

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUPRATENTORİYAL KİTLE CERRAHİSİNDE FARKLI DEKSMEDETOMİDİN
SEDASYON PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF DIFFERENT DEXMEDETOMIDINE SEDATION PROTOCOLS
IN SUPRATENTORIAL MASS SURGERY**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cevahir ARDUÇ

Trabzon - 2010

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SUPRATENTORİYAL KİTLE CERRAHİSİNDE FARKLI DEKSMEDETOMİDİN
SEDASYON PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF DIFFERENT DEXMEDETOMIDINE SEDATION PROTOCOLS
IN SUPRATENTORIAL MASS SURGERY**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cevahir ARDUÇ

**Tez Danışman
Doç. Dr. Hülya ULUSOY**

Trabzon - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serebral Dolaşım	2
2.2. Serebral Metabolizma	2
2.3. Serebral Kan Akımı (SKA).....	3
2.4. Serebral Kan Akımı Regülasyonu	3
2.4.1. Serebral Perfüzyon Basıncı (SPB)	3
2.4.2. Otoregülasyon	4
2.4.3. Arteriyel Kan Gazı Basınçları	5
2.4.4. Vücut Isısı	5
2.4.5. Viskozite	6
2.4.6. Vazoaktif İlaçlar	6
2.5. Kan Beyin Bariyeri	6
2.6. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS).....	7
2.7. İntrakraniyal Basınç	8
2.8. İntrakraniyal Kitle Cerrahisinde Anestezi	9
2.8.1. Premedikasyon	9
2.8.2. İndüksiyon.....	10
2.8.3. İdame.....	11
2.8.4. Derlenme	11
2.9. İnhalasyon Anesteziklerinin Serebral Etkileri	12
2.10. İntravenöz Anesteziklerin Etkileri	14
2.11. Deksmetomidin	18
2.11.1. Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	19
2.11.2. Solunum Sistemi Etkileri	20
2.11.3. Kardiyovasküler Etkileri	20
2.11.4. Endokrin Sistem Etkileri	21

2.11.5. Nöromusküler Etkileri.....	21
2.11.6. Diğer Etkileri.....	21
2.11.7. Kullanım Endikasyonları ve Dozu.....	21
2.11.8. Fizikokimyasal Özellikleri.....	22
2.11.9. Metabolizma ve Farmakokinetik.....	23
3. MATERYAL VE METOD.....	24
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	53
7. ÖZET.....	54
8. SUMMARY.....	55
9. KAYNAKLAR.....	56
10. EKLER.....	66

KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologist
ATP	: Adenozin Trifosfat
BKA	: Beyin Kan Akımı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BKV	: Beyin Kan Volümü
BMH	: Beyin Metabolizma Hızı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ETCO₂	: End Tidal Karbondioksit
GKS	: Glasgow Koma Skalası
HFIP	: Heksafloroizopropanol
KAH	: Kalp Atım Hızı
LC	: Locus Coeruleus
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
NRS	: Numerical Rating Scale
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PEEP	: Positive End Expiratuar Pressure
mRSS	: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SKA	: Serebral Kan Akımı
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
TOF	: Train Of Four

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrakraniyal kitle cerrahisi geçirecek olan olguların mevcut intrakraniyal patoloji nedeniyle intrakraniyal kompliyansı bozulmuş veya kafa içi basıncı artmış olabilir. Bunlara ek olarak özellikle laringoskopi, entübasyon, çivili başlık uygulanması, cilt insizyonu ve kraniyektomi sırasında ani kan basıncı değişikliklerinden ve kafa içi basıncı artışlarından kaçınılmalıdır. Uygulanacak anestezi ajanlarının intraoperatif hemodinamik stabilite sağlarken intrakraniyal basınç ve postoperatif derlenme üzerinde minimal etkileri olmalıdır.

Anesteziden hızlı ve öngörülebilir bir uyanma sayesinde, cerrahi sonrası erken nörolojik durum değerlendirmesi yapılabilir. Ağrılı uyaranlar öncesinde lidokain, opioidler, ketamin, klonidin gibi ilaçların intravenöz uygulanması ve bölgenin lokal anestezikle infiltrasyonunun hemodinamik yanıtı önlediği bilinmektedir (1).

Deksmedetomidin, doza bağımlı sedasyon, anksiyolizis, spinal ve supraspinal etkiler yoluyla analjezi sağlayan ve solunum depresyonu yapmayan yüksek selektif bir alfa-2 adrenoreseptör agonistidir ve günümüzde hem nöroanestezi pratiğinde hem de adjuvan olarak farklı anestezi uygulamalarında sıkça kullanılmaktadır (2,3). Alfa-2 agonistler sempatolitik özellikleri nedeniyle anestezi ajan gereksinimini azaltır ve intraoperatif periyotta hemodinamik stabilite sağlar (4). Ameliyat öncesinde ve postoperatif yoğun bakım döneminde intrakraniyal cerrahide sedasyonda öncelikli tercih deksmedetomidindir (5,6).

Biz de çalışmamızda sedatif amaçlı olarak iki farklı verilme protokolüyle uyguladığımız 1µg/kg deksmedetomidinin ameliyathane şartlarında monitörize edilmiş olan hastalarda operasyon öncesi, operasyon dönemi ve erken postoperatif dönemlerdeki etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebral Dolaşım

Beyin kan akımının % 90'ı karotid, % 10'u vertebral arterlerle sağlanır. Sol karotid ve subklaviyan arterler doğrudan aortadan, sağdakiler ise innominat arterden çıkar. Karotid arterler C₄ vertebra hizasında eksternal ve internal dallarına ayrılır. Eksternal dal, baş ve yüzün kas ve kemik yapıları ile duramateri beslerken internal dal beyin içine kan götürür. Subklaviyan arterden çıkan vertebral arterler ise spinal kord ön kısmı ile beyin arka kısmını kanlandırır.

Willis poligonu damarsal bir halka oluşturup hipofizin etrafında subaraknoid boşlukta yer alır ve kollateral dolaşımın temelini oluşturur. Anterior komminikan arter karotid dolaşımı birbirine bağlarken posterior komminikan arter karotid ve vertebral dolaşımı birbirine bağlar. Eğer arteriyel akımın yanısıra Willis poligonundaki akım da yetersiz kalırsa ek kollateral dolaşım gerekir. Ek kollateral dolaşım ise leptomeningeal kollateraller, internal ve eksternal karotid arter arasındaki kollateraller ve daha az olarak da meningeal kollaterallerden oluşur (7).

2.2. Serebral Metabolizma

Beyin normalde toplam vücut oksijen tüketiminin %20'sinden sorumludur. Beyin oksijen tüketiminin büyük kısmı (%60), nöronal elektriksel aktiviteyi destekleyen adenzin trifosfat (ATP) üretimi için kullanılmaktadır. Beyin metabolizma hızı (BMH) genellikle oksijen tüketimi (BMH_{O₂}) deyimini ile ifade edilir ve erişkinlerde yaklaşık 3-3,8 ml/100g/dk'dır.

BMH_{O₂}, serebral korteksin gri maddesinde en büyüktür ve genellikle kortikal elektriksel aktiviteyle paraleldir. Nispeten yüksek oksijen tüketimi ve düşük oksijen rezervi nedeniyle arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncının (PaO₂) hızla 30 mmHg'nın altına düşmesiyle serebral perfüzyonun kesilmesi 10 saniye içinde şuur kaybına yol açar. Eğer

kan akımı düzeltilmezse dakikalar içinde (çoğu kez 3-8 dakika içinde) ATP depoları boşalır ve geri dönüşsüz hücrel hasar oluşmaya başlar. Hipoksik injuriye en duyarlı bölgeler hippokampus ve serebellumdur. Nöronal hücreler normalde primer enerji kaynağı olarak glukozu kullanır. Beyin glukoz tüketimi yaklaşık 5 mg/100g/dk'dır. Bunun %90'ı aerobik olarak metabolize edilir. $BMHO_2$ bu nedenle normal olarak glukoz tüketimiyle paraleldir. Bu ilişki açlıkta değişir ve keton cisimleri (aseto asetat, beta-hidroksi butirat) temel enerji maddelerini oluşturur. Beyin aynı zamanda laktatı da metabolize edebilmesine karşın, serebral fonksiyon devamlılığı için sürekli glukoz desteği gereklidir. Akut inatçı hipoglisemi ile hipoksinin oluşturduğu hasar eşittir. Paradoksal olarak, hiperglisemi, serebral asidoz ve hücrel hasara yol açarak, global hipoksik beyin hasarını artırabilir (8).

2.3. Serebral Kan Akımı (SKA)

Beyin kan akımı (BKA) metabolik aktivite ile değişir. Yapılan çalışmalar bölgesel BKA'nın metabolik aktiviteye paralel olduğunu ve 10-300 ml/100g/dk arasında değiştiğini göstermektedir. Her ne kadar toplam BKA ortalama 50 ml/100g/dk ise de, gri cevherdeki akım 80 ml/100g/dk iken, beyaz cevherdeki akım 20 ml/100 g/dk civarındadır. Erişkinlerde toplam BKA 750 ml/dk'dır (kalp debisinin %15-20'si). Kan akımının 20-25 ml/100 g/dk arasında olması sıklıkla elektroensefalogramda (EEG) yavaşlama ile birlikte beyin fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Beyin kan akım hızları 15-20 ml/100g/dk arasında olduğu zaman tipik olarak izoelektrik EEG oluşurken 10 ml/100g/dk'nın altındaki değerler genellikle geriye dönüşü olmayan beyin hasarına neden olur (8).

2.4. Serebral Kan Akımı Regülasyonu

2.4.1. Serebral Perfüzyon Basıncı (SPB)

Serebral Perfüzyon Basıncını, ortalama arter basıncı (OAB) ile intrakraniyal basınç (İKB) ya da serebral venöz basınç arasındaki fark oluşturur. Serebral venöz basıncın intrakraniyal basınçtan belirgin olarak büyük olduğu durumlarda, serebral perfüzyon basıncını ortalama arter basıncı ile serebral venöz basınç arasındaki fark oluşturur. İntrakraniyal basınç ve serebral venöz basınç arasında birkaç mmHg'lık fark olduğu ve

İKKB ölçümü daha kolay olduğu için SPB=OAB-İKKB olarak hesaplanır. SPB normalde 80-100 mmHg arasındadır. İKKB normalde 10 mmHg'nın altında olduğu için, SPB temel olarak OAB'ye bağımlıdır. Orta ya da ileri derecede İKKB artışlarında (30 mmHg'nın üstü) normal OAB varlığında bile SPB ve SKA bozulabilir. SPB 50 mmHg altında sıklıkla EEG'de yavaşlama oluşur. SPB 25-40 mmHg'da EEG'deki düzleşme tipiktir. SPB 25 mmHg altında ise, geriye dönüşsüz beyin hasarına neden olur.

2.4.2. Otoregülasyon

Beyin, kan basıncındaki büyük oynamaları kan akımında küçük değişikliklerle tolere eder. Serebral damarlar SPB'de ki büyük değişikliklere hızla adapte olur. SPB'de ki azalmalar serebral vazodilatasyona neden olurken SPB'de ki artışlar vazokonstriksiyona neden olur. Normal kişilerde, 60 ile 160 mmHg arasındaki OAB değerlerinde SKA sabit kalır. Bu limitlerin dışında kan akımı basınca bağımlıdır. 150-160 mmHg üstünde kan-beyin bariyeri bozulabilir ve serebral ödem ve hemoraji oluşabilir. Otoregülasyonun varlığı için gerekli şartlar sağlam kan-beyin bariyeri normal serebral kan volümü, optimal $BMHO_2$, 60-160 mmHg arası OAB değerleri, normal $PaCO_2$ değerleri, normal BOS direnaji, venöz dönüş ve normal beyin kompliyansıdır. Kronik arteriyel hipertansiyonlu hastalarda serebral otoregülasyon eğrisi sağa kayar. Hem üst hem de alt limitlerde kayma olur. Uzun süreli antihipertansif tedaviyle serebral otoregülasyon eğrisi normale döner.

Serebral otoregülasyon hem miyojenik hem de metabolik mekanizmalarla açıklanabilir. Miyojenik mekanizma, OAB'de ki değişikliklere, serebral arteriollerdeki düz kas hücrelerinin intrinsik cevabıdır. Metabolik mekanizma ise, metabolik ihtiyaçların arterioller tonusu sağlamasıdır. Böylece, doku ihtiyacı, kan akımından fazla ise, doku metabolitlerinin salınımı vazodilatasyona ve bu da akım artışına neden olur. Önceleri $[H^+]$ iyonunun bu cevabı düzenlediği kabul edilirken, bu gün kabul edilen diğer metabolitler nitrik oksit, adenosin, prostoglandinler ve muhtemelen elektrolit konsantrasyon gradiyentleridir.

2.4.3. Arteriyel Kan Gazı Basınçları

Serebral kan akımı üzerindeki en önemli ekstrensik etkiler arteriyel kan gazı basınçlarıdır (özellikle PaCO₂). SKA ile, 20-80mmHg arasındaki PaCO₂ değerleri arasında direkt orantı söz konusudur. Her 1 mmHg PaCO₂ artışı, SKA'da 1-2 ml/100g/dk'lık değişiklik oluşturur. Bu etki hemen oluşur ve BOS ve serebral dokudaki pH değişikliklerine sekonder olduğu düşünülmektedir. Kan-beyin bariyerini iyonlar kolayca geçemediği ve CO₂ geçtiği için HCO₃'deki değil PaCO₂'deki akut değişiklikler SKA'yı etkiler. Bu nedenle, akut metabolik asidozun SKA'ya etkisi çok azdır. Çünkü [H⁺] iyonları kan-beyin bariyerini kolayca geçemez. 24-48 saat sonra, PaCO₂'deki değişiklikleri kompanse etmek için BOS bikarbonat konsantrasyonunda değişiklikler meydana gelir ve böylece hipokapni ve hiperkapninin etkisi azalır. Belirgin hiperventilasyon (PaCO₂<20 mmHg) ile, normal kişilerde bile EEG'de anlamlı serebral bozukluk oluşur. Aşırı hipokapni anaerobik metabolizma ve laktat oluşumu ile sonuçlanacağından önlenmelidir (8). Fizyolojik sınırlarda parsiyel arteriyel oksijen basıncının serebral kan akımı üzerine etkisi yoktur. Hafif hipokside (PaO₂=50 mmHg) serebral perfüzyon basıncı iki kat artar. Hiperokside ise serebral perfüzyon basıncı azalır, 1 atmosfer basınç altında hiperbarik hiperokside %10-15 azalma gerçekleşir (9).

2.4.4. Vücut Isısı

Hipotermi, hem elektrofizyolojik hem de hücre bütünlüğünün sağlanması için gerekli olan enerji gereksinimini azaltır. BKA her 1°C değişiklikte %5-7 değişir. Hipotermi hem BMH'yi hem de BKA'yı azaltırken hipertermi ters etki yapar. Her 10°C ısı artışı ile BMH iki kat artmakta, tersine beyin ısısı 10°C düştüğünde BMH, %50 azalmaktadır (8). 20°C'de EEG izoelektrik hattadır. Isı yükselmesi 39.5°C'yi geçmedikçe kan akımı etkilenmez. 42°C'ye kadar %30-50 artar. 42°C üzerinde, oksijen aktivitesi azalmaya başlar ve hücrel hasar oluşabilir.

2.4.5. Viskozite

Kan viskozitesindeki değişiklikler BKA'yı pek etkilemez. Kan viskozitesinin en önemli belirleyicisi hematokrittir. Hematokritin azalması viskoziteyi azaltarak BKA'yı artırır. Belirgin polisitemi durumunda olduğu gibi hematokrit artışı kan viskozitesini artırır ve BKA'yı azaltır. Bazı çalışmalar optimal serebral sunumun yaklaşık %30 hematokrit değerlerinde gerçekteştiğini savunmaktadır (8).

2.4.6. Vazoaktif İlaçlar

Sodyum nitroprusid, nitrogliserin ve kalsiyum kanal blokerleri, serebral perfüzyon basıncını artırır. Dopamin, normal vaskülaritede serebral metabolizmada minimal değişiklik ve vazodilatasyon yaparken yüksek dozlarda vazokonstrüksiyon oluşturur.

2.5. Kan Beyin Bariyeri

Vasküler endotel hücreler arasındaki birleşmelerin hemen hemen birbirine kaynaşmaları serebral kan damarlarına ait bir özelliktir. Kan-beyin bariyeri deyiminden porların az oluşu sorumludur. Bu lipid bariyeri lipide eriyen maddelerin geçişine izin verirken, iyonize ya da büyük moleküler ağırlıklı maddelerin geçişi sınırlıdır. Bu nedenle kan-beyin bariyerini geçişte; maddenin büyüklüğü, yükü, lipide erirliliği ve kanda proteine bağlanma derecesi önemlidir. Karbondioksit, oksijen ve lipide eriyebilen maddeler (anestezikler gibi) beyne serbestçe geçerken, çoğu iyonlar, proteinler ve mannitol gibi büyük maddelerin geçişi zayıftır.

Su, kan-beyin bariyerini kolayca geçerken, küçük iyonların bile geçişi uzar. Sonuç olarak plazma elektrolit konsantrasyonundaki hızlı değişiklikler (sekonder olarak osmolalitedeki) plazma ve beyin arasında geçici bir osmotik gradiyente neden olur. Plazmada oluşan akut hipertonsite, suyun beyin dışına hareketine neden olur. Sonuçta denge sağlandığı için bu etkiler kısa sürelidir. Fakat, ileri derecede olduğunda, beyinde hızlı sıvı kaymalarına neden olabilir. Bu nedenle, serum sodyum ve glukoz konsantrasyonundaki ciddi anormallikler genellikle yavaş yavaş düzeltilmelidir. Normal olarak kan-beyin bariyerini geçmeyen osmotik olarak aktif bir madde olan mannitol, beyin

su içeriğinde devamlı bir azalmaya neden olur ve beyin volümünü azaltmada sıklıkla kullanılır. Kan-beyin bariyeri; ciddi hipertansiyon, tümörler, travma, serebrovasküler olay, infeksiyon, belirgin hiperkapni, hipoksi ve sürekli oluşan epileptik aktivite durumlarında bozulabilir. Bu koşullarda, kan-beyin bariyerinden oluşan sıvı hareketleri osmotik gradiyentten ziyade hidrostatik basınca bağımlıdır (8).

2.6. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

BOS, serebral ventrikül ile sisternalarda ve beyin ve spinal kordu çevreleyen subaraknoid aralıkta bulunur. En önemli fonksiyonu santral sinir sistemini travmaya karşı korumaktır. BOS'un çoğu serebral ventriküllerdeki koroid pleksuslar tarafından oluşturulur. Daha az miktarı da endodimal hücre hatlarından ve serebral damarları çevreleyen perivasküler boşluklara sıvı kaçağıyla oluşur. Erişkinlerde normal günlük total BOS üretimi 500 ml iken (21 ml/saat), total BOS miktarı sadece 150 ml'dir. BOS, interventriküler foramina (foramen monro) aracılığıyla lateral ventriküllerden 3. ventriküle, serebral aqueductus (aqueductus sylvius) ile 4. ventriküle ve buradan da Magendie ve Luschka foramenleriyle serebellomedullar sisternaya (sisterna magna) gelir. Serebellomedullar sisternalardan sonra BOS sıvısı subaraknoid aralığa geçer, serebral hemisferlerdeki araknoid granülasyonlarından absorbe edilmeden önce beyin ve spinal kordu dolaşır.

BOS oluşumu, koroid pleksusda aktif sodyum sekresyonu ile oluşur. Oluşan sıvıda; magnezyum ve klor yüksek, kalsiyum, potasyum, bikarbonat ve glukoz hafif düşük, pH; 7,3, PCO₂ ise normalden biraz yüksektir (51 mmHg). Protein içeriği perivasküler sıvıya geçen çok düşük miktarlarla sınırlıdır. BOS üretimini azaltan faktörler; koroid pleksuslarda kanlanmanın azalması, koroid pleksuslarda kapiller basınç azalması, hipotermi, serum osmolalitesinin yükselmesi, BOS basıncının artması, karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid), kortikosteroidler, spironolakton, furosemid, vazopressin, izofluran vs.dir.

BOS absorpsiyonu araknoid granülasyonlardan, serebral venöz sinüslere sıvının translokasyonu ile olur. Daha az miktarda sinir uçlarında ve meningeal lenfatikler yoluyla absorbe olur. Mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen BOS absorpsiyonu, intrakraniyal basınçla doğru, serebral venöz basınçla ters orantılıdır (8).

2.7. İntrakraniyal Basınç

Kraniyal kemik yapı, sabit bir volüm içeren rijid bir yapıdır. %80'ini beyin, %12'sini kan ve %8'ini BOS oluşturur. Bir komponentteki artış, intrakraniyal basınç artışını önlemek amacıyla diğer bir komponentteki azalma ile kompanse edilir. İKB, normalde 10 mmHg veya daha düşüktür. Ölçülen yere göre küçük değişiklikler olabilir, fakat yan yatar pozisyonda BOS basıncı, yaklaşık supratentoriyal basınca eşittir. İKB'yi azaltan durumlar arasında; BOS kaybı, hematoma boşaltılması, hipertonic solüsyonlar, osmoterapi, diüretikler, steroidler, hiperosmolalite, hipokapni, kronik hipoksi, alkaloz, hipotansiyon, ventrikulo-juguler şant, hipovolemi, hipotermi, baş yukarı pozisyon ve hiperventilasyon sayılabilir. İKB'yi artıran durumlar arasında; intrakraniyal kanamalar, kafa travması sonrası gelişen yaygın kontüzyon, ödem, hematoma, konjenital yada akkiz hidrosefali, abse, tümör gibi yer kaplayan kitleler, enfeksiyöz, toksik yada metabolik ensefalopati, akut-kronik pulmoner hastalıklar, hiperkapni, akut hipoksi, asidoz, hipertansiyon, venöz staz, hipoglisemi, sıvı yüklenmesi, ağrı, baş aşağı pozisyon, başın hiperekstansiyonu, apne, öksürük, ıkınma, ventilatör ile uyumsuzluk, serebral kan akımını artıran anestezi ajanlar ve yüzeysel anestezi sayılabilir.

