

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU OLAN HASTALARDA  
DEKSMEDETOMİDİN, DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAM  
İNFÜZYONUNUN SEDASYON, HEMODİNAMİK PARAMETRELER VE  
STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

DR. SEVİL ÇETİNBAŞ

Anesteziyoloji Ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI :

PROF. DR. BİRGÜL YELKEN

ESKİŞEHİR 2006

## ÖZET

Çetinbaş S. Deksmetomidin ve Midazolam yoğun bakımda sedasyon için sık kullanılan ajanlardır bu ajanların Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan (SIRS) hastalarda sedasyon, stres hormonları ve hemodinamik parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006.Çalışma yoğun bakım ünitesinde yatan ventilatör tedavisi gören 30 SIRS'lı hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar rastgele iki gruba ayrılmışlar ve tüm hastaların yoğun bakıma kabulünde Grup I'e sedasyon amaçlı deksmedetomidin 1µg / kg bolus dozu 20 dakikada verildi ve 24 saat boyunca 0,4µg / kg / saat infüzyon uygulandı. Grup II'ye ise deksmedetomidine 1µ/kg bolus dozu 20 dakikada, 0,4µ/kg/saat infüzyon ve midazolam 50µ/kg bolus dozu 20 dakika da, 30µ/kg/saat infüzyonu olacak şekilde 24 saat süre ile verildi. Her hastadan yoğun bakıma kabul edildiğinde ve 24. saat sonra stres hormon ( ACTH, GH, kortizol, insülin, prolaktin ) düzeylerine bakıldı ve hastaların durumlarının ciddiyetinin objektif olarak değerlendirilmesi için APACHE II ( Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi ), SAPS II ( Basitleştirilmiş akut fizyolojik skor ) skorları hesaplandı. Hastaların 24 saat boyunca 4'er saat aralar ile Ramsey sedasyon skalası ve hemodinamik parametreleri (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı) değerleri kaydedi. Çalışmamızda deksmedetomidine ile sedasyonu sağlanan grup I ile deksmedetomidine ve midazolom ile sedasyonu sağlanan grup II de sistolik kan basıncında düşme görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diastolik kan basıncında ise her iki grupta düşme tespit edilirken 16. saatteki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kalp hızı ortalama değerlerinde ise her iki grupta da düşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup I'de Ramsey sedasyon skalası 8. saate anlamlı, 12.,16.,20.,24. saatlerde ileri derecede anlamlı olmak üzere düşme görülürken, grup II de 8.,12.,20.,24.saatlerde anlamlı yükselme tespit edildi. Grup I de kortizol, ACTH, insülin, prolaktin değerlerinde yükselme tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.Grup II de ise kortizol, ACTH, GH'da düşme prolaktin değerlerinde yükselme tespit edilirken, istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnsülindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki grupta da APACHE II ve SAPS II parametrelerinde düşme görülürken istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dexmedotimidinin iyi bir sedasyon sağladığı stres hormonları ve hemodinamik parametreleri üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığı gözlemlendi. Midazolam ve dexmedetomidinin birlikte kullanılmasının ise daha derin bir sedasyon sağladığı stres hormonlarını anlamlı olmamakla birlikte azalttığı ve hemodinamik parametreleri etkilemediği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: SIRS, deksmedetomidine, midazolam, sedasyon, stres hormonları.

**ABSTRACT**

Çetinbaş S. Dexmedetomidine and midazolam are often used as sedation agents in ICU. We focused on the effects of these agents on sedation, stress hormones, and hemodynamic parameters on the patients having SIRS. Es.Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department Anesthesia and Reanimation Eskişehir, 2006. The study was achieved on 30 ICU patients with SIRS under ventilator treatment. The patients were classified into two groups. On the acceptance to the ICU, Group 1 received 1 µg/kg dexmedetomidine bolus dose for 20 minutes for sedation and were infused with 0,4 µg/kg/h dexmedetomidine for 24 hours. Group 2, on the other hand, received 1 µg/kg dexmedetomidine and 50 µg/kg midazolam bolus doses for 20 minutes and were infused with 0,4 µg/kg/h dexmedetomidine and 30 µg/kg/h midazolam for 24 hours. On the acceptance to the ICU and after 24 hours, stress hormones (ACTH, GH, cortisol, insulin, and prolactin) for each patient were measured and to assess the severity of patients objectively their APACHE II and SAPS II scores were evaluated. Ramsey sedation scale and hemodynamic parameters (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate) of patients were recorded with 4-hour intervals in 24 hours. In our study, systolic blood pressure decreased in Group 1 and Group 2, the sedation of which was provided by dexmedetomidine and midazolam, respectively; however, the decrease was statistically not significant. Diastolic blood pressure decreased in both groups and the decrease in the 16th hour was statistically significant. Although there were decreases in mean heart rate values, they were not statistically significant. Ramsey sedation scale decreased significantly in the 8th hour and highly significantly in the 12th, 16th, 20th, and 24th hours in Group 1, while it increased significantly in the 8th, 12th, 20th, and 24th hours in Group 2. Cortisol, ACTH, insulin, and prolactin levels increased in Group 1 but they were not significant. Cortisol, ACTH, and GH decreased insignificantly and prolactin increased insignificantly in Group 2, while insulin increased significantly. APACHE II and SAPS II parameters decreased in both groups but these decreases were statistically not significant. It was observed the dexmedetomidine improves sedation but it does not have any significant effect on the stress hormones and hemodynamic parameters. On the other hand, it is concluded that management of dexmedetomidine and midazolam together results in a deeper sedation and an insignificant decrease in stress hormones and it does not affect the hemodynamic parameters.

Key Words:: SIRS, deksmedetomidine, midazolam, sedation, stres hormones.

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Strese endokrin yanıt.....	4
2.2.Sedasyon.....	5
2.3.Sedasyonun değerlendirilmesi.....	6
2.4.Dexmedetomidin.....	6
2.5.Santral sinir sistemine etkisi.....	7
2.6.Solunum sistemine etkisi.....	7
2.7.Kardiyovasküler sisteme etkisi.....	8
2.8Diğer etkileri.....	8
2.9. Kullanımı.....	9
2.10.Midazolam.....	9
2.11.Farmakoloji.....	9
2.12. Santral sinir sistemine etkisi.....	10
2.13. Kardiyovasküler sisteme etkisi.....	10
2.14. Solunum sistemine etkisi.....	11
2.15.Endikasyonları.....	11
2.16.Doz.....	11
2.17.Dikkat edilecek hususlar.....	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1.APACHE II skoru.....	17
4.BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA.....	30
6.SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	34
TABLolar DİZİNİ	

## Sayfa

1..Modifiye Ramsey sedasyon skalası.....	14
2..APACHE II Skorlaması.....Akut fizyolojik skor.....	15
3. APACHE II Skorlaması .... Yaş uyarlaması.....	16
4. APACHE II Skorlaması.....Kronik sağlık değerlendirmesi.....	16
5. SAPS II skorlaması..... Akut fizyolojik skor.....	18
6. SAPS II skorlaması..... Yaş uyarlaması.....	19
7. SAPS II skorlaması..... Kronik sağlık değerlendirmesi.....	19
8.Demografik veriler ve gruplara göre hastaların tanıları.....	20
9.Sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp atım hızları ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	21
10.Ramsey sedasyon skalası ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	24
11. Kortizol, ACTH,GH, insülin, PRL değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	25
12. APACHE II ve SAPS II skorlarının gruplara göre dağılımı.....	

## GİRİŞ

Yoğun bakımda sedasyon, anksiyetenin (gerçek yada tahmini bir tehlike beklentisi nedeniyle psikofizyolojik cevabı) ve ajitasyonun (bedensel hareketlerinde eşlik ettiği heyecanlanmanın) tedavisinde endikedir.<sup>1</sup>

Kritik hastalarda sedasyon stres cevabını baskılar, anksiyeteyi azaltır, ventilatör desteğine toleransı artırır ve aspirasyon, invaziv girişimler, pansumanlar, doktor/hemşire bakımını kolaylaştırır. Kritik hastaların konforunun sağlanmasında sedasyon, yoğun bakım tedavisinin önemli bir parçasıdır.<sup>1,2</sup> Yetersiz sedasyon hastalarda hipertansiyon, taşikardi, rahatsızlık, hipoksi ve hiperkapni, ventilatörle boğuşma gibi belirtiler ile kendini gösterir. Aşırı sedasyon ise hipotansiyon, bradikardi, koma, solunum depresyonu, ileus, renal yetmezlik, venöz staz, immünsüpresyon gibi istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir. Sedasyonun başlıca amacı korku, anksiyete ve ajitasyonu ortadan kaldırarak sakin ama çevresi ile iletişim kurabilen bir bilinç düzeyi sağlamaktır.

Kritik hastada sedasyon için kullanılacak çok fazla ilaç seçeneği vardır. Ajan seçimi genellikle yoğun bakım hekiminin tecrübesi ve hastanın primer hastalığına bağlıdır. Deksmetomidin ve midazolam yoğun bakımda sedasyon amacı ile sık kullanılan ajanlar arasında yer almaktadırlar.

Deksmetomidin  $\alpha_2$  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.<sup>3,4</sup> Santral sinir sistemi noradrenerjik innervasyonun majör sahalarından olan locus sereleusta,  $\alpha_2$  adrenerjik reseptör aktivitesiyle sedatif ve anksiyolitik etkilerini gerçekleştirir.<sup>3,5</sup>

Midazolam yoğun bakımda kısa süreli sedasyonlarda tercih edilen, yüksek lipit çözünürlüğüne sahip, hızlı ve kısa etki süreli bir benzodiazepindir. Santral sinir sisteminde özel reseptörlerine bağlanarak GABA'nın inhibitör etkisini artırır. Sedatif, anksiyolitik, amnezik, antikonvülzan ve kas gevşetici etkilere sahip olduklarından anestezi uygulamaları ve yoğun bakım tedavilerinde geniş kullanım alanına sahiptirler.<sup>6</sup>

Kritik hastaların bir bölümünü sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan hastalar oluşturmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, vücutta enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak oluşan inflamasyonu tanımlar. Bu tanımlamaya yanık, travma, miyokard enfaktüsü, venöz tromboz, maligniteler, subaroknoid kanama gibi nedenler örnek verilebilir.<sup>7</sup>

Yoğun bakımdaki SIRS'lı hastalarda sedasyon amacı ile sıklıkla kullanılan midazolam ve yeni bir  $\alpha 2$  adrenerjik agonist ajan olan deksmedetomidinin, sedasyon, hemodinamik parametreler ve stres hormonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, vücutta enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlere karşı oluşan inflamasyonu tanımlar. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) terimi American Collage of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine uzlaşma konferansında ortaya atılmıştır ve şu kriterleri içerir: <sup>8,9</sup>

1. Normal dışı vücut ısısı (Ateşin 38 °C üstünde veya 36 °C altında olması.)
2. Taşikardi (Kalp hızının 90 atım/dk üstünde olması.)
3. Takipne veya hipokapni (Solunum sayısının 20/dk üstünde olması veya PCO<sub>2</sub> < 32 mmHg altında olması )
4. Lökositoz veya lökopeni (Lökosit sayısının 12000/mm<sup>3</sup> üstünde veya 4000/mm<sup>3</sup> altında olması.)

