ilaç grubu benzodiazepin grubudur. Özellikle lorazepamın bu etkisi çok güçlüdür ve diazepamdan beş kat daha fazladır.

## **2.2- Sedasyon**

Zihinsel çevikliğin ve buna eşlik eden psikomotor reaksiyon yeteneğinin normal sınırlar altına düşürülmesidir. Farmakolojik ilaçlarla elde edilebilecek sedasyon bilinçli sedasyon ve derin sedasyon olmak üzere iki farklı düzeyde olabilir (17).



### 2.2-1- Bilinçli sedasyon (Hafif sedasyon):

Hastada bilinç kaybı yoktur ve kooperedir. Tüm koruyucu reflekslerin devamlılığı mevcuttur. Hasta sözlü emir ve uyarılara anlamlı ve bazen de yavaş cevap verir. Stres, endişe, heyecan ve korku azalmıştır veya kaybolmuştur.

Scamman ve arkadaşlarına göre bilinçli sedasyonun hedefleri;

- Anksiyeteyi gidermeli ve amnezi oluşturmalı.
- Ağrıdan kaynaklanan sıkıntıyı yok etmeli.
- Minimal risk teşkil etmelidir (9).

### 2.2-2- Derin Sedasyon:

Bilinç kaybı yoktur, fakat hasta iyice hipokinetik hale gelmiş, zihin faaliyetleri iyice yavaşlamıştır ve hastayla kooperasyon kurulamaz. Koruyucu refleksler kaybolduğundan hasta hava yolu açıklığını koruyamayabilir. Sözlü uyarı ve fiziksel uyarılara yanıt alınmaz. Vital bulgular labildir. Solunum depresyonu ve sonuçta hiperkarbi oluşabilir. Derin sedasyonun bir basamak sonrası genel anestezidir ve ikisi arasında ayrımı yapmak, genel anestezi alanlarda rutin ve sürekli olarak görülen reflekslerin kaybolması dışında zordur. Bu nedenle derin sedasyonun risklerinin genel anesteziden daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır. Sedasyonun derecesinin değerlendirilmesinde çeşitli skalalar kullanılmaktadır.

Günümüzde en popüler olan ve en sık kullanılanı Ramsey'in sedasyon skalasıdır (18).

Sedasyon seviyesi, uyanıklık düzeyini ve uyku düzeyini tespit etmeye dayalı bir skorlama sistemidir. Bulgular puanlandırılarak bir skor bulunur. Bu skora göre hastanın sedasyon seviyesi tespit edilmiş olur.

Tablo-2.1: Ramsey Sedasyon Skalası

1	Ajite, sınırlı
2	Kooperatif, sakin
3	Yalnızca sözlü uyarılara yanıt veriyor
4	Canlı yanıt, glabella üstüne parmak darbesi
5	Ağır yanıt
6	Yanıt yok

### **Visual Analog Skalası:**

Anksiyeteyi değerlendirmede subjektif yaklaşımlardan biri olan visual analog skala kullanıldı. Burada anksiyete durumu, yorgunluk hissi, ağız kuruluğu hastadan 1' den 10'a kadar derecelendirmesi istenerek subjektif olarak ölçüldü.

1; endişe-anksiyete yok, yorgunluk yok, ağız kuruluğu yok  
10; aşırı endişeli, oldukça bitkin, ağız kuruluğu aşırı olacak şekilde derecelendirmeleri hastalardan istendi.

### **2.3- Premedikasyonda kullandığımız ajanlar:**

#### **Benzodiazepinler:**

Benzodiazepinler, özellikle serebral kortekste, santral sinir sistemindeki özel reseptörlerle etkileşirler. Benzodiazepin-reseptör bağlanması pek çok nörotransmitterin inhibitör etkisini kuvvetlendirir. Benzodiazepin-reseptör bağlanması, klorid iyonlarının membranda iletimini arttıran GABA reseptör bağlanmasını kolaylaştırır. Bu da membran polarizasyonunda normal nöronal fonksiyonu inhibe eden bir değişikliğe yol açar (19).

Benzodiazepinlerin kimyasal yapısı, bir benzen halkası ve yedi üyeli bir diazepin halkası içerir. Bu halkaların değişik pozisyonlardaki yer değişiklikleri potens ve biyotransformasyonu etkiler. Midazolamdaki imidazol halkası, düşük pH'daki suda çözünlüğe yardımcıdır. Diazepam ve lorezapamın suda çözünmemesi, parenteral preparatların propilen glikol içermesini gerektirir ki bu da venöz irritasyona yol açar (19).

Sedasyon sağlamak için veya genel anestezi indüksiyonunda oral, intramuskuler ve intravenöz yollarla uygulanırlar. Diazepam ve lorezapam gastrointestinal yoldan iyi emilerek, genellikle sırası ile 1 ve 2 saat içinde pik plazma düzeylerine ulaşırlar. Diazepamın intramuskuler enjeksiyonu ağırlıdır ve güvenli değildir. Aksine midazolam ve lorezapam intramuskuler enjeksiyonu takiben iyi emilip, sırasıyla 30 ve 90. dakikalarda pik seviyeye erişirler (19).

Diazepam, yağda oldukça çözüdür ve kan beyin bariyerini hızlıca geçer. Midazolam düşük pH'da suda çözünebilmesine rağmen fizyolojik pH'da imidazol halkası kapanarak yağda çözünlüğünde artışa neden olur. Lorezapamın yağda orta

derecede çözünürlüğü beyne alım ve etki başlangıcının yavaş olmasından sorumludur (19).

Benzodiazepinler için yeniden dağılım oldukça hızlıdır. Biyotransformasyonları karaciğerde, atılımları ise başlıca böbrekler ile olmaktadır. Renal yetmezlik uzayan sedasyona neden olabilir (20).

Yarı ömürlerinde çok farklılıklar vardır ve karaciğer hastalıklarında ve yaşlılarda daha da uzun olabilirler. Midazolam 2 saate kadar etkili olabilir diazepamın etkisi elli saate kadar çıkabilir (20). Benzodiazepinler, analjezik ve antidepresan değildirler. Anksiyete veya insomnia'nın kısa süreli tedavisinde aynı etkiye sahiptir. Uzun dönem tedavide iyi olduklarına dair bulgu yoktur (19).

Minimal kardiyovasküler depresan etki gösterirler. Arter kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler dirençte düşme, kalp hızında artış görülebilir. Bu düşme normal kişilerde problem oluşturmaya da yaşlı veya kardiyak hastalığı olanlarda ciddi sorunlar doğurabilir. Bu ilaçlar kalbin barorefleks kontrolünü engelleyerek, kardiyak depresyon yapabilirler (19).

CO<sub>2</sub>'ye ventilatuar yanıtı deprese ederler. Bu etki ilaçlar intavenöz verildiğinde görülür ve özellikle diğer respiratuar depresanlarla verildiğinde daha da artar. Benzodiazepin verilen tüm hastalarda ventilasyon monitörize edilmeli, resüsitasyon geçeri hazır bulundurulmalıdır (19).

Beyin oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve intrakranial basıncı azaltırlar. Grand mal nöbetlerin önlenmesi ve kontrolünde çok etkilidirler (19).

Hafif kas gevşetici özellikleri nöromusküler bileşkede değil, spinal kord düzeyindedir (20).

Volatil anesteziklerin minimum alveoler konsantrasyonunu %30 kadar azaltırlar. Etanol, barbitüratlar ve diğer santral sinir sistemi depresanları, benzodiazepinlerin sedatif etkilerini potansiyalize ederler (19).

Birkaç haftadan fazla kullanıldıklarında, ilaç kesildiği zaman yoksunluk semptomları görülebilir. Özellikle kısa etkili ilaçların uzun süreli kullanımlarında bağımlılık görülebilir (20).

Beş temel etkileri vardır:

- Anksiyolitik
- Sedatif

- Antikonvülsif
- Myorelaksan
- Hipnotik

### **2.3.1- Midazolam**

1975'te Walser tarafından sentez edilen en yeni benzodiazepindir. Bu gruptaki diğer ilaçlardan farklı olarak imidazol halkası içermesi suda erime özelliği verir. Bu nedenle enjeksiyonu ağrı ve irritasyona yol açmaz. Solüsyonu, morfin, atropin, skopolamin gibi asit tuzlarıyla geçimli, tiopental gibi alkali solüsyonlarla geçimsizdir (20). Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonrada sedatif hipnotik etkiye sahiptir. Santral sinir sisteminde gama amino bütirik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotransmitter GABA'in aktivitesini artırır (21).

Büyük miktarda (%94) albümine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, plazmadaki serbest kısımdaki büyük etkilere yol açabilir (21).

Eliminasyonlarının yavaş ve metabolitlerinin aktif olması nedeniyle benzodiazepinlerin çoğu uzun etkili iken midazolam buna istisna oluşturur ve hızla elimine olur. İdrarla değişmeden atılan % 0.5'i dışında hemen tamamı karaciğerde yıkılır. Metabolitleri idrar ile atılır ve aktif değildir. Sitokrom P450'yi inhibe eden simetidin ve ranitidin gibi ilaçlar, yıkımını azaltarak etki süresini uzatabilir. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezi etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30-100saniye) başlar. Oral verildiğinde mide barsak kanalından çabuk absorbe edilir, karaciğerde %50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir türevidir. Ekstrahepatik metabolizma sonucu oluşan metaboliti uzayan sedasyona neden olabilir. Tiopental gibi, redistribisyona uğrar. Eliminasyon yarı ömrü kısadır (1-4 saat) ve bireyler arasında nispeten fazla değişiklik gösterir. Yaşlılar midazolama daha hasastırlar (22).

#### **Santral sinir sistemine etkileri:**

Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Serebral oksijen tüketimini, kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. İntravenöz verildiğinde antegrat amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer.

Doza bağlı olarak hafif sadasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur (23).

Midazolamın anksiyeteyi azaltabilirliği çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında gösterilmiştir. Böyle bir çalışmada 1mg, 2mg, 3mg intramüsküler midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak 100 yaşlı hastada plasebo ile kıyaslanmıştır. Anksiyete hastalarda visual analog skala ile ölçülmüş; tüm üç doz midazolamda yaklaşık aynı derecede azaltırken, plasebo alanlarda hiç değişiklik olmamıştır (24).

### **Kardiyovasküler sisteme etkileri:**

Midazolam genellikle kardiyovaskuler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az depresandırlar. Yapılan çalışmalarda i.v midazolam, enjeksiyondan sonra sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçlarını hafifçe düşürerek kalp hızını arttırmıştır. Ölçümler bir süre bu seviyelerde kaldıktan sonra normal değerlerine dönmüştür. Klinik kullanımda kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler rezistansta hafif düşme gözlenirken, kalp hızında artma olabilir (25,26).

### **Solunum sistemine etkileri:**

Sağlıklı bir kişide midazolam i.v. 0,075 mg/kg dozda karbondioksit cevap eğrisinde geçici ve önemli olmayan depresyona sebep olur. Fakat diğer santral sinir sistemi depresanları ile beraber kullanıldığında ciddi respiratuar depresyona yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda respiratuar depresan etkisi daha belirgindir (27).

