

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**LAMİNEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA  
PREMEDİKASYONDA DEKSMEDETOMİDİN  
VERİLMESİNİN TİVA İHTİYACI  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. CANAN GÜZELBURÇ**

**ESKİŞEHİR 2006**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	II
SUMMARY.....	IV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR.....	48

## ÖZET

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda laminektomi uygulanacak ASA grubu 1-2 olan yaşları 18-60 arasında değişen 40 hasta üzerinde yapılmıştır.

Öncesinde premedikasyon uygulanmamış olan hastalara, operasyon masasına alındıktan sonra hemodinamik ve bispektral indeks (BİS) monitörizasyonları yapıldı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı ve Grup 1'e (n=20) 100ml serum fizyolojik, Grup 2'ye (n=20) ise 100ml serum fizyolojik içinde 0,6 µg/kg deksmedetomidin; intravenöz yoldan 5ml/dk infüzyon hızıyla verildi.

İnfüzyon bitiminden 20 dakika sonra , indüksiyon öncesi BİS değeri sayısal olarak kaydedildi ve sedasyon düzeyi Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) ile değerlendirilerek kaydedilerek anestezi indüksiyonuna başlandı.

. Anestezi indüksiyonunda propofol BİS değeri 45 oluncaya kadar verildi ve indüksiyonda kullanılan propofol dozu kaydedildi. İndüksiyonda ayrıca 0,5 mg/kg dozda atrakuryum ve 1 µg/kg dozda remifentanil verildi.

Anestezi idamesinde BİS değeri 40-60 olacak şekilde doz ayarlaması yapılarak propofol infüzyonu ve 0,1 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu uygulandı.

İndüksiyon öncesi ve operasyon boyunca belirli aralıklarla hastaların sistolik (SKB), diyastolik (DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonları (SpO<sub>2</sub>) kaydedildi.

Operasyon bitinde anestezi süreleri, cerrahi süreleri ve operasyon sonunda kullanılan toplam propofol dozları kaydedildi.

Sonuç olarak; deksmedetomidinin premedikasyonda uygulanması ile yeterli sedasyon sağlanabildiği, deksmedetomidinin sedasyon düzeyini belirlemede RSS ile BİS'in etkili olduğunu ve aralarında güçlü (-) korelasyon olduğunu tespit ettik. Deksmedetomidin endotrakeal entübasyona SKB artışını önlemede etkili olmakla birlikte, genel olarak hemodinamik parametrelerin kontrol grup ile benzer olduğu görüldü. Deksmedetomidinin premedikasyonda uygulanmasının hem indüksiyon hem de anestezi süresince toplam propofol doz ihtiyacını azaltmada etkili olduğu sonucuna vardık.

## SUMMARY

This is a study of Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Department of Anesthesiology and Re-animation, patients aged between 18-60 years who underwent laminectomy procedure were included to the study.

Hemodynamic and bispectral indexes (BIS) are recorded after the patients taken to the surgery room and non of them took premedication before. The patients are separated into two groups randomly and 100 ml SF is given to the patients in group 1(n=20) and 0,6 µg /kg dexmedetomine in 100ml SF is given to patients group 2(n=20) via intravenous infusion rates are same (5ml/ minute) at all of the patients.

Just before the induction the sedation of the patients are determined by the Ramsay Sedation Scale(RSS). Propofol is given until the target BIS value reaches to 45 and atracuryum, remifentanil is given at the induction. Propofol infusion is maintained at the targeted BIS value of 40-60 and 0,1µg/kg/minute remifentanil infusion applied during the maintainance of anesthesia. Hemodynamic parameters are recorded periodically during the operation and before the induction.

In conclusion; adequate sedation level is provided with the use of dexmedetomidine for premedication, the RSS and BIS are effective methods for determining sedation level gained with dexmedetomidine. Dexmedetomidine effectively reduces the systolic blood pressure elevation at the time of endotracheal intubation, however other haemodynamic variables looks similar with the control group. We concluded that the use dexmedetomidine for the premedication reduces the total propofol dose needed for both induction and anesthesia maintenance.

## GİRİŞ

Deksmedetomidin;  $\alpha_2$  reseptörlere 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 sempatoлизise de yol açar <sup>(1,2)</sup>. Santral sinir sisteminde noradrenerjik innervasyonun major sahalarından olan lokus sereleusta,  $\alpha_2$  adrenoreseptör aktivitesiyle sedatif ve anksiyolitik etkilerini gerçekleştirir<sup>(1,3)</sup>. Bu ilacın hemodinamik etkileri premedikasyonda kullanımını sınırlandırabilmesine rağmen, anestezi ve analjezik kullanımını azaltıcı etkisi nedeniyle değerli bir ajandır<sup>(3,4)</sup>.

Total intravenöz anestezi (TİVA); anestezi maddelerin intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verilmesiyle hipnotik ve analjezik etkinin sağlandığı dengeli bir anestezi tekniğidir. Total intravenöz anestezi de birçok anestezi maddenin kombinasyonları kullanılabilirlikle birlikte, propofol ve opioid kombinasyonu tercih edilmektedir <sup>(5,6)</sup>.

Bispektral indeks; bilgisayarlı bir EEG parametresidir. Bispektral analiz olarak bilinen matematiksel teknikten yola çıkarak EEG amplitüd ve frekansının temelinden ortaya çıkmış olup 0'dan (düz EEG), 100'e (uyanıklık) kadar aralıklı lineer bir skaladır. Beynin kortikal elektriksel aktivitesi frontotemporal olarak yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile monitöre yansımakta ve sayısal olarak aktivite değişiklikleri gösterilmektedir <sup>(7)</sup>.

Genel anesteziklerin EEG aktivitelerini deprese ettiği bilinmektedir. Bispektral indeks monitorizasyonunun sayısal değerinin yeterli bir anestezi derinliğinin sağlanması için 45-60 arasında olması gerektiği belirtilmektedir. Bispektral indeks kullanımı ile ilaç kullanımının azaltılması ve anesteziden hızlı uyanma sağlanmaktadır <sup>(7)</sup>.

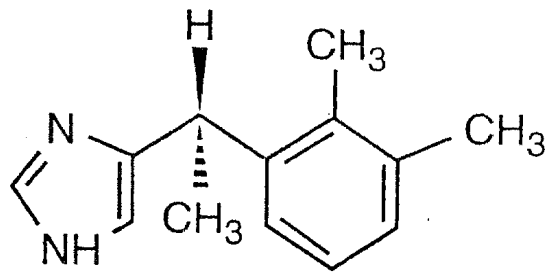
Çalışmamız laminektomi uygulanan hastalara preoperatif dönemde intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verilen deksmedetomidinin; bispektral indeks monitörü ile anestezi derinliği takip edilen ve anestezi şekli olarak TİVA uygulanan hastalarda intraoperatif hemodinamik değişiklikler ve anestezi madde ihtiyacı üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin  $\alpha_2$  reseptörlere yüksek sensitivitesi olan ( $\alpha_2/\alpha_1$ , 1600/1) olan yeni bir  $\alpha$  metilol derivesidir <sup>(1,8)</sup>. Sedasyon, anksiyoliz ve hipnozun yanında, analjezi ve sempatoлизise yol açar <sup>(1,2)</sup>



Deksmedetomidin yüksek derecede lipofilik olup, kandan beyine ve periferal dokulara hızla distribüsyona uğrar. Proteine %94 oranında bağlanan deksmedetomidinin, tam kan ile plazma konsantrasyon oranı 0.66'dır. Deksmedetomidin karaciğerde metabolize olur, hem idrar hem de gaita yoluyla atılır <sup>(1)</sup>.

Deksmedetomidin konsantrasyon bağımlı non-lineer farmakokinetik sergiler. İntravenöz uygulanan deksmedetomidinin farmakokinetiği en iyi 3 kompartman modeli ile açıklanır <sup>(9,10)</sup>.

Terminal eliminasyon yarı ömrü 2-4 saattir. İnfüzyon sonrası yarılanma ömrü (infüzyon sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonununun %50'sine inmesi için gereken süre) infüzyon süresine göre değişkenlik gösterir. İlacın 10 dakikalık infüzyonu sonrası yarılanma ömrü 4 dakika iken, 8 saat infüzyonundan sonra süre 250 dakikadır<sup>(11)</sup>.

Deksmedetomidinin farmakokinetiği yaş, kilo ve böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir <sup>(9,10)</sup>.

### **Santral Sinir Sistemine Etkisi**

$\alpha_2$  adrenareseptörlerin SSS'de geniş dağılımı mevcut olmakla birlikte, pons ve medulla spinaliste yoğunlaşmaktadır <sup>(3)</sup>.

Serebral damarlarda yüksek miktarda adrenoepsptör bulunmaktadır.  $\alpha_2$  reseptör agonistleri, venöz damarlarda daha belirgin olmak üzere vasokonstrüksiyona yol açarak kafa içi basıncı azaltırlar <sup>(3)</sup> .

Gönüllülerde yapılan bir çalışmada, hem düşük (402-530 pg/ml) hem de yüksek (524-732 pg/ml) deksmedetomidin konsantrasyonlarının global serebral kan akımını %30 oranında azalttığı tespit edilmiştir <sup>(12)</sup> .

Hipofizektomi operasyonu geçiren hastalarda 600 ng/ml deksmedetomidin konsantrasyonu lumbar serebrospinal sıvı basıncında değişikliğe yol açmamıştır <sup>(13)</sup> .

İnkomplet global veya fokal serebral iskemi gelişen hayvan çalışmalarında, deksmedetomidinin serebral nekrozu azalttığı ve nörolojik sonucu iyileştirdiği görülmüştür <sup>(1,14,15)</sup> .

Birçok hayvan deneyinde, deksmedetomidinin konvülziyon eşiğini düşürdüğü görülmüştür, fakat insanlarda konvülziyon gelişimine rastlanmamıştır <sup>(16,17)</sup> .

Deksmedetomidin doza bağlı olarak hafızayı yok eder. Sedasyon için uygulanan konsantrasyonlarının (0.7 ng/ml) hafıza üzerine etkisi olmamakla birlikte yüksek konsantrasyonları (2ng/ml) hafızayı ortadan kaldırır <sup>(18)</sup> .

## **Solunum Sistemine Etkisi**

1-2 µg/kg dozda deksmedetomidin uygulandığında PaCO<sub>2</sub> orta düzeyde artar (45 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>(1,19)</sup>.

Ebert ve arkadaşlarının<sup>(18)</sup> spontan soluyan gönüllülerde yaptığı çalışmada, deksmedetomidin infüzyonu ile konsantrasyonu 15 ng/ml'ye kadar arttırıldığında arteriyel oksijenizasyon ve pH'da değişiklik olmadığı görülmüştür. Deksmetomidinin çok yüksek konsantrasyonlarda bile PaCO<sub>2</sub> %20 kadar artmıştır ve dakikadaki solunum sayısı 14'den 25'e çıkmıştır.

Deksmetomidin yoğun bakım ünitelerinde ekstübasyon sonrası devamlı kullanımı önerilen tek sedatif ajandır<sup>(3)</sup>.

## **Kardiyovasküler Sisteme Etkisi**

α<sub>2</sub> agonistlerin kardiyovasküler sisteme temel etkileri; kalp atım hızı ve sistemik damar direnci ile birlikte indirek olarak myokard kontraktilitesi, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır<sup>(1)</sup>.

İnsanlarda intravenöz bolus deksmedetomidin uygulamasına bifazik yanıt alınır. Vasküler düz kas yerleşimli  $\alpha_{2B}$  reseptörleri vazokonstriksiyona yol açar. Hızlı deksmedetomidin infüzyonuna başlangıç yanıtı geçici hipertansiyon olabilir <sup>(1,2,20)</sup>.