Hastanın sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak kabul edilebilmesi için bu kriterlerden en az iki tanesine sahip olması gerekir. <sup>8,9</sup>

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun patogeneğinde esas mekanizmanın, klasik olarak endotoksine maruz kalma sonucunda birey tarafından inflamatuvar ve antiinflamatuvar bir yanıtın oluşturulması olduğu kabul edilmektedir. <sup>7,8</sup> İleri derecede kompleks olan patofizyolojinin merkezinde sitokinler yer almaktadır. Sistemik enflamatuvar yanıt sendromunda salınan en önemli mediyatörler;Tümör Nekrotizan Faktör (TNF $\alpha$ ),İnterlökin (IL)-1, İnterlökin (IL)-6 ve İnterlökin (IL)-8'dir. <sup>7,8</sup> Düşük molekül ağırlıklı peptit ve glikoprotein yapısında olan sitokinler intersellüler mediyatörler gibi fonksiyon görerek lokal ve sistemik immün cevaplar, inflamasyon, yara iyileşmesi ve hemotopoezi içeren birçok biyolojik süreci düzenlerler <sup>7,8</sup>.

Herhangi bedensel olaya karşı oluşan hafif bir sistemik inflamasyona yanıtın normalde bazı faydalı etkileri olabilir. Ancak ciddi enflamasyonda olduğu gibi belirgin ve uzamış yanıt genellikle zararlıdır ve yaygın organ disfonksiyonu ile sonuçlanabilir <sup>7,8</sup>

Hypotalamus, inflamasyonadaki strese nöroendokrin yanıtta önemli görev almaktadır. Vücudun immun sisteminde içeren çeşitli bölümlerinden gelen bilgileri alarak endokrin sinyallere dönüştürür. Serebrospinal sıvı, santral sinir sistemi ve sistemik dolaşımı düzenler; vucud ısısını kontrol ederek, nöroendokrin sistemde değişimler yapan immün ve inflamatuvar cevapları kuvvetlendiren nöropeptidleri salgılar.İnflamatuvar stres durumunda; ACTH, prolaktin, kortizol, katekolaminler, glukagon ve aldosteron artar.



GH, prolaktin, ostrojenler, androjenler, insülin, tiroid hormonları artmış yada süprese olmuş olabilir.<sup>8</sup>

### 2.1.Strese endokrin yanıt:

Strese endokrin 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, enfeksiyon, yanık, açlık, SIRS veya sepsis gibi durumlardır<sup>10,11</sup>

Endokrin sistem ile santral sinir sistemi arasındaki iletimi sağlayan en önemli santral sinir sistemi bölümü hipotalamustur.İç ve dış ortamdan santral sinir sistemine gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar, endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusa iletilirler. Hipotalamus, hipofizi etkileyen hormonların salınımını kontrol eden bir merkezdir. Uyarıcı ve baskılayıcı uyarılar medial bazal hipotalamustan releasing faktörleri açığa çıkarır ve bu da hipofizden hormonların salgılanmasını sağlar.<sup>12,13</sup>

Hipofiz bezi cella turcıkada yer alan hipotalamus kontrolünde endokrin fonksiyonları düzenleyen bir bezdir. Ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) olmak üzere iki lobdan oluşmaktadır. Adenohipofizden salgılanan hormonlar insan gonodotropik hormon (hGH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, follikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) dur. Nörohipofizden ise antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin salgılanır. Oksitosin ve ADH hormonlarının salınımı nöral mekanizma ile olup ön lob hormonlarının salınımı ise hipotalamustan salınan releasing faktörlerce düzenlenen humeral mekanizma ile olmaktadır.<sup>14</sup>

Stres reaksiyonu sırasında hipofiz hormonlarının artmasının nedeni henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen nosiseptif cerrahi uyarılar hipotalamo-hipofizer aktivitede bir artışa yol açmaktadır .Bu da hipotalamustan salınan releasing hormonların etkisiyle ACTH, GH, FSH, LH, TSH, prolaktin ve ADH salınımına neden olur.<sup>15</sup> Bunlara bağlı olarak salınan kortizol, glukagon ve tiroksin kan şekerini yükselterek insülin sekresyonunu baskılaması söz konusudur.<sup>11,16</sup>

Strese yanıtta majör mediyatör olarak düşünülen kortizolün bir çok etkisi vardır. Kortizol adenohipofiz üzerinden ACTH uyarısı ile adrenal korteksten salınmakta ve bu salınım

gün içinde değişiklikler göstermekte, en yüksek düzeyine sabahın erken saatlerinde ulaşmaktadır. Akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Buna diürnal ritim denmektedir. Kortizol salınımı, Kortikotropin salınan hormon(CRF) ve ACTH üzerinden olmakta ve negatif feedback etkisi ile kontrol edilmektedir.<sup>12</sup>

Gerek fiziksel gerekse psikolojik kökenli stresler ACTH ve dolayısıyla kortizolün büyük ölçüde artmasına neden olmaktadır.Diğer taraftan sempatik hiperaktivite sonucu norepinefrin ve epinefrin düzeylerinin artması ACTH salınımını artırarak kortizol salınımını büyük ölçüde artırmaktadır.<sup>12</sup> Kortizol salınımını artıran başlıca faktörler, travma, enfeksiyon, cerrahi uyarı, anestezi, pisişik ve emosyonel stresler, hipotermi, hiperkarbi, hipoksemi ile epinefrin veya norepinefrin gibi semptomimetik ajanların kullanılmasıdır.<sup>12</sup>

İnsülin pankreas langerhans adacıklarından, beta hücrelerinden salınan anabolik bir hormondur.İnsülin düzeyleri cerrahi stres sırasında azalmaktadır.Bunun nedeni artmış katekolamin düzeyinin insülin sekresyonunu baskılaması ve artmış üriner kayıptır. Kortizol, epinefrin ve glukagon gibi insüline ters etkilere sahip hormonların birlikte artmaları glukoneogenezisi uyarmaktadır.<sup>12</sup>

## **2.2..Sedasyon :**

Yoğun bakım ünitelerinde tedavinin ana hedefi hayatı tehdit eden hastalıkların resüstasyonu olmakla birlikte, hastaların yoğun bakım psikoza yönündende takibi gereklidir.<sup>17</sup> Kritik hastaların konforunun sağlanmasında sedasyon önemli bir konudur.<sup>1,2</sup>

Yoğun bakımda sedasyon uygulanmasının amaçları;anksiyoliz, analjezi,uyku rahatsızlığının giderilmesi,sıkıntının azaltılması, yapay solunumun kolaylaştırılması, amnezi, çekilme sendromunun ve nöbetlerin önlenmesi, beynin korunmasıdır.

Yetersiz sedasyon hastalarda hipertansiyon, taşikardi, hipoksi, hiperkapni, rahatsızlık, ventilatörle boğuşma gibi belirtilerle kendini gösterir. Aşırı sedasyon ise hipotansiyon, bradikardi, koma, solunum depresyonu, ileus, böbrek yetmezliği, venöz staz, immün süpresyon gibi istenmeyen durumlar oluşturabilmektedir.<sup>18,19</sup>

Anksiyete ve ajitasyon için önce ağrı, hipoglisemi, hiponatremi, hipoksemi, hipotansiyon, ilaç ve alkol çekilmesi gibi akut fizyolojik bozukluklar düzeltilmelidir.<sup>20</sup> Farmakolojik ajana geçilmesi gerektiğinde ise hastanın klinik durumuna göre seçilmelidir. Halen ideal bir sedasyon ajanı bulunmamaktadır.<sup>21</sup>

İdeal sedasyon ajanının özellikleri; Etkisi hızlı başlamalı, yeterli sedasyon düzeyini sağlayabilmeli, kesildikten sonra etkisi çabuk kalkmalı, verilmesi kolay olmalı, birikici etki göstermemeli, kardiyovasküler etkileri minimal olmalı, solunumu baskılamamalı, eliminasyonu böbrek, karaciğer ve akciğer fonksiyonlarından bağımsız olmalı, aktif metabolitleri olmamalı, doza bağımlı etkileri moniterize edilebilmeli, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri minimal olmalı ve ucuz olmalıdır.