### **Endikasyonlar:**

Midazolam tiopental gibi genel anestezinin başlangıcında i.v yoldan indüksiyon yapmak için kullanılabilir. Ayrıca kardiyoversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde intravenöz sedatif olarak kullanılır. Analjezi yapmaz. Oral yoldan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur. Anestezi uygulamalarında midazolam büyük oranda diazepamın yerini almıştır. İntramüsküler olarak etkili bir premedikasyon aracıdır, çoğunlukla küçük girişimlerde sedasyon sağlamak amacı ile kullanılır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için

yoğun bakım ünitelerinde infüzyon şeklinde sedasyon amaçlı olarak kullanılabilir (19).

### **Doz:**

Midazolam her hastada doz seçilerek uygulanmasına rağmen, genellikle 20'li yaşlarda 0.07-0.15 mg/kg da sedasyon sağlarken, bu yaştan sonra her 10 yaşta yaklaşık %17 azaltılarak verilmelidir. Premedikasyonda kullanıldığında intramusküler doz 0,05-0,13 mg/kg olarak uygulanır. Aoram ve arkadaşları 0,075 mg/kg'lık bir doz kullanılarak midazolamın sedatif etkilerinin enjeksiyondan sonra 15 dakika içinde görülebileceğini ve 45 dakika da maksimal düzeye vardığını tespit etmişlerdir (29). İntramuscular enjeksiyondan sonraki ilk saat içinde, her ne kadar ulaşılan sedasyon düzeyi intravenöz yolla ulaşılandan daha düşükse de, süresi benzer bulunmuştur. İndüksiyonda 0,3-0,6 mg/kg ile şuur kaybı sağlanabilir. Bazı ülkelerde tablet formu da mevcuttur ve gece sedasyon için kullanılabilir (21). Yaşlılar midazolama karşı daha hassastırlar ve etkinin başlaması yavaştır. Dolayısıyla doz aşılabılır. Özellikle yoğun bakım uygulamalarında hastanın iyi takip edilmesi gerekir, beklenenden daha fazla etki ve yan etki görülebilir. Cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansına etkisi yoktur. Kardiyovasküler, respiratuar ve psikomotor depresyon midazolam kullananlarda dikkate alınması gereken yan etkilerdir (30).

### **2.3.2- Deksmetomidin:**

Deksmetomidin  $\alpha_2$  reseptörlerine yüksek duyarlılığı olan ( $\alpha_2/\alpha_1:1600/1$ ) yeni bir metilol derivesidir (3,8,24). Sedasyon, anksiyoliz ve hipnozun yanında, analjezi ve sempatolizise yol açar (3,4). Yüksek derecede lipofilik olup, kandan beyine periferel dokulara hızla distribüsyona uğrar. Proteine % 94 oranında bağlanır, tam kan ile plazma konsantrasyon oranı 0,66' dır. Karaciğerde metabolize olup, idrar ve gaita yoluyla atılır (3).

Deksmetomidin konsantrasyon bağımlı lineer olmayan farmakokinetik sergiler. Farmakokinetiği yaş, kilo ve böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir (33,34).

Terminal eliminasyon yarılanma süresi 2-4 saattir. İnfüzyon sonrası yarılanma süresi (infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç

konsantrasyonunun % 50'sine inmesi için gereken süre) infüzyon süresine göre değişkenlik gösterir; 10 dakikalık infüzyonu sonrası yarılanma süresi 4 dakika iken, 8 saat infüzyonundan sonra 250 dakikadır (35).

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. Postsinaptik alfa-2 adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde, sıçanlarda alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C olarak bilinen 3 alt grup bulunmuştur (36). İnsitu hybridizasyon yöntemi kullanılarak memeli santral sinir sistemindeki tüm alfa-2 adreno reseptör alt grubunun belirteçleri tesbit edilmiştir. Alfa-2B reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, alfa-2A ve alfa-2C alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır. Locus ceruleusta yüksek seviyelerde alfa-2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler. Alfa-2A alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik innervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur (37).

Alfa-2A adreno reseptör alt grubunun deksmedetomidini ana farmakolojik ve terapatik etkilerinin çoğunu oluşturmasındaki kritik rolü alfa-2A mutant farelerinden elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. 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. İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans döndürülebilir (37).

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik alfa-2 adreno reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder. 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 alfa2 adrenoreseptörlere bağlanması analjezi sağlar (38,39).

Deksmedetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. Örneğin, deksmedetomidinin 0,6ng/ml' lik hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC'ı %47 azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükmetedir (40).

### **Santral sinir sistemine etkisi:**

$\alpha 2$  adrenoreseptörlerin santral sinir sisteminde geniş dağılımı mevcut olmakla birlikte, pons ve medulla spinaliste yoğunlaşmaktadır. Serebral damarlarda yüksek miktarda adrenoreseptör bulunmaktadır.  $\alpha 2$  reseptör agonistleri, venöz damarlarda daha belirgin olmak üzere vazokonstriksiyona yol açarak kafa içi basıncı azaltırlar (28). İnkomples global veya fokal serebral iskemi gelişen hayvan çalışmalarında, deksmedetomidinin serebral nekrozu azalttığı ve nörolojik sonucu iyileştirdiği görülmüştür (3,42,43).

Doza bağlı olarak bilinci yok eder. Sedasyon için uygulanan konsantrasyonlarının (0,7 ng/ml) bilinç üzerine etkisi olmamakla birlikte yüksek konsantrasyonları (2 ng/ml ) bilinci ortadan kaldırır (44).

### **Solunum sistemine etkisi:**

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Bu solunum depresyonu yapabilen diğer sedatif ajanlara göre önemli bir avantajdır. 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozda deksmedetomidin uygulandığında PaCO<sub>2</sub> orta düzeyde artar (45-50 mmHg). CO<sub>2</sub> yanıt eğrisi sağa kayar ve deprese olur. Solunum sistemi üzerine asıl etkisi tidal volümü düşürmektir. Solunum sayısında çok az değişikliğe neden olur (3,45).

Bloor ve arkadaşları tarafından, spontan soluyan gönüllülerde yapılan bir çalışmada; deksmedetomidin infüzyonu 15 ng /ml' ye kadar arttırıldığında arteriyel oksejenizasyon ve pH 'da değişiklik olmadığı, çok yüksek konsantrasyonlarda bile PCO<sub>2</sub>'nin % 20 kadar arttığı ve dakikadaki solunum sayısının 14'den 25'e çıktığı görülmüştür (46).



Deksmedetomidin yoğun bakım ünitelerinde ekstübasyon sonrası devamlı kullanımı önerilen tek sedatif ajandır (47). Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO<sub>2</sub> yi az miktarda arttırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır (48).

Çift kör, plasebo kontrollü insanda yapılan bir çalışmada da ventilasyon frekansında minimal bir değişiklikte dakika ventilasyonunda bir azalma ve PCO<sub>2</sub> de bir artış olmuştur. Deksmedetomidin başlangıcından 10 dak. sonra PCO<sub>2</sub> 'deki maksimal artış 41,9 mmHg' dan 46,1mmHg'ya çıkmış (p<0,05) ve daha sonra yavaşça geri dönmüştür. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60. dak.' dan sonra meydana gelmiştir (8,71t/dak. -> 6,31t/dak, p<0,05) (48).

### **Kardiyovasküler sisteme etkisi:**

$\alpha_2$  agonistlerin kardiyovasküler sistemine temel etkileri; sempatik aktivite ve kalp hızında azalma, sistemik vasküler rezistansda artma ile birlikte indirekt olarak myokard kontraktilitesi, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır (3).

İnsanlarda intravenöz bolus deksmedetomidin uygulamasına bifazik yanıt alınır. Vasküler düz kas yerleşimli  $\alpha_2$  reseptörleri vazokonstriksiyona yol açar. Hızlı bolus dozu başlangıç yanıtı geçici hipertansiyon olabilir (3,4,46). Yükleme dozu uygulanan veya hipovolemik hastalarda deksmedetomidin derin hipotansiyona yol açabilir (49).

Deksmedetomidinin sebep olduğu bradikardi kendiliğinden düzelebileceği gibi, antikolinergiklerle de tedavi edilebilir (3). Kalp bloğu olan hastalarda kullanımı önerilmez.  $\beta$  bloker kullanan hastalarda bradikardi gelişme riskini arttırmaz (50).

Titremeyi kontrol altına alma, ağrıyı giderme, anksiyeteyi azaltma gibi sempatolitik etkileri sonucunda myokardial korumada faydalı olabilir. Hayvanlarda yapılan meta-analiz çalışmaları kardiyak mortalite riskini azalttığını ortaya koymuştur (51,52).

Deksmedetomidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmedetomidinin sempatolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma

norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (53). Kalp hızı ve kan basıncını doza bağımlı olarak azaltır (29).

Bir çalışmada Deksmetomidin 1µg/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dakika uygulanmış, kalp hızında % 17 ve kan basıncına % 23'lük anlamlı maksimal bir azalma meydana gelmiştir (p<0,05). Diğer bir çalışmada infüzyon uygulaması sırasında 0,2 ile 0,7µg/kg/saat 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 saat içinde olmuştur (48).

Deksmetomidinin 37 sağlıklı erkekde hızlı enjeksiyonu (2µg/kg/saat) sonucu; muhtemelen vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik α-2 adrenoreseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturmuştur. Kan basıncındaki bu artış, kalp hızındaki % 25'lik düşüşle ilişkili bulunmuştur (53).

Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını; etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (54,55).

Bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan 24 vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; hastalar plasebo veya 0.15, 0.30 veya 0.45 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu oluşturacak şekilde indüksiyondan bir saat önceden postoperatif 48.saate kadar deksmedetomidin infüzyonunu almışlardır. Deksmetomidin alan hastalarda, plasebo alanlara oranla preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür. Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazoaaktif ilaca gerek duyulmuştur (56).

Devamlı holter monitorizasyon sonuçları; deksmedetomidin uygulanan hastalarda ciddi perioperatif iskemide doza bağlı azalışı desteklemektedir (57). Yapılan diğer bir çalışmada ise koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda perioperatif adrenerjik stabilite deksmedetomidin ile sağlanmış ve perioperatif miyokard infarktüsü gözlenme insidansı azalmıştır (57).

Canine ve ark.'larının bir çalışmasında, deksmedetomidin 30µg/kg iv veya 80µg/kg im. uygulanmış, kalp hızı ve kardiyak outputta azalma olurken,

sistemik vasküler rezistans artmıştır. Deksmetomidin 5-10µg/kg uygulandığı köpeklerde, CO daki azalmayı, kontraktilitenin azalmasına değil, SVR'nin artmasına ve kalp hızının azalmasına bağlamışlardır (58).

İnsan çalışmalarında 0,5µg/kg 'den düşük doz deksmedetomidin alan ASA-I sınıfı kadın hastalarda, kan basıncı ve kalp hızında azalma görülmüştür. Ketamin/N2O/O2 anestezisinden 45 dak. önce uygulanan 2,5µg/kg IM deksmedetomidin, ketaminin kardiyostimulan etkisini önemli düzeyde azaltmış ve intraoperatif ve postoperatif bradikardi sıklığını artırmıştır. Perioperatif IV düşük doz deksmedetomidin uygulanan koroner arter veya damar hastalarında, muhtemelen santral sinir sisteminde sempatik deşarjın azalmasına bağlı olarak preoperatif kalp hızı ve sistemik kan basıncı ve postoperatif taşikardi azalmıştı (59).