Yükleme dozu uygulanan veya hipovolemik hastalarda deksmedetomidin derin hipotansiyona yol açabilir <sup>(21)</sup>.

Deksmedetomidinin sebep olduğu bradikardi kendiliğinden düzelebileceği gibi, antikolinergiklerle de tedavi edilebilir <sup>(1)</sup>.

Kalp bloğu olan hastalarda deksmedetomidin kullanımı önerilmez.  $\beta$  bloker kullanan hastalarda deksmedetomidin bradikardi gelişme riskini arttırmaz <sup>(22)</sup>.

Titremeyi kontrol altına alma, ağrıyı giderme, anksiyeteyi azaltma gibi sempatolitik etkileri sonucunda deksmedetomidin myokardiyal korumada faydalı olabilir. Yapılan meta-analizler hayvanlarda deksmedetomidin kullanımının kardiyak mortalite riskini azalttığını ortaya koymuşlardır <sup>(23,24)</sup>.

## **Diğer Etkileri**

Deksmedetomidinin doza bağlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu arttırdığı bilinmektedir <sup>(25)</sup>.

Deksmedetomidin cerrahi strese hemodinamik ve nöroendokrin yanıtı azaltır. 24 saatten kısa uygulananın serum kortizol düzeyinde önemli değişikliğe yol açmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur <sup>(26,27)</sup>.

Deksmedetomidinin en sık karşılaşılan yan etkisi, salivasyon üretiminin azalmasına bağlı olarak gelişen ağız kuruluğudur <sup>(1)</sup>.

## **Kullanımı**

Deksmedetomidin sedatif-hipnotik etkilerini lokus sereleusta  $\alpha_2$  adrenoreseptörleri etkileyerek; analjezik etkilerini ise spinal kord ve lokus sereleusta  $\alpha_2$  adrenoreseptörleri etkileyerek gerçekleştirir <sup>(3,28,29)</sup>.

Hemodinamik etkileri premedikasyonda kullanımını sınırlandırabilmesine rağmen, anestezi ve analjezik kullanımını azaltıcı etkisi nedeniyle değerli bir ajandır <sup>(3,4)</sup>. Premedikasyon amacıyla operasyondan 15 dakika önce 0,33-0,67  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozlarının intravenöz uygulanımı yeterli sedasyon sağlar, hipotansiyon ve bradikardi gelişimini en aza indirir <sup>(30)</sup>.

Deksmedetomidin intraoperatif sedasyon amacı ile uygulandığında BIS değerini 70-80 arasında tutmak için gerekli infüzyon hızı ortalama 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ 'tir <sup>(19)</sup>.

İntraoperatif sedasyon amacı ile uygulandığında eşit sedasyon düzeyinde; deksmedetomidinin (1 µg/kg 10 dakikada uygulanmıştır) etki başlangıç süresi propofolden (0,75 µg/kg 10 dakikada uygulanmıştır) daha uzundur, kardiyak ve solunumsal etkileri benzerdir. İnfüzyonun sonlandırılmasından sonra derlenme deksmedetomidin alan hastalarda daha geç olmakla birlikte operasyon sonrası ilk bir saatte analjezik ihtiyacı daha azdır <sup>(19)</sup>.

Atipamezol; selektif  $\alpha_2$  antagonisttir. Deksmetomidinin sedatif, kardiyovasküler ve diğer sempatotik etkilerini geri çevirerek erken derlenme sağlar <sup>(14)</sup>.

Deksmetomidin yoğun bakımda sedasyon amacı ile uygulandığında; 2,5-6 µg/kg/saat yükleme dozu 10 dakika süreyle verilir. Sedasyonun idame tedavisinde 0,1-1 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu uygulanır <sup>(1)</sup>.

Birçok klinik çalışma, deksmedetomidin alan yoğun bakım hastalarının benzodiyazepin ve propofol alanlara göre opioid ihtiyacının daha az olduğunu ve ventilatörden ayrılma esnasında hemodinaminin daha stabil olduğunu göstermiştir. Solunum üzerine de çok az etkileri olması nedeniyle deksmedetomidin yoğun bakımda kullanımı oldukça etkili bir sedatif ajandır <sup>(1,29,31,32)</sup>.

# Anestezi derinliğinin ölçümü ve Bispektral İndeks (BİS) monitörizasyonu

Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olması sakıncalıdır. Derin anestezi hayati fonksiyonları deprese ederek koma, hatta ölüme yol açabilir. Yüzeysel anestezi intraoperatif dönemde farkında olma, hemodinamik değişiklikler ve ekstremitte hareketleri ile sonuçlanabilir (7,33).

İntraoperatif farkında olma oranı %0,2-2'dir. İnhalasyon ajanı kullanılmaksızın opioid ve kas gevşeticilere dayalı anestezi uygulandığında sıklığı artmaktadır. Anksiyete, uyku bozuklukları ve post-travmatik stres bozukluğu gibi ciddi sonuçlara neden olabilir (7,33).

Kas gevşeticilerin uygulanması, anestezi derinliği ölçümünde iki önemli klinik bulgu olan solunum hızı ve solunum hacminin değerlendirilmesini engeller. Kas gevşekliği olan hastalarda, klinik bulgu olarak pupil çapı ve lakrimasyon korunur fakat anestezi derinliğini belirlemek için yeterli değildir (7).

Elektroensefalografi (EEG) post-sinaptik eksitatör ve inhibitör aktivitenin sonucunda oluşan kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. EEG serebral fizyolojiyi yansıtan devamlı ve non-invaziv bir ölçümdür (7).



Anestezi derinliği takibinde objektif yöntemler olan plazma ilaç konsantrasyonu ölçümü, özefagus alt uç kontraktilitesi ölçümü, sürekli elektroensefalografi günümüzde yerini bispektral indeks (BİS) monitörizasyonuna bırakmıştır <sup>(7)</sup>.

Bispektral indeks, sedatif ajanlar ve anesteziklerin beyindeki hipnotik etkilerini ampirik olarak ölçen EEG parametresine bağlı bir yöntemdir. EEG frekans ve amplitüdü değerlerinden oluşan BİS'in, istatistiksel olarak bilincin değerlendirilmesi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur <sup>(34)</sup>.

Frontotemporal bölgeye yerleştirilen dört noktalı elektrot ile algılanan kortikal aktivite monitöre yansır ve bu aktiviteye karşılık gelen sayısal değer görüntülenir <sup>(7)</sup>.

BİS çok derin anestezide 0 (izoelektrik EEG), uyanıklık durumunda ise 100 değerini gösterir. şuur kaybı 70-80 arasındaki BİS değerlerinde görülür. Genel anestezi sırasında yeterli anestezi derinliğinin sağlanması için BİS değerinin 40-60 arasında tutulması gerekmektedir <sup>(7,33)</sup>.

BİS ile intravenöz ve inhalasyon ajanlarının oluşturdukları anestezi derinliği sayısal değer olarak ölçülebilmektedir. Anestezik ajanların konsantrasyonlarının artışı ile orantılı olarak BİS değerlerinde azalma olmaktadır. BİS'in sedasyon ve anestezi derinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanımı yararlıdır <sup>(34,35)</sup>.

Opioidlerin yüksek konsantrasyonları EEG'de yavaşlama ve BİS değerlerinde düşmeye sebep olur. Dissosiyatif bir anestezi olan ketaminin uygulanması ile (0,25-0,50 mg/kg) BİS değerleri değişmemiştir<sup>(7)</sup>.

Klinik çalışmalar serebral metabolik hız ile BİS arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir<sup>(7)</sup>.

Yapılan klinik bir çalışmada kardiyopulmoner bypass esnasında hipotermi uygulanan hastalarda vücut ısısı 32°C'ye düşürülmüştür. Her 1°C değişiklik BİS değerinde 1,12 kadar düşüşe yol açmıştır<sup>(36)</sup>.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada ise vücut ısısında hafif (2°C kadar) artış BİS değerinde değişikliğe yol açmamıştır<sup>(37)</sup>.

BİS optimum anestezi derinliği sağlamak için ilaç dozunun titrasyonuna yardım ederek kullanılan ilaç miktarını azaltır<sup>(38,39,40)</sup>. Bunun sonucunda operasyondan sonra bulantı-kusma riski azalır<sup>(41)</sup>; derlenme daha kaliteli<sup>(42)</sup> ve daha hızlıdır<sup>(7,33,38,39,40)</sup>. İleri yaştaki hastalarda sık yaşanan bir problem olan operasyondan sonra kognitif fonksiyon bozukluğu sıklığı BİS kullanılarak opere edilen hastalarda azalmıştır<sup>(40)</sup>.

BİS monitörizasyonunun maliyeti; anestezi tüketimi, operasyon sonrası bulantı-kusma sıklığı ve yoğun bakımda kalış süresini azaltması sonucunda sağlanan maddi kazançtan daha yüksektir<sup>(39,41)</sup>.

BİS monitörizasyonu intraoperatif uyanıklık riski yüksek olan cerrahilerde (sezeryan operasyonu,yüksek riskli kardiyak cerrahi, travma cerrahisi ve rijid bronkoskopi) operasyon esnasında farkında olma riskini %78-82 oranında azaltır <sup>(7)</sup>.

Uyarılmış potansiyel monitörizasyonu, duysal ve motor uyarılara elektrofizyolojik yanıtları ölçerek nöral fonksiyonun noninvaziv olarak saptanmasını sağlar. Anestezik ilaçlara duyarlı olduğu için günümüzde anestezi derinliği ölçümünde uyarılmış potansiyeller de kullanılmaktadır <sup>(7)</sup>.

Yapılan çalışmalarda işitsel uyarılmış potansiyel veya BİS ile anestezi derinliği takip edilen hastalarda operasyon sonrası derlenme süreleri benzerdir <sup>(42,43)</sup>.

## **PROPOFOL**

Propofol intravenöz sedatif, hipnotik bir ajandır. İki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur. Anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacıyla kullanılabilir. Propofol suda çözünmemekle birlikte, soya fasulyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini içeren su-yağ emülsiyonu şeklinde %1'lik çözeltisi mevcuttur. Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olabilese de, öncesinde lidokain (%1'lik) enjeksiyonu ile ağrı azaltılabilir <sup>(44,45)</sup>.

Propofol yüksek derecede lipofilik olup, kandan beyine ve periferel dokulara hızla distrübisyona uğrar. Karaciğerde konjugasyonla inaktif metabolitlere dönüşür, böbrekler yoluyla atılır. Metabolik klirensinin karaciğer kan akımını aşması, ekstra hepatik metabolizma varlığını düşündürür. Kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği varlığında propofolün farmakokinetiği etkilenmemektedir <sup>(44,46,47,48)</sup>.

Propofolün 2-3 mg/kg dozu kol beyin dolaşım zamanında bilinç kaybına neden olur ve etkisi yaklaşık 4-10 dakika (dk) arası sürer. Çok kısa başlangıç dağılım yarı ömrü nedeniyle derlenme süresi çok kısadır (2-6 dk). Yapılan çalışmalarda propofol kullanımında derlenmenin barbitürat-volatil anestezi tekniklerinden daha hızlı olduğu görülmüştür <sup>(44,47,49)</sup>.

Anestezi indüksiyonunda propofol kullanımının tiyopentale göre postoperatif psikomotor testlerde üstünlük sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur <sup>(50,51)</sup>.

Yaşlı hastalarda klirensinin azalması (kardiyak debi ve hepatik kan akımı azaldığı için) sonucu dozu, genç hastalara oranla azaltılmalıdır <sup>(6,47)</sup>.

## **Propofolün Sistemlere Etkisi**

Propofolün kardiyovasküler sisteme ana etkisi, arteriyel kan basıncında sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktile ve preloaddaki

azalmaya baęlı dūřmedir. Bunun yanında yūksək doz, hızlı enjeksiyon ve ileri yař hipotansiyonu řiddetlendirir <sup>(44,45)</sup>.