### 2.3.Sedasyonun Değerlendirilmesi :

Hastaların düzeltilebilen fizyolojik parametreleri düzeltildiğinde, sedasyon skorları kritik hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan Riker sedasyon ajitasyon skalası (SAS ) ve Ramsay sedasyon skalası (RSS) ile değerlendirilebilir.<sup>22</sup> Tedaviyi engelleyen ajitasyon için önerilen sedasyon düzeyi RSS'na göre 3-4 iken, mekanik ventilasyon için önerilen sedasyon düzeyi 2-3 olmaktadır. Önerilen, her hasta için her sabah vizitlerinde bir sedasyon skoru belirlenip, hastanın o sedasyon düzeyinde tutulmasıdır. Sedasyonun bir protokol ile verilmesi, mekanik ventilasyon süresini, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini, sürekli intravenöz sedasyon süresini ve maliyeti azaltmaktadır. Sedasyon başladıktan sonra tüm hastalar hemodinamik etkiler ve sedasyon skoru açısından yakın takip edilmelidir.<sup>23</sup>

### Tablo I : Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası:

- 0 = Tamamen utanık ve koopere
- 1 = Uyanık fakat uykuya eğilimli
- 2 = Uykulu, sözlü uyarıya cevap var
- 3 = Uyuyor,Fiziksel uyarıya cevap var.
- 4 = Uyandırılmıyor

### 2.4.Deksmedetomidin :

Deksmedetomidin  $\alpha_2$  reseptörlerine yüksek duyarlılığı olan ( $\alpha_2/\alpha_1$  :1600/1) yeni bir metilol derivesidir.<sup>3,8,24</sup> Sedasyon ,anksiyoliz ve hipnozun yanında ,analjezi ve sempatolizise yol açar.<sup>3,4</sup> 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.<sup>3</sup>

Deksmedetomidin konsantrasyon bağımlı lineer olmayan farmakokinetik sergiler.<sup>25,26</sup> Farmakokinetiği yaş, kilo ve böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir.<sup>25,26</sup>

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.<sup>27</sup>

## 2.5.Santral sinir sistemine etkisi:

$\alpha_2$  adreno reseptörlerin santral sinir sisteminde geniş dağılımı mevcut olmakla birlikte, pons ve medulla spinaliste yoğunlaşmaktadır.<sup>5</sup> Serebral damarlarda yüksek miktarda adreno reseptör bulunmaktadır.  $\alpha_2$  reseptör agonistleri, venöz damarlarda daha belirgin olmak üzere vazokonstriksiyona yol açarak kafa içi basıncı azaltırlar.<sup>28</sup> İnkomplet global veya fokal serebral iskemi gelişen hayvan çalışmalarında, deksmedetomidinin serebral nekrozu azalttığı ve nörolojik sonucu iyileştirdiği görülmüştür.<sup>3,29,30</sup>

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.<sup>31</sup>

## 2.6.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.<sup>3,32</sup>

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.<sup>33</sup>

Deksmedetomidin yoğun bakım ünitelerinde ekstübasyon sonrası devamlı kullanımı önerilen tek sedatif ajandır.<sup>5</sup>

## 2.7.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 kontraktilesi, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır.<sup>3</sup>

İnsanlarda intravenöz bolus deksmedetomidin uygulamasına bifazik yanıt alınır.Vasküler düz kas yerleşimli  $\alpha_2\beta$  reseptörleri vazokonstriksiyona yol açar. Hızlı bolus dozu başlangıç yanıtı geçici hipertansiyon olabilir.<sup>3,4,33</sup> Yükleme dozu uygulanan veya hipovolemik hastalarda deksmedetomidin derin hipotansiyona yol açabilir.<sup>34</sup>

Deksmedetomidinin sebep olduğu bradikardi kendiliğinden düzelebileceği gibi, antikolinergiklerle de tedavi edilebilir.<sup>3</sup> Kalp bloğu olan hastalarda kullanımı önerilmez.  $\beta$  bloker kullanan hastalarda bradikardi gelişme riskini arttırmaz.<sup>35</sup>

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 koyulmuştur.

<sup>36,37</sup>

## 2.8.Diğer etkiler

Doza bağlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu artırdığı bilinmektedir.<sup>38</sup>Cerrahi strese hemodinamik ve nöroendokrin yanıtı azaltır. 24 saatten kısa uygulamada serum kortizol düzeyinde önemli değişikliğe yol açmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>39,40</sup>

Deksmedetomidinin en sık karşılaşılan yan etkisi, salivasyon üretiminin azalmasına bağlı gelişen ağız kuruluğudur.

## 2.9.Kullanımı:

Dekmedetomidin sedatif-hipnotik ve analjezik etkilerini spinal kord ve locus ceraleusta  $\alpha 2$  adrenoreseptörleri etkileyerek gerçekleştirirler.<sup>5,41,42</sup>

Yoğun bakımda sedasyon amacıyla; 2,5–6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$  yükleme dozu 10 dakika süre ile verildikten sonra, 0,1–1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$  infüzyon uygulanır.<sup>3</sup>

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.<sup>3,42,43,44</sup>

Atipemezol; selektif  $\alpha 2$  antagonisttir. Deksmetomidinin sedatif, kardiyovasküler ve diğer sempatolitik etkilerini geri çevirerek erken derlenme sağlar.<sup>29</sup>

## 2.10.Midazolam:

Walser tarafından 1975'te sentez edilen midazolam, imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. 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'ın aktivitesini artırır.<sup>45</sup>

Klinikte benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevidir.Maleat ve hidroklorur tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solusyonunun pH'si 3,5-4'tür. İntravenöz enjeksiyondan sonra vücuda girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için imidazol halkası kapanarak lipofilik duruma geçer. Asidik ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

## 2.11.Farmakoloji:

Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır (%90-98). Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, plazmadaki serbest kısımdaki büyük etkilere yol açabilir.

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.<sup>46</sup> Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir

türevdir.Ekstrahepatik metabolizma sonucu oluşan metaboliti uzayan sedasyona neden olabilir.<sup>47</sup> Tiopental gibi, redistribisyona uğrar. Eliminasyon yarı ömrü kısadır (1-4 saat) ve bireyler arasında nispeten fazla değişiklik gösterir. Yaşlılar midazolama daha hasastırlar.

### **2.12.Santral sinir sistemi :**

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 sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur.

Midazolamın anksiyete azaltabilirliği çeşitli çift kör plasobo kontrollu çalışmalarda gösterilmiştir. <sup>48,49</sup> Böyle bir çalışmada 1mg, 2mg, 3mg intramüsküler midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak 100 yaşlı hastada plasebo ile kıyaslanmıştır.<sup>49</sup> Anksiyete hastalarda visual analog skala ile ölçülmüş; tüm üç doz midazolamda yaklaşık aynı derecede azaltırken, plasebo alanlarda hiç değişiklik olmamıştır. <sup>49</sup>

### **2.13.Kardiyovasküler sistem:**

Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az depresandırırlar. Yapılan çalışmalarda i.v midazolam, enjeksiyondan sonra sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçlarını hafifçe düşürerek kalp hızını ; ise artmıştır. 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.<sup>50,51</sup>

### **2.14.Solunum sistemi :**

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 obstriktif akciğer hastalığı olan hastalarda respiratuar depresan etkisi daha belirgindir.

### **2.15.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.

### **2.16.Doz :**

Midazolam her hastada doz seçilerek uygulanmasına rağmen, genellikle 20'li yaşlarda 0,07-0,15 mg/kg da sedasyon sağlarken, her 10 yaşta yaklaşık %17 azaltılarak verilmelidir. Premedikasyonda kullanıldığında intramüsküler doz 0,05-0,13 mg/kg olarak uygulanır. Auram 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.<sup>52</sup> İntramuskuler 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.

### **2.17.Dikkat edilecek hususlar :**



Yaşlılar midazolama karşı daha hassastırlar ve etkinin başlaması yavaştır. Dolayısıyla doz aşılabilir. 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, respituar ve psikomotor depresyon midazolam kullananlarda dikkate alınması gereken yan etkilerdir.<sup>53</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Yoğun Bakım Ünitesin'de sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tanısı alan, yaşları 46-73 arası değişen, 16'sı erkek ve 14'ü kadın olmak üzere toplam 30 erişkin hasta üzerinde yapıldı.

Hastane etik kurul (onay tarih ve sayısı;2006/06/07-396) onayı ve hasta-hasta yakınlarından izinleri alındıktan sonra Reanimasyon Yoğun Bakım'da takip ve tedavi edilecek sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerinden (vücut ısısının 38 °C üstünde veya 36 °C altında, kalp hızının 90 atım/dk üstünde, solunum sayısının 20/dk üstünde veya  $PCO_2 < 32$  mmHg, lökosit sayısının  $12000/mm^3$  üstünde veya  $4000/mm^3$  altında olması) en az ikisine sahip mekanik ventilasyon destek tedavisi alacak, 40-75 yaş arası 30 hasta prospektif, klinik çalışmaya dahil edildi. Mekanik ventilatör destek tedavisi ihtiyacı olmayan, tanısı konulmuş endokrin sistem hastalığı olan (Diabetes Mellitus, Cushing Sendromu, Foekromositoma, Hiper-Hipotiroidizm, Addison Hastalığı, Adrenal Yetmezlik...), konvülzyon ve epilepsi şikayetleri olan, sistolik kan basıncı 60mmHg diyastolik kan basıncı 50mmHg altında olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastalar yoğun bakıma kabul edildikten sonra, tüm hastaların durumlarının ciddiyetinin objektif olarak değerlendirilmesi için *APACHE II* (Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi), *SAPS II* (Basitleştirilmiş akut fizyolojik skor) skorları (Tablo II, Tablo III, Tablo IV, Tablo V) hesaplanarak belirlendi. Hastaların sedasyon durumları, *Ramsey sedasyon skalası* skorlarına (Tablo I) göre değerlendirildi. Hemodinamik parametreleri (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı) değerleri kaydedildi. Stres hormon (ACTH, GH, kortizol, insülin, prolaktin) düzeylerinin belirlenmesi için kan örnekleri alındı. Hastaların invaziv hemodinamik ve solunum sistemi monitorizasyonları yapıldı. Hastalıklarına yönelik medikal tedavileri, solunum desteği açısından mekanik ventilasyon destek tedavileri ve kültür antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik tedavileri düzenlenerek, hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Sedasyon amaçlı Grup I'e deksmedetomidin  $1\mu g/kg$  bolus dozu 20 dakikada verilerek, 24 saat boyunca  $0,4\mu g/kg/saat$ ; Grup II'ye ise deksmedetomidine  $1\mu g/kg$ , midazolam  $50\mu g/kg$  bolus dozları 20 dakikada verildikten sonra, 24 saat boyunca deksmedetomidine  $0,4\mu g/kg/saat$ , midazolam  $30\mu g/kg/saat$  infüzyonu uygulandı. Hastaların 24 saat süresince 4'er saat aralar ile Ramsey sedasyon skalası skorları, hemodinamik parametreleri ve

arteriyel kan gazı değerleri kaydedildi. 24. saatte sedatif infüzyonları sonlandırılan hastaların stres hormon düzeyleri için kan örnekleri alındı hastaların durumlarının ciddiyetini objektif olarak değerlendirilmesi için *APACHE II* ve *SAPS II* skorları kaydedildi.

Verilerin istatistiki değerlendirmesi SPSS 13.0 programı ile bağımsız t- testi ve non parametrik veriler için *Mann-Whitney U* testi kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatiksel değerlendirme grupların kendi içinde ve her iki grup arasında yapıldı.

**Tablo I: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası**

- 0** = Tamamen uyanık ve koopere.
- 1** = Uyanık fakat uykuya eğilimli.
- 2** = Uykulu, sözlü uyarıya cevap var.
- 3** = Uyuyor, fiziksel uyarıya cevap var.
- 4** = Uyandırılmıyor.