### **Diğer etkileri:**

Doza bağlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu arttırdığı bilinmektedir. Cerrahi strese hemodinamik ve nöroendokrin yanıtı azaltır. 24 saatten kısa uygulamada serum kortizol düzeyinde önemli değişikliğe yol açmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (60,61).

Deksmetomidinin en sık karşılaşılan yan etkisi, salivasyon üretiminin azalmasına bağlı gelişen ağız kuruluğudur (60).

### **Kullanımı:**

Dekmedetomidin sedatif-hipnotik ve analjezik etkilerini spinal kord ve locus caeruleusta  $\alpha 2$  adrenoreseptörleri etkileyerek gerçekleştirirler (47).

Yoğun bakımda sedasyon amacıyla; 2,5–6 µg/kg/saat yükleme dozu 10 dakika süre ile verildikten sonra, 0,1–1 µg/kg/saat infüzyon uygulanır (3).

Bir çok klinik çalışmada, deksmedetomidin alan yoğun bakım hastalarının benzodiazepin ve propofol alanlara göre opioid ihtiyacının daha az ve ventilatörden ayrılma esnasında hemodinaminin daha stabil olduğu gösterilmiştir. Solunum üzerine de çok az etkileri olması nedeniyle deksmedetomidin yoğun bakım kullanımı oldukça etkili sedatif bir ajandır (3, 62, 63, 64).

Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür (65). Rejyonel periokuler anestezi altında katarakt

cerrahisi uygulanacak hastalarda; cerrahiden 45 dak. önce deksmedetomidin (2µg/kg İM) uygulanmış, intraokuler basınçta %32 azalma sağlanmıştır. Bu hastalarda sadece kısa etkili sedasyon, minimal kardiyovasküler değişiklikler gözlenmiştir (66).

İstirahat halindeki gönüllülerde doza bağımlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu, plazma renin aktivitesi ve prolaktin sekresyonunu etkilemeden arttırmıştır. Teorik olarak α-2 agonistler, trombositlere bağlanabilme yeteneğine bağlı olarak trombosit agregasyonunu arttırabilirler. Ne varki klinik kullanımda böyle bir kanıt yoktur (67).

Levanon ve arkadaşları, ketaminin postanestezik delirium yapıcı etkisini önlemek için kullanılan benzodiazepinlerin yerine deksmedetomidin efektif bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir (68).

Preoperatif im yolla 2,5µg/kg deksmedetomidinin yaptığı sedasyon ile intraokuler katarakt, abdominal kolesistektomi ya da histerektomi operasyonu geçirecek hastalarda preoperatif 0,08mg/kg im. midazolamın sağladığı sedasyona benzer bulunmuştur. Ayrıca anestezi indüksiyonu için ihtiyaç duyulan tiopental dozu azalmıştır (69).

Deksmedetomidinin 0,6 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC değerinde %7 oranında bir azalma sağlamıştır. Postoperatif ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı için plaseboyla kıyaslandığında, midazolam veya propofol gereksinimi deksmedetomidin alan hastalarda anlamlı derecede azalmıştır (70).

Alfa- 2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır (27-31).

Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intraoperatif hemde postoperatif dönemde azaltmıştır (69).

Laparoskopik tubal ligasyon uygulanan 96 kadın hastayı içeren çift kör bir çalışmada deksmedetomidin (0,4µg/kg iv ) uygulanan hastaların % 33'ünde, diklofenak uygulanan hastaların ise (0,25mg/kg) % 83 de morfin gereksinimi olmuştur (71).

Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidinin minimal respiratuar depresyon oluşturma gibi ilgi çekici bir özelliği mevcuttur. Ek olarak genel anestezi alan hastalarda uygulanan mizaç durumu profili sorgulaması veya visual analog skala (VAS) ile değerlendirilen hastalarda deksmedetomidinin anksiyolitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (72).

## **2.4-Anestezi indüksiyonunda ve idamede kullandığımız ajanlar:**

### **2.4.1-Pentotal**

Beyin sapında yerleşmiş retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Klinik konsantrasyonlarda, aksonlardan çok sinir sinaptik fonksiyonlarını etkilerler. Eksitator nörotransmitterlerin (örn. asetilkolin) iletimini baskırlar ve inhibitör nörotransmitterlerin (örn.  $\gamma$ -aminobütirik asit, (GABA)) iletimini kuvvetlendirirler (73).

Anestezik dozunun verilmesini izleyen 10-20 saniye yani bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde bilinç kaybolur. Bu etki beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemin depresyonu sonucu ortaya çıkar. Küçük dozların verilmesiyle ortaya çıkan eksitasyon, bu dozların ilk olarak inhibitör merkezleri deprese etmesinden kaynaklanır. Anestezi derinliği 40 san süre ile artabilir, bundan sonra azalır ve bilinç 20-30 dk içinde döner. Bilincin dönmesi, beyindeki ilaç düzeyinin, ilacın diğer dokulara redistribüsyonu sonucu düşmesi ile olur (74).

Anestezinin süresi, derinliği ve ayılma süresi; proteine bağlanma, metabolizma hızı, kan pH'sındaki değişikliklerin neden olduğu ionizasyon derecesi ve kan akımındaki değişikliklere bağlıdır (74).

İndüksiyon dozu vücut ağırlığı ve yaşa bağlıdır (%2.5-5 solüsyondan 4-7mg/kg). İleri yaştaki hastalardaki düşük indüksiyon dozları yavaş yeniden dağılıma bağlı olarak daha yüksek tepe plazma düzeylerinin bir yansımasıdır. Başlangıçtaki birkaç dakikalık hızlı dağılım yarı ömrünün aksine, eliminasyon yarı ömrü 3-12 saat arasında değişir. Tekrarlanan uygulamaları periferik kompartmanı dolduracağından yeniden dağılım meydana gelmez ve etkinin süresi daha çok eliminasyona bağımlı hale gelir. Biyotransformasyonu hepatik oksidasyon ile olur. Proteine yüksek oranda bağlanma glomerüler filtrasyonunu azaltırken, yağda yüksek çözünürlük renal tübüler reabsorpsiyonu artırır (73).

İntravenöz uygulanan induksiyon dozları kan basıncında düşüşe ve kalp hızında artışa neden olur. Medüller vazomotor merkezin depresyonu periferik kapasitans venlerini dilate ederek kanın periferik göllenmesini arttırır ve sağ atriuma venöz dönüşü azaltır. Taşikardi muhtemelen santral vagolitik bir etkiye bağlıdır (73).

Medüller depresyonla, doza bağımlı olarak, solunumun hem sayısı, hem de derinliği azalır. Solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığı azalır ve derin anestezi altında solunum, hipoksinin karotid cisme etkisi ile sürdürülür (74).

Uyanma sırasında, tidal volüm ve solunum frekansı azalır. Ağrılı hava yolu reflekslerini tamamen deprese etmezler ve havayolu enstrümantasyonunu takiben astmatik hastalarda bronkospazm veya yüzeysel anestezili hastalarda laringospazm seyrek değildir. Bronkospazm, kolinerjik sinir uyarısı, histamin salınımı veya direkt bronşial düz kasın uyarılmasına bağlı olabilir. Serebral damarları serebral kan akımı ve intrakranial basınçta azalmaya neden olacak şekilde daraltırlar. İntrakranial basınçtaki düşüş, arterial kan basıncındaki azalmayı aştığından, serebral perfüzyon basıncı genellikle artar. SSS depresyonunun derecesi, uygulanan doza bağlı olarak, hafif sedasyondan bilinç kaybına kadar değişebilir (73).

Analjezik etkileri yoktur. Subanesteziik dozda verildiklerinde veya büyük dozlardan sonraki ayılma döneminde, ağrıya duyarlılığı arttırırlar (hiperaljezi) (74).

Kas gevşemesi yapmaz. Düşük dozları (50-100mg İV) grand mal nöbeti hızla kontrol altına alır. Sedatif etkilerine akut tolerans ve fizyolojik bağımlılık hızla gelişmektedir. Kan basıncındaki düşüşle orantılı olarak renal kan akımı, glomerüler filtrasyon ve karaciğer kan akımı azalır(73).

Uterus kontraksiyonlarını etkilemez, ancak plasentayı geçerek fetusta depresyona neden olabilir. Tek başına kullanıldığında göziçi basıncını düşürür. Bir miktar histamin salınmasına yol açabilir. Vücudun üst kısımlarında ürtiker tarzında döküntüler olabilir. Nadiren şiddetli akut duyarlılık gelişebilir (74).

Etanol, narkotikler, antihistaminikler ve diğer santral sinir sistemi depresanları barbitüratların sedatif etkilerini potansiyalize ederler. Şiddetli kanama, şok, hipovolemi, şiddetli kardiak dekompensasyon, periferik dolaşım yetmezliği, şiddetli üremi, porfiriya, status astmatikus varsa kullanılmamalıdır (73).

#### **2.4.2- Vekuronyum**

Demetile olmuş monokuvartaner steroid yapısında, bir pankuronyum türevidir. Bu küçük yapısal farklılık etkinliğine dokunmaksızın, yan etkilerini azaltmıştır. Orta etki sürelidir (75).

Molekül ağırlığı 638g, pH'ı 4'dür. Toz halinde 4 mg madde içeren ampul içinde bulunur. Karanlıkta 25°C altında 3 yıl saklanabilir. Sulandırıldıktan sonra oda ısısında 24 saat stabil kalır (76).

Küçük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Primer olarak safra ve ikincil olarak da (%25) böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde etki süresi biraz uzamaktadır. Pankuronyum ile eşit etki gücüne sahiptir ve entübasyon dozu 0.08-0.12mg/kg'dır. 0.04mg/kg başlangıç dozu takiben 15-20 dakikada bir 0.01mg/kg'lık ilave dozların uygulanması ile intraoperatif gevşeme sağlanır (77).

Olumsuz kardiovasküler etkisi yoktur. Karaciğer yetmezliğinde etkisi biraz derinleşir ve uzar. Böbrek yetmezliğinde etkisi değişmez veya çok hafif derecede uzar. Histamin salınımı yapmaz. Plasentayı önemli ölçüde geçmez; sezaryan girişimlerinde kullanımının fetus üzerinde olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Göziçi basıncını düşürür. Etkisi yaşa bağımlı farklılık göstermez, çocuk ve bebeklerde rahatlıkla kullanılabilir (76).

Yoğun bakımda yatan hastalara uzun süre verildiğinde nöromusküler blokaj birkaç gün kadar uzar. Buna neden olabilecek risk faktörleri, kadın cinsiyeti, böbrek yetmezliği, kronik glukokortikoid kullanımı ve sepsistir. AIDS'li hastalarda nöromusküler etkisi uzar. Uzun süre kullanımda nondepolarizan kas gevşeticilere tolerans gelişebilir (75).

#### **2.4.3- İzofluran**

Enfluranın kimyasal izomeri, 1-kloro-2,2,2,-trifloretil diflorometil eter'dir. MAC değeri oksijen içinde 1.15, %70 azot protoksit içinde 0.56'dır. Partisyon katsayıları, kan:gaz için 1.4, su:gaz için 0.6, yağ dokusu:gaz için 94.5'dir. Bu değerler, halotan ve enfluranın partisyon katsayılarından düşük olduğundan, uyuma ve uyanma onlardan daha hızlıdır. Bu özellikler anestezi derinliğinin de daha iyi kontrol edilmesine olanak verir (78).