Propofole baęlı olarak geliřen miyokardiyal depresyon ve hipotansiyon entūbasyon sonrası bir miktar azalmakta ve bu olumsuz durum engellenmektedir <sup>(48)</sup>.

Propofol gūçlü bir solunum depresanıdır, indūksiyon dozlarını takiben apneye sebep olur. Sedasyon amacıyla dūřük doz uygulandıęında dahil hipoksik solunum uyarısını inhibe eder. Őst havayolu reflekslerinde gōrūlen depresyon tiyopentale oranla daha fazladır <sup>(44,48)</sup>.

Propofol serebral kan akımını ve kafa ięi basıncını azaltır. Kafa ięi basıncı artmış olan insanlarda ortalama arter basıncı korunmadığı takdirde propofol serebral perfūzyon basıncında önemli (<50 mmHg) dūřūře neden olabilir <sup>(44,47)</sup>.

Antiemetik ve antiprūritik etkisi vardır.Malign hipertermiyi tetiklemez <sup>(44)</sup>.

Hızlı etki bařlangıcı, hızlı uyanma , vūcutta birikmeme gibi avantajlarıyla özellikle gūnūbirlik anestezi ve yoęun bakımda sedasyon amacı ile yaygın uygulanım alanına sahiptir <sup>(6,47)</sup>.

## REMİFENTANİL

Faz 2 çalışmaları sırasında G187084B olarak adlandırılan klasik  $\mu$  opioid reseptör agonisti olan sentetik bir opioiddir<sup>(52)</sup>.

Remifentanil pKa değeri 7,07 olan beyaz liyofilize bir tuzdur. Mevcut formülü glisin içermektedir, bu yüzden ekstradural ve subaraknod enjeksiyon için uygun değildir. Lipid çözünürlüğü düşük olan remifentanil proteine %92 oranında bağlanır<sup>(53,54)</sup>.

Kan ve doku kaynaklı nonspesifik esterazlarca hızla metabolize edilmesi sonucu yarı ömrü 10 dakikanın altında olan tek opioiddir. Biyotransformasyonu o kadar hızlı ve tamdır ki remifentanil infüzyon süresi ve dozunun uyanma süresine etkisi çok azdır. İnfüzyon sonrası yarılanma ömrü (infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunun %50'sine inmesi için gereken süre) infüzyonun devam ettiği süreden bağımsız olarak 4,65 dakikadır<sup>(55)</sup>.

Kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği varlığında remifentanilin farmakokinetiği değişmemektedir<sup>(54)</sup>. Major metaboliti GR90291 (karboksilik asit) bir  $\mu$  opioid agonistidir ve böbrekle atılmaktadır. Böbrek yetmezliğinde metaboliti birikir fakat aktivitesi remifentanilden çok düşüktür<sup>(54,56)</sup>.

Remifentanilin maksimum etki görülme süresi (kan-beyin dengelenme zamanı) 1,3 dakikadır<sup>(54,56)</sup>.

Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlıdır. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda tek bolus enjeksiyondan sonra analjezik ve solunum depresan etkisi alfentanilden 20-30 kez daha fazla bulunmuştur <sup>(53,54)</sup>.

Doza bağılı olarak bradikardi, hipotansiyon kardiyak debide azalma meydana getirir. Bu etkiler santral vagal aktivite sonucudur. Remifentanilin 2 µg/kg'lık bolus dozlara kadar kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olacağı ve 5 µg/kg'ın altındaki dozlarda histamin salımına neden olmayacağı belirtilmektedir <sup>(54,56)</sup>.

Klinik çalışmalar remifentanilin intraoperatif strese yanıtı azaltmada alfentanilden daha etkili olduğunu göstermiştir <sup>(53,57)</sup>.

Remifentanil diğer opioidler gibi kas rijiditesine neden olabilmektedir. Remifentanilin etkisi çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilden daha yüksektir. 2 µg/kg/dk'dan daha düşük remifentanil dozları rijiditeye yol açmamaktadır <sup>(58)</sup>.

Remifentanil ile postoperatif psikomotor iyileşme ve derlenme alfentanilden daha hızlı olduğu belirtilmektedir <sup>(57)</sup>.

Yaşlılarda ilacın etkisinin başlaması yavaştır ve diğer µ opioid reseptör agonistlerinde olduğu gibi hassaslaşmıştır. Yaşla birlikte doz azaltılmalıdır <sup>(53,54)</sup>.

# TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TİVA)

Volatil ajanların tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, oda havasının kirlenmesi gibi olumsuz etkileri göz önüne alınarak; orta ve uzun süreli cerrahilerde intravenöz anestezi ajan kullanımı giderek artmaktadır <sup>(6)</sup>.

Bu anestezi yönteminde amaç intravenöz ajanın infüzyon, dağılım, metabolizma ve atılım oranında bir denge oluşturularak sürekli bir plazma konsantrasyonu sağlamak ve dolayısıyla cerrahi boyunca dengeli, güvenilir ve kaliteli bir anestezi oluşturmaktır <sup>(6)</sup>.

Total intravenöz anestezi ; anestezi maddelerinin intravenöz yoldan infüzyon şeklinde verilmesiyle hipnotik ve analjezik etkinin sağlandığı dengeli bir anestezi tekniğidir. Propofol indüksiyonda 1-2,5 mg/kg ve idamede 50-200 µg/kg/dk hızında verilir. Total intravenöz anestezide propofol ile opioid kombinasyonları uygulanması yeterli anestezi sağlar <sup>(5,6)</sup>.

İnfüzyon halinde uygulanan ilaçlarda birikim önemli bir problemdir, çünkü ilacın plazma konsantrasyonu indüksiyondan sonra hızla yükselir daha sonra dağılım, metabolizma, atılım sonucu giderek azalır. Burada hedef infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek kararlı bir plazma düzeyi sağlamaktır <sup>(6)</sup>.



İnhalasyon anestezi ile karşılaştırıldığında total intravenöz anestezi ile postoperatif bulantı- kusma sıklığı çok azalmıştır. Total intravenöz anestezi ile kognitif fonksiyonların dönüşü ve derlenme daha hızlıdır <sup>(59,60)</sup>.

Ekonomik yönden karşılaştırıldığında total intravenöz anestezi inhalasyon anestezine göre daha pahalı bir tekniktir<sup>(61)</sup>.

Total intravenöz anestezi uygulamaları ile metabolik yanıt daha iyi baskılanır. Anestezi ve cerrahi strese bağlı hiperglisemi şeklinde kendini gösteren metabolik yanıtın baskılanması total intravenöz anestezi uygulanan hastalarda inhalasyon anestezisi uygulananlardan daha etkindir <sup>(62)</sup>.

Total intravenöz anestezi uygulamalarında remifentanil kullanılan hastalarda alfentanil ile karşılaştırıldığında postoperatif ağrı daha erken başlar. Derlenme süreleri arasında fark tespit edilmemekle birlikte remifentanil ile ameliyat sonrası solunum fonksiyonlarının derlenmesi daha hızlıdır. Bunun yanında remifentanilin maliyeti alfentanilden daha yüksektir<sup>(63,64)</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda laminektomi uygulanacak, yaşları 18-60 arasında değişen 40 hasta üzerinde yapılmıştır.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nin 23/12/2005 tarihli 2005/419 sayılı onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında laminektomi uygulanacak 18-60 yaş arası ASA I ve ASA II grubu 40 hasta prospektif, plasebo kontrollü planlanan çalışmaya dahil edildi. 60 yaş ve üzeri olgular, antidepresan ve antikonvülzan ilaç alanlar, hipertansiyon ve kalp yetmezliği olanlar, acil cerrahi uygulananlar, gebelik şüphesi olanlar, karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan önce 8 saat aç bırakılan hastalara geldikleri serviste herhangi bir premedikasyon ajanı uygulanmadı. Operasyondan 1 saat önce ameliyathaneye alınan hastalara 18-20 gauge intraketle damar yolu açılarak serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Hastaların elektrokardiyogramı, sistolik (SKB), diyastolik (DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonları (SpO<sub>2</sub>) ölçülmek üzere Datex-Engstrom AS/3 marka monitöre bağlanarak monitörize edildi.

Hastaların frontotemporal bölgesi alkollü pamukla temizlenerek cilt rezistansı azaltıldı. Dört noktalı bispektral indeks elektrodu frontotemporal bölgeye yerleştirildi. XP 2000 ASPECT monitörizasyonuna bağlantısı yapıldı.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup 1'e (n=20) 100ml serum fizyolojik intravenöz yoldan 5ml/dk infüzyon hızıyla verildi. Grup 2'ye (n=20) 100ml serum fizyolojik içinde 0,6 µg/kg deksmedetomidin (Precedex® 200 µg ampül Abbott Laboratories, ABD) intravenöz yoldan 5ml/dk infüzyon hızıyla verildi.

İnfüzyon bitiminden 20 dakika sonra anestezi indüksiyonuna başlandı. İndüksiyon öncesi bispektral indeks değeri sayısal olarak kaydedildi. Hastalarda indüksiyon öncesi sedasyon, Modifiye Ramsay Sedasyon Skalası ile değerlendirildi ve Sedasyon Skoru (SS) olarak kaydedildi. (Tablo 1) <sup>(65)</sup>.

**Tablo 1:** Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası

<b>0</b>	Tamamen uyanık ve koopere
<b>1</b>	Hafif uykulu, sözel uyaranlara hemen yanıt veriyor, koopere
<b>2</b>	Uykulu, ağırlı uyaranlara yanıt veriyor, kooperasyon kurulması zor
<b>3</b>	Tamamen uyuyor, ağırlı uyaranlara yanıt yok, kooperasyon imkansız

Anestezi indüksiyonunda 10 saniye aralarla 10 mg (1ml) dozda propofol hedeflenen bispektral indeks değeri 45 seviyesine ulaşınca kadar verildi. İndüksiyonda kullanılan propofol dozu kaydedildi. Son propofol dozunu takiben 0,5 mg/kg dozda atrakuryum ve 1 µg/kg dozda remifentanil verildi. Yeterli süre beklendikten sonra endotrakeal entübasyon yapıldı.

Anestezi indüksiyonunun başlangıcından, hastanın ekstübe edilmesine kadar geçen süre " anestezi süresi " olarak , cilt insizyonunun başlangıcından son suture atılana kadar geçen süre "cerrahi süre" olarak kaydedildi.

Anestezi idamesinde hedeflenen bispektral indeks değeri 40-60 olacak şekilde doz ayarlaması yapılarak 10 mg/ml propofol emülsiyonu enjektör pompa ile infüze edildi. 0,1 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu ve gerektiğinde 10 mg atrakuryum uygulandı. 6 lt/dk %50 O<sub>2</sub> - %50 N<sub>2</sub>O karışımı ile normokapni sağlanacak şekilde kontrollü solunum sürdürüldü.

İndüksiyon öncesi ve sonrası, entübasyon sonrası, operasyon boyunca 5., 10., 20., 30., 60., 90., 120. dakikalardaki ölçümler sırasıyla 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. ölçümler olarak kabul edildi ve her ölçüm esnasındaki SKB, DKB, OKB, KAH ve SpO2 değerleri kaydedildi. Son cilt sütürü konulurken propofol ve remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Operasyon sonunda kullanılan toplam propofol dozları kaydedildi. Operasyon boyunca herhangi bir opioid ajan veya başka bir analjezik ajan kullanılmadı. Anestezi ve operasyon süreleri dakika cinsinden kaydedildi.