Yoğun Bakımda kullanılan Ramsey sedasyon skalası. TabloI'deki parametreler kullanılarak hastaların sedasyon skorları değerlendirildi.

**TabloII. APACHE II skorlaması... Akut fizyolojik skor (APS):**



**Tablo III. APACHE II skorlaması...Yaş uyarlaması:**

YAŞ (yıl)	PUAN
< 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

**Tablo IV. APACHE II skorlaması....Kronik sağlık değerlendirmesi**

Aşağıdaki değerlerden her biri için:

1. Biyopsi ile kanıtlanmış siroz
2. NYHA'a göre 4. derece kalp yetmezliği
3. Ciddi KOAH
4. Kronik dializ
5. İmmün baskılanma anamnezi varsa;

Elektif cerrahi ve beyin cerrahisi geçiren postoperatif dönemdeki hastaya 2 puan, acil cerrahi geçiren postoperatif dönemdeki hastaya 5 puan ekleyin

**Glasgow Koma Skoru:**

Göz açma	Puan	Sözlü iletişim	Puan	Motor yanıt	Puan
Spontan	4	Oryante	5	Sözlü emre uyuyor	6
Sesli uyarana	3	Konfüze	4	Ağrıyı lokalize ediyor	5
Açılmıyor	1	Anlamsız sözler	3	Ağrılı uyarana çekme yanıtı	4
Ağrılı uyarana	2	Anlamsız sesler	2	Anormal fleksiyon	3
		Yok	1	Anormal ekstansiyon	2

Hiçbiri

1

GKS	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	≤ 3
APACHE II	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

SAPS II	0	0	5	5	5	7	7	13	13	13	26	26	26
---------	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----

### 3.1.APACHE II skoru :Tablo II+III+IV

**Tablo I : Akut fizyolojik skor ( APS )**

**Tablo II: Yaş uyarlaması**

**Tablo IV : Kronik sağlık değerlendirmesi**

*APACHE I-II (ACUTE Physiology And Chronic Healty Evoluation I-II):*

*APACHE-II* 34 parametrelilik bir klasifikasyon sistemidir. Başlangıçta APS skoru (Tablo II) ile birlikte hastanın kronik sağlık durumu dikkate alınmıştır. *APACHE-I; APACHE-I'*in basitleştirilmiş şekli olup, 12 fizyolojik parametrenin değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hastaneye kabulü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değeri olmak üzere üç grup skoru dikkate alır. *APACHE-II* sistemi prospektif olarak birçok merkezde kullanılmakta olup, değişik tedavi metodlarının karşılaştırılmasını sağlar. Akut fizyolojik skor (APS): Ölçümler; rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, PaO<sub>2</sub>, arteriyal Ph, serum Na, serum K, serum kreatini, hematokrit ve beyaz küre değeri ile nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Bunlara *Glasgow Coma Score (GCS)*'nin beklenen en yüksek değeri olan 15'den, hastanın GCS'unun çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir. Yukarıdaki Tablo II, III ve IV gruplarındaki skorların toplanması total *APACHE II* skorunu verir. Teorik olarak en yüksek olan *APACHE II* skoru 71'dir. Toplam skor aşağıda görüldüğü gibi mortalite ile paralellilik gösterir.

TOPLAM SKOR	:	10	20	30	35	40
MORTALİTE	:	%10	%20	%40	%75	%90

**Tablo V : SAPS II skorlaması... Akut fizyolojik skoru:**

Fizyolojik parametreler	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Isı °C	<39			≥ 39										
Sistolik kan basıncı	100-99		≥200			70-99								<70
Kalp hızı /dk	70-119		40-69		120-159			≥160				<40		
Serum üre (mMol/ lt) veya BUN(mg/dl)	<10 <28						10-29,9 28-83				≥30 ≥84			
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	1000-19000			≥20000										<1000
Serum K (mEq/l)	3-4,9			<3 veya ≥5										
Serum Na (mEq/l)	125-144	≥ 145				<125								
Serum HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	≥20			15-19			<15							
Bilirubin (mg/dl)	<4				4-5,9					≥6				
GKS														
Üriner output (l/ 24 saat)	≥1				0,5-0,999								<0,5	
MV veya CPAP ise PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>							≥200			100-199		<100		
Tedavi şekli	Elektif cerrahi						Medikal tedavi		Acil cerrahi					

**Tablo VI : SAPS II skorlaması... Yaş uyarlaması:**

YAŞ (yıl )	PUAN
<40	0
40-59	7
60-69	12
70-74	15
75-79	16
≥80	18

**Tablo VII : SAPS II skorlaması...Kronik sağlık değerlendirilmesi:**

KRONİK HASTALIK	PUAN
Mevcut değil	0
Metastatik karsinom	9
Hematolojik malignensi	10
AİDS	17

**Saps II Skoru : Tablo V + Tablo VI + Tablo VII**

**Tablo V** : Akut fizyolojik skor ( APS )

**Tablo VI** : Yaş uyarlaması

**Tablo VII** : Kronik sağlık değerlendirmesi

Yoğun Bakımda kullanılan SAPS II skorlaması Tablo V, Tablo VII, Tablo VII'deki parametreler kullanılarak değerlendiril

## BULGULAR



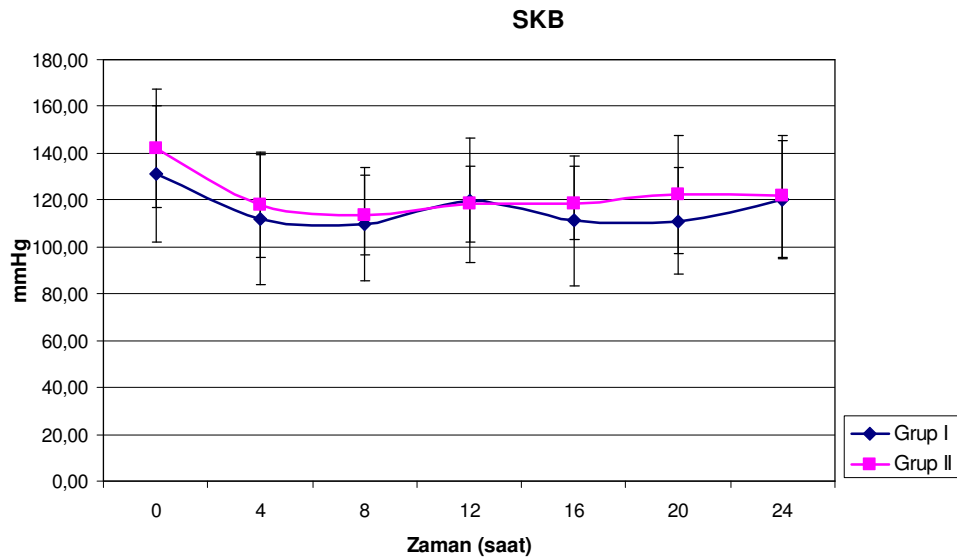
Hastaların demografik bilgileri ve hastalık tanıları Tablo VIII' de görülmektedir. Yaş ve cins açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). (Tablo VIII).

**Tablo VIII** : Demografik veriler ve gruplara göre hastaların tanıları.

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Yaş (yıl)	62,6 ± 10,66	60,0 ± 9,26
Cins (E/K)	9/6	7/8
Tanı:		
Postresüstasyon Sendromu	8	10
Solunum Yetmezliği	5	2
Serebro Vasküler Olay	-	2
Organofosfat İntoksikasyonu	1	-
Alkol İntoksikasyonu	-	1
CO İntoksikasyonu	1	-

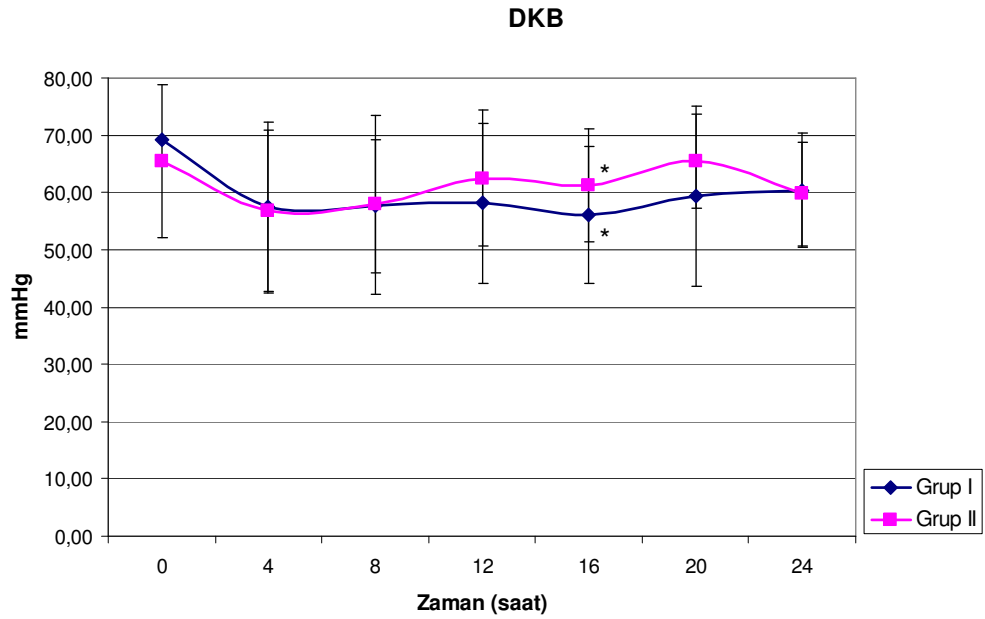
**Tablo IX**: Grupların değişik zaman dilimlerindeki Sistolik, Diyastolik Kan Basıncı ve Kalp Atım Hızı ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo IX'de görülmektedir.