İn vivo olarak minimal kardiyak depresyona neden olur. Kardiyak output karotis baroreflekslerin kısmen korunması nedeniyle kalp hızının artması ile idame ettirilir. Hafif  $\beta$ -adrenerjik stimülasyon iskelet kası kan akımını artırır, sistemik vasküler resistansı azaltır ve arteriyel kan basıncını düşürür. İzofluran konsantrasyonunda hızlı yükselme kalp atım hızı, arteriyel kan basıncı ve noradrenalinin plazma düzeylerinde geçici yükselmeye yol açar. İzofluran, özellikle konsantrasyonunun hızla arttığı durumlarda koroner arterleri dilate eder. Normal koroner arterlerin dilatasyonu kanı teorik olarak sabit stenotik alanlardan uzaklaştırır. Bu koroner steal sendromunun taşikardi atakları veya perfüzyon basıncının düşmesi durumunda bölgesel miyokardiyal iskemiye neden olup olmadığı tartışmalıdır (79). Hipoksi ve hiperkarbiye normal ventilatuar yanıtı köreltir. Üst solunum yolu reflekslerini uyarma eğilimine rağmen, iyi bir bronkodilatör olduğu düşünülür, fakat halotan kadar potent bir bronkodilatör değildir. Metabolik oksijen gereksinimini azaltır ve 2 MAK da elektriksel olarak sessiz elektroensefalogram oluşturur. EEG'nin baskılanması serebral iskemi atakları sırasında muhtemelen bir dereceye kadar beyin korunması sağlamaktadır (79).

Yüksek yoğunluklarda serebral kan akımını, dolayısı ile intrakranial basıncı artırır. Ancak bu etki halotaninkinden daha az olup, yer tutan lezyon varlığında bile hiperventilasyonla kontrol edilebilir (78).

İskelet kaslarını gevşetir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini artırır. Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon miktarı ve idrar atılımını azaltır. Total hepatik kan akımını azaltır. İndüksiyon ve ayılma hızlıdır; ancak, hafif eter kokusunda olması inhalasyonunu güçleştirebilir, ayılma döneminde öksürme, sekresyon artışı ve huzursuzluk olabilir. Bu bir analjezikle önlenir. Çocuklarda indüksiyon sırasında öksürük, laringospazm ve sekresyon artışına neden olabilir. Atropin premedikasyonu ve yoğunluğun yavaş yavaş artırılması ile bu sakınca kaldırılabilir. Düşük yoğunlukta (%0.75) sezaryan girişiminde kullanılabilir. Konvülsif etkisinin olmayışı; intrakranial basınç ve serebral perfüzyonun hiperventilasyonla stabil tutulabilmesi; uyarılmış sensorial yanıtlar ve serebral metabolizmanın korunması; kontrollü hipotansiyon sağlayabilmesi gibi nedenlerle, inhalasyon anesteziikleri içinde nöroanestezi için tercih edilen ilaçtır (79).



### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komite izni (04/10/2006 tarihinde) ve hastaların onayı alındıktan sonra 20-65 yaş arası, Erkek/ kadın, ASA I- II sınıflamasında bulunan elektif batın cerrahisi uygulanacak 60 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastalara ameliyattan bir gün önce yapılan preoperatif değerlendirme sırasında ameliyat ve premedikasyon hakkında bilgi verildi. Çalışma için hastalardan onay alınarak vizüel analog skala (VAS) tanıtıldı. Ameliyattan önceki gece hastalara hiç bir premedikasyon ilacı uygulanmadı.

Tüm hastaların ameliyat günü ameliyathane hazırlık odasında, kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı değerleri ve SpO2 değerleri monitörize edildi. Tüm hastalara damar yolu açılarak izotonik NaCl infüzyonuna başlandı.

Randomize olarak üç eşit gruptan birine seçilen olgulardan bir gruba premedikasyon amacıyla deltoid kasta intramusküler olarak 2.5µg/kg deksmedetomidin (Grup D), diğer gruba 0.08mg/kg midazolam (Grup M) verildi. Üçüncü gruba (Grup P) premedikasyon ajanı yerine 2cc volümde serum fizyolojik verildi.

Premedikasyon uygulandıktan 45 dak. sonra izlenen parametrelerin kaydedilmesini takiben hastalara anestezi induksiyonunda IV yolla 5-7mg/kg pentotal (kirpik refleksi kayboluncaya kadar) , 0.1mg/kg vekuronyum uygulanarak entübasyon yapıldı. Entübasyondan sonra hastalarda, taze gaz girişi 5-6lt/dak. ve tidal volüm 8-10ml/kg olacak şekilde O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O karışımıyla kontrollü mekanik ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesinde izofluran kullanıldı.

Bu çalışma sırasında izlenen parametreler ve ölçüm zamanları:

1) Anksiyete-yorgunluk-ağız kuruluğu---->VAS (visual analog skala) ile

-VAS I : premedikasyondan önce

- VAS II : premedikasyondan 45 dak sonra

2) Sedasyon ---> RAMSEY sedasyon skalası ile

-RSS I: premedikasyondan önce

- RSS II: premedikasyondan 45 dak sonra

-RSS III: postoperatif ayılma odasında

3) Hemodinamik Veriler (KAH, SKB, DKB, OAB,SPO2)

T1: Premedikasyondan önce

T2: Premedikasyondan 45 dak sonra

T3: İndüksiyondan sonra

T4: Entübasyondan sonra

T5: İnsizyondan sonra

T6: Ekstübasyondan önce

T7: Ekstübasyondan sonra

4)İndüksiyonda ihtiyaç duyulan pentotal dozu

### **3.1-İstatistiksel analiz**

Bağımsız değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (One Way Anova) ve parametrik olmayan alternatifi olan Kruskal-Wallis testi uygulandı. Bağımlı değişkenlerde ise iki yönlü varyans analizi (Two Way Anova) ve parametrik olmayan alternatifi Friedman testi yapıldı.

#### 4- BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 2' de görülmektedir. Gruplar arasında yaş, cins ve ağırlık açısından önemli derecede fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

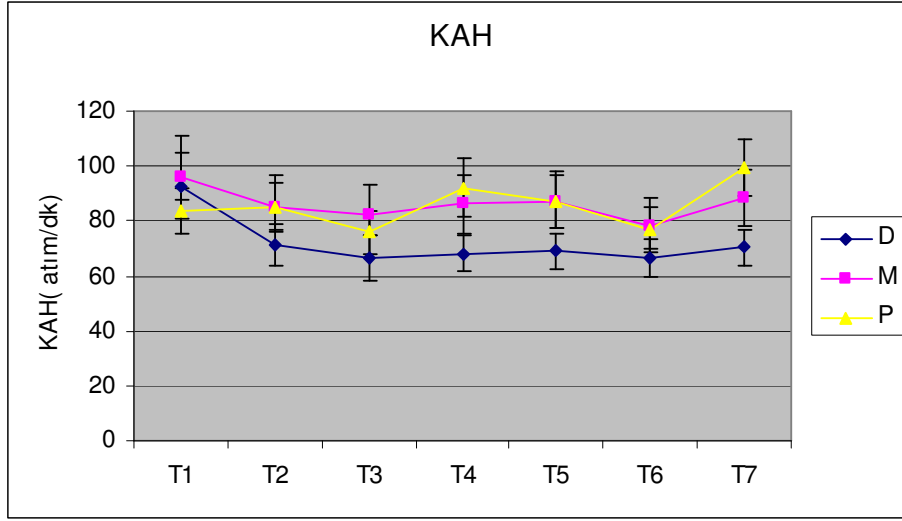
Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri.

Demografik özellikler	GRUP D	GRUP M	GRUP P
YAŞ (yıl)	44.5	43	44.2
CİNS (K/E)	11/9	10/10..	9/11
AĞIRLIK (kg)	69.05±11.71	69.2±11.04	74.3±12.15

Tablo 4.2:Grupların değişik zaman dilimlerinde KAH ortalama değerleri ve standart sapmaları

	GRUP D	GRUP M	GRUP P
Zaman	Ortalama+Std KAH(atım/dk)	Ortalama+Std KAH(atım/dk)	Ortalama+Std KAH(atım/dk)
T1	92.7±11.9	96.15±15.08	83.8±8.33
T2	71.2±7.69	84.9±11.91	85.35±8.79
T3	66.5±8.25	82.5 ±10.8	75.9±7.68
T4	68.1±6.67	86.5±10.43	92.2±10.89
T5	69.0±6.51	86.95±10.81	87.05±9.34
T6	66.6±6.99	78.05±10.73	76.6±8.14
T7	70.4±6.59	88.4±10.53	99.25±10.24

Kalp atım hızı Grup D'de tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre düşük bulundu ve istatistiksel olarak önemli fark saptandı. ( $p<0.05$ ). Grup M'de T4, T5 ve T7 dönemlerinde başlangıç dönemine göre farklılık saptanmazken ( $p>0.05$ ) diğer dönemlerde KAH anlamlı olarak daha düşük bulundu ve önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ). Grup P'de T2, T4, T5, T7 dönemlerinde KAH'da başlangıç dönemine göre önemli derecede farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.1: Kalp atım hızının ortalama değerinin gruplara göre dağılımı

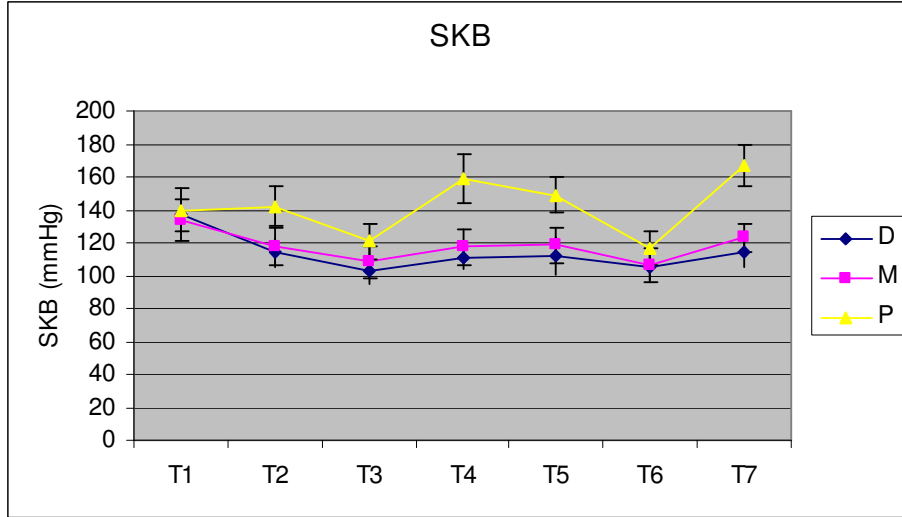
Her üç grup arasında kıyaslamada; Grup D ile Grup P ve Grup D ile Grup M arasında tüm dönemlerde ileri derecede önemli fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Grup P ile Grup M arasında ise T2, T4, T5, T6 dönemlerinde önemli derecede fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Tablo 4.3: Grupların değişik zaman dilimlerinde SKB ortalama değerleri ve std

	GRUP D	GRUP M	GRUP P
Zaman	Ortalama+Std SKB (mm/Hg)	Ortalama+Std SKB (mm/Hg)	Ortalama+Std SKB (mm/Hg)
T1	137.05±7.70	134.00±12.44	139.8±13.00
T2	114.00±8.66	118.00±11.49	141.85±12.10
T3	102.85±7.98	108.05±10.15	120.75±11.07
T4	110.55±6.63	117.6±10.83	158.8514.41±
T5	111.45±11.42	118.5±10.82	148.95±10.74
T6	105.5±8.32	106.75±10.36	116.310.535±
T7	114.1±8.47	123.00±8.36	166.65±12.62

Sistolik kan basıncı; Grup D ve Grup M'de tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre düşük bulundu ve ileri derecede önemli farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ).