İntrakraniyal kompiyans, intrakraniyal volümdeki değişikliklere yanıt olarak oluşan intrakraniyal basınç değişikliğidir. Normalde, başlangıçta volüm artışları iyi kompanse edilir. Bir noktaya ulaşıldıktan sonra, intrakraniyal basınçtaki artışlar daha büyük volüm artışlarına neden olur. Major kompanse mekanizmalar:

1. BOS'un başlangıçta kraniumdan spinal alana yer değiştirmesi
2. BOS absorpsiyonunda artış
3. BOS üretiminde azalma
4. Total serebral kan volümünde (primer olarak venöz) azalmasıdır.

Beynin farklı kompartmanlarında kompiyansın değişmesine karşın, total intrakraniyal kompiyans, arteriyel kan basıncı ve PaCO₂'den etkilenir. Kan basıncındaki artışlar serebral kan volümünü azaltabilir. Çünkü otoregülasyon, serebral kan akımının devamlılığını sağlamak için vazokonstriksiyona neden olur. Tersine hipotansiyon serebral kan akımının devamlılığı için serebral damarları dilate ederek serebral kan akımında artışa neden olabilir. Kompiyans intraventriküler kateterli hastalarda steril salin enjeksiyonuyla saptanabilir. 1 ml'lik salin infüzyonundan sonra 4 mmHg üzerindeki İKB artışı zayıf

kompliyansın göstergesidir. Bu noktada kompensatuar mekanizmalar zayıflar ve İKB daha da arttıkça SKA progresif olarak bozulur. İKB'deki sürekli artışlar katastrofik beyin herniasyonuna yol açabilir. Herniasyonun klinik belirtileri; bilinç kaybı, ekstremitelerin kasılı hali, maksimal miyozis veya şüpheli ışık reaksiyonu, solunum mekaniğinde bozukluk, pupil dilatasyonu (N. Okulomotorius kompresyonu), ağrılı uyaranlara cevabın olmaması ve dolaşım ve solunum sistemlerinin durmasıdır (8).

2.8. İntrakraniyal Kitle Cerrahisinde Anestezi

Beyin esnek yapıda olmayan kafatası içerisinde yer aldığı için basınçta değişiklik olmaksızın kafa içi hacmindeki değişikliklere uyum sağlama kapasitesi oldukça düşüktür. İntrakraniyal girişimlerde kullanılacak anestetik ajanın seçiminde intrakraniyal basınç, serebral kan akımı ve PaCO₂'ye karşı serebrovasküler reaktivite üzerine etkilerinin yanısıra, postoperatif derlenme kalitesi de oldukça önemlidir. Nöroanesteziye uygulanması planlanan anestetik ajanların aşağıdaki özelliklere sahip olması beklenir:

1. SKA ve BMHO₂'nin (serebral metabolik hız; serebral metabolik oksijen tüketimi) sürdürülmesi ve /veya azaltılması
2. İKB'nin düşürülmesi
3. SPB'nin (serebral perfüzyon basıncı) ve PaCO₂'ye karşı serebrovasküler reaktivitenin sürdürülmesi
4. Serebral koruyucu etkinin olması veya en azından zarar vermemesi
5. Antikonvülzan etkisinin olması, elektrofizyolojik monitörizasyona izin vermesi
6. Major organ sistemlerini etkilememesi
7. Kolay uygulanabilmesi (çabuk etki süresi ve erken derlenme açısından) ve pahalı olmaması

Nöroanesteziye bu özellikleri sağlayabilecek ideal bir ajan arayışı halen sürmektedir (10).

2.8.1. Premedikasyon

İntrakraniyal hipertansiyondan şüphelenilen durumların varlığında premedikasyondan kaçınılmalıdır. Solunum depresyonuna sekonder gelişen hiperkapni,

kafa içi basıncını daha da fazla artırabilir. Normal intrakraniyal basınçlı hastalara genellikle bir benzodiyazepin türevi (oral diazepam ya da iv ya da im midazolam) verilebilir. Arteriyel hipertansiyonu olan hastalar büyük olasılıkla intraoperatif hipertansiyon krizleri ile karşı karşıya kalabilirler. Bu hastaların premedikasyonunda oral verilecek alfa-2 agonist ajanlar (klonidin), perioperatif hemodinamik stabilite açısından yararlı olmasının yanısıra analjezik etkiye de sahip olduğu için anestezi idamesinde analjezik ihtiyacını da azaltır. Kortikosteroid ve antikonvülsan tedaviye operasyon anına kadar devam edilmelidir. Operasyon sırasında ek doz ihtiyacı olabilir. Adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda ek doz steroid uygulanır.

2.8.2. İndüksiyon

Intrakraniyal kompliyansı bozulmuş ve kafa içi basıncı artmış olan hastalarda anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon kritik öneme sahip dönemlerdendir. Kafa içi basıncını artırmadan ve kan beyin bariyerini bozmadan kontrollü bir şekilde endotrakeal entübasyon gerçekleştirilmelidir. İndüksiyon sırasındaki arteriyel hipertansiyon beyin kan volümünü artırır ve serebral ödemi fazlalaştırır. Belirgin ve uzun süreli hipertansiyon KİB'de artışa yol açabilir ve bu da serebral perfüzyon basıncını azaltır ve herniasyon riski yaratır. Arteriyel kan basıncındaki aşırı düşüşler, beyin perfüzyon basıncını bozduğu için aynı oranda zarar vericidir. En sık kullanılan indüksiyon tekniği, KİB'yi azaltmak ve laringoskopi ve entübasyonun kötü etkilerini baskılamak için tiyopental veya propofol ile birlikte hiperventilasyon uygulamasıdır. Yüzeysel anestezi altında yapılan endotrakeal entübasyon sırasında ıkınma, öksürme, laringoskopi ve tüpün trakeaya yerleştirilmesi sırasında sempatik aktivite artışına bağlı olarak taşikardi, kan basıncında yükselme, bazen ekstrasistol ve prematür ventriküler atımlar görülebilir. Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için derin anestezi, topikal anestezi, işlem öncesi intravenöz lidokain, α ve β adrenerjik blokerler, prekürarizasyon, opioidler ve alfa-2 agonistler kullanılabilir. Hipertansif hastalarda taşikardiyi önlemek için kısa etkili β blokerler kullanılabilir.

2.8.3. İdame

Anestezi genellikle nitroz-opioid-nöromusküler bloke edici ajan tekniği ile idame ettirilir. Herhangi bir opioid kullanılabilir. Devamlı hipertansiyon, düşük doz (<1 MAK) izofluran, sevofluran veya desfluran kullanımını gerektirir. Alternatif olarak, opioid ve düşük doz inhalasyon anesteziği kombinasyonu veya total intravenöz teknik uygulanabilir. Öğürme, ıkınma ve hareketi önlemek için, nöromusküler monitörizasyon ve tam paralizi gereklidir. Laringoskopi, cilt insizyonu, duramater insizyonu, periost manüplasyonu gibi ağrı verici uyarının olduğu dönemlerde anestezi ihtiyacı en fazladır.

İntraoperatif dönemde PaCO₂ 30-32 mmHg olacak şekilde hiperventilasyon yapılarak serebral kan akımı azaltılabilir. Santral venöz basıncı artırarak KİB'de, olası ters etkileri nedeniyle, pozitif end ekspiratuvar basınç (PEEP) ve yüksek ortalama havayolu basıncı (düşük hızda yüksek tidal volüm) ile sonlanan ventilasyon şekillerinden kaçınılmalıdır.

İntravenöz sıvı tedavisi glukoz içermeyen izotonik kristaloid (normal salin) veya kolloid solüsyonlarla sınırlandırılmalıdır. Hipotonik kristaloid solüsyonlar beyin ödemi kötüleştirebilir. Ciddi beyin ödemi veya artmış KİB'si olan hastalarda intraoperatif sıvı replasmanı hesaplanan idame sıvı gereksiniminin altında olmalıdır.

2.8.4. Derlenme

Nörolojik fonksiyon kaybı olmadığı sürece, kraniyotomi yapılan hastalar operasyonun sonunda ekstübe edilebilirler. Ekstübasyon sırasında gelişebilen öksürme, ıkınma ve laringospazm, intrakraniyal basıncı artırarak kanamayı başlatabilir ve mevcut beyin ödemi kötüleştirebilir. Trakeal tüp yerinde iken hastanın ıkınması veya tüpe tepki vermesi intrakraniyal kanamayı başlatabilir veya beyin ödemi kötüleştirebilir. İntratorasik basınçlarda artışa neden olarak kalbe venöz dönüşü etkileyebilir, hipoksemi ve atelektaziye yol açabilir, intraabdominal ve intraoküler basınçlarıda artırarak organ hasarı oluşturabilir. Ekstübasyon sırasında katekolamin deşarjına bağlı olarak kalp hızı, miyokard kontraktilitesi ve sistemik vasküler rezistansda artış meydana gelir ve sonuçta hipertansiyon, taşikardi, disritmiler, kardiyak arrest oluşabilir. Tüm bu durumları önlemek için ekstübasyon öncesi düşük dozda hipnotik, opioid analjezik, lidokain, adrenerjik

blokerler uygulanabilir. Uygun doz ve zamanda ilaç uygulaması ile stabil bir hemodinami sağlanarak erken nörolojik değerlendirmenin yapılmasına imkan sağlanmalıdır. Hastaların çoğu nörolojik fonksiyonların yakın monitörizasyonu için postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilir.

2.9. İnhalasyon Anesteziklerinin Serebral Etkileri

Tüm inhalasyon anesteziklerinin doza bağlı olarak serebral vazodilatasyon yaptığı, ve serebral metabolizmayı azalttığı kabul edilir. Halotanın BKA üzerine etkisi en fazladır; %1'den yüksek konsantrasyonlarda serebral otonöregülasyonu hemen hemen ortadan kaldırır. Üstelik, kan akımındaki artış beynin her bölgesinde yaygındır. Serebral damarların CO₂'ye yanıtı genel olarak tüm volatıl ajanlarla korunur. Bu nedenle, hiperventilasyon (hipokapni) BKA üzerine bu ajanların ilk etkilerini ortadan kaldırabilir ya da hafifletebilir. Hiperventilasyonun zamanlaması önemlidir çünkü bu etki, sadece hiperventilasyonun halotandan önce başlanması durumunda gözlenir. İzofluran kullanımı ile eş zamanlı uygulanan hiperventilasyon KİB artışını önleyebilir. İnhalasyon ajanları hem BOS oluşumu hem de emilimi üzerine etkilidir. İzofluran BOS emilimini hızlandırır ve bu nedenle BOS dinamikleri üzerine olumlu etkisi olan tek inhalasyon ajanıdır. Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK); olguların %50'sinde standart bir cerrahi uyarana yanıtı önleyen yeterli alveoler konsantrasyon olarak tanımlanmaktadır. Partisyon katsayısı; bir anestezik ajanın hava, kan ve dokulardaki nisbi erirliği olarak ifade edilir.

Sevofluran 1975'te klinik kullanıma girmiştir ve ideal bir inhalasyon ajanının taşıması gereken özelliklerin birçoğuna sahiptir. Bunlar arasında moleküler stabilite, aritmojen olmama, nöronal mutasyona yol açmama, hemodinamik stabilite sağlama, düşük konsantrasyonda serebral kan akımı üzerine minimal etki ve son organ etkilerinin az olması sayılabilir. Kan gaz eriyebilirlik katsayısı düşük olduğu için anestezi indüksiyonu ve anesteziden derlenme izoflurana göre daha hızlı olmakta ayrıca inhalasyon ajanlarına eklenen deksmedetomidinin sevofluran ve izofluran ihtiyacını azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (11,12). Erken nörolojik derlenme açısından bu özellik beyin cerrahisinde oldukça önem taşımaktadır. Buhar basıncı halotan, izofluran ve enfluran ile denk, desflurandan düşüktür. Bu özelliği konvansiyonel vaporizatörler ile kullanılmasına olanak sağlar (13,14). Azot protoksit sevofluranın MAK değerini %50'ye kadar düşürmektedir.

MAK değerini düşüren diğer nedenler barbitüratlar, benzodiazepinler, alkol, rezerpin, alfa metil dopa gibi ilaçlar ve ısı artışıdır (15,16). Biyotransformasyonu sonucu oluşan inorganik flor ve heksafloroizopropanol (HFIP) alınan ajanın %5'inden daha azında oluşur ve idrarla atılır (17). Karaciğerde sitokrom p450'nin 2E1 izoformu fluronidasyondan sorumludur. Sitokrom P450 sistemini uyaran ilaçlar florlu anestezi ajanlarının metabolizmasını hızlandırır (18,19). Klinik konsantrasyonlarda uygulanan sevofluranın da izoflurana benzer şekilde serebral etkilerinin olduğu bildirilmektedir (20,21). Epileptik olgularda sevofluranın yüksek konsantrasyonlarından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, sevofluranın azot protoksit ile kombinasyonunun epileptik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (22). Sevofluranın serebral sirkülasyon üzerine etkisi öncelikle deney hayvanlarında çalışılmıştır. Farklı konsantrasyonlar uygulanan bu çalışmalarda serebral kan akımının arttığı, azaldığı veya değişmediği rapor edilmiştir (21,23,24). Supratentorial tümör cerrahisinde sevofluran konsantrasyonu %1,5'ten %2,5'e çıkarıldığında, İKB'nin anlamlı olarak artmadığı ve SKA'nın minimal etkilendiği bildirilmiştir (25). İKB'nin tedavisinde uygulanan hipokarbinin izofluran anestezisinde sevoflurandan daha etkin olabileceği kaydedilmiştir (26). Serebrovasküler hastalığı olanlarda %1,5 sevofluran ile serebral otoregülasyonun korunduğu bildirilmektedir (27). Sevofluran anestezisinde 1,2 MAK düzeyinde dahi serebral otoregülasyonun sürdürüldüğü belirtilmiştir (28). Halotan ve sevofluranın beyin kan akımı hızındaki değişikliklerinin çocuklarda benzer olduğu bildirilmiştir. İKB'nin yüksek olduğu kabul edilen çocuklarda orta dereceli hiperventilasyon sırasında 0,5 ve 1,0 MAK'ta kullanılan izofluran ve sevofluran ile İKB'de benzer oranda artış saptanmıştır. Bu nedenle intrakraniyal basıncın yüksek olduğu düşünülen vakalarda intravenöz anestezinin tercih edilmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır (29). Dört saatin üzerindeki intrakraniyal girişimlerde sevofluranın (0,5-1 MAK) izoflurana oranla erken derlenme sağladığı gösterilmiştir (30). Sevofluran miyokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncı izofluran ve desfluranla olandan biraz daha az düşer. Sevofluran kalp hızında çok az artışa yol açtığından, eğer yaparsa, kalp debisi izofluran ve desfluran anestezisinde olduğu kadar iyi korunamaz. Sevofluran ile koroner steal sendromu olduğuna ait delil yoktur. Sevofluran QT intervalini uzatabilir, bunun klinik önemi bilinmemektedir (13).

Desfluran ile anestezi başlangıcı ve anesteziden derlenme hızlıdır. Bu nedenle beyin cerrahisi olgularında erken nörolojik değerlendirmeye olanak sağlayabilir (31). Desfluranın

intrakraniyal basınç, SKA ve karbondioksit reaktivitesi üzerine etkileri İzoflurana benzemektedir (32,33). İzofluran 1 MAK'tan daha yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında halotandan daha belirgin olarak intrakraniyal basıncı artırır. İzofluran 2 MAK değerinde izoelektrik EEG oluşturan tek inhalasyon ajanıdır. Konvulziv etkisinin olmayışı, intrakraniyal basınç ve serebral perfüzyonun hiperventilasyonla stabil tutulabilmesi, sensoriyal uyarılmış potansiyeller ve serebral metabolizmanın korunması, kontrollü hipotansiyon sağlayabilmesi gibi nedenlerle nöroanestezi için tercih edilen bir inhalasyon ajanıdır (34). Halotanın aksine, intrakraniyal hipertansiyonu önlemek için izofluran kullanımından önce hiperventilasyon uygulamasına gerek yoktur. Nitröz oksitin etkileri genelde hafiftir ve diğer ajanlar ya da karbondioksit basıncındaki değişiklikler ile ortadan kaldırılabılır. Nitröz oksitin bir inhalasyon ajanına eklenmesi BKA'yı daha fazla artırabilir. Nitröz oksit tek başına verildiği zaman hafif serebral vazodilatasyona neden olur ve potansiyel olarak KİB'yi artırabilir (8).

Tablo 1. İnhalasyon Anesteziklerinin Serebral Etkileri

	Nitröz oksit	Halotan	İzofluran	Desfluran	Sevofluran
BKA	↑	↑↑	↑	↑	↑
İKB	↑	↑↑	↑	↑	↑
BMH	↑	↓	↓↓	↓↓	↓↓
Nöbet Aktivitesi	↓	↓	↓	↓	↓

2.10. İntravenöz Anesteziklerin Etkileri

Ketamin hariç tüm intravenöz ajanların BMH ve BKA üzerine etkisi ya çok azdır ya da azalma yönündedir. Kan akımındaki değişiklikler metabolik hız ile paralellik gösterir. Serebral otonöregülasyon ve CO₂'ye yanıt tüm ajanlarla korunur (8). Barbitüratlar; hipnoz, BMH'nin depresyonu, BKA'da azalma ve antikonvülzan aktivite gösterirler. Bu özellikleri nedeniyle tiyopental nöroanesteziye en çok kullanılan indüksiyon ajanıdır. Barbitüratlar metabolik hızı beynin her yerinde eşit olarak azaltırlar ve EEG izoelektrik olana dek BMH ve BKA'yı doza bağlı olarak azaltırlar. BMH, BKA'dan biraz daha fazla deprese olur, bu şekilde metabolik sunum metabolik gereksinimden daha fazla olur (SPB korunduğu sürece). Barbitüratlar BOS emilimini de artırır. BOS hacmindeki azalma, BKA ve beyin

kan volümündeki azalmalarla birlikte, barbitüratları KİB'yi azaltmada çok etkili kılmaktadır. Antikonvülzan etkileri, nöbet geçirme riski yüksek olan nörocerrahi hastalarında da avantajlıdır. Nöbet aktivitesi ile artan metabolik gereksinim iskemik alanlarda sekonder hasarı artırır. Barbitüratların diğer olası etkileri arasında sodyum kanallarını bloke etmesi, kalsiyumun hücre içinde birikimini azaltması, serbest radikal oluşumunu önlemesi ya da baskılması ve iskemik beyin hasarı sonrası beyin ödemi azaltması sayılabilir. Çalışmalar global iskemide değil fokal iskemide barbitürat profilaksisinin beyin hasarını önlemede etkili olduğunu göstermektedir (8).

İntravenöz olarak uygulanan barbitüratların indüksiyon dozları kan basıncında düşüşe ve kalp hızında artışa neden olur. Medüller vazomotor merkezin depresyonu periferik kapasitans venleri dilate ederek kanın periferik göllenmesini artırır ve sağ atriya venöz dönüşü azaltır. Taşikardi muhtemelen santral vagolitik etkiyle meydana gelmektedir. Kalp debisi sıklıkla kalp hızındaki bir yükselme ve kompensatuar baroreseptör refleksiyle artan miyokardiyal kontraktilite ile korunur. Yeterli baroreseptör yanıt yokluğunda kompanse olmayan periferik göllenme ve maskelenmemiş direkt miyokardiyal depresyona bağlı olarak, kalp debisi ve arteriyel kan basıncı dramatik olarak düşebilir. Kötü kontrolleri olan hipertansif hastalar indüksiyon sırasında kan basıncındaki büyük dalgalanmalara özellikle eğilimlidirler. Yavaş injeksiyon yapılması ve preoperatif hidrasyon hastaların çoğunda bu değişiklikleri hafifletir (35).

Etomidat, BMH'yi, BKA'yı, ve KİB'yi tiyopentalin yaptığı şekilde azaltır. Minimal kardiyovasküler etkilerden dolayı SPB iyi korunur. Korteksi beyin sapından daha fazla etkiler. Stabil olmayan hastalarda daha iyi bir hemodinami sağlar. Periferik vasküler dirençteki hafif düşüş arteriyel kan basıncındaki önemsiz azalmalardan sorumludur. Miyokardiyal kontraktilite ve kalp debisi genellikle değişmez (35). Adrenal supresyon yapıcı etkisi uzun süreli kullanımını sınırlandırmaktadır. Küçük dozlarda etomidat epileptik hastalarda nöbet odaklarını aktive edebilir.

Propofol, barbitüratlar ve etomidata benzer biçimde BKA ve BMH'yi azaltır. Belirgin antikonvülzan etkisi vardır. Kısa eliminasyon yarı ömrü nedeniyle nöroanesteziye yararlı bir ajandır.