## İSTATİKSEL ANALİZ

SPSS 13 programı kullanılarak normal dağılım varsayımını sağlayan ölçümsel değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım koşulunu sağlamayan değişkenlerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrik ilişkilerin belirlenmesinde Pearsan, parametrik olmayan ilişkilerin belirlenmesinde ise Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Farklı zamanlarda ölçülen değişkenlerin farklılıklarının belirlenmesinde iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Farklı ölçümlerin belirlenmesinde Post Hoc testlerden Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik verilerin çapraz analizinde ise  $\chi^2$  testi kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir ve  $p > 0,05$  fark yok,  $p < 0,05$  fark var,  $p < 0,01$  önemli düzeyde fark var,  $p < 0,001$  ileri düzeyde fark var olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların yaş,kilo, cins, cerrahi süresi ve anestezi süresi dağılımları standart sapmalar ile birlikte Tablo 2'de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2:** Hastaların demografik verileri ve anestezi-cerrahi süreleri

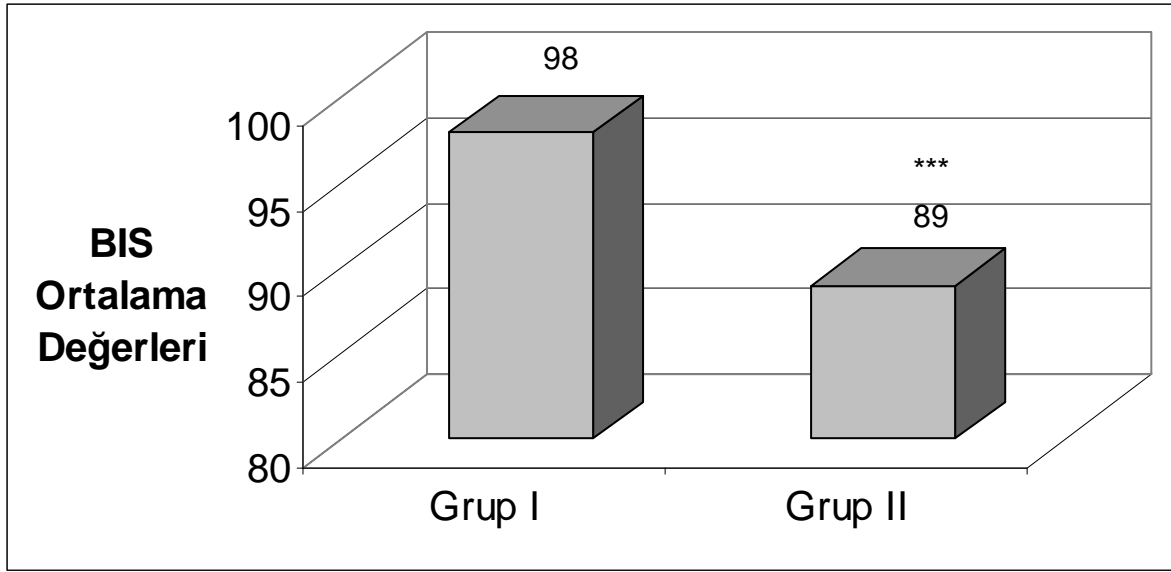
	<b>GRUP1</b>	<b>GRUP2</b>
n	20	20
Yaş (yıl)	43.9±10.01	45.6±10.08
Ağırlık (kg)	77.85±13.31	79.55±13.17
Cins (Kadın/Erkek)	9/11	10/10
Cerrahi Süre	94.05±20.40	94.35±18.29
Anestezi Süresi	116.70±22.92	120.40±22.90

Hastaların indüksiyon öncesinde Modifiye Ramsay Sedasyon Skalasına göre belirlenen sedasyon skorları plasebo gruba göre deksmedetomidin grubunda daha yüksek bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.001$ ). (Tablo 3)

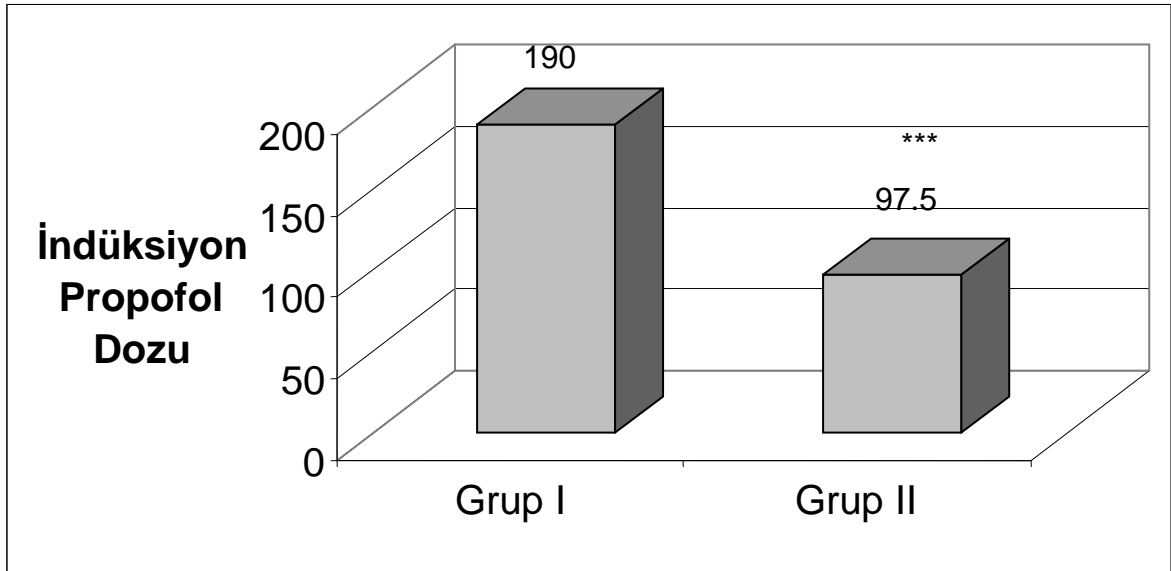
**Tablo 3:** Gruplara göre Sedasyon Skoru dağılımı

<b>Sedasyon</b>				
<b>Skoru</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Grup1</b>	20	0	0	0
<b>Grup2</b>	0	9	10	1
<b>n</b>	20	9	10	1

İndüksiyon öncesi Bispektral İndeks (BİS) değeri deksmedetomidin grubunda plasebo gruba göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.001$ ) (Şekil 1). Plasebo grupta bütün BİS değerleri 98 iken deksmedetomidin grubunda BİS değerleri 68-98 arasında değişti .



Şekil 1: İndüksiyon öncesi ortalama BIS değerlerinin gruplara göre dağılımı(\*\*\*;  $p<0.001$ )

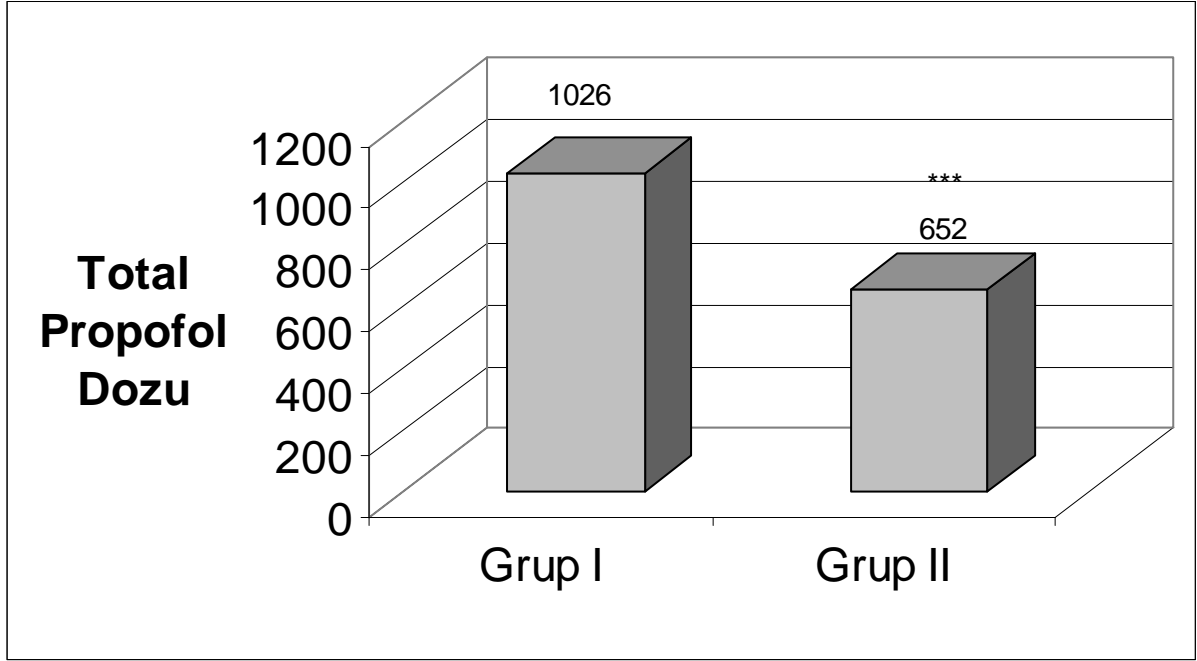


Şekil 2: İndüksiyonda kullanılan toplam propofol dozlarının gruplara göre dağılımı (\*\*\*;  $p<0.001$ )



Gruplar arasında indüksiyon sırasında hedeflenen BIS değerine ulaşmak için kullanılan toplam propofol dozları deksmedetomidin grubunda ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.001$ ).

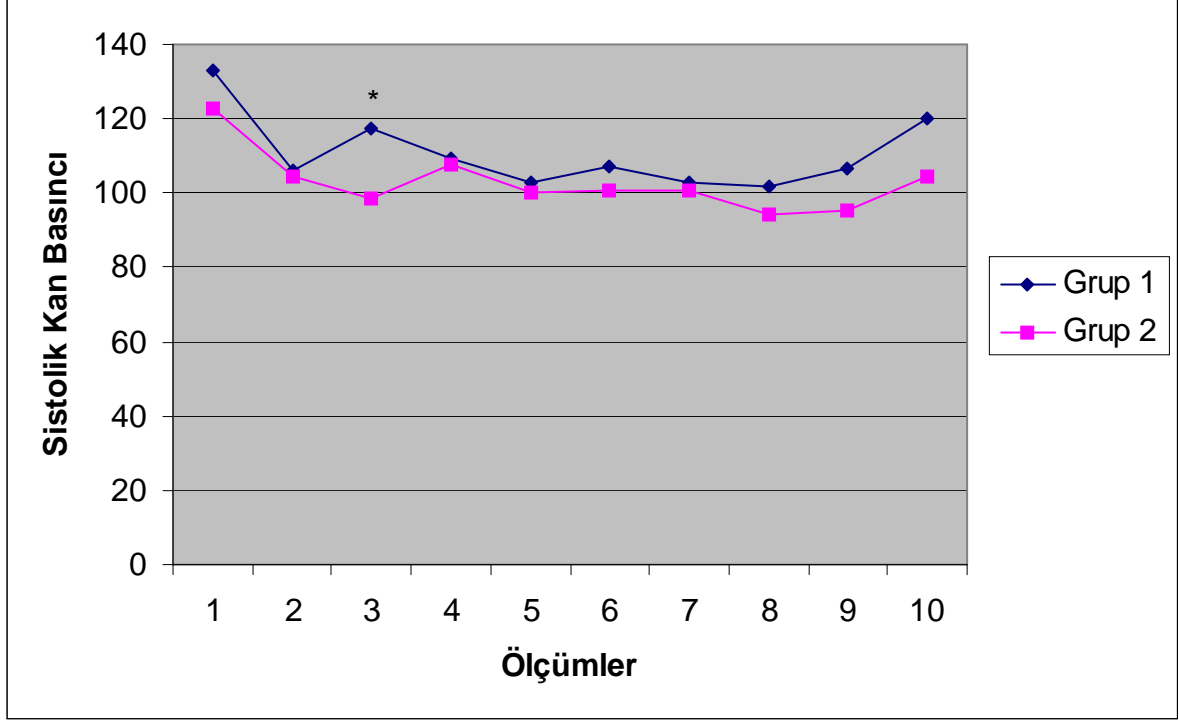
(Şekil 2)



Şekil 3: Toplam propofol ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı (\*\*\*) ( $p<0.001$ )

Tüm anestezi süresince kullanılan toplam propofol dozları deksmedetomidin grubunda ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.001$ ). (Şekil 3)

İndüksiyon öncesi (kontrol) SKB, DKB, KAH değerleri deksmedetomidin grubunda daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). OKB ve SpO2 kontrol değerleri iki grupta benzerdi.