Grup P'de T2, T4, T5, T7 dönemlerinde başlangıç dönemlerine göre yüksek bulundu ve bu dönemlerde ileri derecede önemli farklılık saptandı ( $p<0.001$ ).



Şekil 4.2: Sistolik kan basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı

Her üç grup arasında kıyaslamada Grup D ile Grup P arasında ve Grup M ile Grup P arasında ileri derecede önemli fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Grup D ile Grup M arasında sadece T5 ve T7 dönemlerinde önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ).

T5 ve T7 dönemlerinde Grup D'de SKB daha düşük bulundu, diğer dönemlerde önemli derecede fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

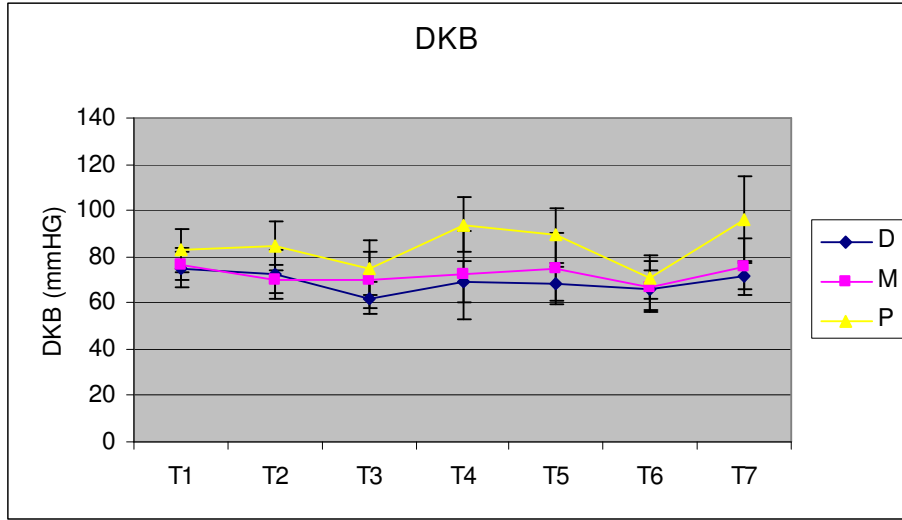
Tablo 4.4: Grupların değişik zaman dilimlerinde DKB ortalama değerleri ve standart sapmaları

Zaman	GRUP D	GRUP M	GRUP P
	Ortalama+Std DKB (mm/Hg)	Ortalama+Std DKB (mm/Hg)	Ortalama+Std DKB(mm/Hg)
T1	75.1±8.57	76.25±6.21	82.90±9.34
T2	72.2±10.61	70.15±6.05	84.6±10.31
T3	62.15±7.01	70.35±12.24	75.15±11.57
T4	69.15±9.14	72.15±19.26	94.00±11.96
T5	68.55±7.10	74.9±15.65	89.45±11.82
T6	65.7±8.61	67.15±11.05	71.20±9.45
T7	71.9±5.73	75.45±12.34	96.15±18.41

Diastolik kan basıncı; Grup D’de tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre düşük bulundu. T3 ve T6 dönemlerinde ileri derecede önemli fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Grup M’de tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre düşük bulundu sadece T6 döneminde önemli derecede farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

Grup P’de T2, T4, T5 ve T7 dönemlerinde başlangıç dönemine göre daha yüksek bulundu ve bu dönemlerde önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ).



Şekil 4.3: Diastolik kan basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı

Her üç grup arasında kıyaslamada Grup D ile Grup P arasında T2, T4, T5, T6, T7 dönemlerinde önemli derecede fark ( $p<0.05$ ), T3 döneminde ise ileri derecede önemli fark saptandı ( $p<0.001$ ). Diastolik kan basıncı değerleri Grup D’de daha düşük bulundu.

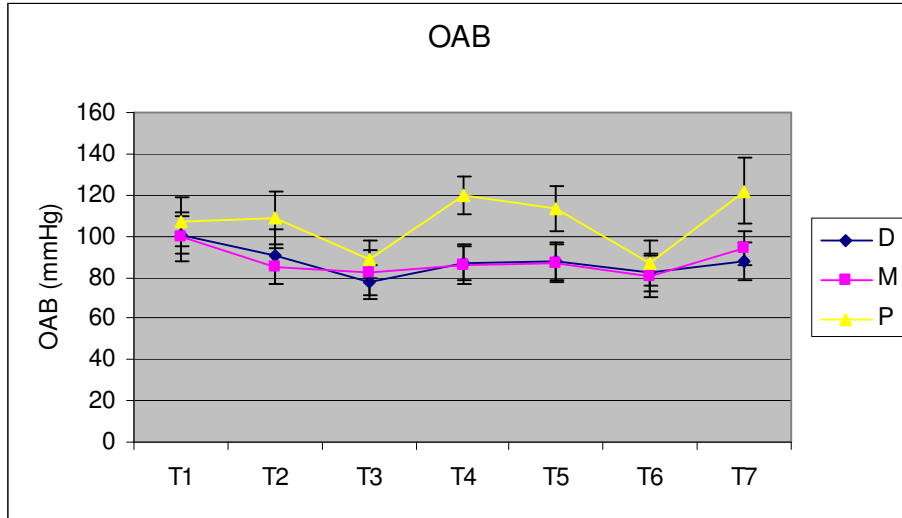
Grup M ile Grup P arasında T2, T4, T6 dönemlerinde önemli derecede fark saptanırken ( $p<0.05$ ) ekstübasyondan sonraki dönemde (T7) önemli derecede bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Grup D ile Grup M arasında T2, T4, T5, T6, T7 dönemlerinde önemli derecede fark saptanmazken ( $p>0.05$ ) T3 döneminde fark saptandı ( $p<0.05$ ) ve Grup D’de entübasyondan sonra DKB’da yükselme gözlenmedi.

Tablo 4.5: Grupların değişik zaman dilimlerinde OAB ortalama değerleri ve standart sapmaları

	GRUP D	GRUP M	GRUP P
Zaman	Ortalama+Std OAB (mm/Hg)	Ortalama+Std OAB (mm/Hg)	Ortalama+Std OAB (mm/Hg)
T1	100.50±8.9	99.4±11.89	107.2±11.96
T2	90.1±13.22	85.4±8.52	108.45±12.89
T3	78.1±8.26	82.6±11.04	89.00±9.01
T4	87.15±8.55	85.9±9.17	119.9±9.05
T5	87.55±9.42	87.05±8.84	113.15±10.96
T6	82.6±9.24	80.45±9.69	86.85±11.16
T7	87.55±9.1	94.2±8.34	121.9±16.26

Ortalama arter basıncı Grup D’de tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre düşük bulundu ve ileri derecede önemli fark saptandı ( $p<0.001$ ). Grup M’de tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre düşük bulundu ve başlangıca göre önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ). Grup P’de T2, T4, T5 T7 dönemlerinde başlangıç dönemine göre yüksek bulundu ve sadece T3, T6 dönemlerinde önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ).



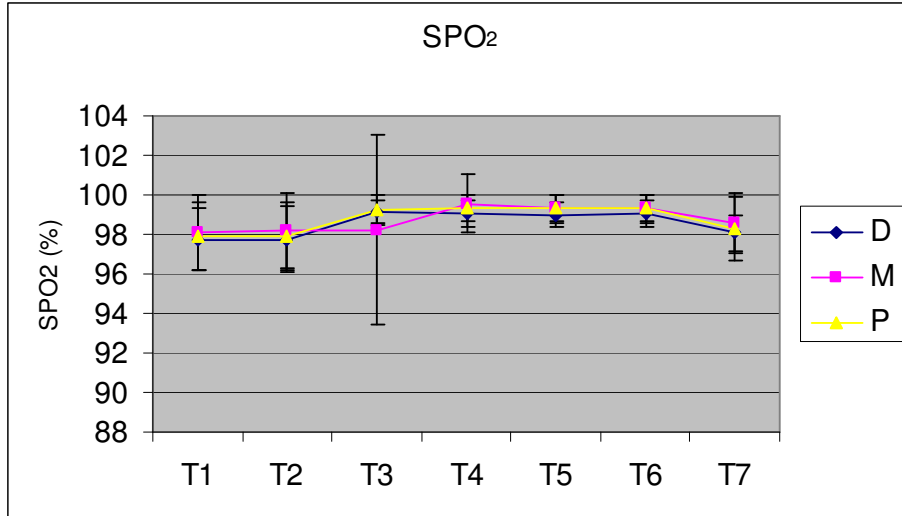
Şekil 4.4: Ortalama kan basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı

Her üç grup arasında kıyaslamada Grup D ile Grup P arasında T2, T3, T4, T5, T6 dönemlerinde Grup D ile Grup P ve Grup M ile Grup P arasında ileri derecede önemli fark saptanırken ( $p<0.001$ ), T7 döneminde önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ). Tüm dönemlerde Grup D ile Grup M arasında önemli derecede fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.6: Grupların zaman dilimlerinde SPO2 ortalama değerleri ve std

	GRUP D	GRUP M	GRUP P
Zaman	Ortalama+Std SPO2	Ortalama+Std SPO2	Ortalama+Std SPO2
T1	97.75±1.91	98.05±1.91	97.90±1.71
T2	97.75±1.95	98.15±1.95	97.95±1.66
T3	99.10±4.81	98.20±4.81	99.25±0.72
T4	99.05±1.47	99.55±1.47	99.35±0.67
T5	99.00±0.73	99.30±0.73	99.35±0.67
T6	99.05±0.73	99.30±0.73	99.35±0.67
T7	99.05±1.54	98.6±1.54	98.30±1.59

Grup D’de SPO2 değerlerinde T3, T4, T5, T6 dönemlerinde, Grup M’de T4 döneminde ve Grup P de T4, T5, T6 dönemlerinde başlangıç dönemine göre önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ). Hiçbir dönemde SPO2 değeri %90’ın altına düşmedi



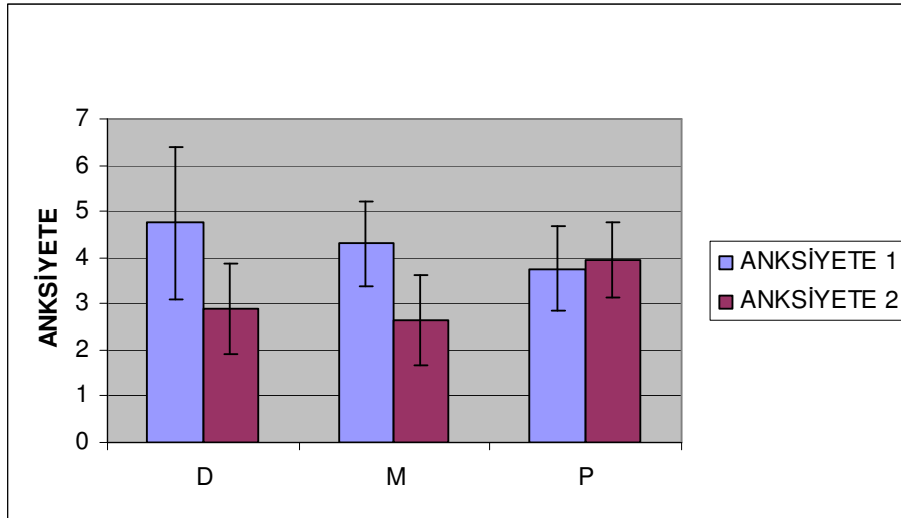
Şekil 4.5: SPO2 ortalama değerinin gruplara göre dağılımı