Hipotansiyon pentotal ile olduğundan daha belirgindir fakat laringoskopi ve entübasyonla oluşan stimülasyonla geri çevrilir. Hipotansiyonu şiddetlendiren nedenler yüksek dozlar, hızlı enjeksiyon ve ileri yaştır. Fokal iskemi sırasında propofol ve tiyopental

benzer derecede serebral koruma sağlar. Propofol predominant antikonvülzan özelliklere sahiptir ve status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılmıştır (35).

Ketamin, serebral damarları dilate eden ve BKA'yı artıran tek intravenöz anesteziiktir. Talamik ve limbik alanlarda nöbet aktivitesi tarif edilmiştir. Ketamin oluşumunu etkilemeden BOS emilimini de bozabilir. Beyin kan akımı, serebral kan volümü ve BOS volümündeki artışlar, intrakraniyal kompliyansı azalmış hastalarda KİB'yi belirgin olarak artırabilir.

Benzodiazepinler, BKA ve BMH'yi, barbitüratlar, etomidat ve propofole göre daha az düşürürler. Benzodiazepinlerin aynı zamanda yararlı antikonvülzan etkileri vardır. Solunum depresyonuna sekonder olarak parsiyel karbondioksit basıncı yükselmediği takdirde genel olarak tüm opioidlerin BKA, BMH ve KİB üzerine etkileri minimaldir. İntrakraniyal girişimlerde inhalasyon anestezisi veya intravenöz anesteziğin yanında sempatik yanıtları baskılamak amacıyla opioidlerde kullanılmaktadır. Alfentanilin düşük dozları epilepsi hastalarında nöbet odaklarını aktive edebilir. Lipid çözünürlüğünün düşük olması nedeni ile morfin nöroanestezide genellikle tercih edilmez. Zayıf lipid çözünürlüğü SSS'ye girişini yavaşlatır ve sedatif etkileri uzun sürelidir. Meperidin'in metaboliti olan normeperidin özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda konvülzyonları tetikleyebilir.

Tablo 2. İntravenöz Anestezik Ajanların Serebral Fizyoloji Üzerine Karşılaştırmalı Etkisi

	BMH	BKA	BOS Oluşumu	BOS Emilimi	BKV	KİB
Barbitüratlar	↓↓↓↓	↓↓↓	±	↑	↓↓	↓↓↓
Etomidat	↓↓↓	↓↓	±	↑	↓↓	↓↓
Propofol	↓↓↓	↓↓↓↓	?	?	↓↓	↓↓
Benzodiazepinler	↓↓	↓	±	↑	↓	↓
Ketamin	±	↑↑	±	↓	↑↑	↑↑
Opioidler	±	±	±	↑	±	±

(↑); artma, (↓); azalma, (±); az değişiklik var ya da hiç değişiklik yok; (?); bilinmiyor; BMH; beyin metabolizma hızı, BKA; beyin kan akımı, BOS; beyin omurilik sıvısı, BKV; beyin kan volümü, KİB; kafa içi basıncı.

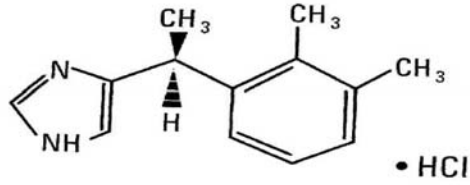
Son yıllarda klinik kullanıma giren remifentanil, hızlı ve kısa etkili, etki süresi infüzyon hızından bağımsız bir opioid olup, cerrahi sırasında oluşabilecek akut stres cevabın kontrolünde ve postoperatif nörolojik durumun erken değerlendirilmesinde

önerilen bir ajandır (36,37). Hızlı eliminasyona sahiptir ve yarı ömrü 8-10 dakikadır. α (alfa) ve κ (kapa) dan daha çok μ (mü) reseptörlerine afinite göstermektedir (10). Remifentanilin, farmakodinamik özellikleri açısından diğer semisentetik opioidlere benzediği, serebral kan akımının CO₂ cevabını bozmadığı, intrakraniyal basınç ve serebral kan akımı üzerine minimal etkili olduğu belirtilmektedir (36,38,39). Ayrıca diğer μ -opioidlere önemli üstünlüğü kontrollü ventilasyon sırasında belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda bile kullanıldığında, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı ve çabuk uyanma sağlamasıdır (36,37). Remifentanilin tek ester yapısı, onu kan (kırmızı hücreler) ve doku esterazları tarafından esmolole benzer şekilde hızlı ester hidrolizine hassas hale getirir (35). Plazma ile etkide bulunduğu kompartaman arasındaki dengelenme yarı ömrünün kısa olması (1-1,5 dk) hızlı yeniden dağılımla birlikte, bolus uygulamadan sonra etkinin doruğa erişme süresinin 1,5 dakika olmasına yol açmaktadır. Etkinin hızlı başlayıp kısa sürmesi remifentanilin klinikte kolay titre edilebilen bir opioid olmasını sağlamaktadır (40). Ayrıca uzun süreli infüzyonlar ve tekrarlayan uygulamalar sonrasında birikici etkisinin olmamasıyla da karakterizedir (37,41).

Remifentanilin İKB, OAB ve SPB üzerine etkileri semisentetik diğer opioidlere benzemektedir (10). Gönüllülerde 2 ve 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ gibi yüksek doz remifentanil infüzyonu uygulanarak normokapni, hipokapni ve hiperkapni sırasında SKA ölçülmüş, hipokapniden hiperkapni durumuna gelindiğinde, SKA artış göstermiş ve serebrovasküler reaktivite korunmuştur (42). İntrakraniyal yer işgal eden lezyonların cerrahisinde İKB ve SPB'ye etkileri açısından Alfentanil ve Remifentanil arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Yüksek dozlarda her iki ajanla da SPB'de azalma gözlenmiş ve bu etkinin sistemik hemodinaminin deprese olmasının bir sonucu olduğu kanıtlanmıştır (43) Remifentanil, farmakokinetik özelliği nedeniyle, anestezi sonrasında erken derlenmeye yol açmaktadır (44).

2.11. Deksmetomidin

Deksmetomidin, bir alfa agonist olan medetomidinin aktif d-izomeridir.



Şekil 1. Deksmetomidin HCL'nin Kimyasal Yapısı

Deksmetomidin son zamanlarda anestezi kullanımına giren yüksek selektif bir alfa-2 adrenoreseptör agonistidir (45). Solunum depresyonu yapmadan doza bağlı sedasyon, anksiyolizis ve analjezi sağlar (46,47,48). Sempatolitik, analjezik ve sedatif özelliklerinden dolayı anestezi ihtiyacını azaltmakta ve nörocerrahi olgularında faydalı bir anestezi adjuvan olarak kullanılmaktadır (49,50). Bu klinik özellikleri nedeni ile deksetomidin, hem nöroanestezi hem de yoğun bakım pratiğinde kullanımı giderek artan bir ajan olmaktadır.

Alfa-2 reseptörler santral sinir sisteminde, vasküler yatakta, damar düz kası ve sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokularda yerleşmişlerdir. Yapılan araştırmalar sonucunda alfa-2 adrenoreseptörlerin Alfa_{2A}, Alfa_{2B}, Alfa_{2C}, Alfa_{2D} alt tipleri olduğu saptanmıştır (51). Sempatik sinir uçlarındaki alfa-2 adrenoreseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya, sedasyon ve anksiyolizise yol açar. Spinal kordaki alfa-2 adrenoreseptörleri agonistlerin etkilemesiyle analjezik etki oluşur. Deksetomidin, alfa-1 reseptörlerine oranla spesifik ve selektif olarak alfa-2 reseptörlerini 1620 kat daha fazla etkilemektedir. Bu oran klonidinde 220'dir (52).

Tablo 3. Alfa-2 Agonist Etkiye Sahip İlaçlar

İlaç adı	T1/2(saat)	α_2/α_1	Agonist etki
Klonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Deksetomidin	2	1620	Pür

2.11.1. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Alfa-2 adrenerjik reseptörler serebral damarlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu reseptörlerin alfa-2 agonist stimülasyonu ile izole serebral damar ve değişik hayvan modellerinde vazokonstriktör etkileri olduğu gösterilmiştir (53,54). Bunun yanı sıra, lokal olarak uygulanan atipamezolün (alfa-2 antagonist) sistemik uygulanan deksmedetomidinin vazokonstriktör yanıtını inhibe etmesi, alfa-2 agonistlerin SSS’deki farklı bölgeler aracılığıyla da indirekt yoldan vazokonstriksiyona yol açtığını düşündürür (55). Locus Coeruleus (LC)’deki noradrenerjik nöronlar, beyinde yaygın olarak dağılır ve intraserebral kapillerleri ve mikroarteriollerini hedefler (56). Bu nedenle, alfa-2 agonistler, sistemik uygulanma esnasında direkt alfa-2 etkiyle damar düz kas konstrüksiyonu sağlayarak, indirekt etki ile de vasküler yapılara etki eden intrinsik nöral yolları uyararak serebral kan akımını azaltabilirler. Alfa-2 agonistler, serebral dolaşımda arterioller dolaşımından çok venöz dolaşım üzerine etkin vazokonstriktörlerdir (57). Venöz kompartman serebral kan hacminin çoğunu oluşturduğu için alfa-2 agonistler arteriolar serebrovasküler rezistansı çok fazla artırmadan İKB’yi azaltabilir. Perioperatif iskemi ve nöbet kontrolünde perioperatif uygun olan anestezi ajanlarının EEG üzerinde minimal etkisi vardır. Alfa-2 agonistler yavaş dalga aktivitesini artırdığı gibi toplam EEG gücünde azalmaya yol açar (58,59).

İntraoperatif elektrokortikografi, nöbet dalgalarının EEG monitörizasyonunu etkilemeyen bir anestezi ajana ihtiyaç duyar. Nöbet eşiğini düşüren ajanlar nöbet yeri odağı için yanlış pozitif sonuç verebilirler. Aslında, bilinen epilepsisi olan hastalarda uyanık kraniyotomi için başarıyla kullanılmıştır (60,61). Nörocerrahide kullanılan anestezi ajan perioperatif nörofizyolojik monitörizasyonu etkilememelidir. Deksmetomidin nöronal dokunun hasarlanma riski olduğu durumlarda tutarlı ve güvenilir nörofizyolojik monitörizasyona izin verir (45). Serebral iskeminin sebebi, dolaşımdaki ve ekstraselüler alandaki katekolamin konsantrasyonundaki artıştır. Sempatik tonusu azaltan ajanlar nörolojik sonucu iyileştirirler (62,63). Bu yüzden beyinde norepinefrin salınımını azaltan ajanlarla yapılan tedavi, serebral iskeminin hasarlayıcı etkisine karşı koruyucu olabilir. Yapılan birçok çalışmada deksmedetomidinin ratlarda geçici global ya da fokal iskemide nöronal yaşamı iyileştirdiği gösterilmiştir (64,65). Birçok çalışma alfa-2 adrenoreseptör agonistlerin eksitatör nörotransmitter salınımını (örn:

glutamat) azalttığını göstermiştir (66,67). Bilindiği gibi yüksek glutamat düzeyleri nöronal membranı depolarize eder ve kalsiyumun hücre içerisine girmesine izin verir. Bu da hücrel hasara yol açan bir seri olayı tetikler. Bu yüzden glutamat salınımını azaltan ajanlar nöroprotektif olarak düşünülmektedir (45). Nöroprotektif etkiye yol açan alfa-2 adreno reseptör subtipinin Alfa_{2A} olduğu belirtilmiştir (68).

2.11.2. Solunum Sistemi Etkileri

Sedatif ve analjeziklerin uygulanmasında solunum depresyonu, sık olarak karşımıza çıkan bir problem olmakla beraber, deksmedetomidinin tedavi dozlarında solunum depresyonu beklenmez. Deksmetomidinin 1-2 µg/kg dozlarında uygulanması PaCO₂ düzeyinde hafif bir artışa neden olur (69,70). Solunum sistemindeki en önemli etkisi solunum sayısındaki minimal değişiklik ile birlikte tidal volümdeki azalmadır (69,71-73). Yüksek doz veya intravenöz bolus uygulamalarının obstruktif apneye yol açabileceği bildirilmiştir (73). Solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu ve end-tidal karbondioksit düzeyini değiştirmediğini bildiren yayınlarda bulunmaktadır (74-77).

2.11.3. Kardiyovasküler Etkileri

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki temel etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta azalma, indirekt olarak da miyokard kontraktilitesi, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır. Selektif alfa-2 agonistlerin geliştirilmesi ile hipnotik ve analjezik etkiler belirginleşirken istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler azaltılmıştır. Deksmetomidin doza bağlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonunu azaltır (78). Doza bağımlı olarak kan basıncı ve kalp hızında azalma meydana getirir. Deksmetomidinin tek başına sempatoлизise neden olması, karşılanmamış vagal tonus artışına yol açar. Bazı çalışmalarda intravenöz ve intramusküler uygulamaları takiben düşük insidanda derin bradikardi ve nadiren sinüs arresti geliştiği bildirilmiştir (74). Hayvan modellerinde deksmedetomidinin iskemik kalp üzerinde bazı faydalı etkileri gösterilmiştir. Miyokardın oksijen tüketimini azaltmakta, koroner kan akımının iskemik olmayan alanlardan iskemik alanlara doğru dağılmasını sağlamaktadır. Ancak insan

çalışmalarında miyokardiyal iskemi riski olan hastalarda deksmedetomidin infüzyonunun kesin klinik yararı gösterilememiştir (69).

2.11.4. Endokrin Sistem Etkileri

Deksmedetomidin, noradrenalin, insülin ve kortizol salınımını azaltırken büyüme hormonu salınımını artırır (79). Kortizol sentezi üzerine olan etkisi etomidatın etkisine benzer yolla olmaktadır (80). Gastrointestinal sistemde hiposalivasyon ve hipomotiliteye yol açar, diürece neden olur. İdrar ozmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini artırır. Serum kreatinin düzeylerinde azalmaya neden olur (81,82).

2.11.5. Nöromusküler Etkileri

Nöromusküler kavşakta etkili olmamasına karşın, benzodiazepinlere benzer şekilde santral etkileri vardır. Yüksek doz opioidlerin neden olduğu kas rijiditesini azaltır. Klinik çalışmalar operasyon esnasında kullanılan nöromusküler blokerlerin etkisi üzerinde anlamlı bir artış yapmadıkları yönündedir (83).

2.11.6. Diğer Etkileri

Son yıllarda deksmedetomidinin sepsis olgularında enflamatuar yanıtı baskılayarak mortaliteyi azaltacağı yönünde çalışmalar yapılmaktadır.

2.11.7. Kullanım Endikasyonları ve Dozu

Deksmedetomidinin tek başına anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanım endikasyonu yoktur. Daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde adjuvan olarak kullanılmaktadır. Deksmedetomidin, fonksiyonel nörocerrahide, intrakraniyal girişimlerde, spinal cerrahide ve nöroşirurji yoğun bakım ünitelerinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (5,6). Alfa-2 adrenoreseptör agonistlerinin sedatif, anksiyolitik ve analjezik özellikleri premedikasyon amaçlı kullanımları sonucunu doğurmuş ve bunlar içinde de en çok klonidin ve deksmedetomidin üzerinde yoğunlaşmıştır (84). Endotrakeal

entübasyon sırasında gelişen hemodinamik değişiklikleri baskılaması, intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlaması, anestezik ve analjezik gereksinimini azaltması önemli avantajlarıdır (85,86).

Cerrahi işlemden 15 dakika önce 0,33-0,67 µg/kg deksmedetomidin iv olarak uygulandığında etkili bir sedasyon oluşturur. Bu doz aralığında kullanıldığında endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır. Ancak iv yolla ani hemodinamik değişiklikleri önlemek için ani bolus tarzında uygulanmamalıdır. İntravenöz uygulamalarda enjeksiyon en az 10-15 dakikada yapılmalıdır ve infüzyona devam edilecekse yükleme dozundan sonra devam edilmelidir. 24 saatten uzun süreli infüzyonlar yeterli çalışma bulunmadığından önerilmemektedir. İntraoperatif sedasyon için 1 µg/kg yükleme dozunun 10-15 dakikada verilmesi ardından 0,2-0,7 µg/kg/saat idame dozda devam edilmelidir. Uzun süreli alfa-2 agonist kullanımından sonra alfa-2 agonistlerin ani kesilmesi sonucu hipertansiyon, anksiyete, tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusmayla karakterize kesilme sendromu görülebilmektedir. Bu kesilme sendromu labetalol ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Selektif bir alfa-2 antagonist olan atipamezol 50 µg/kg dozda, deksmedetomidinin intramusküler 2 µg/kg dozda oluşturduğu sedasyonu ortadan kaldırır (79).

2.11.8. Fizikokimyasal Özellikleri

Klonidin alfa-2 adreno reseptörler üzerinde parsiyel agonistik etki gösterirken, deksmedetomidin tam agonisttir ve deksmedetomidinin daha yüksek intrinsek aktivitesi vardır. Klinik kullanımda selektivitesi en yüksek alfa-2 adreno reseptör agonisti deksmedetomidindir. Klonidinin α_2/α_1 selektivitesi 220/1 iken, deksmedetomidinin α_2/α_1 selektivitesi 1620/1 dir (87-92).

İyonizasyon sabiti (pKa) 7,1 ve pH'sı 4,5-7 olan deksmedetomidin HCl (Precedex R) berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Precedex R'nin her bir mililitresi 118 µg'lık deksmedetomidin HCl (100 µg deksmedetomidine eşdeğer) ve 9 mg NaCl içermektedir. Bu solüsyonda koruyucu, aditif veya kimyasal stabilizatör yoktur. Precedex dilüsyonu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan, nonpirojenik bir solüsyondur (71,88). Moleküler ağırlığı 236,7 olan deksmedetomidinin ampirik formülü [C₁₃H₁₆N₂•HCL] şeklindedir.

2.11.9. Metabolizma ve Farmakokinetik

Deksmedetomidin infüzyonunu takiben hızlı bir dağılım fazı görülür, dağılım yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır, sabit durum dağılım hacmi ise 118 mililitredir. Ortalama proteine bağlanma oranı %93,7'dir. Deksmedetomidin karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar ve N-glukronitler (G-DEX-1 ve 2) ve N-metil-O-glukronit olarak %95 idrarla, %4 feçesle atılır. Bilinen aktif metaboliti olmayan deksmedetomidinin kan/plazma konsantrasyon oranı 0,66'dır. Dexmedetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde önemli etkileri vardır ve bu etkilerin kendi farmakokinetiğini de değiştirdiği düşünülmektedir. Yüksek dozlarda oluşan belirgin vazokonstriksiyon ilacın dağılım hacmini azaltıyor olabilir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği lineer değildir. 0,5-1 ng/ml gibi çok dar bir terapötik aralıkta kullanılabildiğinden farmakokinetik parametrelerin de bu doz aralığında tanımlanması gerekir. Bu farmakokinetik parametreler yaş ve kilo ile değişmez ancak klerensi boydan etkilenmektedir. Deksmedetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat, koşullara duyarlı yarı ömrü 10 dakika infüzyondan sonra 4 dakika, 8 saatlik infüzyondan sonra 250 dakikadır. Deksmedetomidinin deltoid kasından 2 µg/ kg dozda intramusküler enjeksiyonundan sonra biyoyararlanımı aynı doz iv uygulama ile karşılaştırıldığında %73±11 ve pik konsantrasyon zamanı 13±18 dakikadır ve 0,8±3 ng/ml pik plazma konsantrasyonu elde edilir. Gluteus kasına enjeksiyondan sonra ise pik konsantrasyona ulaşmak için 90 dakika gibi uzun bir süre gerekmektedir. Pik konsantrasyona ulaşma zamanı arasındaki bu büyük farklılık, deltoid kasın kan akımının gluteus kasına göre daha yüksek olması ile açıklanmaktadır (69,88).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, Aralık 2008- Mayıs 2009 tarihleri arasında klinik prospektif (ileriye dönük), randomize plasebo kontrollü klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmanın amacı; "Supratentorial kitle cerrahisinde farklı deksmedetomidin sedasyon protokollerinin etkilerinin plasebo grubuyla karşılaştırılması" olarak belirlendi. Etik Komite izni (10.11.2008 tarih, 631 sayı) alındıktan sonra, preoperatif anestezi değerlendirilmesinde ASA I,II,III (93), (Ek-1), risk grubundan, 18-65 yaş arası, elektif supratentorial kitle cerrahisi planlanan, Glasgow Koma Skalası (GKS) değerlendirmesinde koma puanı 14-15 olan (94), (Ek-2), 60 hastadan, 20'şer kişilik 3 grup oluşturuldu (n=20). **Grup A:** İndüksiyondan önce 1 µg/kg deksmedetomidin (Precedex® 200 µg, 2ml flakon Abbott Laboratuvarı, İstanbul) 100 ml %0,9 serum fizyolojik içerisinde 10 dakika sürede intravenöz olarak infüzyon pompasıyla (Abbott Lifecare 5000 Infusion System) verildi. **Grup B:** İndüksiyondan önce 0,5 µg/kg deksmedetomidin 100 ml %0,9 serum fizyolojik içerisinde 10 dakika sürede intravenöz olarak infüzyon pompasıyla verildi. Sonrasında 0,5 µg/kg deksmedetomidin de 50 ml %0,9 serum fizyolojik içerisinde, indüksiyonla eş zamanlı olarak perfüzörle (Perfusor Compact S / BRAUN) 30 dakikada uygulandı. **Grup C:** İndüksiyondan önce 100 ml %0,9'luk serum fizyolojik 10 dakikada infüzyon pompasıyla uygulandı.