Zaman (saat)	Grup I			Grup II		
	SKB Ortalama	DKB Ortalama	KAH Ortalama	SKB Ortalama	DKB Ortalama	KAH Ortalama
0	131,20±28,92	69,20±17,27	104,80±29,41	142,20±25,40	65,40±13,40	107,53±22,24
4	111,27±27,51	57,53±14,82	90,93±22,64	117,93±22,29	56,73±14,21	95,60±23,08
8	109,60±24,21	57,60±11,72	88,60±15,42	113,40±16,94	57,87±15,66	90,80±15,15
12	119,80±26,59	58,07±13,89	93,20±20,66	118,33±15,99	62,47±11,90	88,33±16,74
16	111,13±27,93	56,13±11,99	97,73±34,57	118,73±15,70	61,20±9,85	86,87±25,61
20	111,00±22,88	59,33±15,68	85,53±22,16	122,47±25,07	65,47±8,27	86,07±16,74
24	120,33±25,29	60,40±9,96	89,53±17,37	121,67±25,97	59,73±8,97	84,67±20,15

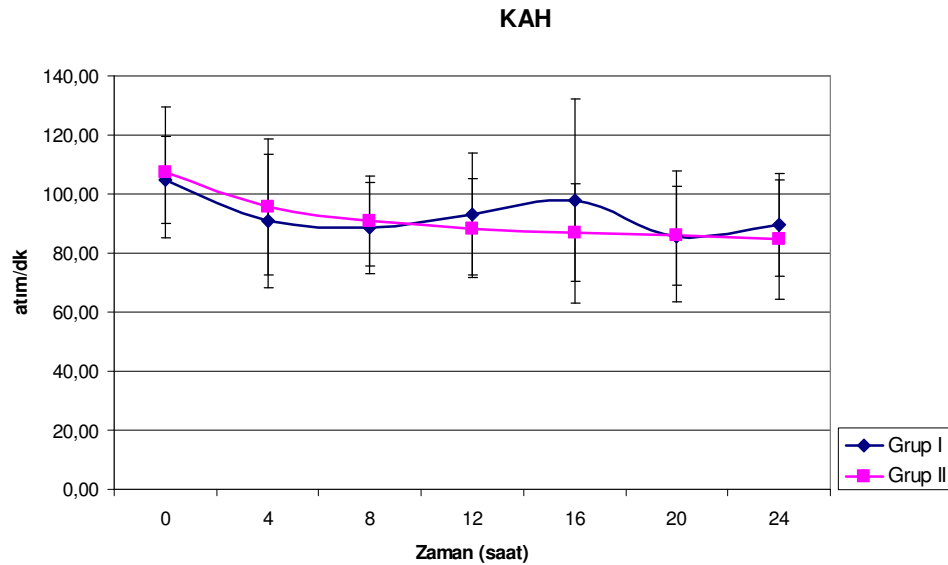


**Şekil 1:** Sistolik Kan Basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı.

Her iki grupta sedasyon süresince sistolik kan basıncı ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil1).



**Şekil 2:** Diyastolik Kan Basıncı ortalama değerinin gruplara göre dağılımı (\* $p < 0,05$ ).  
Her iki grupta sedasyon infüzyonunun 16. saattindeki diyastolik kan basıncı ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (\* $p < 0,05$ ). (Şekil 2)

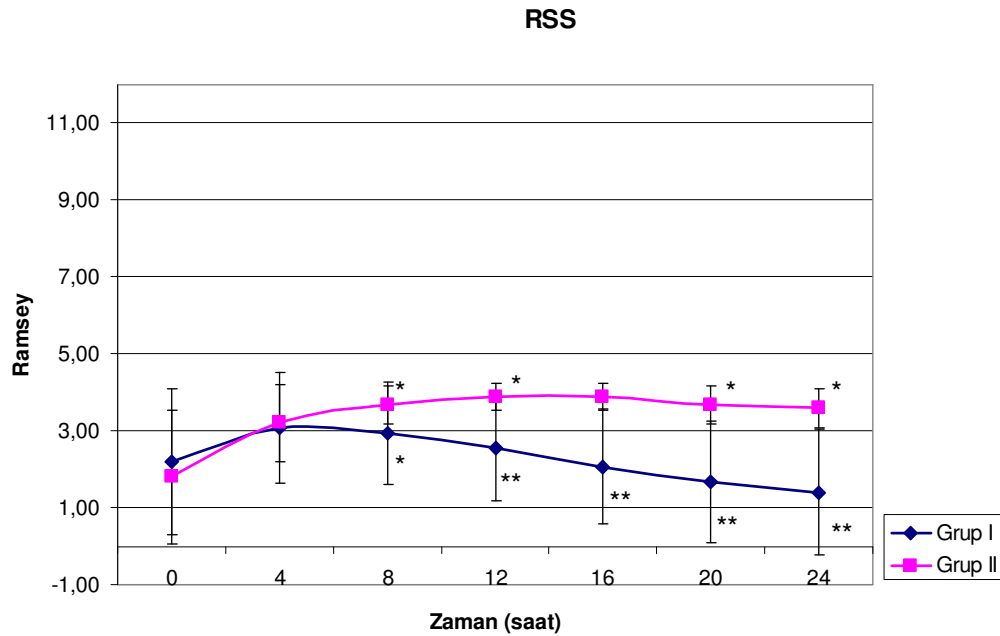


**Şekil 3:** Kalp Atım Hızı ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı.

Her iki grupta sedasyon süresince ortalama kalp atım hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p > 0,05$ ). (Şekil 3)

**Tablo X:** Ramsey Sedasyon Skalası Skorlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo X’da görölmektedir.

	Grup I	Grup II
Zaman (saat)	RSS Ortalama	RSS Ortalama
0	2,20±1,90	1,80±1,74
4	3,07±1,44	3,20±1,01
8	2,93±1,33	3,67±0,49
12	2,53±1,36	3,87±0,35
16	2,07±1,49	3,87±0,35
20	1,67±1,59	3,67±0,49
24	1,40±1,64	3,60±0,51

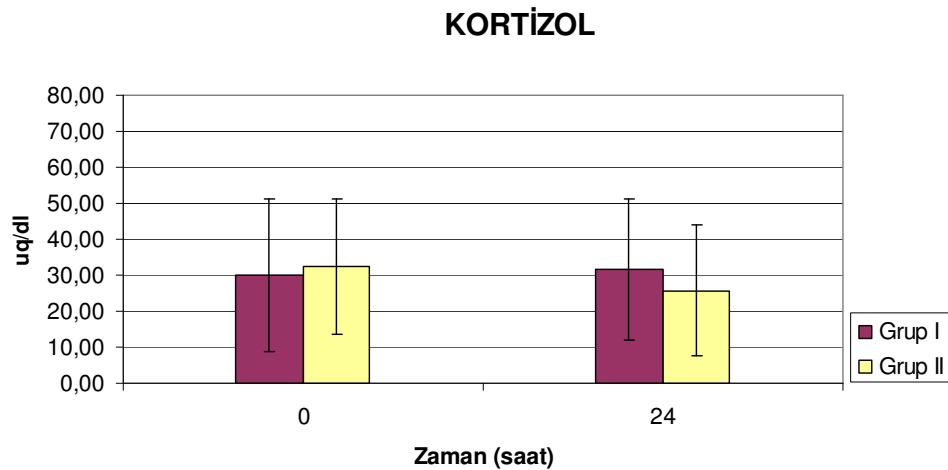


**Şekil 4:** Ramsey Sedasyon Skalası ortalama değerinin gruplara göre dağılımı (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ).

Her iki grupta ilacın verilmesi ile sedasyonun derinleştiği, RSS ortalama değerlerinde artma olduğu tesbit edildi. Grup I'de sedasyon skorları 8. saatten itibaren azalma eğilimine girerek, 16. saatte başlangıç seviyelerine ulaşmış olup 24. saate kadar azalmaya devam etmiştir (\*p < 0.05). Grup II'de infüzyon başlangıcından 8. saatte kadar kademeli olarak sedasyon düzeyleri derinleşerek RSS ortalama değerleri artmış; 12.saatden 24. saatte kadar sedasyon derinliği korunarak RSS ortalama değerleri yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (\*p < 0.05, \*\*p < 0.01). (Şekil 4)

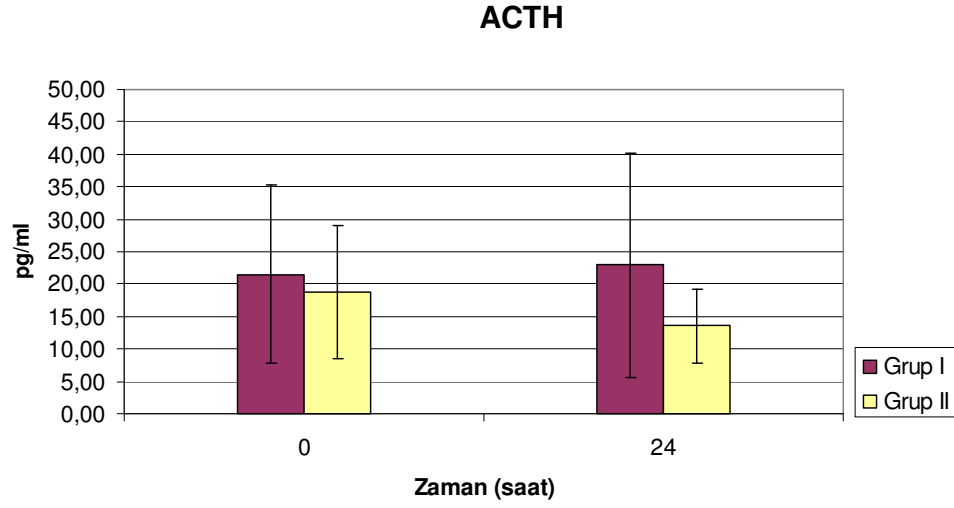
**Tablo XI:** Kortizol, ACTH, GH,İnsülin,PRL düzeylerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo XI'de görülmektedir.