Gruplar arasında önemli derecede fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.7: Anksiyete derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve standart sapmaları

	GRUP D	GRUP M	GRUP P
Zaman	Ortalama+Std	Ortalama+Std	Ortalama+Std
Premedikasyondan önce	4.75±1.66	4.3±0.92	3.75±0.91
Premedikasyondan sonra	2.9±0.97	2.7±0.99	3.95±0.83

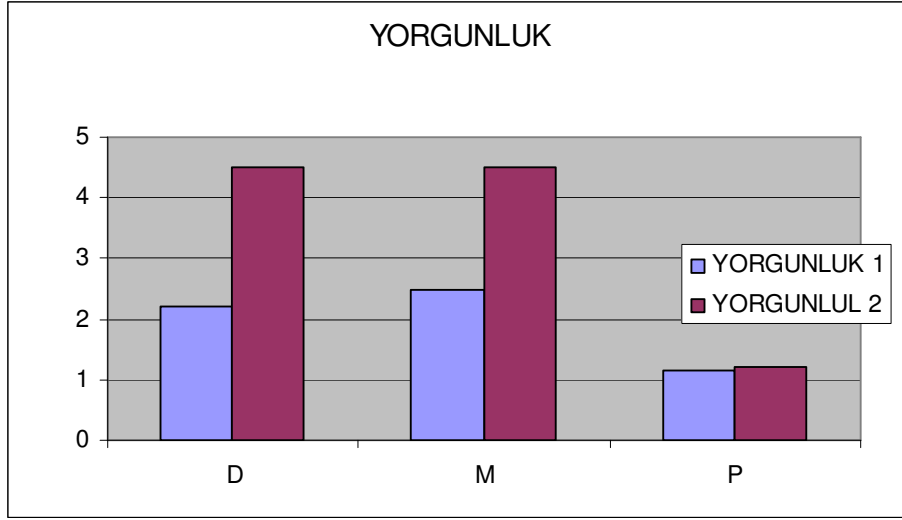


Şekil 4.6: Premedikasyondan önceki ve premedikasyondan 45 dk sonraki anksiyete ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Premedikasyondan 45 dk sonraki anksiyete değerlerinde Grup D ile Grup P arasında ve Grup M ile Grup P arasında ( $p<0.001$ ) ileri derecede önemli bir fark saptanırken Grup D ile Grup M arasında önemli derecede fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Premedikasyonda Midazolam ve Deksmetomidin verilen hastalarda plasebo grubuna göre anksiyetede azalma gözlemlendi.

Tablo 4.8: Yorgunluk derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve standart sapmaları

	GRUP D	GRUP M	GRUP P
Zaman	Ortalama+Std	Ortalama+Std	Ortalama+Std
Premedikasyondan önce	2.2±0.62	2.5±0.61	1.15±0.93
Premedikasyondan sonra	4.5±0.89	4.5±0.95	1.2±0.95



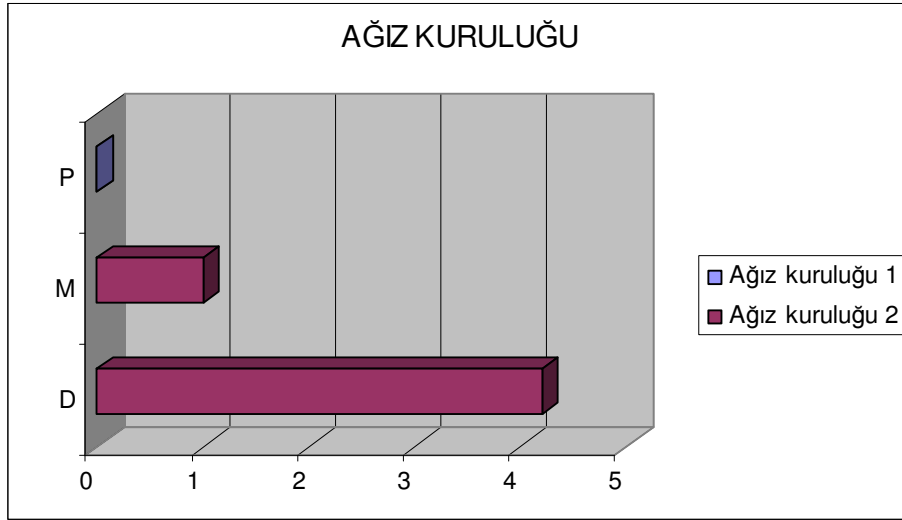
Şekil 4.7: Yorgunluk derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerinin gruplara göre dağılımı

Grup D ile Grup P arasında ve Grup M ile Grup P arasında ileri derecede önemli fark saptanırken ( $p < 0.001$ ) Grup D ile Grup M arasında önemli derecede fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Grup P’de yorgunluk gözlenmezken premedikasyondan 45 dk sonra Grup D ve Grup M’de yorgunlukta artma gözlenmiştir.

Tablo 4.9: Ağız kuruluğu derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve standart sapmaları

Zaman	GRUP D	GRUP M	GRUP P
Premedikasyondan önce	0	0	0
Premedikasyondan sonra	4	1	0

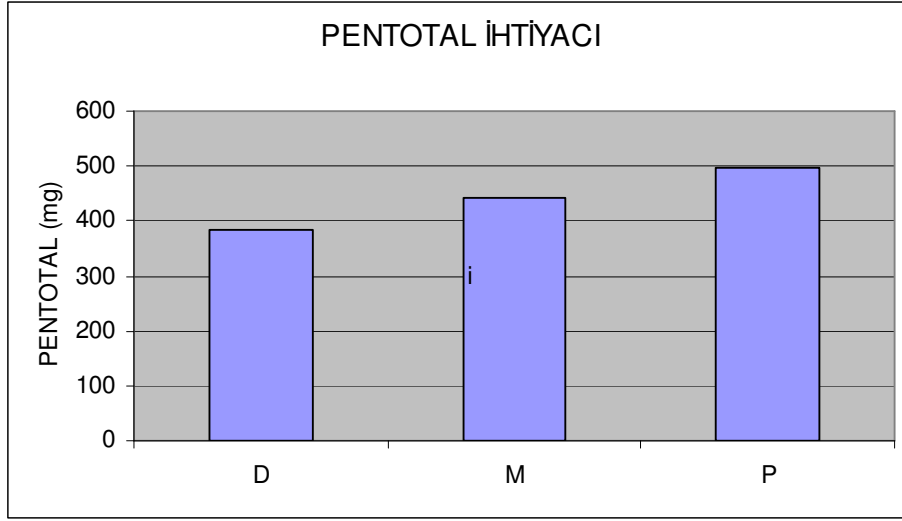


Şekil 4.8: Ağız kuruluğu derecesinin premedikasyondan öncesi ve sonrası ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Her üç grup arasında kıyaslamada gruplar arasında ağız kuruluğunda ileri derecede önemli fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Grup P de ağız kuruluğu gözlenmezken Grup D’de en fazla ağız kuruluğu gözlenmiştir.

Tablo 4.10: İndüksiyondaki pentotal ihtiyacının ortalama değerleri ve standart sapmaları

Grup D	Grup M	Grup P
Ortalama+Std	Ortalama+Std	Ortalama+Std
383.75±50.18	441.25±49.52	496.25±9.16



Şekil 4.9: İndüksiyondaki pentotal ihtiyacının gruplara göre dağılımı

Her üç grupta pentotal ihtiyacında ileri derecede önemli fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Grup D’de en az pentotal ihtiyacı olurken Grup P’de en fazla pentotal ihtiyacı oldu.

## 5-TARTIŞMA

Anestezi öncesi uygulanan ilaçlar ile anksiyoliz ve sedasyon sağlanır. Böylece indüksiyonda ve ameliyat başlangıcındaki hemodinamik değişiklikler önlenir, stabil bir indüksiyon dönemi oluşturulur, kullanılacak anestezi ajan dozlarının azaltılması sağlanır (80).

Modern anesteziyoloji uygulamalarında, özellikle yüksek riskli hastalarda sempatoadrenal stres cevaplarının etkin bir şekilde azaltılması önde gelen amaçlardan biridir. Alfa-2 adrenerjik agonist ilaçların prototipi olan klonidin, anestezi indüksiyonundan önce verildiğinde etkin bir anksiyolitik ve intraoperatif hemodinamik dalgalanmaları azaltır. Fakat klonidin hem uzun etkili hem de parsiyel agonisttir. Alfa-2 adrenerjik reseptörleri orta derecede selektiftir. Deksmetomidin ise bu eksiklikleri gidermek için geliştirilmiş bir ilaçtır ve alfa-2 reseptörlere klonidinden çok daha selektiftir (70).

Koroner arter hastalığı veya hipertansiyonu bulunan hastalar stres yaratan durumlarda hiperdinamik kardiyovasküler cevaplar oluşturmaya eğilimlidirler. Anestezi ve cerrahi girişimler bu gibi hastalarda katekolamin veya diğer stres hormonlarının salınımı ile kan basıncı, kalp hızı ve oksijen tüketimini daha belirgin derecede arttırmaktadır. Yoğun sempatik stimülasyonun myokardiyal iskemi ile ilgili olduğu bilinmektedir (81).

J.B. Dyck ve ark. yaptığı bir çalışmada; 2µg/kg deksmedetomidin IV yada IM olarak uygulanmış, akut hemodinamik değişiklik IV uygulamadan sonra daha fazla gözlenmiştir. Ayrıca IV uygulama yapılan 10 gönüllünün 2'sinde bilinç kaybı, bradikardi saptanmıştır (82).

Deksmetomidin doza bağlı olarak arteriyel kalp hızını azaltır (54).

Deksmetomidin sempatolitik etkisi sonucunda plazma norepinefrin konsantrasyonunda düşüş gerçekleşir. Buna bağlı olarak sistemik kan basıncı ve kalp hızı düşer. Genç ve sağlıklı erişkinlerde vagal tonusun ileri yaştakilerden yüksek olduğu göz önüne alındığında, 40 yaş altındaki hastalara deksmedetomidin verilmeden önce antikolinergik ajanlar verilebilir (83).

Laringoskopi ve entübasyona stres yanıtın önlenmesi koroner iskemi açısından risk taşıyan hastalarda son derece önemlidir (65,116). Alfa-2 agonistler

anestezi ve cerrahiye sempatik yanıtı azaltırlar (84). Bu durum özellikle koroner revaskülarizasyon operasyonları için bir avantaj olabilir.

Aho, Scheinin ve ark'ın (54) yaptığı bir çalışmada; jinekolojik laparoskopi uygulanan hastalarda; IM çeşitli dozlarda deksmedetomidin uygulanmış ve kullanılan en yüksek doz olan 2.4µg/kg deksmedetomidin ile 20 hastanın 8'inde ciddi bradikardi gözlenmiştir .