Antihipertansif olarak alfa-2 aganist ilaç kullananlar, morbid obezler, gebeler, ikinci ve üçüncü derece kalp bloğu olanlar, ileri derecede iskemik kalp hastalığı olanlar, intraoperatif belirgin hemodinamik instabilite gelişenler, operasyon öncesi kalp atım hızı 50 atım/dk'nın altında olanlar, havayolu idamesi ve endotrakeal entübasyonda güçlük beklenenler, belirgin renal yetmezliği ve karaciğer disfonksiyonu olanlar, operasyon süresi beş saati aşan, intraoperatif komplikasyon gelişen ve ekstübasyon planlanmayan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi standart preanestezi muayeneleri yapılan ve anestezi onam formlarını imzalayarak çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara yapılacak işlemler

anlatılarak yazılı onamları alındı. Tüm hastalar operasyon öncesi gece tekrar ziyaret edildi, operasyona engel herhangi bir patoloji saptanmayan hastaların en az 8 saat aç kalmaları sağlandı. Çalışmaya dahil edilmiş tüm hastalara operasyon öncesi gece 22:00'da famotidin 20 mg iv, operasyona alınmadan 45 dakika önce atropin sülfat 0,01 mg/kg im ve midazolam 0,03 mg/kg im uygulandı.

Operasyon öncesi hastalar, 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirildi ve 18-22 guage venöz kanül ile en az iki adet damar yolu açıldı. Hastalara anestezi öncesinde, ağrı değerlendirme skorlaması olan NRS (numeric rating scale = sayısal skala), (Ek-3) ile ağrılarını 0-10 arasında (0= hiç ağrı yok, 10= olabilecek en şiddetli ağrı) nasıl ifade edecekleri öğretildi. Operasyon odasına alınan tüm hastalara standart DII derivasyonunda elektrokardiyogram, puls oksimetre ve non invaziv kan basıncı monitörizasyonu uygulandı (Datex Ohmeda S/5 Adu Cerestation). Hastaların ilaç infüzyonu öncesi sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arter basınçları (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. NRS ile ağrı düzeyleri, Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS),(95) (Ek-4) ile de sedasyon düzeyleri değerlendirilerek kaydedildi ve bu değerler T₀ (Ameliyat öncesi bazal) değerleri olarak kabul edildi.

Çalışma sırasında izlenen parametreler ve ölçüm zamanları:

T₀: İlaç uygulama öncesi bazal değer

T₁: İlaç uygulama sonrası

T₂: Laringoskopi sırasında

T₃: Entübasyon sonrası dönem

T₃₋₁: Entübasyon sonrası 1. dakika

T₃₋₃: Entübasyon sonrası 3. dakika

T₃₋₅: Entübasyon sonrası 5. dakika

T₄: Cilt insizyonu sonrası dönem

T₄₋₁: Cilt insizyonu sonrası 1. dakika

T₄₋₃: Cilt insizyonu sonrası 3. dakika

T₅: Kraniyektomi sonrası dönem

T₅₋₁: Kraniyektomi sonrası 1. dakika

T₅₋₅: Kraniyektomi sonrası 5. dakika

T₆: Cilt insizyonu sonrası dönemT₆₋₁: Cilt insizyonu sonrası 30. dakikaT₆₋₂: Cilt insizyonu sonrası 60. dakikaT₆₋₃: Cilt insizyonu sonrası 90. dakikaT₆₋₄: Cilt insizyonu sonrası 120. dakika**T₇: Anestezi sonu**T₈: Ekstübasyondan hemen sonraT₉: Odadan çıkış**T₁₀: Derlenme ünitesinden çıkış**

dönemlerinde ölçüm parametreleri kaydedildi.

Grup A'da 3, Grup B'de 5 ve Grup C'de 3 hastada operasyon süresinin kısa olmasından dolayı tüm gruplarda ortak olan 16 dönemdeki (T₀, T₁, T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇, T₈, T₉, T₁₀) veriler istatistiksel analizlerde kullanıldı.

T₀, T₁, T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇, T₈, T₉, T₁₀ dönemlerinde SKB, DKB, OAB, KAH ve SpO₂ değerleri, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇ dönemlerinde ETCO₂ değerleri, T₀, T₁, T₁₀ dönemlerinde NRS değerleri, T₀, T₁, T₉, T₁₀ dönemlerinde de mRSS değerleri kaydedildi. Tüm hastaların radyal arter kanülasyonları hemodinamik verilerin etkilenmemesi için, indüksiyondan hemen sonra maske ventilasyonu sırasında yapıldı ve transducer kalp seviyesinde sıfırlanarak sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları sürekli izlendi. Tüm hastaların standart olarak, nöromusküler monitörizasyonları, nazofarengial prob ile santral ısı ölçümleri ve saatlik idrar takipleri yapıldı ve normotermik olmaları sağlandı. Operasyon odasına alınan tüm hastalar standart monitörizasyonun ve bazal değerlerinin kaydedilmesinin ardından 3lt/dk'dan %100 oksijen solurken, Seçilmiş olan grup protokolüne uygun olarak, 10 dakikalık süre içerisinde ilaç infüzyonları uygulandı. İnfüzyon sonrası SKB, DKB, OAB, KAH, SpO₂, NRS ve mRSS değerleri kaydedildi.

Kalp atım hızının dakikada 50'nin altında olması bradikardi, bazal kalp atım hızının %20 fazlası taşikardi, bazal ortalama arter basıncının %30 fazlası hipertansiyon, %30 altı hipotansiyon olarak kabul edildi.

Taşikardi durumunda 0,5 mg/kg esmolol, bradikardi durumunda ise 0,01 mg/kg atropin sülfat uygulandı. Hipertansiyon durumunda ilk olarak sevofluran %2,5'e çıkarıldı

devam etmesi durumunda 1 µg/kg fentanil uygulandı. Hipotansiyon durumunda ilk olarak sevofluran %1,5'e düşürüldü devam etmesi durumunda 5 -10 mg efedrin uygulandı.

Anestezi indüksiyonu, standart protokolle 5 mg/kg tiyopental, 1 µg/kg fentanil ve 0,2 mg/kg sisatrakuryum ile yapıldı. Kas gevşetici idamesi, TOF (train-of four) değeri ve cerrahi süre dikkate alınarak 0,02 mg/kg aralıklı bolus uygulama ile sağlandı. Yeterli kas gevşekliğine ve anestezi derinliğine ulaşıldıktan sonra (ortalama 3-4 dakika) endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Tidal volüm 6-8 ml/kg olacak şekilde, kontrollü ventilasyon uygulanarak arteryel kandaki karbondioksit parsiyel basıncının (PaCO₂) 28-33 mmHg aralığında olması sağlandı (Datex Ohmeda S/5 Adu Cerestation). İlki operasyonun başlamasından hemen sonra olmak üzere operasyon boyunca iki kez arteryel kan gazı analizi yapıldı. Arteryel kandaki PaCO₂ değerinin end-tidal karbondioksit değerleri ile korelasyonu sağlandı. İdamede %2 sevofluran, %40 oksijen ve %60 hava karışımı kullanıldı. Tüm hastalara operasyon boyunca 0,2 µg/kg/dk dozda remifentanil infüzyonu uygulandı, son cilt dikişinden önce infüzyon kapatıldı. Tüm hastalara mannitol 0,5 g/kg duramater açılana kadar verildi. Sıvı gereksinimi %0,9'luk NaCl ile karşılandı. Gerekğinde kolloid (%6 HES 130/0,4; Voluven) ve kan transfüzyonu uygulandı. Hematokrit değerinin %30-32 arasında olması sağlandı. Oda havası solurken solunum sayısı ≥ 10 , SPO₂ \geq %97 ve havayolu refleksleri yerinde olan hastaların ekstübasyonu gerçekleştirildi. Ekstübasyon sonrasında sözlü uyarıyla göz açabilen ve basit emirlere cevap verebilen hastalar postoperatif derlenme ünitesinde takip edildi.

Tüm hastalarda anestezi ve operasyon başlama zamanları, operasyon süresi (cilt insizyonunun başlamasından, anestezinin sonlanmasına kadar geçen süre), anestezi süresi (indüksiyonun başlamasından anestezinin sonlanmasına kadar geçen süre), ekstübasyon zamanı (anestezinin sonlanmasından ekstübasyona kadar geçen süre), ameliyat odasından çıkış zamanı, derlenme ünitesinden çıkış zamanı (Aldrete derlenme skoru ≥ 9 oluncaya kadar geçen süre) kaydedildi.

Tüm hastaların operasyon öncesi değerlendirmede boy ve kilo değerlerine göre beden kitle indeksleri (BKİ) kilogram olarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı (Ek-5).

Yan etkiler olarak; aşırı sedasyon (mRSS ≥ 3), deliryum ve ağrı (NRS ≥ 4) değerlendirmeleri ilaç uygulama sonrası ve postoperatif derlenme döneminde yapıldı. Hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, aritmi, desatürasyon-hipoksi (periferik

oksijen saturasyonunun %90'ın altında olması), uygulama sonrası, indüksiyon, laringoskopi ve entübasyon, cilt insizyonu, kraniyektomi, operasyon dönemi, ekstübasyon ve derlenme dönemlerinde değerlendirilerek kaydedildi. Ayrıca; bulantı-kusma, ilaç uygulama sonrası, indüksiyon, laringoskopi ve entübasyon, ekstübasyon ve derlenme dönemlerinde değerlendirilerek kaydedildi.

Hastalara duramaterin kapatılması aşamasında 4 mg ondansetron (zofer 4 mg/2ml amp) iv ve analjezik olarak 8mg lornoksikam (Xefo® 8 mg/2ml flakon) iv olarak uygulandı. Ekstübasyon sonrası dönemde NRS 4 ve üzeri olması durumunda ek olarak 8mg lornoksikam, ekstübasyon sonrası bulantı-kusma gelişmesi durumunda ise ek olarak 4 mg ondansetron iv uygulandı.

Anestezi Sonrası Aldrete Derlenme Skalasında (Ek-6), (96). 9 ve üzeri skor alan hastalar derlenme ünitesinden güvenli bir şekilde servislerine gönderildi.

Çalışmanın İstatistiksel Analizinde:

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0.1 paket programı kullanıldı (Seri No: 9069728). Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi.

Üç grubun (Grup A, Grup B, Grup C) ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova), normal dağılıma uymayanlarda Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

Niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında ki- kare testi kullanılmıştır. ASA ve Ramsey skorlarının karşılaştırması Kruskal Wallis Varyans Analizi ile yapıldı.

Grupların ortalama arter basıncı ve kalp hızı için kendi içinde tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc olarak Paired t testi) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler (%) olarak gösterildi.

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Tablo 4'ün devamı

ADI - SOYADI	
DOSYA NUMARASI	
TANI	
GRUP A	İndüksiyondan önce 1µg/kg debramasetomidin 100cc serum fizyolojik perfüzyon 10 dakikada infüzyon pompasıyla uygulanacak
GRUP B	İndüksiyondan önce 0.5µg/kg deksametomidin, 100cc serum fizyolojik perfüzyon 10 dakikada infüzyon pompasıyla uygulanacak, sonrasında 0.5µg/kg deksametomidin de 50 cc serum fizyolojik perfüzyonla 30 dakikada uygulanacaktır.
GRUP C	İndüksiyondan önce 100 cc serum fizyolojik (saliin) 10 dakikada infüzyon pompasıyla uygulanacaktır.

ASA (I-II-III)	
YAŞ (YIL)	
BOY (M)	
AĞIRLIK (KG)	
BEDEN KİTLE İNDEKSİ(BKİ)	
GLASGOW KOMA PUANI	
CİNSİYET (E/K)	

ANESTEZİ BAŞLAMA ZAMANI (SAAT:DAK.)	
OPERASYON BAŞLAMA ZAMANI	
ANESTEZİ SONLANMA ZAMANI	
EKSTÜBASYON ZAMANI	
ODADAN ÇIKIŞ ZAMANI	
ALDRETE 9 VE ÜZERİ ZAMANI	
ANESTEZİ SÜRESİ	
OPERASYON SÜRESİ	
KAYIT YAPAN DR.	

Ek-3 Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası

1	Huzursuz, ajite hasta
2	Kooper, oryant, sakin hasta
3	Sadece emirlere uyan hasta
4	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6	Bu uyarılara yanıt vermeyen hasta
EK ANALJEZİK UYGULANDIMI (+ / -)	

18-65 Yaş arası Supratentoriyal kitle cerrahisi geçirecek olan ASA I-III hastalar.

Premedikasyon:

1. Nevofam 20 mg iv
2. Zofer 4 mg iv
3. Atropin 0.01mg/kg (operasyondan 30 dak. Önce)

İndüksiyon:

1. 5mg/kg Tiyoental
2. 1mcg/kg Fentanil
3. 0.2mg/kg Cisatratrakyum

İdame:

%2 Sevofluran, %40 Oksijen- %60 Hava karışımı ve operasyon boyunca 0.2mcg/kg/dak. Remifentanil infüzyonu

Bradikardi: Kalp atım hızının 50 nin altında olması (0.01 mg/kg Atropin)

Taşikardi: Bazal kalp hızının %20 daha fazla olması (0.5 mg/kg Esmolol uygulanacak)

Hipertansiyon: Bazal ortalama arter basıncının %30 fazlası :

(Sevofluran %2.5 çkılacak devam ederse 1mcg/kg Fentanil uygulanacak

Hipotansiyon:Bazal ortalama arter basıncının %30 altı (Sevofluran %1.5' a düşülecek devam ederse Efedrin uygulanacak)

Tüm hastalara operasyon bitiminden 30 dak. önce 8mg lornoksikam iv ,

postop NRS 4 ve üzerinde olması durumunda ek 8mg lornoksikam iv uygulanacaktır.

4. BULGULAR

Demografik Veriler

Gruplara ait demografik veriler Tablo 5.'te gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ASA, anestezi süresi, operasyon süresi ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 5. Hastaların Demografik Verileri, Operasyon ve Anestezi Süreleri

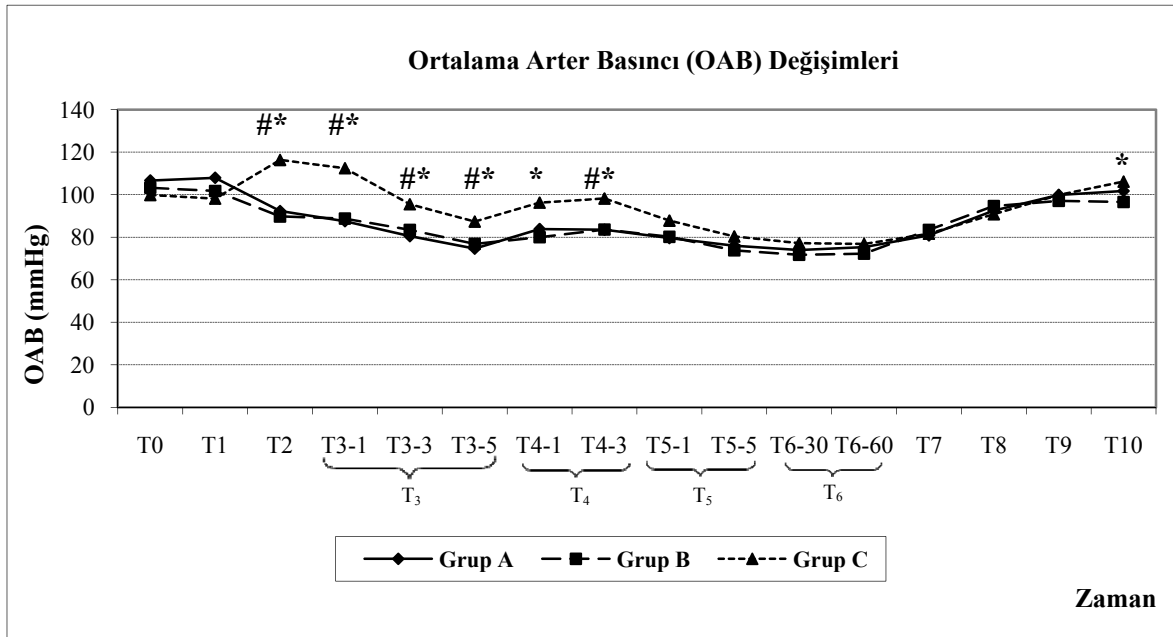
	Grup A (n=20)	Grup B (n=20)	Grup C (n=20)	P
Yaş (yıl)	47,30±14,93	49,40±12,40	48,45±14,15	0,892
Cinsiyet (K/E)	10/10	9/11	14/6	0,410
Operasyon Süresi (dk)	145,10±53,05	134,85±57,24	129,40±32,83	0,590
Anestezi Süresi (dk)	172,75±58,51	163,05±61,59	158,60±36,58	0,694
BKİ (kg/boy ²)	24,64±2,70	25,80±3,25	25,40±3,60	0,520
ASA	I	9 (%45)	9 (%45)	7 (%35)
	II	9(%45)	10 (%50)	8(%40)
	III	2(%10)	1(%5)	5(%25)

($P<0,05$ anlamlılık sınırı)

Hemodinamik Veriler

a) Ortalama Arter Basıncı (OAB) Değişimleri:

Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrası takip dönemlerinde gruplar arasındaki ortalama arter basıncı (OAB) değişimleri Şekil 2.'de gösterildi. Operasyon öncesi bazal ve deksmedetomidin ve salin uygulamaları sonrasında OAB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). T_2 , T_{3-1} , T_{3-3} , T_{3-5} , T_{4-3} dönemlerinde Grup A ile Grup C ve Grup B ile Grup C arasında, T_{4-1} ve T_{10} dönemlerinde Grup B ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi sırasıyla p değerleri; $T_2=0,0001$, $T_{3-1}=0,0002$, $T_{3-3}=0,004$, $T_{3-5}=0,004$, $T_{4-1}=0,008$, $T_{4-3}=0,013$, $T_{10}=0,018$.



Şekil 2. Hastaların Ortalama Arter Basıncı Değişimleri

($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

#: Grup A ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

*: Grup B ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

Her üç grubun kendi içinde T_0 - T_{10} dönemleri arasında ortalama arter basıncı değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p_{\text{Grup A}} = 0,017$, $p_{\text{Grup B}} = 0,007$, $p_{\text{Grup C}} = 0,005$).

Üç grubun OAB açısından kendi içinde, T_1 (deksmedetomidin ve salin uygulama sonrası) dönemindeki ortalama OAB değerleri diğer takip alınan dönemlerle kıyaslandığında;

Grup A'da; T_1 (deksmedetomidin veya salin uygulama sonrası) dönemi, T_2 , T_{3-1} , T_{3-3} , T_{3-5} , T_{4-1} , T_{4-3} , T_{5-1} , T_{5-5} , T_{6-1} , T_{6-2} , T_7 , T_8 , T_9 , T_{10} dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında tüm dönemlerdeki ortalama OAB değerleri, T_1 döneminden daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

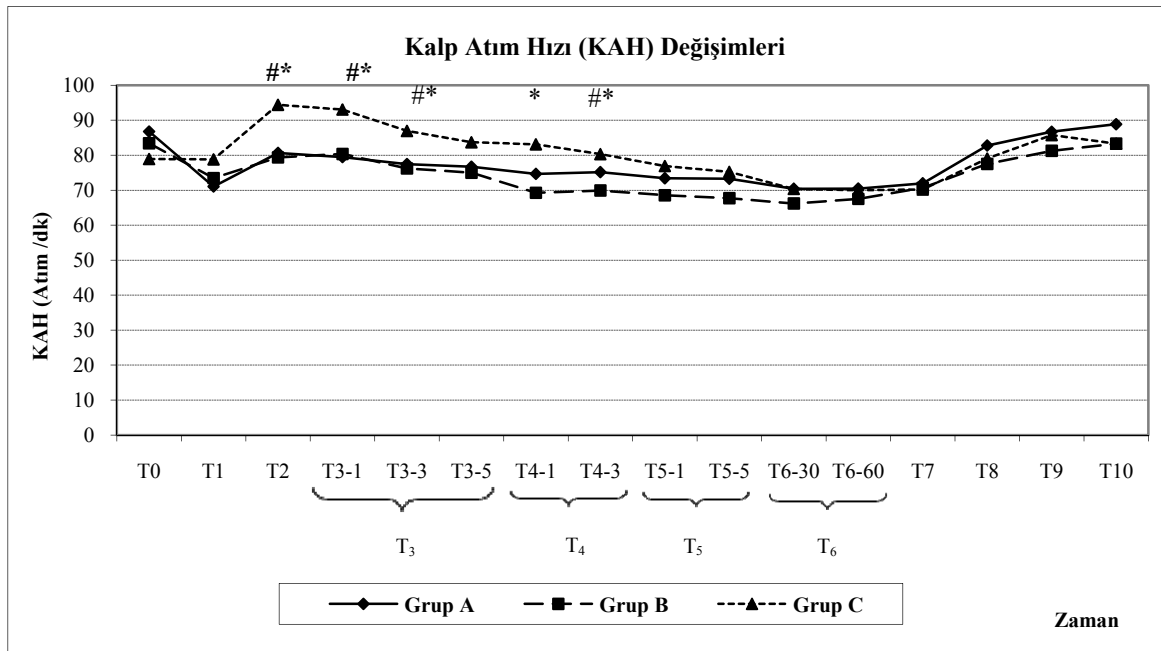
Grup B'de; T_1 dönemi, T_2 , T_{3-1} , T_{3-3} , T_{3-5} , T_{4-1} , T_{4-3} , T_{5-1} , T_{5-5} , T_{6-1} , T_{6-2} , T_7 , T_8 , T_9 , T_{10} dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T_2 , T_{3-1} , T_{3-3} , T_{3-5} , T_{4-1} , T_{4-3} , T_{5-1} , T_{5-5} , T_{6-1} , T_{6-2} , T_7 dönemlerinde ortalama OAB değerleri, T_1 döneminden daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). T_8 , T_9 , T_{10} dönemlerinde ortalama OAB değerleri T_1 döneminden düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grup C'de; T₂, T₃₋₁, T₉, T₁₀ dönemlerinde ortalama OAB değerleri T₁ döneminden daha yüksekti ancak bu yükseklik sadece T₂, T₃₋₁, T₁₀ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇, T₈ dönemlerinde ortalama OAB değerleri T₁ döneminden daha düşüktü ancak bu düşüklük sadece T₃₋₅, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

b) Kalp Atım Hızı (KAH) Değişimleri:

Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasında Kalp Atım Hızı (KAH) değişimleri Şekil 3.'te gösterildi. Operasyon öncesi bazal ve deksmedetomidin ve salin uygulamaları sonrası KAH değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$). T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₄₋₃ dönemlerinde Grup A ile Grup C ve Grup B ile Grup C arasında, T₄₋₁ döneminde Grup B ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla $p: T_2=0,001, T_{3-1}=0,004, T_{3-3}=0,04, T_{4-3}=0,011, T_{4-1}=0,006$).