	Zaman (saat)	KORTİZOL Ortalama	ACTH Ortalama	İNSÜLİN Ortalama	GH Ortalama	PRL Ortalama
Grup I	0	30,10±21,11	21,51±13,78	14,50±16,21	1,69±1,72	12,53±9,93
	24	31,58±19,46	22,98±17,29	15,17±15,32	1,06±1,08	21,65±28,36
Grup II	0	32,29±18,83	18,85±10,26	20,51±21,96	3,36± 3,74	21,35±23,04
	24	25,78±18,09	13,56±5,71	27,49± 20,81	2,71±3,64	27,27±29,44

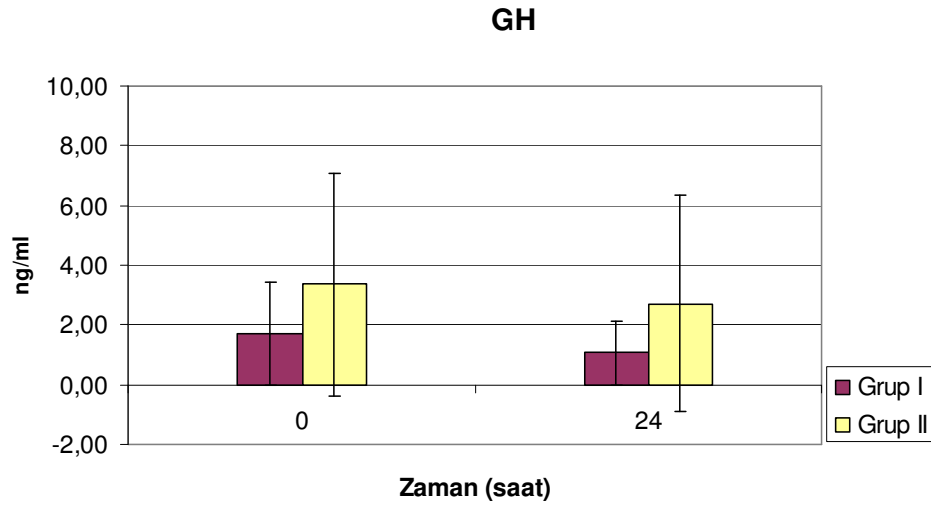


**Şekil 5:** Kortizol düzeylerinin ortalama değerinin gruplara göre dağılımı.

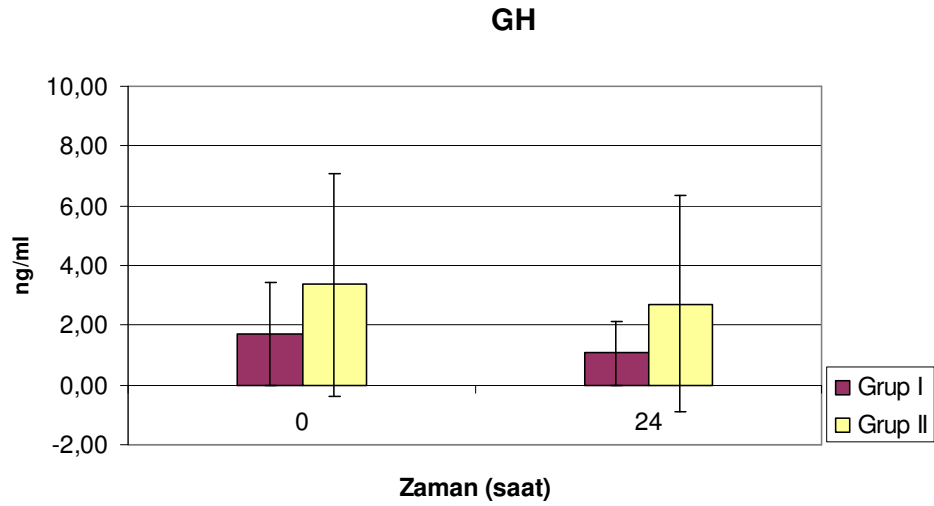
Her iki grup arasında ve grup içinde; sedasyon başlangıcı ve bitimindeki (0. ve 24. saatler) Kortizol, ACTH, GH ve PRL düzeylerinin ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0,05).(Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7, Şekil 9)



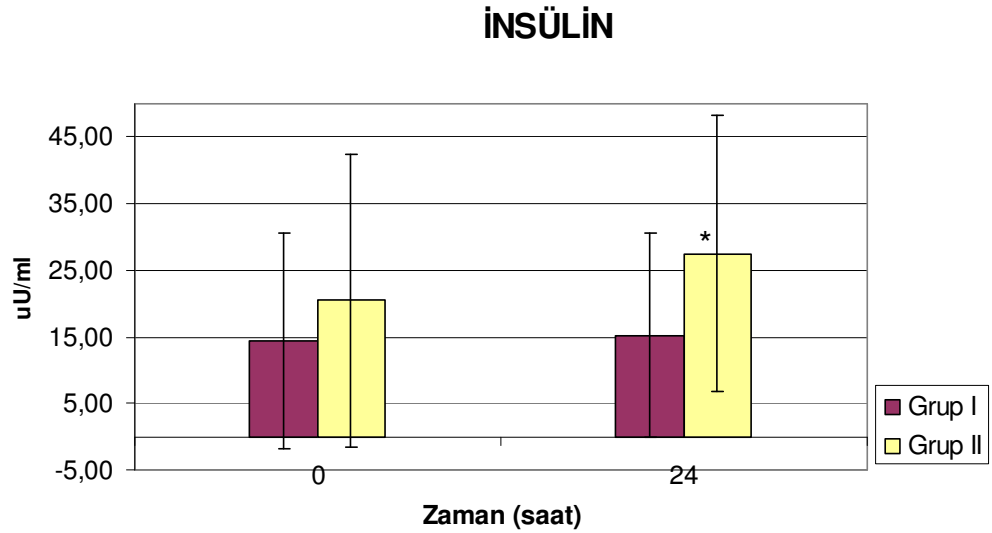
**Şekil 6:** ACTH ortalama değerinin gruplara göre dağılımı.



**Şekil 7:** GH ortalama değerinin gruplara göre dağılımı.

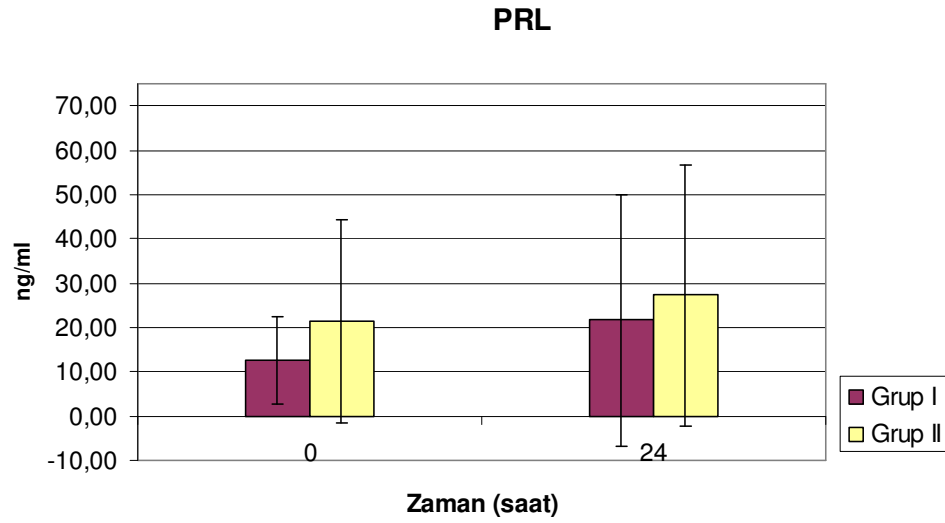


**Şekil 7:** GH ortalama değerinin gruplara göre dağılımı.



**Şekil 8:** İnsülin düzeylerinin ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı (\* $p < 0,05$ ).

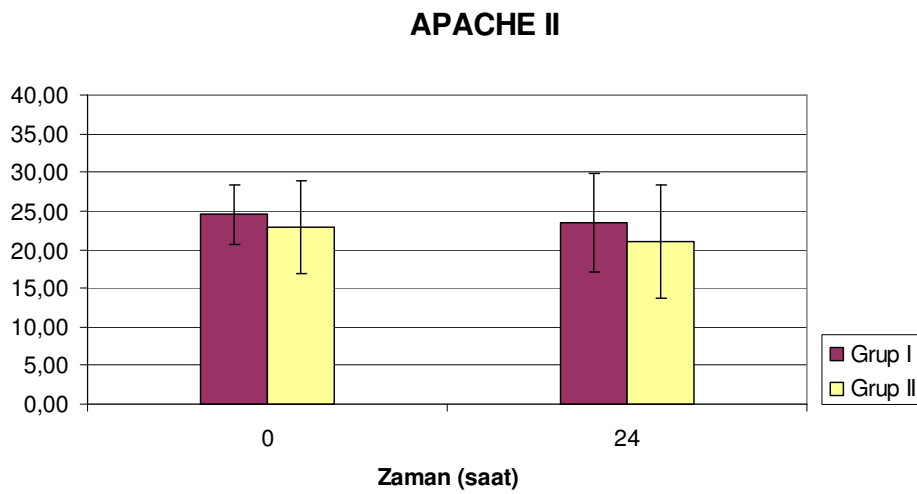
Her iki grupta insülin düzeyinin ortalama değerlerinde yükselme gözlenirken; II. Grup' daki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). (Şekil 8)



**Şekil 9:** Prolaktin ortalama değeri gruplara göre dağılımı.

**Tablo XII:** : *APACHE II* ve *SAPS II* skorlarının ortalama değeri ve standart sapmaları Tablo XII’de görülmektedir.

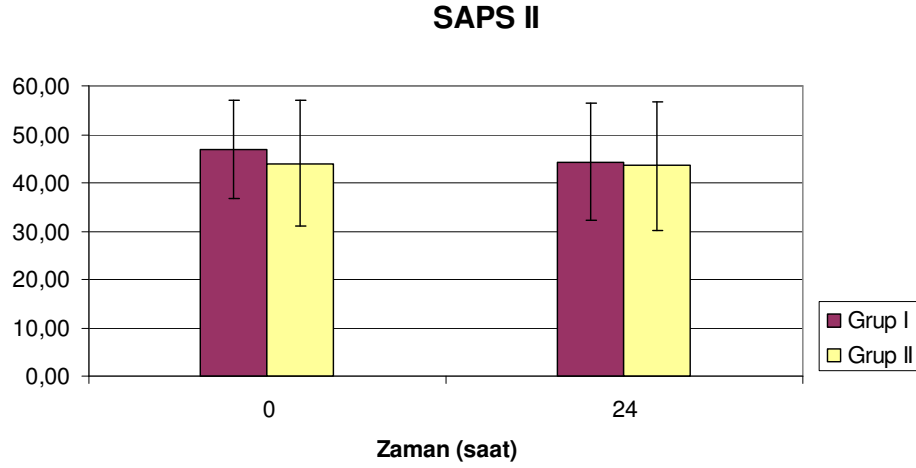
Saat	Grup I		Grup II	
	APACHEII Ortalama	SAPS II Ortalama	APACHEII Ortalama	SAPS II Ortalama
0	24,53±3,87	46,93±10,21	22,93± 5,99	44,00±13,03
24	23,47±6,41	44,27±12,10	21,07± 7,36	43,53±13,24



**Şekil 10:** *APACHE II* ortalama değeri gruplara göre dağılımı.



Her iki grup arasında; sedasyonun 0. ve 24. saatlerindeki APACHE II ve SAPS II skorlarının ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı( $p>0,05$ ). (Şekil 10, Şekil 11)