Erkola ve ark. (85) yaptığı ve midazolam ile deksmedetomidinin anestezi premedikasyonda etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada, deksmedetomidin grubunda (2.5µg/kg) entübasyona hemodinamik yanıt zayıflamış, midazolam grubunda ise kan basıncı 30-34 mmHg artmıştır. Bununla beraber cerrahi işlem sırasında midazolam grubunda bradikardi gözlenmezken deksmedetomidin grubunda hastaların %6.2' sinde bradikardi gözlenmiştir.

Aanta, Kanto ve ark.(59) yine 2.5 µg/kg deksmedetomidinin uygulanan başka bir çalışmada; ketamin, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> anestezisi uygulanmış, ketamine bağlı kardiyostimulan etkiler azalırken intraoperatif ve postoperatif bradikardi insidansının arttığı saptanmıştır.

Aho, Scheinin ve ark'ın (54) yaptığı bir çalışmada; öncesinde glikopirolat verilerek 0.6, 1.2, 2.4µg/kg deksmedetomidin operasyondan 2 saat önce IM olarak uygulanmış, 2.4µg/kg deksmedetomidin alan hastaların entübasyona yanıtı sonucunda OAB ve KAH artışı plasebo grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuş. Epinefrin, norepinefrin, kortizol düzeyleri indüksiyondan önce ve entübasyon sonrasında 2.4µg/kg deksmedetomidin grubunda en düşük bulunmuş. Deksmetomidin'in doza bağlı sempatik yanıtı azalttığı tesbit edilmiş.

Çalışmamızda kalp atım hızı deksmedetomidin verilen hastalarda; tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak azaldı (p<0.05). Midazolam grubunda entübasyon, cilt kesisi ve ekstübasyondan sonra kalp atım hızında başlangıç dönemine göre yükseklik saptanırken, diğer dönemlerde başlangıç dönemine göre düşüklük bulundu. Grup P'de ise tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre kalp atım hızı yüksek bulundu (p>0.05). Deksmetomidin grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında kalp atım hızı daha fazla azaldı ama hiçbir hastada bradikardi izlenmedi. Entübasyona, cilt kesisine ve ekstübasyona hemodinamik yanıt hem midazolam hem de plasebo grubuna göre daha az gözlendi.

Alfa-2 agonistler ile premedikasyonda meydana gelen ciddi bradikardinin, fentanil ve vekuronyumun oluşturduğu bradikardi ile de ilişkili olabileceği bazı yayınlarda bildirilmektedir (69). Çalışmamızda bradikardi gözlemememizin nedeni; indüksiyon ve idamede fentanil kullanmamamız olabilir.

Deksmedetomidin doza bağlı olarak arteriyel kan basıncını azaltır (54).

Yaptığımız çalışmada sistolik kan basıncı; grup D ve Grup M'de tüm dönemlerde premedikasyon verilmeden önceki döneme göre düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Grup P'de ise özellikle entübasyon sonrasında SKB değerleri başlangıca göre yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Grup D ile grup P, grup M ile grup P arasında ileri derecede önemli fark saptandı ( $p<0.001$ ). Grup D ile grup M arasında ise sadece cilt kesisi ve ekstübasyondan sonra SKB grup D'de grup M'ye göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Diastolik kan basıncı; grup D ve Grup M'de; tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre ileri derecede önemli olarak daha düşük saptandı ( $p<0.001$ ). Grup P'de entübasyon sonrası, cilt kesisi ve ekstübasyon sonrası dönemlerde başlangıca göre yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Her üç grup arasında kıyaslamada; grup D ve grup M arasında önemli derecede fark saptanmazken sadece indüksiyondan sonra DKB değerleri grup D'de anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Ortalama arter basıncı; grup D'de başlangıç dönemine göre ileri derecede önemli fark saptanırken grup M'de önemli derecede fark saptandı ( $p<0.05$ ) ve başlangıç dönemine göre OAB değerleri daha düşük bulundu. Grup P'de ise entübasyondan, cilt kesisinden ve ekstübasyondan sonra OAB değerleri daha yüksek saptandı ve başlangıca göre önemli fark bulundu ( $p<0.05$ ). Her üç grup arasındaki kıyaslamada ise grup D ile grup P ve grup M ile grup P arasında ileri derecede önemli fark saptanırken ( $p<0.001$ ), Grup D ile grup M arasında önemli derecede fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Deksmetomidin grubunda daha fazla olmak üzere hem deksmetomidine hem de midazolam grubunda OAB değerleri daha düşük seyretti.

Premedikasyon amacıyla deksmetomidin ve midazolam verilen hastalarda anestezi ve cerrahiye sempatik yanıt her ikisinde de azalmasına rağmen deksmetomidin grubunda daha iyi kontrol altına alındı.

Scheinin ve ark. (69) 2.5µg/kg deksmetomidin ile yaptıkları çalışmada; 64 hastadan 7'sinde oksijen saturasyonunun %90'ın altına düştüğü bildirmişlerdir.

Spontan soluyan köpeklerde yapılan bir çalışmada ise deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine çok az bir etkisi olduğu ve arteriyel CO<sub>2</sub> düzeyinin hafifçe (3-5 mmHg) arttığı gösterilmiştir (86). Bu sonuçlar premedikasyon amacıyla kullanılan deksmedetomidinin sedasyon ve solunum sistemine etkisi açısından daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda midazolam grubunda SpO<sub>2</sub> değerlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı düşüklük saptandı (p<0.05) ama hiçbir hastada %90'ın altına düşmedi.

Deksmedetomidinin premedikasyonda kullanımı doza bağlı olarak sedasyon ve anksiyolize yol açar. Deksmedetomidin sedatif etkilerini lokus sereleusda  $\alpha 2$  reseptörlerini etkileyerek gerçekleştirir. Bu yüzden oluşturduğu sedasyon, GABA sistemi üzerinden etkisini gösteren diğer sedatiflerden farklıdır. Kooperatif bir sedasyon meydana getirir. Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken, uyarı verildiğinde uyanıklık durumuna geçerler (87).

Anksiyoliz ve yorgunluk açısından; premedikasyonda deksmedetomidin ve midazolam verilen hastalarda plasebo grubuna göre anksiyetede belirgin azalma saptanırken yorgunlukta plasebo grubuna göre artış saptandı.

Prejunctional alfa-2 adrenerjik reseptörlerin inhibisyonu tükrük salgısını azaltır (88).

Klinik pratikte alfa-2 agonistlerin prototipi olan klonidin kullanımı ile tükrük salgısının azaldığı gösterilmiştir. Deksmedetomidin de doza bağımlı olarak ağız kuruluğuna yol açabilir. Fakat bu kuruluk istenmeyen düzeylerde değildir. Ağız kuruluğu ve sedasyon deksmedetomidinin diğer etkileri gibi klonidine benzer ancak deksmedetomidinin etki süresi daha kısadır (85).

Çalışmamızda ağız kuruluğu açısından her üç grup arasındaki kıyaslamada ileri derecede önemli fark saptandı (p<0.001).

Deksmedetomidin grubunda premedikasyondan 45 dk sonra en fazla ağız kuruluğu görüldü, plasebo grubunda ise ağız kuruluğuna rastlanmadı.

Aanta, Kanto ve ark.(59) operasyondan 15 dk önce IV olarak D grubuna 0.5 µg/kg deksmedetomidin, plasebo grubuna eşit miktarda serum fizyolojik vermiş. Çalışmanın sonucunda D grubunda indüksiyonda uygulanan tiyopental ihtiyacının %31 oranında azaldığı görülmüş.



Scheinin ve ark (59); uterin dilatasyon-küretaj yapılacak bayan hastalara 15 dk önce IV uygulanması 60 saniyeyi geçecek şekilde 0.167, 0.3, 0.67, 1 µg/kg dozlarında deksmedetomidin vermiş. Hastalara induksiyonda tiyopental ve alfentanil, idamede ise %70/%30 oranında N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> velmiş ve hastalarda spontan hareket gerçekleştiğinde 25 mg tiyopental ek doz verilmiş. 0.167 µg/kg doz grubunda total tiyopental ihtiyacı 400 mg iken 1µg/kg grubunda 180 mg kadar düşmüş.

Çalışmamızda induksiyonda deksmedetomidin grubunda ortalama 383mg, midazolam grubunda 441mg ve plasebo grubunda 496mg pentotal ihtiyacı oldu. Deksmedetomidin verilen hastalarda pentotal ihtiyacında anlamlı derecede azalma görüldü.

## 6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Batın cerrahisi uygulanan hastalara premedikasyon amacıyla deksmedetomidin ve midazolam verilenlerde;

- Anestezi ve cerrahiye sempatik yanıt deksmedetomidin grubunda daha fazla olmak üzere azaldı. Entübasyon, cilt kesisi ve ekstübasyon sonrası dönemlerde KAH, SKB, DKB, OAB değerleri premedikasyon verilmeden önceki değerlerine göre deksmedetomidin verilen grupta daha düşük seyretti ve artış gözlenmedi. Hiçbir hastada bradikardiye rastlanmadı.
- Premedikasyon sonrası SpO<sub>2</sub> değerlerinde midazolam grubunda azalma görülürken bu azalma anlamlı olarak bulunmadı. Hiçbir hastada SpO<sub>2</sub> değeri %90'ın altına düşmedi.
- Plasebo grubunda hastaların anksiyetesinde artma olurken, deksmedetomidin ve midazolam verilen hastaların anksiyetesinde anlamlı derecede azalma saptandı.
- Deksmetomidin verilen hastalarda midazolam verilenlere göre ağız kuruluşunda daha fazla artma görülürken plasebo grubunda ağız kuruluşuna rastlanmadı.
- Hem midazolam hem de deksmedetomidin grubunda premedikasyondan sonra yorgunlukta artma gözlemlendi.
- İndüksiyondaki anestezi madde ihtiyacı deksmedetomidin grubunda midazolam ve plasebo grubuna göre anlamlı derecede azaldı.

Anestezi verilmesi ve cerrahi uygulaması sırasında, cerrahi stres yanıtına karşı oluşan metabolik, hormonal ve hemodinamik değişiklikler birçok istenmeyen sonuçlar doğurur. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlarda hiperdinamik kardiopulmoner cevaplar daha abartılı ve tehlikeli olmakta, perioperatif myokard zedelenmesine bile sebep olabilmektedir.