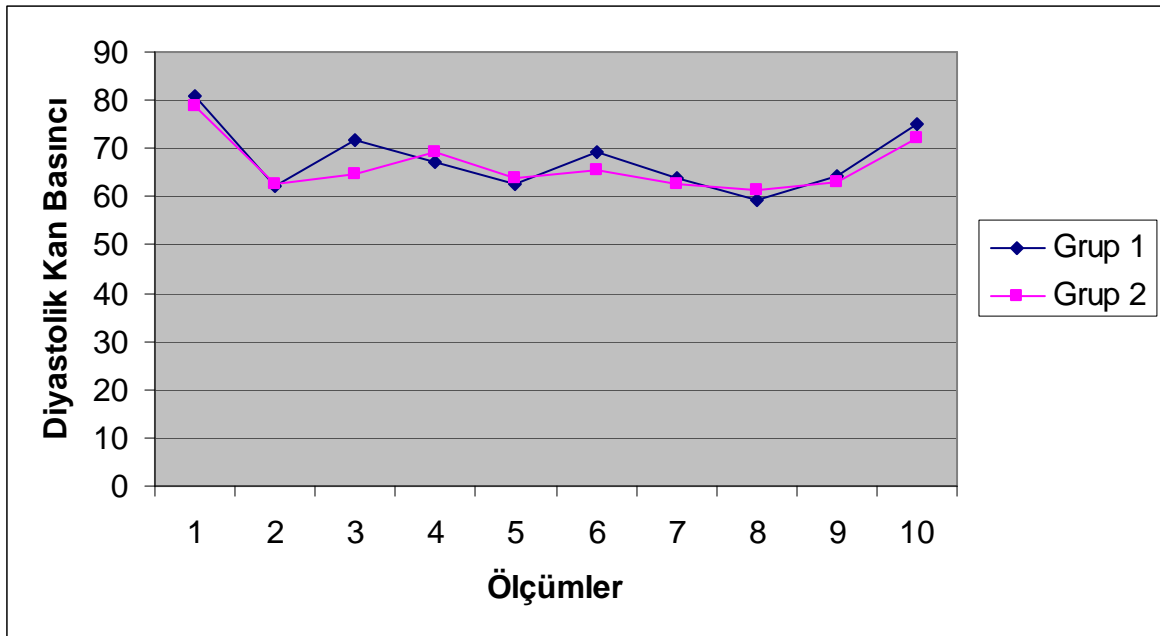


Şekil 4: İntraoperatif SKB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı (\*;  $p<0.05$ )

Plasebo grupta SKB indüksiyon sonrasında kontrol değerine göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Entübasyon sonrasında SKB değerinde artış gerçekleşmekle beraber kontrol değerine göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.05$ ). Anestezi bitimine kadar ölçülen diğer SKB değerleri kontrol değerden ileri düzeyde anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.001$ ). (Şekil 4)

Deksmedetomidin grubunda SKB kontrol değerine göre indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrasında ileri düzeyde anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ ) 5. dakikada kontrol değere göre anlamlı olarak düşük olmakla birlikte ( $p<0.05$ ) anestezi bitimine kadar ölçülen SKB değerleri kontrol değerden ileri düzeyde anlamlı olarak düşük seyretti ( $p<0.001$ ). (Şekil 4)

Gruplar arası karşılaştırmada deksmedetomidin grubunda SKB değerleri operasyon boyunca düşük seyretmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) . Entübasyon sonrasındaki SKB plasebo grubuna göre deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak daha düşük idi. ( $p<0.05$ ) (Şekil 4)

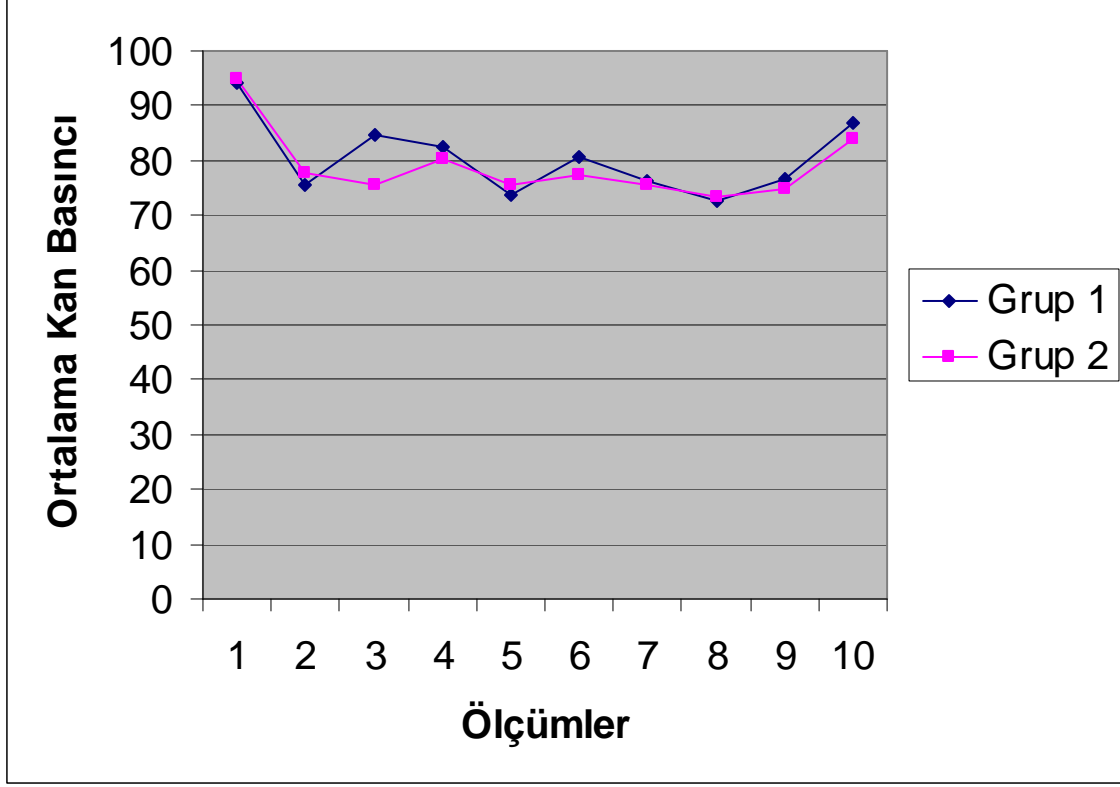


Şekil 5: İntraoperatif DKB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Plasebo grupta indüksiyon sonrasındaki DKB değerlerindeki düşüş kontrol değerine göre ileri düzeyde anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Entübasyon sonrasında DKB değerinde artış gerçekleşti, kontrol değer ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). 5. dakikada DKB kontrol değere göre anlamlı derecede düşüktü, 30. dakikadaki DKB ile kontrol değer arasında fark yoktu. Operasyon boyunca diğer DKB değerleri kontrol değere göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşük seyretti ( $p < 0.001$ ) (Şekil 5).

Deksmedetomidin grubunda indüksiyon sonrasında DKB değeri kontrol değerine göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.001$ ), entübasyon sonrasında ise kontrol değerine göre önemli düzeyde düşüktü ( $p < 0.01$ ). Operasyon boyunca DKB değerleri kontrol değere göre anlamlı olarak düşük seyretti ( $p < 0.05-0.001$ ) (Şekil 5).

Gruplar arası karşılaştırmada operasyon boyunca deksmedetomidin grubunun DKB değerleri plasebo gruba göre daha düşük seyretmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). (Şekil 5)

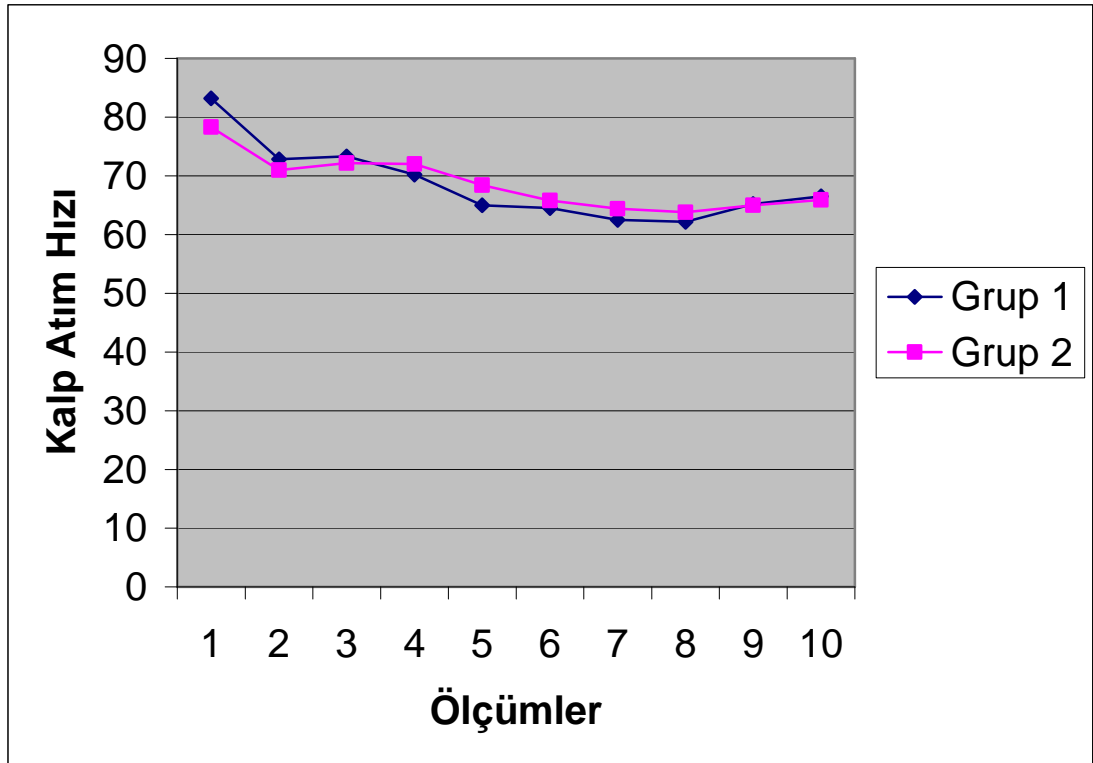


Şekil 6: İntraoperatif OKB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Plasebo grupta indüksiyon sonrası OKB değeri kontrol değere göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.001$ ). İntübasyon sonrası ve 5. dakikadaki ölçümler ile kontrol değer arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Operasyon boyunca diğer OKB değerleri kontrol değere göre anlamlı olarak düşük seyretti ( $p < 0.05-0.001$ ) (Şekil 6).

Deksmedetomidin grubunda indüksiyon sonrası OKB değeri kontrol değere göre anlamlı düzeyde düşük olup entübasyon sonrasında ileri düzeyde anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.001$ ). Operasyon boyunca OKB değerleri kontrol değere göre anlamlı olarak düşük seyretti ( $p < 0.05-0.001$ ) (Şekil 6).