**Şekil 11:** SAPS II ortalama değerinin gruplara göre dağılımı.

## TARTIŞMA

Günümüzde kritik hastalık bir insanın yaşayabileceği en ciddi stress kabul edilmekte ve yoğun bakım koşullarında çeşitli nedenlerle gelişen ağrı, korku ve anksiyetenin organizmanın nöroendokrinolojik stress yanıtını şiddetlendirerek mortaliteyi ciddi biçimde etkilendiği düşünülmektedir.<sup>54,55</sup> Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde yatan bir hast için tedavi protokolünde yer alması gereken en önemli basamaklardan biri sedasyon ve analjezi uygulaması olduğu kabul edilmektedir.<sup>56,57</sup>

Yoğun bakım hastalarında sedasyon endotrakeal entübasyona ve invaziv girişimlere toleransı arttırmas, aşırı hemodinamik yanıtları baskılaması ve anksiyeteyi azaltması nedeniyle faydalıdır.<sup>58,59</sup> Ancak yoğun bakım hastaları genel olarak hemodinamik ve metabolik açıdan stabil olmayan hastalardır. Bu nedenle bu hastaların sedasyonunda kullanılan ilaçların seçim ve uygulama tekniği önem taşımaktadır.<sup>60</sup>

Yoğun bakımda sedasyon için sürekli infüzyon ile istenilen düzeye ulaşmak daha kolay iken, bolus dozlarla daha zordur.<sup>61</sup> Sakarya ve arkadaşları<sup>62</sup> 20 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada uygun sedasyon düzeyini oluşturmada ve ani hemodinamik etkilerin engellenmesinde bolus ilaç uygulanmasının uygun olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda deksmedetomidine ile sedasyonu sağlanan Grup I ile deksmedetomidine ve midazolom ile sedasyonu sağlanan Grup II de kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında teknik olarak önemli olmayan düşmeler saptadık.

Shehabi ve ark.<sup>63</sup> 20 yoğun bakım hastasında, 24 saatten daha fazla sürede deksmedetomidine infüzyonu uygulayarak sedasyon ve kardiyovaskular etkilerini araştırmışlar; sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızında belirgin bir düşüş tespit etmişlerdir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar her iki çalışma ile paralellik göstermektedir.

Coursin ve ark.<sup>64</sup> tarafından kardiyak cerrahi sonrası yapılan bir çok çalışmada; deksmedetomidinenin aşırı bradikardi, hipotansiyon ve hipertansiyon yapması nedeniyle anestezi olarak uygun olmadığını ancak yoğun bakım hastalarında sedatif olarak kullanımında etkili sonuçlar elde edilebileceğini belirtilmişlerdir. Aynı çalışmalarda, sedasyon amacı ile kullanımında 24 saatten daha kısa süreli kullanılmasının, hasta seçiminin ve ilaç infüzyonunun uygun dozda yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bolus yüklemesi 20 dakikadan daha fazla olursa kalp atım hızı ve kan basıncında minimal değişiklik gözlenmiş infüzyonun devamında eşsiz sedasyon sağladığı (uyuyor gibi fakat uyandırılabilir RSS-2) tespit edilmiştir. Deksmetomidine ile ilgili

çalışmalar daha çok kardiavasküler cerrahi sonrası yoğun bakım hastalarında yapılmıştır. Yoğun bakım hastalarının büyük bir çoğunluğunu oluşturan SIRS'lı ve solunum yetmezliği olan hastalarda yeterli çalışma bulmadığından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. SIRS'lı hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda bolus ve infüzyon süreleri bu çalışmalarla uyumludur. Her iki çalışma sonuçlarının da benzer olduğu görülmektedir.

Takrouri ve ark.<sup>65</sup> 10 cerrahi hastasında Ramsey sedasyon skoru 2-3 arasında olacak şekilde deksmedetomidine infüzyonu uygulamışlar ve hemodinamik parametreler üzerine etkisini araştırmışlar, kardiavasküler ve solunum sistemi üzerine depresan etkilerinin olmadığı, mükemmel sedasyon sağladığı ve hastaların kolay bir şekilde uyandırılabilirdiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda deksmedetomidine'nin hemodinamik parametreler üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını ve iyi bir sedasyon sağladığını tespit ettik. Çalışmamızın bu çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Joseph ve ark.<sup>66</sup> uvuloplasti yapılan 15 cerrahi hastada midazolam ve fentanyl infüzyonunun oksijen saturasyonu ve hemodinamik parametrelere etkisini araştırmışlar. Sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp atım hızında azalma saptamışlardır. Çalışmamızda midazolam ve deksmedetomidine infüzyonunun hemodinamik parametreler üzerine minimal etkili olduğunu ve iyi bir sedasyon sağladığı tespit edilmiştir. Bu iki çalışma ile yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ilaç kombinasyonlarından, hemodinamik parametreleri daha az etkilemesi ve iyi bir sedasyon sağlama açısından deksmedetomidine, midazolam grubunun daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Martina ve ark.<sup>67</sup> küretaj cerrahisi olan 72 kadın hastada deksmedetomidine, atipamezol ve midazolam infüzyonunun sedasyon üzerine etkilerini araştırılmışlardır. Çalışma sonucunda deksmedetomidine'nin midazolam'a göre daha kısa süreli ve istenilen düzeyde sedasyon sağladığını saptamışlardır. Her iki çalışma sonuçları uyumludur. Deksmetomidine'nin etkili ve kısa süreli sedasyon sağladığı aynı zamanda idal bir sedasyon ajanı olarak antidotunun bulunduğu bilinmektedir.

Venn ve ark.<sup>68</sup> operasyon sonrası en az 8 saat süre ile sedasyon ve ventilasyon gerektiren 20 hasta üzerinde deksmedetomidine ve propofol infüzyonu uygulayarak kortizol, ACTH, GH, prolaktin, insülin, glukoz, interlökin-6 değerlerini ölçmüşlerdir. Deksmetomidine alan hastalar kalp hızı daha düşük bulunurken iki grup arasında kan basıncı, kortizol, ACTH, prolaktin ve glukoz konsantrasyonlarında farklılık

saptamamışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada deksmedetomidine cerrahi sonrası sedasyonda kısa süreli kullanıldığı zaman adrenal steroidogenesisi önlemediği tespit edilmiştir. Çalışmamızda deksmedetomidine uygulanan hasta grubunda kortizol, ACTH, prolaktin, GH ve insülin hormon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklikler tespit edilmiş olup her iki çalışmanın sonuçları birbiri ile paraleldir.

Elbaradie ve ark.<sup>69</sup> post operatif ventilasyona ihtiyaç olan 60 hastaya deksmedetomidine ve propofol infüzyonu uygulayarak hemodinamik parametreler, ramsey sedasyon skoru, ekstübasyon zamanı, kortizol ve interlökin-6 düzeylerine etkilerini araştırmışlar. Deksmetomidine alan grupta kalp atım hızı diğer gruptan daha düşük tespit edilmiş serum kortizol düzeyleri her iki grupta aynı olarak bulunmuştur. Çalışmamızda deksmedetomidine alan grupta kortizol değerinde yükselme olmuş fakat anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. İki çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Adams ve ark.<sup>70</sup> 30 cerrahi yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları iki gruba ayırmışlar I. Gruba ketamin ve propofol II. Gruba ise ketamin ve midazolam infüzyonu vererek sedoanaljezi, adrenalini, kortizol, ACTH ve ADH parametreleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak sedoanaljezi açısından Grup I daha avantajlı bulunmuş tüm endokrin stres parametreleri her iki grupta azalmış. Sistolik kan basıncı her iki grupta aynı kalırken kalp atım hızı Grup I'de daha fazla azalmış olarak tespit etmişlerdir. Endokrin ve hemodinamik parametreler açısından iki grupta fark saptanmamıştır. Çalışmamızda midazolam alan Grup II'de daha fazla sedasyon oluşturması ve stres parametrelerini azaltmış olması nedeni ile bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Waseem ve ark.<sup>71</sup> oral cerrahi sonrası 38 erkek hastada midazolam infüzyonunun vital bulgular ve kortizol düzeyleri üzerine etkisini araştırmışlar, kontrol grubunda kortizol düzeyinin yüksek olduğu; midazolam verilen grupta ise kan basıncında hafif azalma, kalp hızında hafif artma oluşturduğu, kortizol düzeylerini düşürdüğü ve anksiyeteyi azalttığını saptamışlardır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Kaygusuz ve ark.<sup>72</sup> 45 ventilatör tedavisi gören yoğun bakım hastası üzerine yaptıkları çalışmada, hastaları rastgele üç gruba ayırmış ve I. Gruba remifentanil, II.Gruba propofol III. Gruba ise midazolam infüzyonu uygulamışlardır. Her üç grupta APACHE II skorlarını değerlendirmişler fakat anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır. Çalışmamızda da sedasyonun APACHE II skorlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Sedasyonun SAPS II skpirlarina etkisini gösteren yapilmis bir çalışma bulunamamıştır.

## SONUÇ

SIRS tanısı ile yoğun bakımda yatarak tedavi gören hastalarda sedasyon amacıyla dexmedetomidine, dexmedetomidine ve midazolam kombinasyonunun hemodinamik parametreler, stres hormonları ve sedasyon üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızda elde edilen sonuçlar:

Dexmedetomidine, dexmedetomidine ve midazolam kombinasyonunun çalışmada belirtildiği dozlarda (dexmedetomidin 1µg/kg bolus dozu 20 dakikada verildi. 24 saat boyunca 0,4µg/kg/saat infüzyon uygulandı. Midazolam 50µg/kg bolus dozu 20 dakikada verildikten sonra, 24 saat boyunca 30µg/kg/saat infüzyon uygulandı.) güvenli kullanılabileceği kanısına varıldı.

Dexmedetomidine, dexmedetomidine ve midazolam kombinasyonunun yoğun bakım hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan APACHE II ve SAPS II skorlarını değiştirmedeği tespit edildi.

Sedasyon amacı ile kullanılan bu dozların stres hormonlarında istatistik bakımından önemli bir değişiklik yapmadığı saptandı.

Hemodinamik parametreleri önemli ölçüde değiştirmedeği ancak dexmedetomidine ve midazolam kombinasyonu uygulanan hastalarda sistolik, diastolik kan basınçları ve kalp atım hızlarının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dexmedetomidine infüzyonu uygulanan hastalara göre daha fazla azalma oluşturduğu tespit edilmiştir.