Her üç grubun kendi içinde T₀-T₁₀ dönemleri arasında kalp atım hızı değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p_{GrupA}=0,002, p_{GrupB}=0,001, p_{GrupC}=0,01$).



Şekil 3. Hastaların Kalp Atım Hızı Değişimleri

($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

#: Grup A ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

*: Grup B ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

Üç grubun KAH açısından kendi içinde, T₁ (deksmedetomidin ve salin uygulama sonrası) dönemindeki ortalama KAH değerleri diğer takip alınan dönemlerle kıyaslandığında;

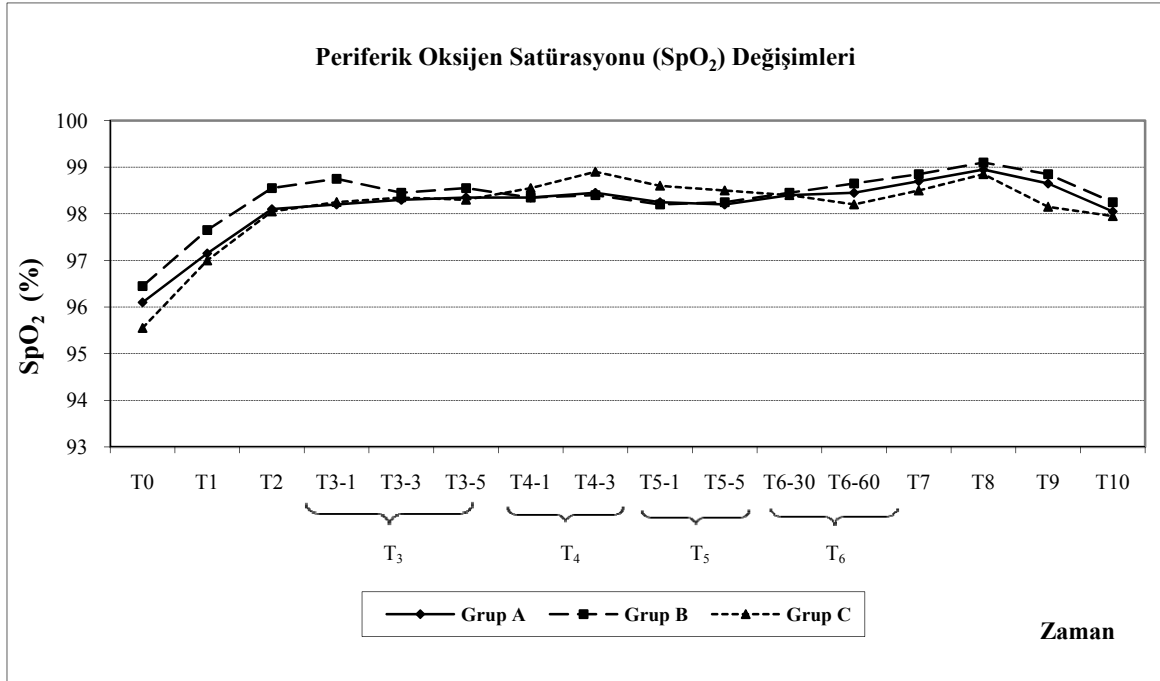
Grup A'da; T₁ (deksmedetomidin veya salin uygulama sonrası) dönemi, T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇, T₈, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₇, T₈, T₉, T₁₀ dönemlerinde ortalama KAH değerleri T₁ döneminden daha yüksekti ancak bu yükseklik sadece T₃₋₁, T₃₋₅, T₈, T₉, T₁₀ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Grup B'de; T₁ dönemi, T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇, T₈, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₈, T₉, T₁₀ dönemlerinde ortalama KAH değerleri T₁ döneminden daha yüksekti ancak bu yükseklik sadece T₉, T₁₀ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇ dönemlerinde ortalama KAH değerleri T₁ döneminden daha düşüktü ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grup C'de; T₁ dönemi, T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇, T₈, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₈, T₉, T₁₀ dönemlerinde ortalama KAH değerleri T₁ döneminden daha yüksekti ancak bu yükseklik sadece T₂, T₃₋₁, T₉ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). T₅₋₁, T₅₋₅, T₆₋₁, T₆₋₂, T₇ dönemlerinde ortalama KAH değerleri T₁ döneminden daha düşüktü ancak bu düşüklük sadece T₆₋₁, T₆₋₂, T₇ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

c) Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂) Değişimleri:

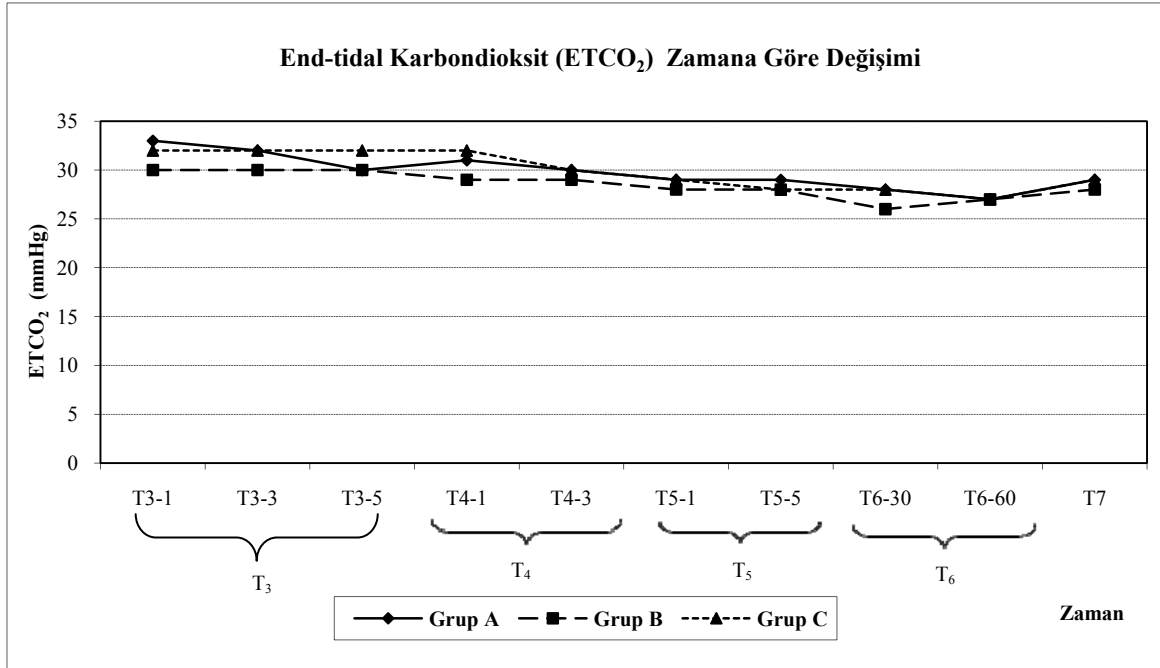
Operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasındaki periferik oksijen satürasyonu değişimleri Şekil 4.'te gösterildi. Tüm takip dönemlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).



Şekil 4. Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu Değişimleri
($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

d) End-tidal Karbondioksit (ETCO₂) Değişimleri:

End-tidal karbondioksit değişimleri Şekil 5.'te gösterildi. Ölçüm yapılan dönemlerdeki End-tidal karbondioksit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).



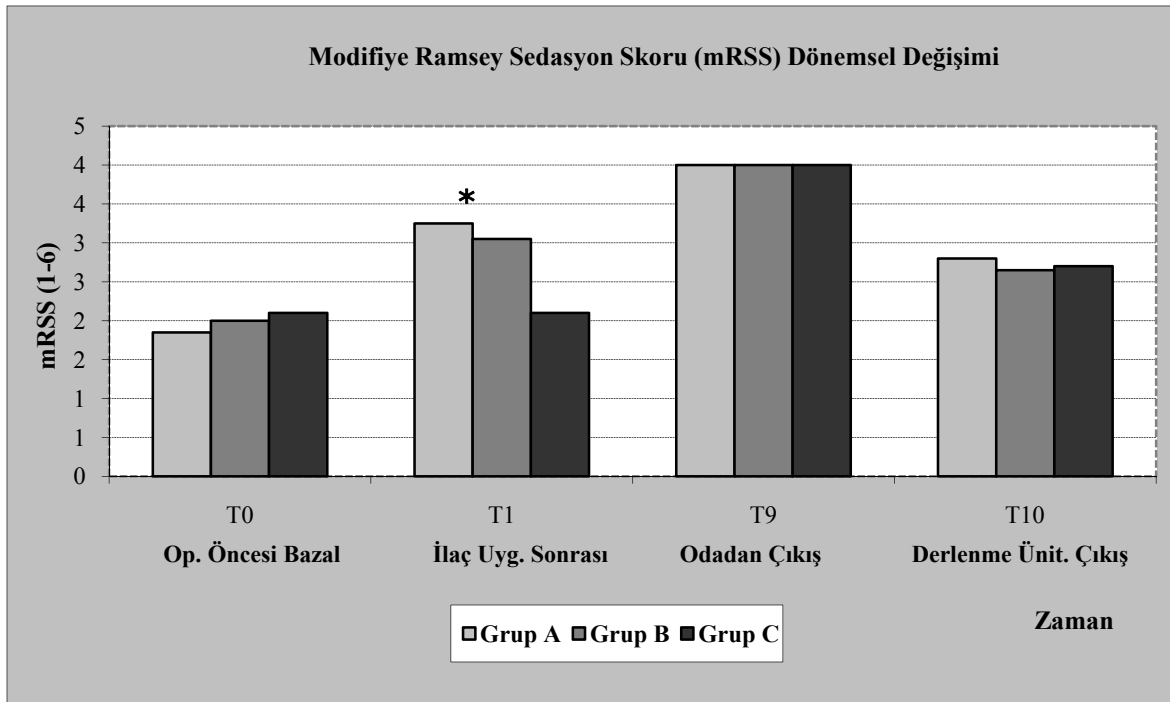
Şekil 5. Hastaların End-tidal karbondioksit (ETCO₂) değişimleri
($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

e) Hastaların Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS) Değerlendirmesi:

Hastaların T₀, T₁, T₉, T₁₀ dönemlerindeki Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS) ölçüm değerleri Şekil 6.'da gösterildi. Operasyon öncesi bazal mRSS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

İlaç uygulama sonrası dönemde (T₁) mRSS değerleri açısından Grup A ve Grup B'de mRSS değerleri Grup C'ye göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,0002$).

Grup A, Grup B ve Grup C'de T₉, T₁₀ dönemlerinde mRSS değerleri her üç grupta da ameliyat öncesi bazal (T₀) değerlere göre yüksek olmakla birlikte her iki dönemde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p değerleri: T₉=0,834, T₁₀=0,849).



Şekil 6. Hastaların Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS) Değerlendirmesi
($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

*: T₁ döneminde gruplar arasında Grup C'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,0002$).

f) Derlenmeye Ait Bulgular:

Hastaların ekstübasyon zamanı (anestezinin sonlanmasından ekstübasyona kadar geçen süre), ameliyat odasından çıkış zamanı, ameliyathaneden çıkış zamanı (Aldrete derlenme skoru ≥ 9 oluncaya kadar geçen süre) değişimleri Tablo 6'da gösterildi.

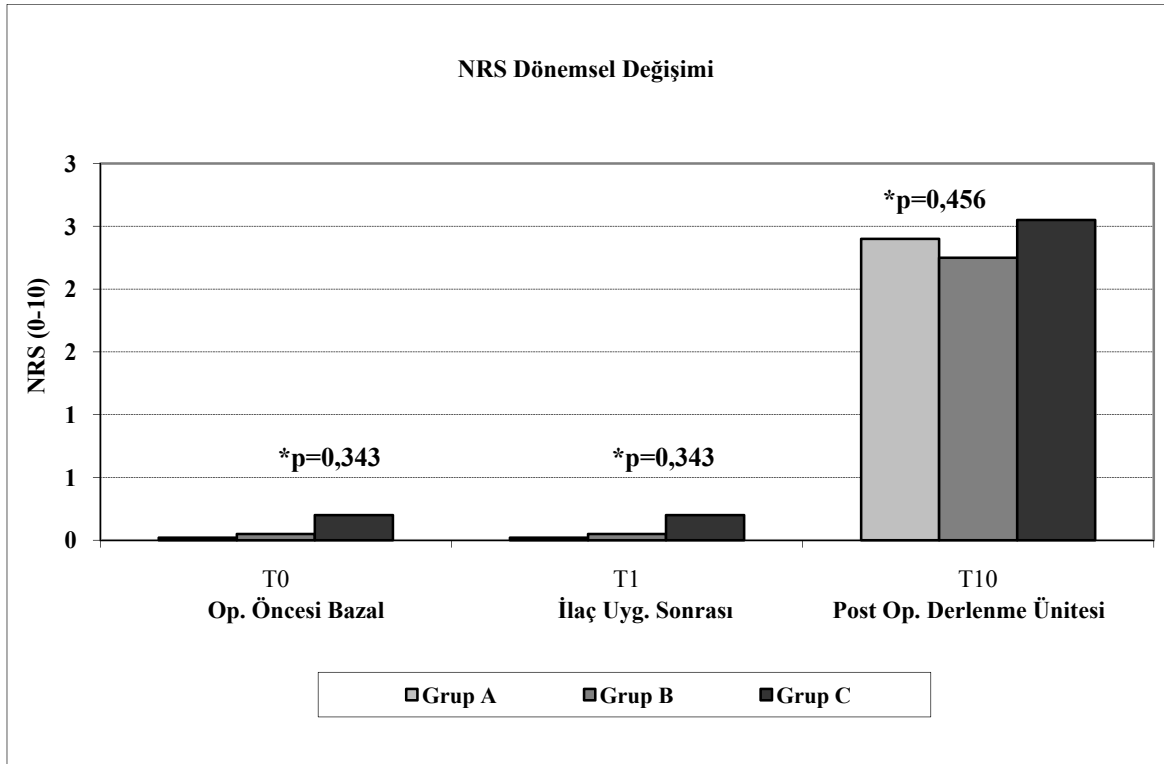
Tablo 6. Derlenmeye Ait Bulgular

	Ekstübasyon Zamanı	Odadan Çıkış Zamanı	Aldrete ≥ 9 Olma Zamanı	p
Grup A (n=20)	7,00 \pm 3,14	14,40 \pm 3,77	27,25 \pm 4,50	0,173
Grup B (n=20)	5,45 \pm 1,87	11,80 \pm 3,20	23,60 \pm 4,59	0,151
Grup C (n=20)	6,80 \pm 3,18	14,30 \pm 6,49	30,65 \pm 11,07	0,015

Ekstübasyon ve odadan çıkış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Aldrete ≥ 9 olma zamanı Grup A ve Grup B ile kıyaslandığında Grup C'de daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$).

g) Dönemsel NRS Değişimlerine Ait Bulgular:

Hastaların T₀, T₁, T₁₀ dönemlerindeki NRS değerleri Şekil 7.'de gösterildi. Gruplar incelendiğinde, T₁₀ dönemindeki NRS değerleri her üç grupta da T₀, T₁ dönemine göre yüksek bulundu. T₀, T₁, T₁₀ dönemlerinde NRS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

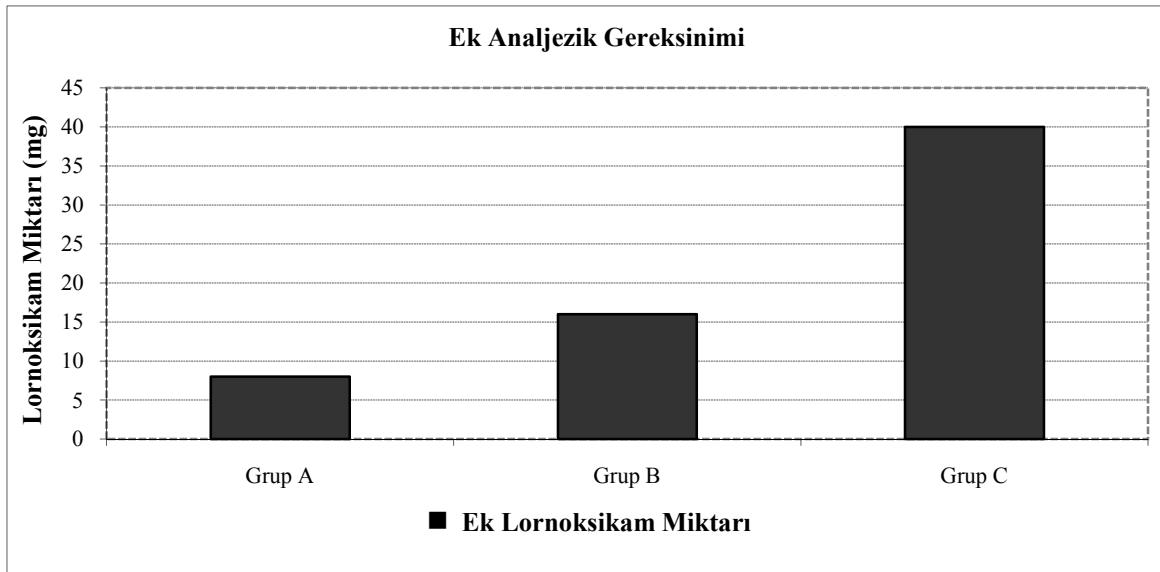


Şekil 7. Dönemsel NRS Değişimleri

*: Gruplar arasında NRS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

h) Ek Analjezik İhtiyacına Ait Bulgular:

Gruplar arasında ek lornoksikam gereksinimi şekil 8.'de gösterildi. Postoperatif dönemde (T₁₀), NRS 4 ve üzeri olan hastalara standart olarak duramater kapatılma aşamasında verilen 8 mg lornoksikama ek olarak 8 mg lornoksikam daha verildi. Gruplar incelendiğinde; Grup A'da 8 mg, Grup B'de 16 mg ve Grup C'de 40 mg lornoksikam ihtiyacı oldu. NRS 4 ve üzeri hasta sayısı Grup A'da 1, Grup B'de 2 ve Grup C'de 5 olarak belirlendi.



Şekil 8. Gruplar Arasında Ek Lornoksikam Gereksinimi

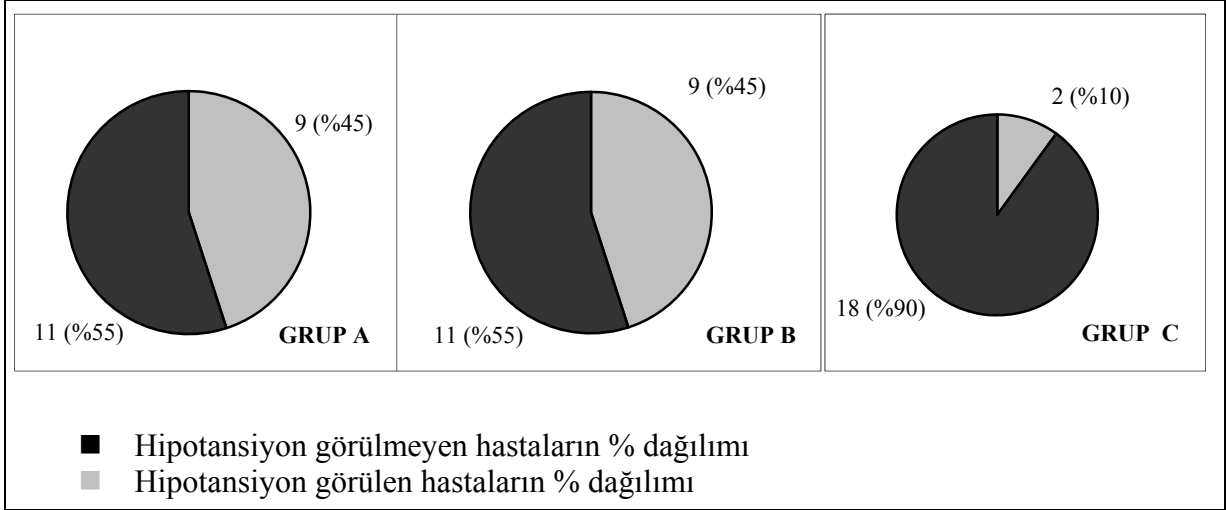
1) Yan Etkilerin Değerlendirmesine Ait Bulgular:

Hastaların takip alınan dönemlerdeki yan etki dağılımları Tablo 7.'de gösterildi.