Gruplar arası karşılaştırmada operasyon boyunca ölçülen OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). (şekil 6)

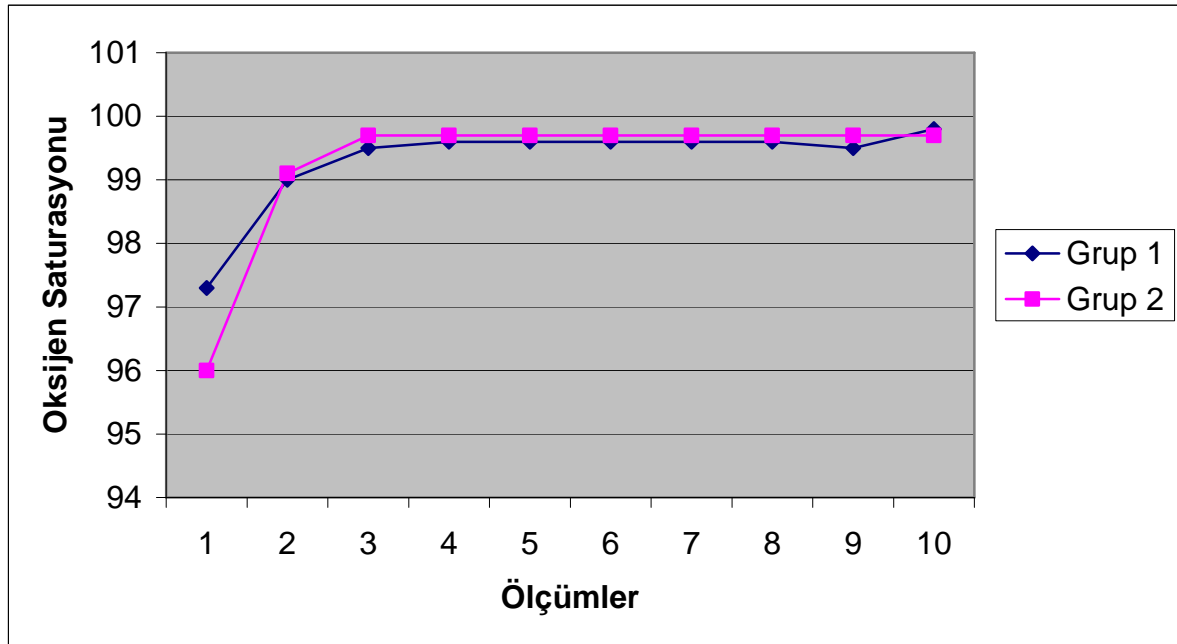


Şekil 7: İntraoperatif KAH ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Plasebo grupta indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası KAH değerleri kontrol değere göre önemli düzeyde anlamlı olarak düşüktü( $p<0.01$ ) . Operasyon boyunca KAH kontrol değere göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşük seyretti( $p<0.001$ ).

Deksmetomidin grubunda indüksiyon sonrası KAH değeri kontrol değere göre önemli düzeyde anlamlı olarak düşüktü( $p<0.01$ ). Entübasyon sonrası ve 5. dakika KAH değerlerinde artış gerçekleşmekle birlikte kontrol değere göre anlamlı olarak düşüktü( $p<0.05$ ). Operasyon boyunca diğer KAH değerleri kontrol değere göre ileri düzeyde anlamlı olarak düşük seyretti( $p<0.001$ ).

Gruplar arası karşılaştırmada operasyon boyunca her iki grubun KAH değerleri benzer seyretti( $p>0.05$ ). (Şekil 7)



Şekil 8: İntraoperatif SpO2 ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

İndüksiyon öncesi ve intraoperatif dönem periferik oksijen satürasyonu(SpO2)de değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi( $p>0.05$ ) (Şekil 8). Hiçbir hastada %90' nın altına düşen SpO2 değeri gözlenmedi.



## 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<sup>(66)</sup>.

Deksmedetominin premedikasyonda kullanımı doza bağlı olarak sedasyon ve anksiyolizise yol açar. Deksmedetomidin, sedatif etkilerini lokus sereleus'da  $\alpha_2$  reseptörlerini etkileyerek gerçekleştirir. Bu yüzden oluşturduğu sedasyon, GABA sistemi üzerinden etkisini gösteren diğer sedatiflerden farklıdır. Deksmedetomidin kooperatif bir sedasyon meydana getirir. Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken, uyarı verildiğinde uyanıklık durumuna geçerler<sup>(1,3)</sup>.

Deksmedetomidin sempatolitik etkisi sonucunda plazma nonpinefrin 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 <sup>(1,67)</sup>.

Deksmedetomidinin hemodinamik yan etkileri premedikasyonda kullanımını sınırlamakla birlikte, yüksek plazma konsantrasyonunda dahil solunum depresyonuna neden olmaması önemli bir avantajdır <sup>(1,4,32)</sup>.

Deksmedetomidinin premedikasyon amacı ile intravenöz (İV) olarak 0.33-0.67 µg/kg dozlarında kullanılması yeterli sedasyon sağlamakla birlikte kardiyovasküler etkilerini en aza indirdiği bilinmektedir <sup>(1,30)</sup>.

Çalışmamızda 0.6 µg/kg deksmedetomidinin İV olarak operasyondan 20 dk önce uygulanması ile oluşturduğu sedasyon düzeyi, hemodinami ve İV anestezi doz ihtiyacı üzerine etkisini araştırdık. Deksmedetomidinin İV kullanımı sırasında en tipik yan etkileri olan bradikardi ve hipotansiyondan kaçınmak için ajanı dilüe ederek 20 dk sürede infüzyon şeklinde verdik. İV yol kullanılması farmakodinamik ilaç etkileşmesinin kolay kontrolü amacı ile tercih edilmiştir.

Peden ve arkadaşlarının <sup>(67)</sup> yaptığı bir klinik çalışmada sistemik hastalığı olmayan 18-40 yaş arası hastalara premedikasyonda 15 dk. süreyle infüzyon şeklinde deksmedetomidin verilmesi planlanmış. İlk 4 hastaya ortalama 1.47 µg/kg dozunda deksmedetomidin verilmesi ile 2 hastada spontan sinüsal arrest gelişmesi nedeniyle sonraki 5 hastada doz ortalama 0.95 µg/kg'a düşürülmüş. İlaç infüzyonu devam ederken 1 hastada sinüsal arrest gelişmesi nedeniyle doz ortalama 0.63 µg/kg'a düşürülmüş ve çalışmaya bu dozdan devam edilmiş. Hastaların hepsine deksmedetomidin uygulamadan önce 5 µg/kg glikopirolat verilmiş. Hastaların hiçbirinde operasyon boyunca tedavi gerektirecek hemodinamik değişiklik yaşanmamış. Operasyon boyunca belirli aralıklarla ölçülen kan epinefrin-norepinefrin konsantrasyonları bazal değerlerin altında seyretmiş.

Çalışmamızda önerilen tedavi dozu olan 0.6 µg/kg intravenöz deksmedetomidin sistemik kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri üzerinde olumsuz etki yaratmamıştır. Hastaların KAH'ı her iki grupta benzer seyretmiştir ve hiçbir hastada antikolinergik tedavi verilmesini gerektirecek bradikardi yaşanmamıştır.

Başka bir çalışmada hastalara öncesinde glikopirolat verilerek 0.6, 1.2, 2.4 µg/kg deksmedetomidin operasyondan 2 saat önce intramusküler (İM) olarak uygulanmış. 2.4 µg/kg deksmedetomidin alan hastaların entübasyona yanıtı sonucunda OKB (ortalama kan basıncı) ve KAH (kalp atım hızı) artışı plasebo guruba göre ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuş. Epinefrin , norepinefrin , kortizol düzeyleri indüksiyondan önce ve entübasyon sonrasında 2.4µg/kg deksmedetomidin gurubunda en düşük bulunmuş. Deksmetomidinin doza bağlı sempatik yanıtı azalttığı tespit edilmiş <sup>(68)</sup>.

Yapılan birçok klinik çalışmada, premedikasyonda İV veya İM deksmedetomidin verilen hastaların kontrol grubuna göre KAH ve sistemik kan basıncı değerleri hafif-orta derecede düşük bulunmuş. Serum epinefrin - norepinefrin konsantrasyonları bazal değerden daha düşük seyretmiş <sup>(30,69)</sup>.

Çalışmamızda hastaların katekolamin düzeyleri ölçülmemiş olmakla birlikte operasyon boyunca SKB, DKB, OKB, KAH'ı takip edilmiştir. Deksmetomidin indüksiyon öncesi ve operasyon boyunca hemodinamik parametreler üzerinde olumsuz etki yaratmamıştır.

Aantaa ve arkadaşlarının <sup>(70)</sup> yaptığı çalışmada deksmedetomidin ve midazolamın İM uygulamasının premedikasyon etkinliği karşılaştırıldığında eşit düzeyde anksiyoliz ve sedasyon elde edildiği görülmüş. Deksmetomidin grubunda entübasyona hemodinamik yanıt daha iyi kontrol altına alınmış olup, entübasyon sonrasında ölçülen katekolamin düzeyleri anlamlı olarak düşük ölçülmüş. Fakat deksmedetomidin grubunda postoperatif tedavi gerektirecek bradikardi sıklığı artmıştır.

Çalışmamızda deksmedetomidin grubunda endotrakeal entübasyona yanıt olarak SKB (sistolik kan basıncı) değerinde artış gerçekleşmemiş olup, plasebo grubuna göre düşük bulunmuştur. Deksmetomidin grubundaki SKB, DKB değerleri indüksiyon öncesi ve operasyon boyunca daha düşük seyretmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

$\alpha_2$  agonistlerin premedikasyonda kullanımının anestezi doz ihtiyacının azaltılmasının mekanizması açıklanamamış olmakla birlikte , SSS'ndeki presinaptik ve postsinaptik  $\alpha_2$  reseptörleri üzerine etkisiyle bunun gerçekleştirdiği düşünülmektedir <sup>(71)</sup>.

Bir çalışmada abdominal histerektomi geçirecek hastalar indüksiyondan 15 dk önce 1.gruba diğerleri ile eşit volümde serum fizyolojik , 2.gruba 0.3  $\mu\text{g/ml}$  kan konsantrasyonu oluşturacak şekilde deksmedetomidin , 3.gruba 0.6  $\mu\text{g/ml}$  kan konsantrasyonu oluşturacak şekilde deksmedetomidin verilmiş. İndüksiyonda tiyopental ve alfentanil uygulanan hastaların anestezi idamesinde isofluran kullanılarak doz titrasyonu hemodinamik değişikliklere göre ayarlanmış.

Plasebo grubunun minimum alveoler konsantrasyonu (MAC) %0.85; 2.grubun MAC'ı %0.55; 3.grubun MAC'ı0.45 bulunmuş. Buna göre deksmedetomidinin 0.6  $\eta$ g/ml konsantrasyonu isofluran MAC'ını %47 kadar azaltmıştır <sup>(72)</sup>.

Fragen ve arkadaşlarının <sup>(73)</sup> yaptığı benzer bir çalışmada indüksiyon ve idamede anestezi ajan olarak sevofluran tercih edilmiş. 0.6  $\eta$ g/ml deksmedetomidin kan konsantrasyonu olan grubun MAC değerinde %17 oranında düşüş tespit edilmiş.

Her iki çalışmada da deksmedetomidin doza bağlı olarak inhalasyon anesteziğinin MAC değerini azaltmıştır. Bu iki çalışmada MAC değeri düşüş oranları arasındaki farkın inhalasyon anesteziğinin seçiminden kaynaklanmadığı, indüksiyonda tiyopental ve alfentanil kullanılmasının da isofluran MAC'ının daha fazla düşmesinde etkili olduğu düşünülmüş <sup>(73)</sup>.