Anestezi ve cerrahiye hemodinamik yanıtın ve preoperatif anksiyetenin azaltılması için premedikasyonun önemli olduğu kanısına varıldı. Bu amaçla kullanılan deksmedetomidin ile anestezi ve cerrahiye sempatik yanıt midazolama göre daha iyi baskılandı, preoperatif anksiyete ve indüksiyonda kullanılan anestezi doz azaldı ama premedikasyondan sonra daha fazla ağız kuruluşu ve yorgunluk saptandı. Deksmetomidin premedikasyonu ile kardiyovasküler stabilitenin daha iyi

sağlandığı, özellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlarda midazolamdan daha avantajlı olabileceği düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. Aanta R.E., Kanto J.H., Scheinin M, Kallio-AM.I. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth. Analgesia* 1990;70:407-13
2. Vickery R, Sheridan B, Segal I, Mazo M. Anesthetic and hemodynamic effect of The stereoisomers of medetomidine, an alpha-2 adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1991;74:581-605
3. Revers JG, Gloss PSA, Luborsky DA, Mc Evay MD. Intravenous nonopioid Anesthetics. *Anesthesia* Edited by Miller RD. Edition Philadelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone 2005; 317-378
4. Khen ZP; Ferguson CN, Jones RM,  $\alpha$ 2 and imidazole receptor agonist; Their Pharmacology and therapeutic role. *Anesthesia* 1999;54:146-165
5. Aho M, Lehtinen A.M., Erkola M.D., Kallio M, Karttila. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74:997-1002
6. G. Edward Morgan, Jr. Marged S. Klinik Anestezioloji LANGE 3. baskı Çeviri editörü: Prof. Dr. Melek Tulunay, Prof. Dr. Handan Cuhruk; 12:217
7. Buck N, Devlin HB, Lunn JN. A review of a confidential enquiry into perioperative deaths. 1987
8. Derrington MC, Smith G. A review of studies of anaesthetic risk, morbidity and mortality. *British Journal of Anaesthesia*. 1987;59:815
9. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı. Logos Yayıncılık. 1997; 9; 26-27
10. Egbert LD, Battit GE, Turndorf H et al. The value of the preoperative visit by an anaesthetist. *JAMA* 1963;185:553
11. Miller Ronald D. Psychological preparation and preoperative medication in *Anesthesia* 4th edition, Churchill Livingstone Pub. 1994, 1015
12. Lichtor JL, Johnson CE, Mhoon D. Et al: Preoperative anxiety: does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery?

Anesthesiology 1987;65:595

13. Domer AD, Everett MM, Keller MG; Preoperative anxiety: is it a predictable entity? *Anesthesia Analgesia*.1989; 69: 763
14. White PF, Pharmacologic and clinical aspects of preoperatif medication. *Anesthesia Analgesia*.1986; 65: 963
15. Cheney FW, Posner R.A, Caplan RA, et al. Standart of care and anesthesialibility *JAMA* 1989;261:1599
16. Dawson B, Reed WA. Anesthetic for day-care surgery. *Anesthesia for adult Surgical out-patients. J Anesthesia*,1980;27:409
17. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 8.baskı, Ankara: Hacettepe Taş;1998:883
18. Bekker A, Sturaitis M.K. Dexmedetomidine for Neurological Surgery *Neurosurgery* 2005;57:1-10
19. G.Edward Morgan. Klinik anestezioloji. Çeviri editörü: Melek Tulunay, 3. baskı. Bölüm 8:160
20. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. Logos Yayıncılık.1997;1:95
21. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. Logos Yayıncılık.1997;1:96
22. Rall TW: In Gilman AG, ETAL:Goldman and Gilman's the pharmacological Basic of therapeutics,8th ed. New York, Macmilan, 1990;346-358
23. Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minör day-case surgery, Comparision of oral midazolam and temozepam with placebo. *Br. J.Anaesth* 1988;61:611-617
24. Dose-finding study of intramusculer midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991;74:675-682
25. Comer JT, Katz RL, Pagono CW. For intravenous surgical premedication and İnduction of anaesthesia. *Anesthesia Analgesia*.1978;57:1-5
26. Langlois S, Kreeft JH, Chouinerd G, Ross- Chouinerd A,East S, Ogilvie R.I Midazolam kinetics and effects on sensorium and hemodynamics. *Br J. Clinical*

Pharmacology 1987;23:273-278

27. Fragen R, Funk D, Avram M, Castello C, Midazolam versus hydroxine as  
İntamuskuler premedicant. Anaesth. Soc. J. 1983;3:136-41
28. Langlois s, Kreett JH, Choumoid G, Ross-Chouinard A, East S, Ogilvie RI,  
Midazolam; kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. Br J.Clin.  
Pharmacol 1987;23:273-8
29. Shafer A., White PF, Urguhart ML et al.Outpatient premedication.Use of  
midazolam and opioid analgesics. Anesthesiology 1989;71:495
30. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam pharmacology  
and uses. Anesthesiology 1985;62:310
31. Morgan GE, Michael JMS, Murrey C, Larson JP, Critical care. Clinical  
Anesthesiology, Lange, NorthAmerica,2002;951-994
32. Morgan GE, Michael JMS, Murrey C, Larson JP, Critical care. Clinical  
Anesthesiology, Lange, NorthAmerica,2002:212-224
33. Dyck YB, Shater SL. Dexmedetomidine Pharmacokinetics and  
pharmacodinamics. Anesthetic Pharmacology Review 1993;I:238-245
34. De Wolf AM, Fragen RJ, Awam MJ. The pharmacokinetics of dexmedetomidine  
in volunteers with renal impairment. Anesthesia Analgesia 2001;93:1205-9
35. Venn RM, Kaval MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine  
İnfusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. Br.J.  
Anaesth 2002;88:669-75
36. Lomasney, J. W., Cotechia, Lefkowitz, R.J., Coron, M.G.Moleculer biology of  
alfa adrenerjik reseptors. Implications for resepter classification and for structure  
relationships. Biophys Acta 1991;1095:127-139
37. Dexmedetomidine, Jean Mantz. Department of anesthesia and critical care.  
1999;35:151-57
38. Eisenach J.C., Shafer S.L., Bucklin B.A., Jackson C., Kallio A.  
Pharmacokinetics . pharmacodinamics of intraspinal dexmedetomidine  
in sheep. Anesthesiology  
1994;80:1349-1591
39. Portevenore A., Kouppila T. The effect of medetomidine an  $\alpha$ 2-adrenerceptor

- Agonist, in various pain tests. *Eur J. Pharmacol* 1990;179:108-141
40. Aantaa R, Jaakola M.L., Kallio A., Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of izoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055
  41. Prielipp RC, Wall MH, Tabin RJ. Dexmedetomidine induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesthesia Analgesia* 2002;95:1052-59
  42. Hofmann WE, Kochs E, Wemer C, Thomas C, Albert RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by  $\alpha_2$  adrenergic antagonist atipamozole. *Anesthesiology* 1991;75:328-32
  43. Maier C, Steinberg GK, Zhi GT, Maza M. Neuroprotection with  $\alpha_2$  adrenergic agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993;79:306-12
  44. Ebert TJ, Hall JE, Boney JA. The effect of increasing plasma concentration of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;382-94
  45. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation *Anesthesia Analgesia* 2002;95:461-66
  46. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77:1134-42
  47. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for Neurological Surgery, *Neurosurgery* 2000;57 Operative Neurosurgery 1-10
  48. Belleville RW, Ward DS, Byran C. Effects of dexmedetomidine in humans. sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992;77:1125-33
  49. Jardon V, Herr D. Characterization and management dexmedetomidine related hypotension following CABG. *Critical Care Medicine* 2003;31:157
  50. Bekker A, Gold M. Hemodynamic and respiratory changes related to the use of dexmedetomidine in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2003;160:136
  51. Lawrence CJ, Prinzen FW. The effect of dexmedetomidine on the balance of Myocardial energy requirement and oxygen supply. *Anesthesia Analgesia* 1996; 82:544-50

52. Sundara DN, Neile JS, Beattie WS.  $\alpha_2$  adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications. *American Journal of Medicine* 2003;114:742-49
53. Bloor B.C, Ward D.S, Bellevilla J. Effects of intravenous dexmedetomidine in Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992;77:1134-42
54. Aho M, Scheinin M, Lehtien A.M.et al. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesthesia Analgesia* 1993;75: 932- 39
55. Scheinin B, Lindgsen L. Et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentane and perioperative fentanyl *Br. J. Anaesth* 1992; 68: 126
56. Talka P, Jain U.et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesia* 1995;82:620-33
57. Talka P, Mangono D.T.et al. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients. *Anesthesiology* 1993;79: 60
58. Keegan R, Greene S et al. Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Medicine* 1995; 56: 193
59. Aanta R, Kanto J, Scheinin M et al. Dexmedetomidine  $\alpha_2$  adrenergic agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990;73:320
60. Scheinin H, Karhuvaara S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics of intramuscular dexmedetomidine. *Clinical Pharmacology Therapy* 1992;52:537-46
61. Aho M, Scheinin M, Erkola D. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anaesthesia Analgesia* 1992;75:932-39
62. Venn RM, Grounds RN. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit. Patients and clinical perceptions. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87:684-90
63. Herr DL, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery. Dexmedetomidine based versus propofol based sedation regimens. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 2003;17:567-84



64. Venn RM, Hell J, Ground RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care* 2000;4:302-28
65. Erkola O, Kattila K, Aho M et al Comparison of intramuscular dexmedetomidin and midazolam premedication for day-case cataract-surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anesthesia* 1994;49:853-58
66. Virkkilo M, Kanto J. et al. Dexmedetomidine as IM premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 1994;49:853-58
67. Kallio A, Scheinin M et al. Effects of dexmedetomidine, a selective  $\alpha_2$  adrenergic agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clinical Pharmacol* 1989;46:33-42
68. Levanon J, Makele m, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamin induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995;82:1117
69. Scheinin H, Jaakola M.L, Sjoval S. Et al. IM dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993;78:1065-75
70. Scheinin H, Jaskola M.L, Kaukinon. IM dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993;78:1067-75
71. Aho M, Erkola O.A., Scheinin H. et al. Effects of dexmedetomidine in patients in the intensive care setting. 1999;81:60
72. Furst S.R, Wernger M.B. Dexmedetomidine, a selective  $\alpha_2$  agonist, does not potentiate the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1990;72:882-88
73. Morgan GE, Michael JMS, Murrey C, Larson JP, Critical care. *Clinical Anesthesiology, Lange, NorthAmerica,2002:158*
74. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. Logos Yayıncılık.1997; 86
75. Anestezi Güncel Konular. Nobel Tıp Kitabevleri 2002;5:151
76. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. Logos Yayıncılık.1997; 156
- 77 Morgan GE, Michael JMS, Murrey C, Larson JP, Critical care. *Clinical Anesthesiology, Lange, NorthAmerica,2002:195*
78. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2.Baskı. Logos Yayıncılık.1997; 78
79. Morgan GE, Michael JMS, Murrey C, Larson JP, Critical care. *Clinical*

- Anesthesiology, Lange, NorthAmerica,2002:143
80. Kayhan Z. Klinik anestezi. 2. baskı. İstanbul. Logos yayıncılık. Ameliyat öncesi değerlendirme ve hazırlık. 1997;13-30
  81. Roberts AJ, Narchos AP, Subramanion VA, et al. Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. Thorac Cardiovasc Surgery 1977;74:846-59
  82. J.B.Dyck. M.Maze, L.Shafer.The pharmacokinetics and hemodynamic effects of .intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers Anesthesiology 1993;78:813-82
  83. Peden C.J,Choote A.H, Stanford N. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. Anaesthesia 2001;56:408-13
  84. M Salonen, K Reid, M Maze. Synergistic interaction between  $\alpha_2$  adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. Anesthesiology 1992;76:1004-11
  85. Aanta R:E,Kanto J.H, Scheinin M, Kallio. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. Anaesthesia Analgesia 1990;70:407-13
  86. Kaplan ReichKonstadt. Cardiac Anesthesia Philadelphia A. Division of Harcovit Brace Company.1999:626-27
  87. Bekker A, Sturaitis M.K. Dexmedetomidine for Neurological Surgery Neurosurgery 2005;57:1-10
  88. Maze M.,Tranquilli W.  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists:Defining their role in clinical anesthesia. Anesthesiology 1991;74:581-605