Tablo 7. Gruplara Göre Yan Etki Dağılımı

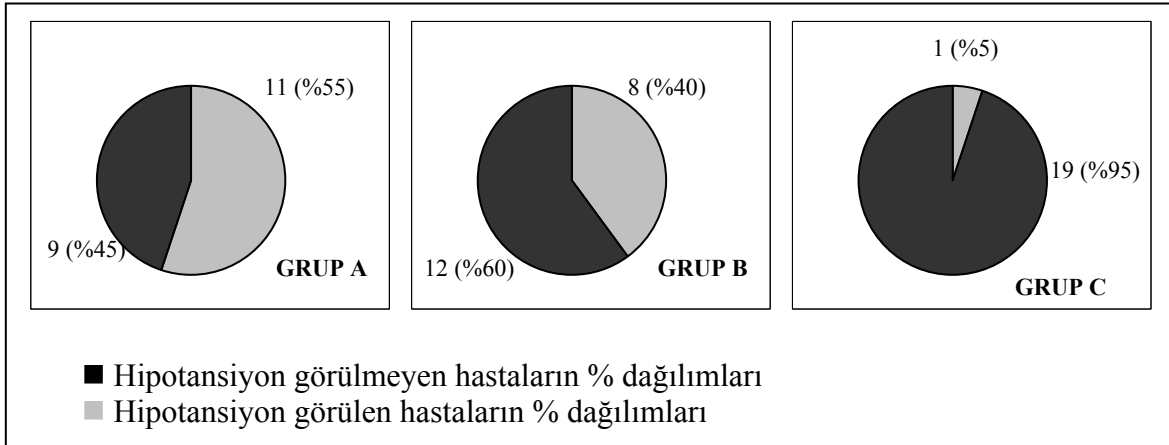
Yan etkiler	Grup A	Grup B	Grup C
Hipotansiyon	16 (%80)	18 (%90)	9 (%45)
Hipertansiyon	0 (%0)	0 (%0)	11 (%55)
Taşikardi	4 (%20)	6 (%30)	18 (%90)
Bradikardi	3 (%15)	5 (%20)	1 (%5)
Aritmi	1 (%5)	0 (%0)	1 (%5)
Deliryum	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Desatürasyon-Hipoksi	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Bulantı-Kusma	0 (%0)	1 (%5)	1 (%5)

Grup C ile kıyaslandığında, Grup A ve Grup B'de hipotansiyon görülen hasta sayısı daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Dönemsel olarak laringoskopi ve entübasyon sonrası dönemde ($p=0,025$), kraniyektomi sonrası dönemde ($p=0,003$) ve operasyon döneminde ($p=0,005$), hipotansiyon açısından Grup C ye göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11).



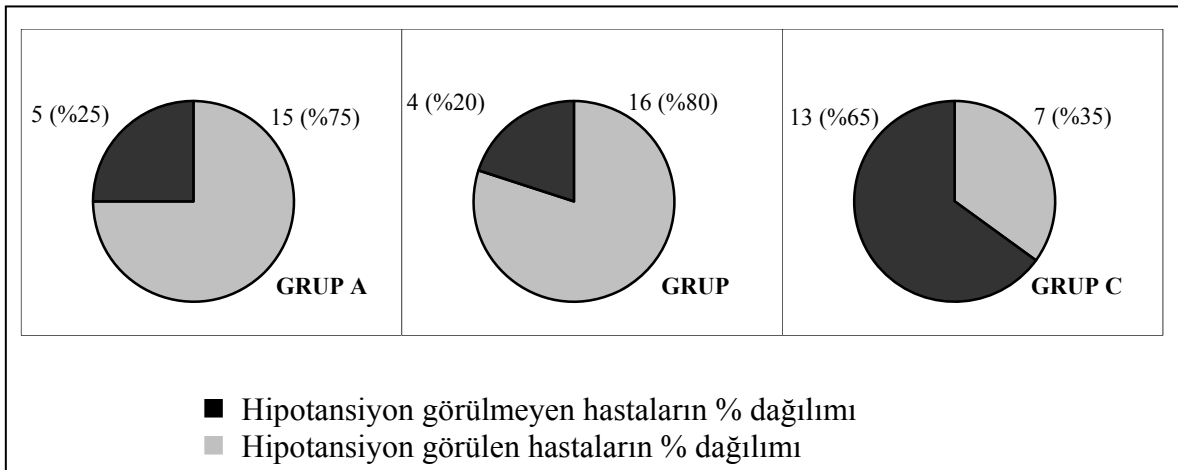
Şekil 9. Laringoskopi ve Entübasyon Sonrası Gruplar Arasında Hipotansiyon Dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).



Şekil 10. Kraniyektomi Sonrası Gruplar Arasında Hipotansiyon Dağılımı

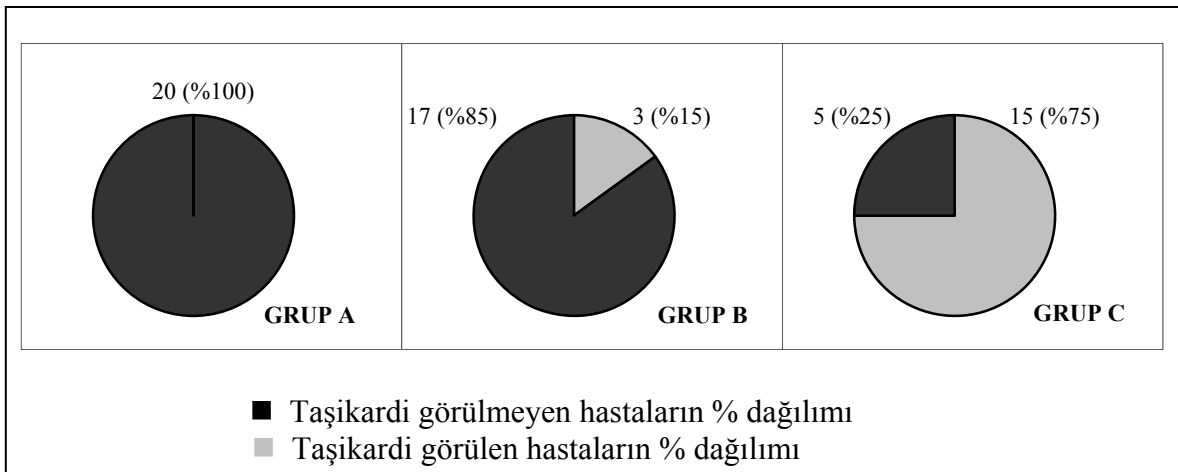
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).



Şekil 11. Operasyon Döneminde Gruplar Arasında Hipotansiyon Dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

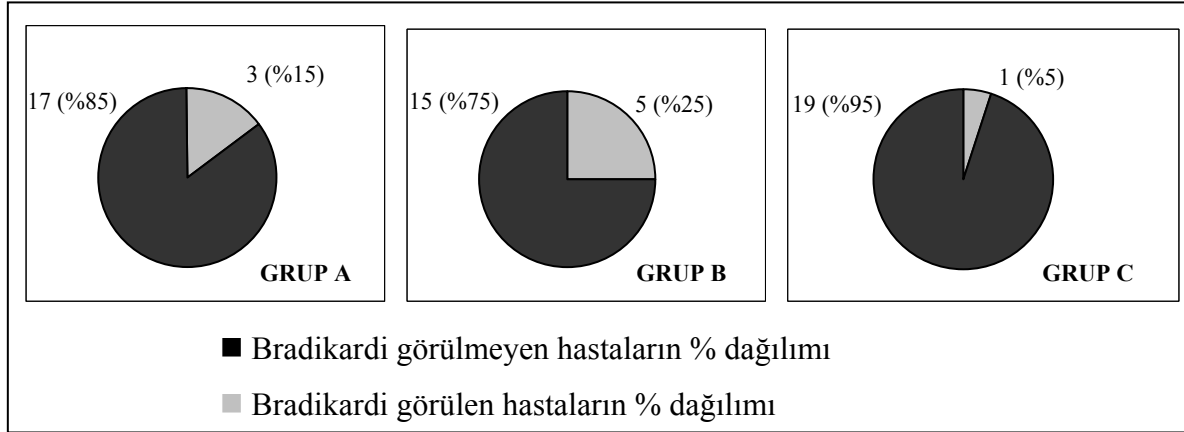
Grup A ve Grup B ile kıyaslandığında yan etki olarak taşikardi Grup C’de daha fazla hastada görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,002$). Dönemsel olarak laringoskopi ve entübasyon sonrası dönemde taşikardi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p = 0,0003$).



Şekil 12. Laringoskopi ve Entübasyon Sonrası Dönemde Taşikardi Dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

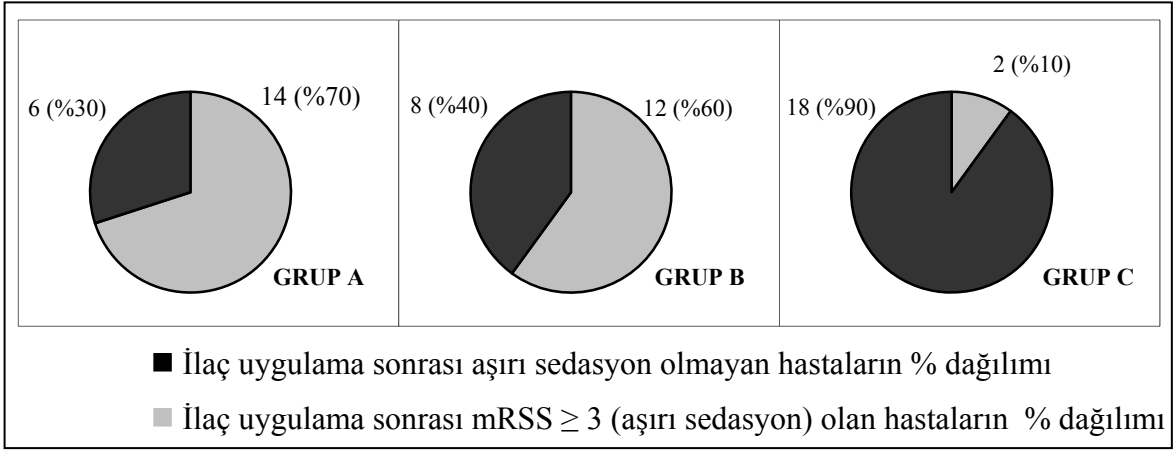
Bradikardi açısından gruplar arasında yan etki dağılımı Şekil 13.' te gösterildi. Grup A'da 3 hastada (%15), Grup B'de 5 hastada (%20)ve Grup C'de 1 hastada (%5) bradikardi gözlemledik. Sadece Grup B de 1 hastada iki kez bradikardi gözlemledik.



Şekil 13. Gruplar Arasında Bradikardi Dağılımı

Aritmi Grup A ve Grup C'de birer hastada, bulantı kusma ise Grup B ve Grup C'de birer hastada gözlemledik. Hipertansiyon Grup C 'de 11 hastada (%55), dönemsel olarak laringoskopi ve entübasyon sonrası dönemde ve cilt insizyonu sonrası dönemde gözlemlendi.

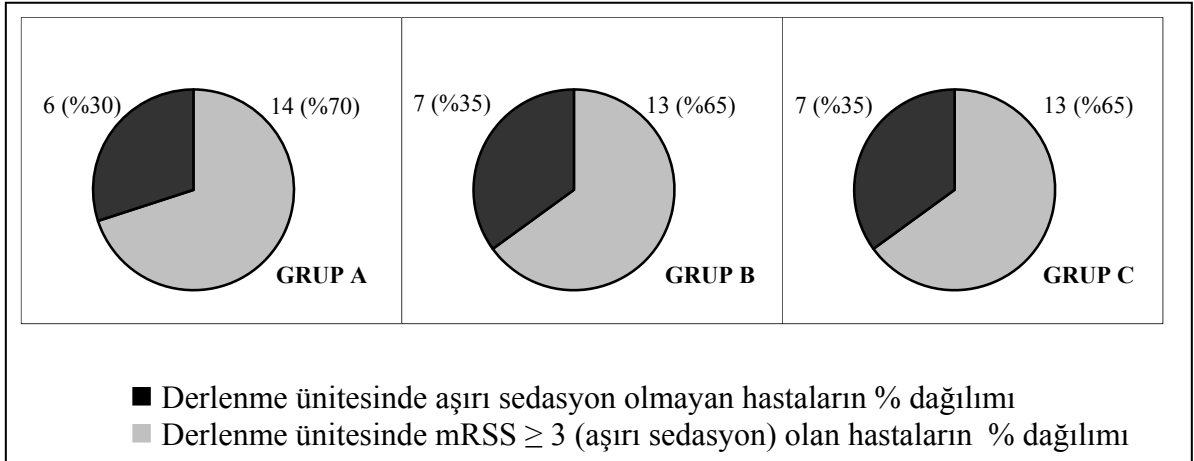
Çalışmamızda $mRSS \geq 3$ olması durumunu aşırı sedasyon olarak değerlendirdik. Deksmetomidin uygulama sonrasında Grup A ve Grup B'de Grup C'ye göre $mRSS \geq 3$ olan hasta sayısı daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Deksmetomidin uygulama sonrası $mRSS \geq 3$ olan hastaların dağılımı Şekil 14.'te gösterildi.



Şekil 14. Deksmetomidin Uygulama Sonrası mRSS ≥ 3 Olan Hastaların Dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

Hastaların derlenme ünitesindeki sedasyon düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında mRSS ≥ 3 olan hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,928$). Derlenme ünitesinde mRSS ≥ 3 olan hastaların dağılımı Şekil 15.'te gösterildi.



Şekil 15. Derlenme Ünitesinde mRSS ≥ 3 Olan Hastaların Dağılımı

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Nörocerrahide, kritik aşamalarda (laringoskopi, entübasyon, cerrahi insizyon, kraniyektomi, duramater insizyonu ve ekstübasyon) sempatik aktivite artışına bağlı hiperdinamik yanıtın baskılanması önemlidir. İntrakraniyal cerrahi uygulanacak olgularda perioperatif dönem, sıklıkla hipertansif ataklarla komplike olabilmektedir. Bir alfa-2 adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidin, sempatotolitik, sedatif, antinosiseptif özelliklerinin olması, cerrahinin kritik aşamalarında hemodinamik stabilite sağlaması nedeniyle son yıllarda nöroanesteziye popülerite kazanmıştır (49). Deksmetomidin yükleme dozunun miktarı, uygulama şekli ve süresiyle ilgili farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Genel kabul 1 µg/kg yükleme sonrası 0,2-0,7 µg/kg idame infüzyon şeklinde uygulanmasıdır. 1 µg/kg deksmedetomidinin 20 ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek 5 dakikadan daha fazla bir sürede uygulanmasının güvenli olduğu belirtilmiştir (86).

Santral ve periferik sempatik sinir sistemi üzerinden hemodinamiyi etkileyen bir ajan olan deksmedetomidin, intravenöz yoldan bolus olarak verilmesiyle bifazik kardiyovasküler etkiler gözlenebilir. Deksmetomidin uygulaması ile damar düz kasındaki alfa-2 adrenoreseptörlerin direkt olarak etkilenmesi kan basıncında geçici artış meydana getirir ve refleks yanıt olarak da kalp hızı azalır, daha sonra sempatik etkinin inhibisyonu ile kan basıncındaki bu artışı düşme takip eder (87). Alfa-2 adrenerjik agonistlerin sebep olduğu hipertansiyonun bazı hayvan modellerinde uzun süreli kullanımla ilişkili olduğu insanlarda gözlenen hipertansif cevabın ise kısa ve hızlı uygulamanın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (92). Literatürde deksmedetomidinin 1-4 µg/kg dozlarının kan basıncında geçici artış ve refleks bradikardiye neden olduğu gösterilmiştir (100,101,111). *Hall ve ark.*, sağlıklı gönüllülerde iki farklı dozda uygulanan deksmedetomidinin (0,2 µg/kg, 0.6 µg/kg) 10 dakikalık infüzyonlarda plasebo grubuyla karşılaştırılması sonucu geçici ancak anlamlı olmayan ortalama arter basıncı artışı (%7) ve kalp atım hızında anlamlı azalma (%16-18) rapor

etmişlerdir (85). *Bloor ve ark.*, sağlıklı kadın gönüllüler üzerinde yaptıkları, deksmedetomidinin değişen infüzyon dozlarının (0,25 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 2 µg/kg) hemodinamik stabiliteye etkilerini araştırdıkları plasebo kontrollü çalışmalarında bifazik etki tespit etmişler ve deksmedetomidin infüzyonunun üçüncü dakikası sonrasında tüm gruplarda geçici kan basıncı artışı gözlemişlerdir. Bu artış 1 µg/kg infüzyondan sonra sistolik arter basıncında %7, 2 µg/kg infüzyondan sonra ise %11 olarak bulunmuş ve sonuçta “yüksek doz”, “yüksek etki” tespit edilmiştir (78). Deksmetomidin uygulaması sonrasında bifazik kardiyovasküler etkilerin görülmediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır. *Özköse ve ark.*, 1 µg/kg deksmedetomidinin 10 dakikalık bir sürede uygulanmasıyla umulan bifazik etkiyi gözlemlemediklerini belirtmişlerdir (109). Aynı şekilde *Uyar ve ark.*, lokal anestezi altında fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmış hastalarda, deksmedetomidini 1 µg/kg bolus ve takiben 0,2-0,6 µg/kg/h infüzyon dozlarında kullanmışlar ve bifazik hemodinamik etki gözlemlememişlerdir. Bunun nedeni olarak da yükleme dozunun yüksek olmamasını göstermişlerdir (115). Biz çalışmamızda deksmedetomidin infüzyonunu 10 dakikalık bir sürede vermiş olmamıza rağmen Grup A’da 7 hastanın, Grup B’de de 5 hastanın deksmedetomidin uygulama sonrası sistolik arter basınçlarında bazal değere göre %7 ve üzerinde artış gözlemledik bu kapsamda çalışmamız bifazik etkiler açısından *Hall ve Bloor*’un çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur.

Deksmetomidin uygulama sonrası major hemodinamik problemler hipotansiyon ve bradikardidir (109). *Kallio ve ark.*, sağlıklı erkek gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada deksmedetomidinin uygun dozlarda (12,5 µg -25 µg -50 µg ve 75 µg) uygulandığında, laringoskopi ve entübasyona cevap olarak gelişen taşikardiye önlediğini, devamlı deksmedetomidin infüzyonunun ise bradikardiye sebep olabileceğini belirtmişlerdir (92). *Bloor ve ark.*, yaptıkları çalışmada kalp atım hızındaki düşüşün deksmedetomidin infüzyonu döneminde kan basıncı artışına denk düştüğünü bildirmişlerdir (78). *Aanta ve ark.*, ise sağlıklı erkek gönüllülerde yaptıkları çalışmada 1 µg/kg deksmedetomidinin kalp atım hızında %18 azalma meydana getirdiğini bulurken, 0,5 µg/kg da kalp atım hızında değişikliğe rastlamamışlardır (87). *Kara ve ark.*, deksmedetomidinin bispektral indeks (BİS) rehberliğinde optimum hemodinamik ve humoral stabilitenin sağlanmasında en uygun infüzyon hızını araştırdıkları çalışmalarında, 10 dakika içerisinde 1 µg/kg deksmedetomidin yüklemesi sonrasında kalp atım hızlarında uygulama öncesi bazal değerlere göre %11,5 oranında düşüş gözlemlemişlerdir (97). *Öztürk ve ark.*, Genel

anestezi altında, indüksiyon ve idamede kullanılacak propofol miktarını BİS eşliğinde belirledikleri elektif spinal cerrahi uygulanan 40 hastada yaptıkları çalışmalarında bir gruba premedikasyonda 0,63 µg/kg deksmedetomidin diğer gruba ise salin vermişler, deksmedetomidin uygulanan grupta uygulama sonrasında istatistiksel olarak anlamlı KAH ve OAB düşüşü tespit etmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda ise bazal değere göre 1 µg/kg yükleme sonrası, kalp atım hızında %18, 0,5 µg/kg yükleme sonrası ise %12 düşüş gözlemledik. KAH deki bu düşüş oranları bazal değerlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu açıdan deksmedetomidin yükleme sonrası kalp atım hızlarıyla ilgili bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Özellikle nörocerrahide ve sonrasında yoğun bakım dönemlerinde solunumsal stabilizasyon sedatif özelliği olan ve bu amaç için kullanılan bir ajan için yaşamsal önem taşımaktadır. *Frangaulidau ve ark.*, sedasyonu yeniden tanımladıkları çalışmalarında, yoğun bakım şartlarında kullanılan tipik sedatif ve analjezik ajanların ventilasyon üzerine olan etkilerini hatırlattıktan sonra, diğerlerinin aksine deksmedetomidinin respiratuar depresyon oluşturmadığını klinik bir çalışma ile göstermişlerdir (98). *Mantz J*, respiratuar stabiliteyi “deksmedetomidinin ilginç bir özelliği” diyerek tanımlamıştır (99). *Venn ve ark.*, postoperatif yoğun bakım gerektiren cerrahi hastalarında deksmedetomidinin ventilatuar etkilerini (solunum hızı, oksijen saturasyonu, arteriyel pH, PaCO₂) plasebo ile karşılaştırmış ve fark olmadığını göstermişlerdir (77). Ayrıca *Ebert ve ark.*, *Belleville ve ark.*, deksmedetomidinin istenmeyen solunumsal etkilerinin ancak yüksek dozlarda ve hızlı infüzyon ile oluşabileceğini savunmuşlardır (100,101). Çalışmamızda klinik olarak iki farklı uygulama protokolüyle kullandığımız 1 µg/kg deksmedetomidinin solunumsal olarak değerlendirdiğimiz hastalarda herhangi bir takip döneminde desaturasyon, düzensiz soluma veya apne epizodu gözlemedik.