Klinik bir çalışmada uterin dilatasyon - küretaj yapılacak bayan hastalara 15 dk önce İV uygulanması 60 saniyeyi geçecek şekilde 0.167, 0.3, 0.67, 1  $\mu$ g/kg dozlarında deksmedetomidin verilmiş. Hastalara indüksiyonda tiyopental ve alfentanil; idamede ise %70/ %30 oranında N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> verilmiş ve hastalarda spontan hareket gerçekleştiğinde 25 mg tiyopental ek doz verilmiş.

Hastaların hemodinamik parametreleri ve plazma norepinefrin konsantrasyonları 0.67 µg/kg ve 1 µg/kg deksmedetomidin gruplarında daha düşük seyretmekle birlikte derlenme süresi 1 µg/kg grubunda belirgin olarak uzamış. 0.167 µg/kg doz grubunda total tiyopental ihtiyacı 400 mg iken 1 µg/kg grubunda 180 mg'a kadar düşmüş. Bu çalışma ile İV deksmedetomidin uygulaması için optimal doz aralığı 0.33-0.67 µg/kg olduğu sonucuna varılmış<sup>(30)</sup>.

Çalışmamızda deksmedetomidin grubunda operasyon boyunca uygulanan total propofol dozunun %36.4 oranında daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Benzer bir klinik çalışmada operasyondan 15 dk önce İV olarak; deksmedetomidin grubuna 0.5 µg/kg deksmedetomidin plasebo grubuna eşit miktarda serum fizyolojik verilmiş. Çalışmanın sonucunda deksmedetomidin grubunda indüksiyonda uygulanan tiyopental ihtiyacının %31 oranında azaldığı görülmüş<sup>(69)</sup>.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarımız bu örneklerle örtüşecek tarzda olup deksmedetomidin grubunda plasebo grubuna göre indüksiyonda uygulanan propofol dozunun %48.7 oranında azaldığı görülmüştür.

Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) hastanın sözel ve fiziksel uyarıya yanıtını 0(ajite) ile 3 (yanıtsız) arasında derecelendirir. Fakat yanıtsız hastalarda uygulanamıyor olması ve hastanın sedasyon düzeyi ile ilgili anlık ve subjektif bilgi vermesi RSS'nu sedasyon düzeyini belirlemede yetersiz kılar <sup>(74)</sup>.

Mariott ve arkadaşları <sup>(75)</sup>, RSS ile sedasyon düzeyi takip edilen hastalarda; derin sedasyon düzeyinde %35 oranında beklenmeyen olaylar geliştiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda Grup 1'de hastaların hepsinde RSS 0 iken; grup 2'de bir hastanın RSS 3 olmakla birlikte istenen sedasyon düzeyi olan RSS 1-2 hastaların hepsinde elde edilmiştir.

EEG'nin uyku, sedasyon ve genel anestezi ile değiştiği gösterilmiştir. BIS ile serebral korteks elektriksel aktivite değişikliklerini monitörize ederek sedasyon ve anestezi derinliğini sayısal değer olarak görebilmekteyiz. BIS, sedasyon ve anestezi düzeyi ölçümünde objektif ve güvenli bir yöntemdir. Sedatif-hipnotik ajanların artan konsantrasyonları ve oluşturdukları sedasyon ve anestezi derinliği ile BIS arasında korelasyon mevcuttur <sup>(34,35,74)</sup>.

Yapılan klinik çalışmalarda BIS'in sedasyon düzeyini belirlemede kan ilaç konsantrasyonu ölçümünden daha üstün olduğu ortaya konmuştur <sup>(7,76)</sup>.



Bell ve arkadaşlarının<sup>(75)</sup> hastalara bilinçli sedasyon uyguladığı bir klinik çalışmada bir grup hastanın RSS 1-2 arasında tutularak BİS değerleri takip edilmiş, diğer grubun ise BİS değerleri 80-85 arasında tutulmuştur. RSS 1 düzeyi ortalama 87.2 BİS değerine; RSS 2 düzeyi ortalama 80.9 BİS değerine karşılık gelmiştir. BİS ile RSS arasında güçlü bir (-) korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

BİS diğer sedatif-hipnotik ajanlar gibi deksmedetomidinin sedasyon seviyesini belirlemede de yararlıdır. Deksmetomidin uygulanan hastalarda BİS'in RSS ile korelasyonu mevcuttur<sup>(77)</sup>.

Çalışmamızda sedasyon düzeyini belirlemede RSS'nun yanısıra BİS yönteminin kullanılması ile subjektif farkların ortadan kalkmasını amaçladık. BİS değerleri Grup1'de ortalama 98 iken Grup2'de ortalama 89 'dur. Çalışmamızda da BİS ile RSS arasında güçlü bir (-) korelasyon tespit edilmiştir .

Yüzeyel anestezi ve derin anestezinin zararlı etkilerinden kaçınılması için anestezinin yeterli derinlikte olması gerekmektedir. Derin anestezi ile hastanın vital fonksiyonlarını deprese olabileceği gibi postoperatif komplikasyonların ve erken ölümlerin sıklığı artar . Yüzeyel anestezi ile farkında olma gerçekleşebileceği gibi, cerrahi uyarılara sistemik kan basıncında, kalp atım hızı ve kas tonusunda artma şeklinde yanıtların özellikle kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda tehlikeli olabileceği belirtilmektedir<sup>(7,33)</sup>.

Çalışmamızda anestezi derinliği takibinde BİS monitörizasyonu uygulandı. Hedef değer yeterli hipnotik düzey olarak belirtilen<sup>(34)</sup> 40-60 arasında olacak şekilde her iki grupta standardizasyon sağlandı.

Bir çalışmada kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda anestezi idamesinde kullanılan isofluranın titrasyonu; Grup 1’de standart klinik değerlendirme kriterleri ile yapılırken, Grup 2’de BİS monitörizasyonu uygulanarak hedef BİS değeri 45-55 arasında olacak şekilde yapılmış. Çalışma sonucunda her iki grupta da hemodinamik değişiklikler görülmekle birlikte, Grup 2’de hemodinamik dalgalanmaların sıklığı azalmıştır<sup>(78)</sup>.

Yapılan klinik çalışmalarda, anestezi indüksiyonunda propofol<sup>(79)</sup> veya sevofluran<sup>(80)</sup> kullanılan hastalarda BİS monitörizasyonu ile anestezi derinliği takip edilmiş. İndüksiyon sonrasında hedeflenen BİS değeri 40-60 arasında iken endotrakeal entübasyon gerçekleştirilmiş; BİS değerinde herhangi bir değişiklik görülmezken, sistemik kan basıncı ve kalp atım hızı artmış. BİS ile yeterli hipnotik düzey mevcutken bile hemodinamik parametrelerde artış gerçekleşebileceği sonucunda varılmıştır.

Anestezi derinliği takibinde uygulanan diğer bir yöntem olan işitsel uyarılmış potansiyel (İUP) ile BİS’in etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada hastalara anestezik ajan olarak desfluran uygulanmış. Grup 1’e herhangi bir monitörizasyon yapılmamış olup, Grup 2’nin BİS değeri 45-55 arasında, Grup 3’ün İUP değeri 15-20 arasında olacak şekilde desfluran titrasyonu yapılmış.

Çalışmanın sonunda bütün gruplarda benzer şekilde endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya hemodinamik parametrelerde artış gerçekleştiği tespit edilmiş<sup>(43)</sup>.

Çalışmamızda bu literatürlerle örtüşecek sonuçlar elde edilmiş olup; hedef BIS değeri ile anestezi derinliği korunmasına rağmen, endotrakeal entübasyona yanıt olarak hemodinamik parametrelerde artış gerçekleşmiştir.

Birçok klinik çalışma ve meta-analizde, BIS monitörizasyonunun hem inhalasyon, hem de intravenöz anestezi tüketimini azalttığı, buna bağlı olarak postoperatif derlenme süresinin kısaldığı kanıtlanmıştır<sup>(39,40,41,42)</sup>.

TİVA uygulanan hastalarda BIS monitörü uygulanmasının , propofol kullanımını azalttığı yapılan klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır<sup>(40,41)</sup>.

Çalışmamızda TİVA uygulanan hastalarda propofol doz titrasyonu hedef BIS değerine göre yapılmıştır.

Genel anesteziye kullanılan anestezi maddelerinin ve uygulanan anestezi yönteminin cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik ve nöroendokrin yanıtları farklı oranda etkilediği bilinmektedir. Özellikle kardiyovasküler, metabolik ve endokrin patolojisi olan hastalarda bu yanıtlar anestezi uygulamasında problemlere yol açabilir<sup>(81)</sup>.

Çalışmamızda anestezi tekniği olarak propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi (TİVA) uygulanmıştır.

Intravenöz hipnotik ajan olan propofol; induksiyonunun yumuşak ve hızlı, plazma eliminasyon yarı ömrünün kısa olması, daha çabuk uyanma sağlaması ve postoperatif yan etki sıklığının az olması nedeniyle TİVA uygulamalarında tercih edilmektedir<sup>(82)</sup>.

Propofolün opioidlerle birlikte uygulanması ile anestezi etkinliği artar ve doz ihtiyacı azalır. Diğer opioidlere kıyasla remifentanil uygulaması ile bu etkinin daha fazla olduğu birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir<sup>(63,64)</sup>.

TİVA uygulamalarında remifentanil kullanılması ile strese endokrin ve hemodinamik yanıtların kontrol altına alınmasının diğer opioid analjeziklere göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi<sup>(83,84)</sup>, benzer olduğu sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur<sup>(64,85)</sup>.

Çalışmamızda propofol ve remifentanil kullanılarak yapılan TİVA uygulaması ile endotrakeal entübasyona ve cerrahi uyarıya yanıt olarak hemodinamik parametrelerde artış gerçekleşmiştir.

Sonuç olarak; deksmedetomidinin premedikasyonda uygulanması ile yeterli sedasyon ve anksiyoliz sağlanabildiği, deksmedetomidinin sedasyon düzeyini belirlemede RSS ile BİS'in etkili olduğunu ve aralarında güçlü (-) korelasyon olduğunu tespit ettik. Deksmetomidin endotrakeal entübasyona SKB artışını önlemede etkili olmakla birlikte, genel olarak hemodinamik parametrelerin kontrol grup ile benzer olduğu görüldü. Deksmetomidinin premedikasyonda uygulanmasının hem induksiyon hem de anestezi süresince toplam propofol doz ihtiyacını azaltmada etkili olduğu sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

1. Reves J.G, Glass P.S.A, Lubarsky D.A, McEvoy M.D. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Anesthesia. Edited by Miller R.D. 6. Edition Philadelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone 2005;317-378
2. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM.  $\alpha_2$  and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. Anaesthesia 1999; 54:146-165
3. Bekker A, Sturaitis M.K. Dexmedetomidine for Neurological Surgery. Neurosurgery 2005; 57 Operative Neurosurgery 1-10
4. White P.F, Freire A.R. Ambulatory Anesthesia .Anesthesia Edited by Miller R.D. 6. Edition. Philadelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone 2005;2589-2635
5. Morgan G.E, Mikhail M.S Murray M.J. Total Intravenous Anesthesia. Clinical Anesthesiology 3.Edition 2002;887-888
6. Kayhan Zeynep. İnhalasyon Anestezisi. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 2. Baskı 1996; 67-69