Dexmedetomidin ile midazolamın birlikte verilmesi ile sedasyon derinliğinin 24 saat sürdüğü (RSS 3-4) tek başına dexmedetomidin ile 16 saatten sonra sedasyon derinliğinin kontrol değerlerine döndüğü (RSS 1-2) saptanmıştır.

Sonuç olarak, dexmedetomidinin iyi bir sedasyon sağladığı; stres hormonları ve hemodinamik parametreleri üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığı, midazolam ve dexmedetomidine'nin birlikte kullanılmasının ise daha derin bir sedasyon sağladığı stres hormonlarını anlamlı olmamakla birlikte azalttığı ve hemodinamik parametreleri etkilemediği kanısına varılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Ostermann ME, Keenan AP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit. JAMA 2000; 1451-1459.
2. Muellejans B, Lopez A, Cross MH, et al. Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double - blind controlled trial. Crit Care 2004; 8:R1-R11.
3. Reves JG, Gloss PSA, Lubarsky DA, Mc Evay MD. İntravenous nonopoid anesthetics. Anesthesia Edited by Miller RD.6, Edition Philedelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone 2005; 317-378.
4. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM,  $\alpha 2$  and imidozoline reseptör agonists: Their pharmacology and therepeutic role. Anesthesia 1999; 54: 146 –165.
5. Bekker A, Sturaitis MK, Deksmedetomidine for Neurological Surgery. Neurosurgery 2000; 57 Operative Neurosurgery 1-10.
6. Marino PL, Analgesia and Sedation, The ICU Book, Lippincott Williams & Wilkins 1998; s:58-65.
7. Korfalı G. Sepsis Anesteziye Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2003; s : 285-291.
8. Morgan GE, Michael JMS, Murray C, Larson JP, Critical Care.Clinical Anesthesiology, Lange ,North America,2002; p: 951-994.
9. Irwi Irwin RS, Rippe JM. Enfeksion and Enflemasyon , Manuel Of İntensive Care Medicine, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, s; 749-761.
10. Kayhan Z. Metabolik-Endokrin Sistem ve Anestezi, Klinik Anestezi, 2. Baskı, Logos Yayıncılık İstanbul .1997.s:354-360

11. Weissman C. The metabolic response to stress : An overview and update. *Anesthesiology*. 1990; 73 (2) :308 – 327.
12. Netter F.H : The Ciba collection of medical illustrations endocrine system and selected metabolic diseases, second printing, color engravings by embossing. Photo engraving Co. New York 1970; p: 77- 80.
13. Warwick R, Williams PL : Gray's Anatomy, thirty - fifth edition, Langman Group Ltd, Edinburgh 1973 ;p: 904 - 912 , 1377 – 1381.
14. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji* , 7. Baskı , Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1986; s:1275-1290,1311-1352
15. Grossman A, Beser M. Opiates control ACTH through a noradrenergic mechanism. *Clin. Endocrin.* 1982;17: 287 -290
16. Derbyshire DR, Smith G. Sympatoadrenal responses to anesthesia and surgery. *Br J Anesth* 1985; 56 :725-739
17. Tung A, Rosenthal M .Patients requiring sedation *Critical Care Clinics*, Philadelphia, WB Saunders 1995; p:791-802 .
18. Scheffing G, Richter M, Roozendaal B . et al. Exposure to high stress in intensive care unit may have negative effects on health related quality of life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003; 31:1071 – 1079.
19. Devlin JW ,Fraser GL ,Kenji S , Riher RR. Sedation assessment in critically ill adults. *Ann Pharmacother* 2001 ;35 :1624 –1632.
20. Jacobi J, Fraser GL ,Coursin BD. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30 : 119-141.
21. Forina ML ,Levati A ,Togani G. A multicenter study of ICU drug utilization. *Intensive Care Med*. 1981; 7: 125-131.



22. Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L, et al. A multicenter evaluation of remifentanyl for early postoperative analgesia. *Anesthesia Analgesia* 1996; 83: 1292-7 .
23. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anaesthesiology* 1993;79: 881-92.
24. Morgan GE, Michail MS, Murray MJ. *Adrenergic Agonist and Antagonist. Clinical Anesthesiology* 3. Edition USA 2002; 212-224.
25. Dyck YB, Shafer SL. Deksmetomidine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthetic Pharmacology Review* 1993; 1 :238-245.
26. De Wolf AM, Fragen RJ, Auram MJ. The pharmacokinetics of deksmedetomidin in volunteers with renal impairment. *Anesthesia Analgesia* 2001; 93:1205 – 1209.
27. Venn RM, Kaval MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of deksmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care . *Br J Anesth* 2002; 88 : 669 – 675.
28. Prielipp RC, Wall MH, Tobin RJ. Deksmetomidine induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesthesia Analgesia* 2002 ;95 :1052 –1059.
29. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albert RF. Deksmetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: Reversal by  $\alpha_2$  adrenergic antagonist atipamozole. *Anesthesiology* 1991; 75 :328 –332.
30. Maier C ,Steinberg GK ,Sun G , Zhi GT, Maze M. Neuroprotection with  $\alpha_2$  adrenergic agonist deksmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993; 79:306 –312.
31. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of deksmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 382 –394.

32. 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 – 466.
33. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans: Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134 –1142.
34. Jordan V, Herr D. Characterization and management dexmedetomidine related hypotension following CABG .*Critical Care Medicine* 2003; 31:A157.
35. Bekker A, Gold M, Basile J. Hemodynamic and respiratory changes related to the use of dexmedetomidine in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2003; 100:A136.
36. Lawrence CJ, Prinzen FW. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesthesia Analgesia* 1996 ;82:544-550.
37. Wijesundera DN, Naile JS, Beattie WS.  $\alpha_2$  adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications : A metaanalysis. *American Journal of Medicine* 2003 ;114:742-749.
38. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clinical Pharmacology Therapy* 1992 ;52 :537-546
39. Aho M, Scheinin M, Lethinen AM, Erkola D, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesthesia Analgesia* 1992 ;75 :932-939.
40. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effect 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 Anesth* 2001; 86:650-656.

41. Guo TZ, Jiong JY, Buttermann AE, Maze M. Deksmedetomidine injektion in to the locus cereleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84 : 873-881.
42. VennRM Grouds RN. Compirision between deksmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: Patients and clinicans perceptions. *British Journal of Anesthesia* 2001; 87: 684-690.
43. Herr DL, Sum - Ping JST, E nglan d M. ICU sedation after coronary arter bypass graft surgery : Deksmedetomidine based versus propofol based sedation regimens. *Journal of Cardioracic and Vasküler Anesthesia* 2003; 17 : 567-584.
44. Venn RM, Hell j, Grounds RM. Respiratory effects of deksmedetomidine inthe surgical patient requiring intensive care. *Critical Care* 2000; 4 : 302-328.
45. Rall TW : În Gilman AG, ET AL (eds) : Goldman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics, 8th ed. New York, Macmilan, 1990; pp 346 – 358
46. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR et al Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepiens. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8 : 233.
47. Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra - hepatic metabolism of midazolam . *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 : 634.
48. Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minör day – case surgery : comparsion of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth* 1988; 61 : 611-617
49. Dose-finding study of intramusküler midazolam preanesthetic medication in the elderly . *Anesthesiology* 1991; 74 :675-682
50. Conner JT, Katz RL, Pagano CW. Ro21- 3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth. Analg.* 1978; 57 : 1-5.
51. Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G ,Ross-Chouinard A,East S,Ogilvie RI. Midazolam : kinetics and effects on sensorium and hemodynamics. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1987 ;23:273-8.

52. Shafer A, White PF, Urquhart ML et al. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989; 71 : 495-502
53. Reves JG, Frangen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam : pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62 : 310-317
54. Buckingham JC. Hypothalamo-pituitary responses to trauma. *Br Med Bull* 1985; 41: 203-211.
55. Jaattela A, Alho A, Avikainen V et al. Plasma catecholamines in severely injured patients; a prospective study on 45 patients with multiple injuries. *Br J Surg* 1975; 62: 177-81.
56. Bion JF, Ledingham IM, Sedation in intensive care – a postal survey. *Intensive Care Med* 1987; 13: 215-16.
57. Adams HA. Sedative-analgesic medication in intensive care patients needing ventilation treatment. *Anaesthetist* 1988; 7: 1068-72.
58. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72:153-184.
59. Bion JF. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Hosp Update* 1988; 14: 1272-1286.
60. Burns AM, Shelly MP, Park G.R. The Use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992; 43: 507-515.
61. O’Sullivan G, Park G. The assesment of sedation. *J Clin Int Care* 1990; 1: 116-121.
62. Sakarya M, Aşkar F, Derbent A ve ark. Miyokard revaskülarizasyonu sonrası propofol ve midazolam ile sedasyon. *Türk Anest Rean Cem Mec* 1999; 27: 171-176.
63. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients : sedative and cardiovascular effect. *Intensive Care Med* 2004 ;30: 2188-96.

64. Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Crit Care* 2001; 7:221-6.
65. Takrouri MS, Seraj MA, Channa AB, Thallage A, Riad W. Dexmedetomidine in intensive care unit: a study of hemodynamic changes. *Middle East J Anesthesiol.* 2002 ;16: 587-95 .
66. Joseph E, Cillo, Jr, DMD, and Richard Finn, DSS Hemodynamic and Oxygen Saturation During Intravenous Sedation for Office-Based Laser-Assisted Uvuloplasty. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2005; 63: 752-755.
67. Aho M., Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *Journal of Clinical Anesthesia.* 1993;5: 194-203.
68. 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; 86: 650-6.
69. Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *Egypt Natl Canc Inst.* 2004 ; 16:153-8.
70. Adams HA, Brausch M, Schmitz CS, Meyer MC, Hecker H. Analgesic dosage with (S)-ketamine/propofol vs. (S)-ketamine/midazolam: sedation, stress response and hemodynamics--a controlled study of surgical intensive care patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001 ; 36: 417-24.
71. W. Jerjes, W. K. Jerjes, BPharm, B.Swinson, s. Kumar, R. Leeson, P.J. Wood, Cchem, FRCPath, M. Kattan, Bpharm, MRCPharm, and C Hooper. Midazolam in the reduction of surgical stress: A randomized clinical trial. 2005; 564-570.
72. Kaygusuz K, Gürsoy S, Kafalı H. Yoğun Bakımda kullanılan sedatif ajanların hemodinami ve oksijen transportu üzerine etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2004;26:165-177.