Nörocerrahide, laringoskopi ve entübasyon gibi sempatik aktivite artışına bağlı hiperdinamik yanıtın baskılanması özellikle kardiyak rezervi düşük ve intrakraniyal patolojileri olan olgularda önemlidir. Deksmetomidin serum noradrenalin konsantrasyonunu azaltarak arteriyel kan basıncı ve kalp hızını azaltır. *Aho ve ark.*, Elektif abdominal histerektomi geçiren 96 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çift kör çalışmada indüksiyondan önce 10 dk sürede bir gruba iv 0,6 µg/kg, bir gruba 0,3 µg/kg bolus deksmedetomidin, bir gruba 2 µg/kg fentanil, diğer gruba da sadece serum fizyolojik vermişler ve tüm gruplarda entübasyon sonrası kan basıncı ve kalp hızında

artma gözlemlenmelerine rağmen, 0,6 µg/kg deksmedetomidin grubunda kan basıncı ve kalp hızındaki artışın diğer gruplara göre daha az olduğunu, 0,3 µg/kg bolus deksmedetomidinin ise plasebo grubuyla benzer etkiler gösterdiğini belirtmişlerdir (86).

Yıldız ve ark., elektif minör cerrahi geçirecek 50 hastada tek doz 1 µg/kg deksmedetomidin uygulayarak yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtın engellendiği, anestezi ve ek analjezik ajan tüketiminin azaldığı sonucuna varmışlardır (102). *Başar ve ark.*, Bispektral İndeks (BIS) monitörizasyonu eşliğinde elektif kolesistektomi operasyonu geçirecek 40 hasta üzerinde yaptıkları çift kör bir çalışmada, Bir gruba anesteziden 10 dk önce 0,5 µg/kg deksmedetomidinin, diğer gruba ise salin vermişler ve sonuçta deksmedetomidinin anlamlı derecede sedasyona neden olduğu, tiyopental gereksinimini azalttığı, entübasyona karşı hemodinamik yanıtı baskıladığını bildirmişlerdir (103).

Intrakraniyal cerrahide yapılan çalışmalarda bu sonuçları destekler niteliktedir. *Transkanen ve ark.*, supratentoriyal kitle cerrahisi geçirecek 44 hastada yaptıkları, randomize, çift kör çalışmada, bir gruba anesteziden 20 dk öncesinden cilt kapanana kadar plazma konsantrasyonu 0,2-0,4 ng/ml olacak şekilde deksmedetomidin infüzyonu ve induksiyonda 2 µg/kg fentanil uygulanmış, plasebo grubuna ise induksiyonda 4µg/kg fentanil uygulanmıştır. Sonuç olarak deksmedetomidin uygulanan grupta anestezinin sebep olduğu hemodinamik cevabın daha az olduğunu ve kardiyovasküler stabilitenin daha iyi sağlandığını belirtmişlerdir (104). Kraniyal cerrahide kullanılan çivili başlığın oluşturduğu sempatik yanıt laringoskopi ve entübasyona cevap olarak oluşan yanıtlarla benzer kabul edilmektedir (112). *Uyar ve ark.*, Çivili başlık uygulanan supratentoriyal kitle cerrahisi veya anrüptüre anevrizma cerrahisi uygulanacak hastalarda yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, induksiyondan 10 dk önce uygulanan 1 µg/kg deksmedetomidinin çivili başlığa bağlı hemodinamik ve nöroendokrin yanıtı baskıladığını ve nörocerrahi uygulamalarında yararlı bir adjuvan olduğunu belirtmişlerdir (105). *Alagöl ve ark.*, Supratentoriyal kitle cerrahisinde induksiyondan 5 dk önce 1 µg/kg/h hızla başlatılan ve entübasyondan sonrada doz yarıya düşürülerek cerrahi insizyondan hemen öncesine kadar devam edilen deksmedetomidin infüzyonunun, kontrol grubuna göre entübasyon, çivili başlık uygulaması ve cerrahi insizyona yanıt olarak ortaya çıkan kalp hızı ve arteryel kan basıncındaki artışları önlediğini göstermişlerdir (106). *Beker ve ark.*, intrakraniyal cerrahi geçirecek 56 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bir gruba sevofluran-remifentanil, bir

gruba sevofluran-remifentanil-deksmedetomidin (1 µg/kg 10 dakikada yükleme ardından 0,5 µg/kg/h idame) vermişler, sonuçta deksmedetomidin infüzyonunun hipotansiyon ve bradikardiye neden olmayarak hemodinamik stabilizeye katkı sağladığını belirtmişlerdir (49).

Deksmedetomidinin hemodinamik yanıtların baskılanmasında yetersiz olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. *Kılıçarslan ve ark.*, elektif batın operasyonu geçirecek 25 hastayı içeren çalışmalarında preoperatif 1 µg/kg dozda uygulanan deksmedetomidinin cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamakta yetersiz kaldığını bildirmişlerdir (107). *Scheinin ve ark.*, elektif batın cerrahisi uygulanacak ve oral diazepam ile premedike edilen 24 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada 0,6 µg/kg dozunda iv bolus olarak uygulanan deksmedetomidinin kardiyovasküler cevabı tam olarak baskılamadığını vurgulamışlardır. (108).

Biz supratentorial kitle cerrahisinde, %40 oksijen, %60 hava karışımı içerisinde 1 MAK Sevofluran ve 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu altında deksmedetomidini iki farklı prokolle uygulayarak gerçekleştirdiğimiz plasebo kontrollü çalışmamızda ortalama arter basınçları Grup A'da deksmedetomidin uygulama sonrası bifazik etkiden kaynaklanan minimal artış dışında takip alınan tüm dönemlerde, Grup B'de, takip alınan tüm dönemlerde, Grup C'de ise laringoskopi sırasında (T₂), cilt insizyonu sonrası 1. dakika (T₃₋₁) ve Aldrete 9 ve üzeri zamanı (T₁₀) hariç tüm dönemlerde bazal değer altında gerçekleşmiştir. Ortalama arter basınçları gruplar arasında karşılaştırıldığında T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₁₀ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemledik.

Gruplar arasında ortalama kalp atım hızı değişimleri dikkate alındığında, Grup A'da T₁₀ (Aldrete 9 ve üzeri zamanı) hariç tüm dönemlerde, Grup B'de ölçüm yapılan tüm dönemlerde KAH bazal değer altında seyretmiştir. Ancak Grup C'de T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₉ ve T₁₀ dönemlerinde kalp atım hızları bazal değer üzerinde seyretmiştir. Kalp atım hızları gruplar arasında karşılaştırıldığında; T₂, T₃₋₁, T₃₋₃, T₄₋₁, T₄₋₃ dönemlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemledik. Gruplar arasında ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değişimleri bir bütün olarak ele alındığında, İki farklı uygulama protokolüyle uyguladığımız 1 µg/kg deksmedetomidinin klinik olarak hemodinamik yanıtın artabileceği dönemlerde OAB ve KAH de meydana gelen artışları baskıladığını gözlemledik. Çalışmamız bu açıdan *Uyar, Yıldız, Aho, Transkanen, Başar ve*

Alagöl'ün çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur. Farklı hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin ekstübasyona cevap olarak oluşan kan basıncı ve kalp hızı artışlarını da baskıladığını göstermektedir (113,114). Çalışmamızda ekstübasyon sonrası (T_8) kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı değerleri dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Grup içi değerlendirmede ise Grup A, Grup B ve Grup C'de ekstübasyon sonrası ortalama OAB değerleri operasyon öncesi bazal değerlerden düşük bulunmuştur. Grup A ve Grup B'de bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken, Grup C'de istatistiksel olarak anlamlı değildi. KAH değişimleri dikkate alındığında, Grup A ve Grup B'de ekstübasyon sonrası ortalama kalp atım hızları, operasyon öncesi bazal kalp atım hızlarından düşüktü, ancak bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup C'de ise bazale göre değişim gerçekleşmemiştir.

İdeal nöroanestezik ajanın en önemli kriterlerinden biri de erken derlenme sağlamasıdır. Nitekim, kullanılan anestezik ajanın erken derlenme sağlaması postoperatif nörolojik muayenenin en kısa zamanda yapılması açısından önemlidir. İntravenöz uygulamadan sonra ortalama yarılanma ömrü 1,5-3 saat olan deksmedetomidinin de derlenme üzerine etkisi bulunmaktadır. *Yıldız ve ark.*, elektif minör cerrahi geçirecek 50 hastada tek doz 1 µg/kg deksmedetomidin uygulayarak yaptıkları çalışmada plaseboya göre daha erken uyanma süresi belirtmişlerdir (102). *Özköse ve ark.*, lomber disk operasyonu planlanan 40 hastada yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada, indüksiyonundan önce 1 µg/kg yükleme ve ardından cilt insizyonu kapatılana kadar 0,2 µg/kg/h idame dozda deksmedetomidin vermişler ve sonuçta, kontrol grubuna göre, spontan göz açma, ekstübasyon ve sözel uyarılara cevabın deksmedetomidin grubunda daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (109). *Başar ve ark.*, Bispektral İndeks (BİS) monitörizasyonu eşliğinde elektif kolesistektomi operasyonu geçirecek 40 hasta üzerinde yaptıkları çift kör bir çalışmada, bir gruba anesteziden 10 dk önce 0,5 µg/kg deksmedetomidin, diğer gruba ise salin vermişler ve sonuçta deksmedetomidinin anlamlı derecede sedasyona neden olduğu, tiyopental gereksinimini azalttığı, entübasyona karşı hemodinamik yanıtı baskıladığını ancak spontan göz açma ve aldrete skorları dikkate alındığında derlenme üzerinde kontrol grubuyla aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir (103). *Beker ve ark.*, intrakraniyal cerrahi geçirecek 56 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bir gruba sevofluran-remifentanil, bir gruba sevofluran-remifentanil-deksmedetomidin (1µg/kg 10 dakikada yükleme ardından 0,5µg/kg/h idame) vermişler,

sonuçta deksmedetomidinin hipotansiyon ve bradikardi insidansında artışa neden olmayarak hastaların postanestezik derlenme ünitesinden daha erken çıkmalarına neden olduğu sonucuna varmışlardır (49). *Turan ve ark.*, elektif intrakraniyal cerrahi planlanan 40 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada bir gruba operasyonun sonlanmasından 5 dk önce 0,5 µg/kg deksmedetomidin vermişler ve deksmedetomidin verilen grupta ekstübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtın baskılandığını ekstübasyon ve derlenmenin daha konforlu olduğunu belirtmişler ancak ekstübasyon ve derlenme zamanı açısından gruplar arasında fark gözlemlenmemişlerdir (110). Çalışmamızda ekstübasyon zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Bu açıdan çalışmamız *Turan ve arkadaşlarının* çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca iki farklı uygulama protokolüyle verdiğimiz deksmedetomidinin derlenme açısından kontrol grubuyla kıyasladığımızda ekstübasyonun yanı sıra odadan çıkış süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Ancak Aldrete 9 ve üzeri olma zamanını kontrol grubunda deksmedetomidin verilen her iki gruba göre daha uzun bulduk ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Deksmetomidin uygulama sonrası Grup A ve Grup B’de Grup C’ye göre daha yüksek mRSS değerleri gözlemledik ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Postoperatif derlenme ünitesinde mRSS değerleri her üç grupta da bazal değere göre yüksekti ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamız bu açıdan *Beker ve arkadaşlarının* çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur.

Deksmetomidin kullanımına bağlı hipertansiyon, hipotansiyon, bulantı-kusma, bradikardi, aritmi olabileceği bildirilmiştir. Deksmetomidin uygulama sonrası arteriyel kan basıncındaki düşüşler farklı çalışmalarda değişkenlik göstermiştir. Bunda infüzyon hızı, premedikasyon, infüzyon dozu ve hastanın mevcut sıvı açığı etkili olmaktadır (87). *Uyar ve ark.*, çalışmalarında deksmedetomidin uygulama sonrasında her iki grupta da tedavi gerektirecek düzeyde hipotansiyon ve bradikardi gözlemlenmemişlerdir (105). *Beker ve ark.* anestezi derinliğini BIS ile kontrol ettikleri çalışmalarında deksmedetomidin infüzyonunun hipotansiyon ve bradikardi insidansında artışa neden olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada remifentanil infüzyon hızı ve end-tidal sevofluran konsantrasyonu deksmedetomidin grubunda daha düşük bulunmuştur (remifentanil infüzyonu plasebo grubunda 0,112 µg/kg/dk, deksmedetomidin grubunda ise 0,080 µg/kg/dk) (49). Çalışmamızda her üç gruba da standart anestezi protokolü doğrultusunda induksiyon sonrasında 0,2 µg/kg/dk dozda remifentanil infüzyonu uygulandı.

Remifentanilin, intrakraniyal girişimlerde hemodinamik stabilite sağlama ve derlenme açısından daha uygun olduğunu bildiren çalışmalar vardır (117-118). *Devrim ve ark.*, elektif intrakraniyal cerrahi planlanan 56 hastada yaptıkları bir çalışmada, %1-2 sevofluran ve oksijen-hava karışımına üç farklı infüzyon dozunda remifentanil eklemişler (0,075 µg/kg/dk, 0,15 µg/kg/dk, 0,25 µg/kg/dk). Sonuç olarak, sevofluran anestezisi altında intrakraniyal girişimlerde 0,15 µg/kg/dk ve 0,25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonlarının 0,075 µg/kg/dk infüzyon hızına göre daha iyi hemodinamik kontrol sağladığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda plasebo grubunda (Grup C) OAB değerleri laringoskopi sırasında (T₂), cilt insizyonu sonrası 1. dakika (T₃₋₁) ve Aldrete 9 ve üzeri olma zamanı (T₁₀) hariç tüm dönemlerde bazal değerlerin altında gerçekleşmiştir. Aynı şekilde plasebo grubunda KAH değişimleri dikkate alındığında T₂, T₃₋₁,T₃₋₃, T₃₋₅, T₄₋₁, T₄₋₃, T₉ ve T₁₀ dönemlerinde kalp atım hızları bazal değerlerin üzerinde seyretmiştir. Bu açıdan 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonunun kontrol grubunda kalp atım hızına göre ortalama arter basıncında daha iyi stabilite sağladığı kanaatindeyiz.

Nöroanestezide deksmedetomidin ile yapılan çalışmalarda; hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi ve bradikardi için limit değerler farklılık göstermekte ve sonuç olarakta yan etki görülme sıklığı değişebilmektedir. *Transkanen ve ark.*, bradikardi sınırını 40 atım/dk alırken *Beker ve ark.*, 50 atım/dk olarak almışlardır. *Uyar ve ark.*, hipotansiyonu bazal OAB'nin %30 altı olarak tanımlarken, *Beker ve ark.*, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması olarak tanımlamıştır. *Özkese ve ark.*, bradikardiyi 45 atım/dk'nın altı olarak tanımlarken, hipotansiyonu bazal sistolik kan basıncının %20 altı veya OAB'nin 80 mmHg altı olarak tanımlamıştır (49,104,105,109). Kendi limit değerlerimiz doğrultusunda kaydettiğimiz yan etkilere bakıldığında, Grup C'ye göre hipotansiyon görülen hasta sayısı, Grup A ve Grup B'de daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Dönemsel olarak laringoskopi ve entübasyon sonrası dönemde kraniyektomi sonrası dönemde hipotansiyon açısından Grup C'ye göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kraniyal cerrahi uygulanan hastaların genel olarak orta-ileri yaşta olmaları, ek kardiyak patolojilerinin sıklıkla bulunması, artmış KİB veya daha iyi operasyon koşulları sağlama gerekçesiyle preoperatif dönemde mannitol ve ek diüretik almaları, operasyon öncesi aç kalmaları ve açlık süresinin 8 saati aşabilmesi ve induksiyondan sonra duramater açılana kadar ek mannitol verilmesi bu hastalarda

hipovolemiyi derinleştirmekte ve hipotansiyona eğilim yaratabilmektedir. Çalışmamızda bu faktörlerin hipotansiyon gelişiminde etkili olduğu kanaatindeyiz.

Bradikardi sınırını 50 atım/dk aldığımız çalışmamızda Grup A'da 3 (%15), Grup B'de 5 (%20) ve Grup C'de tek hastada (%5) bradikardi gözlemledik. Sadece Grup B'de yine bir hastada iki kez bradikardi gözlemlendik. Deksmetomidin yüklem sonrası idame infüzyon yapmayışımızın bradikardi görülme sıklığını azalttığı kanaatindeyiz. Hipertansiyonu laringoskopi ve entübasyon sonrası dönemle cilt insizyonu sonrası dönemde 11 hastada (%55) ve sadece Grup C'de gözlemledik. Grup A'da 4 (%20), Grup B'de 6 (%30) ve Grup C'de 18 (%90) hastada taşikardi gözlemlendi. Dönemsel olarak bakıldığında laringoskopi ve entübasyon sonrası dönemde taşikardi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Grup C'ye laringoskopi öncesinde sempatik yanıtları baskılamak adına standart anestezi protokolü haricinde ek herhangi bir anesteziik adjuvan vermeyişimizin hipertansif ve taşikardik yanıtların oluşmasında etkili olduğu kanaatindeyiz. Aritmi, Grup A ve C'de birer hastada, bulantı kusma ise Grup B ve C'de birer hastada gözlemledik. Grup C'de görülen hipertansif ve taşikardik yanıtlar özellikle kraniyal cerrahi uygulanan hastalarda hemodinaminin stabil kalmasının önem taşıdığı dönemlerde ek adjuvan ihtiyacı olabileceğini bize göstermektedir. Ayrıca duramaterin kapatılma aşamasında iv olarak uygulanan 4 mg ondansetronun bulantı-kusma görülme sıklığını azalttığı düşünüldü.

Sonuç olarak supratentorial kitle cerrahisinde 1µg/kg deksmedetomidinin iki farklı uygulama protokolünün hemodinamik stabilite sağlamada yeterli olduğu, iki farklı uygulama protokolünün birbirine üstünlüğünün olmadığı kanaatine varıldı.

6. SONUÇLAR

- Supratentoriyal kitle cerrahisinde iki farklı uygulama protokolüyle uyguladığımız 1 µg/kg deksmedetomidin kontrol grubuna göre laringoskopi-entübasyon, cilt insizyonu, kraniyektomi ve ekstübasyon gibi sempatik aktivitenin artabileceği cerrahinin kritik aşamalarında ortalama arter basıncı ve kalp atım hızlarında hemodinamik yanıtları baskılamakta yeterli olmuştur.
- İki farklı uygulama protokolüyle uyguladığımız 1 µg/kg deksmedetomidin kontrol grubuna göre daha fazla hipotansiyona neden olmuştur.
- Operasyon sonrası iki farklı dönemde ölçülen Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir.
- Duramater kapatılması aşamasında her üç gruba da iv olarak uygulanmış olan 8mg lornoksikamin erken postoperatif dönemde yeterli analjezi sağladığı düşünüldü.
- Üç grup arasında ekstübasyon ve odadan çıkış zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamıştır. Ancal Aldrete 9 ve üzeri olma zamanı, kontrol grubunda diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur.
- Duramater kapatılma aşamasında iv olarak uygulanan 4 mg ondansetron bulantı-kusmayı önlemede yeterli olmuştur.

7. ÖZET

SURATENTORİYAL KİTLE CERRAHİSİNDE FARKLI DEKSMEDETOMİDİN SEDASYON PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışma supratentoriyal kitle cerrahisi geçiren hastalarda, 1 µg/kg deksmedetomidini iki farklı protokolle uygulayarak ameliyathane şartlarında monitörize edilmiş olan hastalarda operasyon öncesi, operasyon dönemi ve erken postoperatif dönemlerdeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Supratentoriyal kitle cerrahisi geçirecek olan hastalarda, operasyon öncesi iki farklı protokolle uygulanan 1 µg/kg deksmedetomidinin plasebo grubuyla, hemodinamik, derlenme ve sedasyon düzeyi üzerine olan etki, yan etki ve güvenilirliği araştırıldı.

Bu çalışma etik komite izni alındıktan sonra, klinik prospektif (ileriye dönük), randomize (rastgele), plasebo kontrollü çalışma olarak planlandı. Genel anestezi altında, elektif supratentoriyal kitle operasyonu planlanan, ASA I,II,III risk grubundan seçilen 18-65 yaş arası 60 erişkin hasta rastgele 3 çalışma grubuna ayrıldı (n=20). Hastalara iki farklı protokolle 1 µg/kg deksmedetomidin ve salin uygulandı. Hastaların operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasında takip protokolüne uygun şekilde SAB, DAB, OAB, KAH, ETCO₂, SpO₂, NRS ve mRSS takibi yapıldı. Ayrıca olası yan etkiler kaydedildi.

Sonuç olarak, supratentoriyal kitle cerrahisinde 1 µg/kg deksmedetomidinin iki farklı uygulama protokolünün hemodinamik stabilite sağlamada kontrol grubuna göre başarılı ve deksmedetomidinin farklı verilmiş yöntemlerinin birbirine herhangi bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlenmiştir.