7. Stanski D.R, Shafer S.L. Measuring Depth of Anesthesia. Anesthesia Edited by Miller R.D. 6. Edition. Philadelphia Pennsylvania, Churchill Livingstone 2005;1227-1264
8. Morgan G.E, Mikhail M.S Murray M.J. Adrenergic Agonists and Antagonists. Clinical Anesthesiology 3.Edition 2002;212-224
9. Dyck J.B, Shafer S.L. Dexmedetomidine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Anaesthetic Pharmacology Review 1993;1:238-245
10. De Wolf A.M, Fragen R.J, Avram M.J. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anesthesia Analgesia 2001;93:1205-1209
11. Venn R.M, Karol M.D, Grounds R.M. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. British Journal of Anesthesia 2002; 88: 669-675
12. Prielipp R.C, Wall M.H, Tobin R.J. Dexmedetomidine induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. Anesthesia Analgesia 2002;95:1052-1059
13. Talke P, Tong C, Lee HW. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. Anesthesia Analgesia 1997;85: 358-364
14. Hoffman W.E, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albert R.F. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: Reversal by  $\alpha_2$  adrenergic antagonist atipamazole. Anesthesiology 1991;75:328-332

15. Maier C, Steinberg G.K, Sun G.H, Zhi G.T, Maze M. Neuroprotection with  $\alpha_2$  adrenergic agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993;79:306-312
16. Mirski M.A, Rossel L.A, McPherson R.W, Traystman R.J. Dexmedetomidine decreases seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology* 1994;81:1422-1428
17. Miyazi Y, Adachi T, Kurata J, Utsumi J, Shichino T, Segawa H. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anesthesia in cats. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82:935-937
18. Ebert T.J, Hall J.E, Barney J.A. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;382-394
19. Arain S.R, Ebert T.J. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesthesia Analgesia* 2002;95:461-466
20. Bloor B.C, Ward D.S, Belleville J.P, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992;77:1134-1142
21. Jordan V, Herr D. Characterization and management dexmedetomidine related hypotension following CABG. *Critical Care Medicine* 2003;31:A157
22. 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



23. Lawrence C.J, Prinzen F.W. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesthesia Analgesia* 1996;82:544-550
24. WiJeysundera D.N, Naik J.S, Beattie W.S,  $\alpha_2$  adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *American Journal of Medicine* 2003;114:742-749
25. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola K.T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clinical Pharmacology Therapy* 1992;52:537-546
26. Aho M, Scheinin M, Lethinen A.M, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesthesia Analgesia* 1992;75:932-939
27. Venn RM, Bryant A, Hall G.M, Grounds R.M. effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *British Journal of Anesthesia* 2001;86:650-656
28. Guo TZ, Jiang J.Y, Buttermann A.E, Maze M, Dexmedetomidine injection into the locus cereleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996;84:873-881
29. Venn R.M, Grounds R.N. Comparision between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit:Patients and clinicians perceptions. *British Journal of Anesthesia* 2001;87:684-690

30. Aanta R.E, Kanto J.H, Scheinin M. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesthesia Analgesia* 1990; 70: 407-413
31. Herr D.L, Sum-Ping J.S.T, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: Dexmedetomidine-based versus propofol –based sedation regimens. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2003: 17;567-584
32. Venn R.M, Hell J, Grounds R.M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care* 2000; 4:302-308
33. Beştaş A, Bayar M.K, Erhan Ö.L. Genel anestezi esnasında kullanılan tramadolün bispektral indeks, farkında olma ve erken postoperatif ağrı üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi*
34. Johansen J.W, Sebel P.S. Development and clinical application of elektroensefalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000 ; 93:1336-1344
35. Kuizenga K, Wierda J.M.K.H, Kalkman J.C. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, prropofol, etomidate, midazolam or sevfolurane. *British Journal of Anesthesia* 2001;86:354-360
36. Matthew J.P, Weathersax K.J, East C.J. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: The effect of hypothermia on the hypnotic state. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001;13: 301

37. Lopez M, Ozaki M, Sessler D. Mild core hyperthermia does not alter the electroencephalographic responses during epidural-enflurane anesthesia in humans. *Journal of Clinical Anesthesia* 1993; 5:425
38. Tosun Z, Esmaoğlu A, Boyacı A. Genel anestezi uygulanan elektif sezaryen operasyonlarında bispektral indeks, spektral edge frekansı ve pupil çapı ilişkisi. *Anestezi Dergisi* 2003 ;11:18-22
39. Yli Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: Analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 545-549
40. Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing ortopedic surgeries. *Canadian Journal of Anesthesia* 2002; 49: 13-18
41. Liu S.S, Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101:311-315
42. White P.F, Ma H, Tang J, Wender R.H, Sloninsky A. Does the use of electroensefalographic bispectral index or auditory evokad potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting. *Anesthesiology* 2004;100: 811-817
43. Recart A, Gasanova I, White P.F, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: A comparision of auditory evokad potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesthesia Analgesia* 2003; 97: 1667-1774

44. Morgan G.E, Mikhail M.S, Murray M.J. Nonvolatile Anesthetic Agents. Clinical Anesthesiology 3.Edition 2002 ; 151-178
45. But A.K, Durmuş M, Toğal T, Gedik E, Yücel A. Yaşlı olgularda sevofluran ve propofolün indüksiyon, idame ve derlenmeye etkisi. Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2003; 31:224-230
46. Sukhani R, Varquez J. Recovery after propofol with or without intraoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory gynaecologic laparoscopy. Anesthesia Analgesia 1996; 83: 975-981
47. Sebel P.S, Lowdon J.D. Propofol: A new intravenous agent. Anesthesiology 1989;71:260-277
48. Smith J, Whitw P.F, Nathenson P.F. Propofol: An update on its clinical use. Anesthesiology 1994;81: 1005-1043
49. Sung Y.F, Reiss N,. The differential costs of anesthesia and recovery with propofol-nitrous oxide anesthesia versus thiopental sodium-nitrous oxide anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 1991; 4:391-394
50. De Grood P.M.R.M. Anesthesia for laparoscopy: A comparison of five techniques including propofol, etomidate, thiopentone and isoflurane. Anesthesia 1987;42:815-823
51. Mackenzie N. Comparison of new emulsion formulation of propofol with methohexitane and thiopentone for induction of anesthesia in day cases. British Journal of Anesthesia 1985;57:725-731

52. Dershwitz M, Randel G, Rosow C.E, Fragen R.J, Connors P.M, Librojo E.S, Shaw D.L, Peng A.W, Jamerson B.D. Initial clinical experience with remifentanil a new opioid metabolized by esterases. *Anesthesia Analgesia* 1995;81:619-623
53. Glass P.S.A, Hardman D, Kamiyama Y, Quill T.J, Marton G, Donn K.H, Grosse C.M, Hermann D. Preliminary Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanil (G187084B). *Anesthesia Analgesia* 1993;77:1031-1040
54. Reves J.G. Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesthesia Analgesia* 1999;89:4-6
55. Rosow C. Remifentanil: A unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993; 79: 875-876
56. Duthie D.J.R. Remifentanil and tramadol. *British Journal of Anesthesia* 1998; 81:51-57
57. Cartwright D.B, Kvalsvik O, Cassuto J. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesthesia Analgesia* 1997; 85: 1014-1019
58. Jhaveri R, Joshi P, Baterhorst R, Baugman V, Glass P.S.A. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87:253-259
59. Chiu J.W, Chong J.L, Kwan K.M. Volatile induction and maintenance versus total intravenous anaesthesia for minor gynaecological procedures. *Ambulatory Surgery* 2000; 8: 37-40
60. Larsen B, Seitz A. Recovery and cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: A comparison of desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 2000; 90: 168-174

61. Alhashemi, Jamal A, Miller D.R. Cost effectiveness of inhalational, balanced and total intravenous anaesthesia for ambulatory knee surgery. Canadian Journal of Anaesthesia 1997; 44:118-125
62. Kocamanoğlu İ.S, Şahinoğlu A.H, Tür A, Barış S. TİVA ve inhalasyon anestezişinin hemodinamik koşullar, metabolik-endokrin yanıt ve kas gevşetici gereksinimine etkisinin karşılaştırılması. Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 2000; 28: 452-456
63. Vuyk J, Mertens M.J, Olofsen E. Propofol anesthesia and rational opioid selection. Anaesthesiology 1997; 87:1549-1562
64. Ozkose Z, Yalcin O, Tuncer M, Tufekcioglu S. Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early postoperative pain control and costs of remifentanil versus alfentanil based total intravenous anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 2002; 14: 161-168
65. Ramsay M.A.E, Savege T.M, Simpson B.R.J, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaaxalone-Alphadolone. British Medical Journal 1974; 2: 656-659
66. Kayhan Z. Ameliyat öncesi değerlendirme ve hazırlık. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık. Klinik Anestezi 1997; 13-30
67. Peden C.J, Choote A.H, Starford N, Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. Anesthesia 2001; 56: 408-413
68. Aho M, Scheinin M et al. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. Anesthesia Analgesia 1992;75: 932-939

69. Aanta R.E, Kanto J.H, Scheinin M. Dexmedetomidine ,an  $\alpha_2$  adrenoreceptor agonist reduces anesthetic requirement patients undergoing for minor gynelological surgery. *Anesthesiology* 1990;73:230-235
70. Aantaa R, Jaakola L, Kallio A et al. A comparision of dexmedetomidine, an alpha2 adrenoreceptor agonist, and midazolam as I.M. premedication for minor gynaecological surgery. *British Journal of Anesthesia* 1991; 67: 402-409
71. Vickery R.G, Sheridan B.C, Segal I.S et al. Anesthetic and hemodynamic effects of stereoisomers of medetomidine in halothane anesthetized dogs. *Anesthesia Analgesia* 1988; 67: 611-615
72. Aantaa R, Jaakola M.L, Kallio A, Kanto J. Reduction of minimum alveoler concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1055-1060
73. Fragen R.J, Fitzgerald P.C. Effect of dexmedetomidine on the MAC of sevofurane in adults age 55to 70 years. *Journal of Clinical Anesthesia* 1999; 11: 466-470
74. Bell J.K, Laasch H.U, Wilbraham L et al. Bispectral monitoring for conscious sedation in intervention: better, safer, faster. *Clinical Radiology* 2004; 59: 1106-1113
75. Marriott P, Laasch H.U, Wilbraham L, Marriott A. Conscious sedation for endoscopic and non endoscopic interventional gastrointestinal procedurs: meeting patients' expectations, missing the standart. *Clinical Radiology* 2004; 59: 180-185

76. Glass P.S, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847
77. Venn R.M, Cusach R.J, Rhades A. Proceeding of the intensive care: A comparison of BIS and RSS in patients sedated with dexmedetomidine. *British Journal of Anesthesia* 2000; 84: 679
78. Vretzakis G, Ferdi E, Papaziogas B et al. Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2005;17: 509-516
79. Yamaguchi S, Egawa H, Mishio M. Bispectral monitoring during vital capacity rapid inhalation induction with sevoflurane. *Journal of Clinical Anesthesia* 2003; 15: 24-28
80. Nakayamu M, Kanaya N, Edanaga M, Namıkı A. Hemodynamic and bispectral index responses to tracheal intubation during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *Journal of Anesthesia* 2003; 17: 223-226
81. Özkan S, Gökben M, Usyılmaz S, Meriç L. TİVA ve sevofluran anestezisinde izlenen hemodinamik ve nöroendokrin değişikliklerin karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1999; 27: 449-453
82. Yalman A, Sarar S, Özer E, Sözenoğlu İ. Genel durumu düşük ve yaşlı hastalarda propofol ile TİVA. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1994; 22: 217-220
83. A.Caseti, G.Fanelli et al. Small doses of remifentanil or sufentanil for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation. *European Journal of Anesthesia* 2001; 18:108-112



84. Demirbilek S, Ganida S, Aksoy N, Becerik C. The effects of remifentanil and alfentanil based TIVA on the endocrine response to abdominal hysterectomy. *Journal of Clinical Anesthesia* 2004;16: 358-363
85. Balakrishnan G, Raudvens P, Samra S.K. A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesthesia Analgesia* 2000; 91: 163-169