8. SUMMARY

COMPARISON OF DIFFERENT DEXMEDETOMIDINE SEDATION PROTOCOLS IN SUPRATENTORIAL MASS SURGERY

In this study, by using 1 µg/kg dexmedetomidine in two different protocols we aimed at comparing their sedative effects in monitored patients in operation room conditions at preoperative, intraoperative and early stage postoperative period in supratentorial mass surgery.

Preoperative administration of two different protocol use of 1 µg/kg dexmedetomidine to the patients undergoing supratentorial mass surgery was performed and their effects on hemodynamic, recovery and sedation levels were compared with the placebo group.

After obtaining Ethical permission, this clinical prospective randomized placebo-controlled study was planned. Under general anaesthesia, a total of 60 adult, 18-65 years old, ASA I, II and III level risk group patients were underwent supratentorial mass operation, by dividing into three equal groups (n=20). Dexmedetomidine (1 µg/kg) was administered by two different protocols and control group received saline. The preoperative, intraoperative and post operative SAP, DAP, MAP, HR, ETCO₂, SpO₂, NRS and mRSS were assessed. Additionally, possible side effects were recorded.

In conclusion, administration of 1 µg/kg dexmedetomidine through two different protocol supratentorial in mass surgery was successful compared to the control group in terms of hemodynamic stability, while no difference being detectable between the two different application routes of the agent.

9. KAYNAKLAR

1. Charuluxananan S., Kyokong O., Somboonviboon W., Balmongkon B., Chaisomboonpan S.: Nicardipine versus lidocaine for attenuating the cardiovascular response to endotracheal intubation. *J Anest*, 14(2): 77-81, 2000.
2. Khan ZP., Ferguson CN., Jones RM.: α_2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 54: 146–165, 1999.
3. Goksu S., Arik H., Demiryurek S., Mumbuc S., Oner U., Demiryurek AT.: Effects of dexmedetomidine infusion in patient undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 25: 22-28, 2008.
4. Kamibayashi T., Maze M.: Clinical uses of α_2 adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 93: 1345–1349, 2000.
5. Cormack JR., Orme RM., Costello TG.: The role of α_2 -agonists in neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience*, 12(4): 375-378, 2005.
6. Bekker A., Mary KS.: Dexmedetomidine for neurological surgery. *Operative neurusurgery*, 57, 2005.
7. Bilgin H.: Nörofizyoloji. Yoğun Bakım Derneği Dergisi, 3: 12-13, 2005.
8. Morgan GE., Mikhail MS.: Klinik Anesteziyoloji (çev. T Melek, C Handan) Nörofizyoloji ve anestezi. Güneş Tıp Kitabevleri, 2008, ss.614-630
9. Keçik Y., Ünal N.: Nöroanestezi. 1.baskı,Ankara:Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., 2000.
10. Güneş Y.: Nöroanestezi ve yeni ilaçlar. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 15(1): 45-55, 2005.
11. Lee YY., Wong SM., Hung CT.: Dexmedetomidine infusion as a supplement to isoflurane anaesthesia for vitreoretinal surgery. *BrJ Anaesth*, 98: 477-483, 2007.
12. Rossignol B., Gueret G., Gall GL., Arvieux CC.: A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol, anesthesia in patients undergoing elective brain tumor surgery: costs and recovery profile. *ASA abstract*, number A-280, 2003.
13. Morgan GE., Mikhail MS.: Klinik Anesteziyoloji (çev. T Melek, C Handan) İnhalasyon anesteziikleri. Güneş Kitabevleri, 2008, ss.155-178

14. Yasuda N., Targ A., Eger E.: Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane and halothane in human tissues. *Anaesth. Analg.*, 69: 370-373, 1989.
15. Eger E.: New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 80: 906-922, 1994.
16. Quasha A., Eger E.: MAC In Anesthesia Vol 1, Chapter 9. Miller RD(ed). NU: Churchill Livingstone Inc. 1981:257-262.
17. Martis L., Lynch L., Napoli M.: Biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 82(3): 689-699, 1995.
18. Kharasch E., Hankins D., Thummel K.: Human kidney metoxyflurane and sevoflurane metabolism. *Anesthesiology*, 82(3): 689-699, 1995.
19. Kharasch E., Thummel K.: Identification of cytochrome P-450E1 as the predominant enzyme catalysing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and metoxyflurane. *Anesthesiology*, 79(4): 795-807, 1993.
20. Artru AA., Lam AM., Johnson JO., Sperry RJ.: Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg.*, 85 : 587-592, 1997.
21. Scheller MS., Tateishi A., Drummond JC., Zornow MH.: The effect of sevoflurane on cerebral blood flow cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure and electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology*, 68: 548-551, 1988.
22. Iijima T., Nakamura Z., Iwao Y., Sankawa H.: The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg.*, 91: 989-995, 2000.
23. Scheller MS., Nakakimura K., Fleischer JE., Zornow MH.: Cerebral effect of sevoflurane in the dog. Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anesth.*, 65: 388-392, 1990.
24. Takahashi H., Murata K., Ikeda K.: Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anaesth.*, 71: 551-555, 1993.
25. Bundgaard H., Von Oettingen G., Larsen KM., Landsfeldt U., Jensen KA., Nielsen E., Cold GE.: Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral metabolism: A dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 42: 621-627, 1998.
26. Nishiyama T., Matsukawa T., Yokoyama T., Hanaoka K.: Cerebrovascular carbon dioxide reactivity during general anesthesia: a comparison between sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg.*, 89: 1437-1441, 1999.

27. Kitaguchi K., Ohsumi H., Kuro M., Nakajima T., Hayashi Y.: Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology*, 79: 704-709, 1993.
28. Cho S., Fujigaki T., Uchiyama Y., Fukusaki M., Shibata O., Sumikawa K.: Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. *Anesthesiology*, 85: 755- 760, 1996.
29. Sponheim S., Skraastad O., Helseth E., Due-Tonnesen B., Aamodt G., Breivik H.: Effects of 0.5 and 1.0 MAC isoflurane, sevoflurane and desflurane on intracranial and cerebral perfusion pressures in children. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 47: 932-928, 2003.
30. Gauthier A., Girard F., Boudreault D., Ruel M., Todorov A.: Sevoflurane provides faster recovery and postoperative neurological assessment than isoflurane in long-duration neurosurgical cases. *Anesth Analg.*, 95: 1384-1388, 2002.
31. Luginbuehl IA., Fredrickson MJ., Karsli C., Bissonnette B.: Cerebral blood flow velocity in children anaesthetized with desflurane. *Paediatr Anaesth*, 13: 496-500, 2003.
32. Bazin JE.: Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 16: 445-452, 1997.
33. Ornstein E., Young WL., Fleischer LH., Ostapkovich N.: Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology*, 79: 498-502, 1993.
34. Kayhan Z.: Klinik anestezi. 3. baskı, Ankara, Logos Yayıncılık, 2004.
35. Morgan GE., Mikhail MS.: Klinik Anesteziyoloji (çev. T Melek, C Handan) Non volatil anestezi ajanlar, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008, ss 179-204
36. Guy J., Hindman BJ., Baker KZ.: Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology*, 86: 514-524, 1997.
37. Glass PSA., Hardman D., Kamiyama Y.: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (G187084B). *Anesth Analg.*, 77: 1031-1040,1993.
38. Warner DS., Hindman BJ., Todd MM.: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniectomy. *Anesth Analg.*, 83: 348-353, 1996.

39. Baker KZ., Ostapkovich N., Sisti MB., Warner DS., Young WL.: Intact cerebral blood flow reactivity during remifentanil/nitrous oxide anesthesia. *J Neurosurg Anesth*, 9: 134-140, 1997.
40. Glass PSA., Gan TJ., Howell S.: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, *Anesth Analg.*, 89: 7-14, 1999.
41. Egan TD., Lemmens HJM., Fiset P.: The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 79: 881-892, 1993.
42. Klimscha W., Ullrich R., Nasel C., Dietrich W., et al.: High-dose remifentanil does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology*, 99: 834-840, 2003.
43. Balakrishnan G., Raudzens P., Samra SK., et al.: A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg.*, 91: 163-169, 2000.
44. Kovac AL., Azad SS., Steer P., Witkowski T., Batenhorst R., McNeal S.: Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth.*, 9: 532-541, 1997.
45. Boztuğ N, Ünüvar Y.: Nöroanesteziye Deksmetomidin. *J Anest Reanim.*, 4: 121-130, 2006.
46. Aliyeva A., Günüşen İ., Karaman S., Fırat V.: İki farklı deksmedetomidin dozunun intraoperatif desfluran tüketimi, hemodinamik parametreler ve kas gevşemesi üzerine olan etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 31(2): 110-118, 2009.
47. Maze M., Scarfini C., Cavaliere F.: New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med.*, 18: 29-41, 2003.
48. Duke P., Maze M., Morrison P.: Dexmedetomidine: a general overview. *International congress and symposium series –redefining sedation*, 221: 11-22, 1998.
49. Bekker A., Sturaitis M., Bloom M., et al.: The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamic in patients undergoing craniotomy. *Neurosurgical Anesthesiology*, 107(4): 2008.
50. Chadha R., Padmanabhan V., Joseph A., Mohandas K.: Oral clonidine pretreatment for hemodynamic stability during craniotomy. *Anesth Intensive Care*, 20: 341-344, 1992.
51. Güneş Y, Gündüz M.: Deksmetomidin; Farmakolojik Özellikleri ve Anestezi Pratiğindeki Yeri. *Arsiv*, 2006;15:176.

52. Vertanen R., Savola JM., Sano V., Nyman L.: Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as alpha-2 adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol*, 150: 9-14, 1988.
53. Ayajiki K., Toda N.: Isolated bovin cerebral arteries from rostral and codal regions. Distinct responses to adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol*, 191: 417-425, 1990.
54. Ishiyama T., Dohi S., Iida H., Watanabe Y., Shimonaka H.: Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg.*, 81: 1208-1215, 1995.
55. Asano Y., Koehler RC., Kawaguchi T., McPherson RW.: Pial arteriolar constriction to α -2 adrenergic agonist dexmedetomidine in the rat. *Am J Physiol.*, 272, 2547-2556, 1997.
56. Cohen Z., Malinatti G., Hamel E.: Astroglial and vascular interactions of noradrenaline terminals in the rat cerebral cortex. *J cereb Blood Flow Metab.*, 17: 894-904, 1997.
57. Ulrich K., Kuschinowsky W.: In vivo effects of α 2- adrenoceptor agonists and antagonists on pial veins of cats. *Stroke*, 16: 880-884, 1985.
58. Bischoff P., Mahlstedt BD., Blanc I., Esch J.: Quantitative topographical electroencephalographic analysis after intravenous clonidine in healthy male volunteers. *Anesth Analg.*, 86: 202-227, 1987.
59. Miyazaki Y., Adachi T., Kurata J., Utsmi J., Shichino T., Segawa H.: Dexmedetomidine reduces seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology*, 81: 1422-1428, 1994.
60. Ard J., Doyle W., Bekker A.: Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol*, 15: 263-266, 2003.
61. Bekker A., Kaufman B., Samir H., Doyle W.: The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg.*, 92: 1251-1253, 2001.
62. Globus MJ., Busto R., Dietrich WD., Martinez E., Valdez I., Ginsberg MD.: Direct evidence for acute and massive norepinephrine release in the hippocampus during transient ischemia. *J Cereb Blood Flow metab.*, 9: 892-896, 1989.
63. Kuhmonen J., Pokorny J., Miettinen R.: Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology*, 87: 371-378, 1997.
64. Hoffman WE., Kochs E., Werner C., Thomas C., Albrecht RF.: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the

- rat: Reversal by the α_2 -adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology*, 75: 328-332, 1991
65. Maier C., Steinberg GK., Sun GH., Zhi GT., Maze, M.: Neuroprotection by the α_2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. 79: 306-312, 1993
 66. Chen Y., Zhao Z., Code WE., Hertz L.: A correlation between dexmedetomidine-induced biphasic increases in free cytosolic calcium concentration and energy metabolism astrocytes. *Anesth Analg.*, 91: 353-357, 2000.
 67. Talke P., Chen R., Thomas B., et al.: The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg.*, 90: 834-839, 2000.
 68. Ma D., Hossain M., Franks, NP., Maze M.: Role of the α_2 adrenoceptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine. ASA Meeting Abstract number A-832, 2003.
 69. Reves JG., Glass PSA., Lubarsky DA.: Nonbarbiturate intravenous anesthetics In: Miller RD, *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp.228-272.
 70. Ebert T., Maze, M.: Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. *Anesthesiology*, 101: 568-570, 2004.
 71. Aantaa R, Kallio A., Virtanen R.: Dexmedetomidine, a novel α_2 adrenergic agonists A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the future*, 18(1): 49-56, 1993.
 72. Peden CJ, Prys-Roberts C.: Dexmedetomidine a powerful new adjunct to anaesthesia?. *Br J Anaesth*, 68: 123-125, 1992.
 73. Hsu YW., Cortinez LI., Robertson KM., et al.: Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I. *Anesthesiology*, 101: 1066-1076, 2004.
 74. Grant SA., Breslin DS., MacLeod DB., et al.: Dexmedetomidine infusion for sedation during Fiberoptic Intubation: a report of three cases. *Journal of Clinical Anesthesia*, 16: 124-126, 2004.
 75. Arain SR., Ebert TJ.: The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg*, 95: 461-466, 2002.
 76. Martin E., Ramsay G., Mantz J., Sum-Ping ST.: The role of α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 18: 29-41, 2003.

77. Venn RM., Hell J., Grounds RM.: Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*, 4: 302-308, 2000.
78. Bloor Rc., Ward DS., Belleville JP., et al.: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans.II.Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 77: 1134-1142, 1992.
79. Ronald DM.: *Miller's Anesthesia*. Sixth Edition, 2005.
80. Maze M., Virtanen R., Daunt D., Banks SJ., Stover EP., Feldman D.: Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg*, 73: 204-208, 1991.
81. Nascimento PVN., Carvahlo LR., Teixeira AB.: Renal effects of dexmedetomidine, experimental study in dogs. *Anesthesiology*, A502, 2003.
82. Herr DL., Sum-Ping ST.: Sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17: 576- 584, 2003.
83. Weinger MB., Segal IS., Maze M.: Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology*, 71: 242-249, 1989.
84. Scholz J., Tanner PH.: Alpha2- adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Current opinion in Anaesthesiology*, 13: 437-442, 2000.
85. Hall JE., Uhrich TD., Barney JA., Arain SR., Ebert TJ.: Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.*, 90: 699-705, 2000.
86. Aho M., Lehtinen AM., Erkola O., Kallio A., Kortilla K.: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*, 74: 997-1002, 1991.
87. Aantaa R.: Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonists, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol*, 68: 394-398, 1991.
88. Dyck JB., Shafer SL.: Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics *Anaesthetic Pharmacology Review* 1993;1: 238-245.
89. Aantaa R., Scheinin M.: Alpha-2 adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 37: 433-448, 1993.
90. Bhana N., Goa KL., Mc Clellan KJ.: Dexmedetomidine. *Drug*, 59: 263-270, 2000.

91. Jaakola ML., Melkkila TA., Kanto J., et al.: Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth*, 68: 570-575, 1992.
92. Kallio A., Scheinin M., Koulu M., et al.: Effects of dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther.*, 46: 33-42, 1989.
93. Saklad M.: American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology*, 24: 111, 1963.
94. Fabregas N., Gambus PL., Valero R.: Can bispektral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury. *Anesthesiology*, 101(1): 43-51, 2004.
95. Ramsey MAE., Savege TM., Simpson BRJ., Goodwin R.: Controlled sedation with alphaxolone/alphadolone. *Br Med J* ii:656-659
96. Kehlet H., Dahl JB.: The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperatif pain treatment. *Anesth Analg.*, 77: 1048-1056, 1993.
97. Kara İ., Öğün ÖC.: Farklı deksmedetomidin infüzyon hızlarının desfluran anestezisi altında bispektral indeks monitörizasyonu rehberliğinde karşılaştırılması. *Selçuk tıp dergisi*, 27-36, 2009.
98. Frangoulidou E., Kuhlen R., Marengi C.: Sedative agents and respiratory depression: a unique profile of dexmedetomidine. In Maze M., Morrison P., *Redefining Sedation: Internatinol Congress and Symposia Series 221*, Royal Society of Medicine Press Ltd., 1998, pp.41-50
99. Mantz J.: *Dexmedetomidine Drugs Today*, 35(3): 151-7, 1999
100. Ebert T., Maze M.: Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. *Anesthesiology*, 101: 568-570, 2004.
101. Belleville JP., Denham S., Bloor C., Maze M.: Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 17: 1125-1133, 1992.
102. Yıldız M., Tavlan A., Tuncer S., Reisli R., Yosunkaya A., Otelcioglu S.: Effect of dexmedetomidine on haemodinamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anesthetic requirements. *Drugs RD*, 7(1): 43-52, 2006.
103. Basar H., Akpınar S., Dogancı N., et all. The effects of preanesthetic, single-dose dexmedetomidine on induction, hemodynamic, and cardiovascular parameters. *Journal of Clinical Anesthesia*, 20: 431-436. 2008.

104. Tanskanen PE., Kytta JV., Randell TT., Aanta RE.: Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth*, 97(5): 658-665, 2006.
105. Uyar SM., Yagmurdur H., Fidan Y., Topkaya C., Basar H.: Dexmedetomidine attenuates the hemodynamic and neuroendocrinal responses to skull-pin head-holder application during craniotomy. *Neurosurg anesthiol*, 20(3): 2008.
106. Alagöl A., Kaya G., Çolak A., Karaçayır Y., Pamukçu Z., Turan FN.: Kraniyotomilerde deksmedetomidin infüzyonunun hemodinamik yanıtlar üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi*, 34(4): 236-240, 2006.
107. Kılıçarslan N., Gürsoy S., Kaygusuz K., Ersencan T., Kafalı H., Mimaroglu C.: Deksmetomidinin stres cevaba ve desfluran ihtiyacına etkisi. *Anestezi Dergisi*, 14(4): 237-242, 2006.
108. Scheinin B., Lindgren L., Randell T., Scheinin H., Scheinin, M.: Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. *Br J Anaesth*, 68: 126-131, 1992.
109. Ozkose Z., Sunay F., Pampal K., Yardım S.: Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an α_2 -agonist, for surgery in prone position tohoku. *J. Exp. Med.*, 210: 153-160, 2006.
110. Turan G., Ozgultekin A., Turan C., Dinçer E., Yuksel G.: Advantageous effects of dexmedetomidine on haemodynamic and recovery responses during extubation for intracranial surgery. *European Journal of Anesthesiology*, 25: 816-820, 2008.
111. Aho M., Erkola O., Kallio A., Scheinin H., Korttilo K.: Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth*, 5: 194-214, 1993.
112. Low JM., Harvey JT., Prys-Roberts C., et al.: Studies of anesthesia in relation to hypertension. VII: Adrenergic responses to laryngoscopy. *Br. J Anesth*, 58: 471-477, 1986.
113. Lawrence CJ., De Lange S.: Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative hemodynamic stability. *Anesthesia*, 52: 736-744, 1997.
114. Guler G., Akın A., Tosun Z., Eskitascoglu E., Mızrak A., Boyacı A.: Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 49: 1088-1091, 2005.
115. Uyar A., Çoçelli LP., Koruk S., Tahtacı N., Öner Ü.: Orta kulak ameliyatlarında perioperatif deksmedetomidin infüzyonunun hemodinami, anestezi ajan tüketimi,

uyanma ve yan etkiler yönünden plasebo ile karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi, 35: 241-248, 2007.

116. Öztürk S., Atlan A., Turdut N., Türkmen A.: Premedikasyonda iv deksmedetomidinin peroperatif hemodinami, propofol tüketimi ve postoperatif derlenme üzerine etkileri. Türk Anest. Rean Dergisi, 34(2): 97-102, 2006.
117. Sneyd JR., Whaley A., Dimpel HL., Andrews CJH.: An open randomized comparison of alfentanil, remifentanil and alfentanil followed by remifentanil in anesthesia for craniotomy. Br J Anaesth, 82: 361-364, 1998
118. Güneş Y., Özbek H., Ündüz M., Öner A., Akman H.: İntrakraniyal cerrahide propofol-remifentanil ve propofol-alfentanilin hemodinami ve derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası, 30: 296-303, 2002.

10. EKLER

EK 1: ASA (American Society of Anesthesiologists) Sınıflaması (93).

ASA I: Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında sorunu olmayan sağlıklı bir kişi,

ASA II: Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi,

ASA III: Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi,

ASA IV: Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan hastalığı olan kişi,

ASA V: Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi,

ASA VI: Beyin ölümü gelişmiş, organ alınmaya uygun hastalar,

E: Acil cerrahi girişim gerektiren hastalar ASA sınıflamasının yanında E olarak belirtilir.

EK 2: Glasgow Koma Skalası (94).

Göz açma		Verbal cevap		Motor cevap	
Kendiliğinden açık	4	Oryantasyon normal	5	Emirlere uyuyor	6
Sesli uyararla var	3	Konfüzyon, dezoryantasyon	4	Ağrıyı lokalize ediyor	5
Ağrılı uyararla var	2	Uygunsuz kelimelerle	3	Ağrıdan uzaklaşıyor (fleksiyon)	4
Göz açma yok	1	Anlaşılmaz sesler	2	Ağrı ile anormal fleksor postür	3
		Verbal cevap yok	1	Ağrı ile anormal ekstansor postür	2
				Motor cevap yok	1

EK 3: Numerical Rating Scale; NRS

0-2	Ağrı yok
3-4	Hafif ağrı
5-6	Orta şiddette ağrı
7-8	Şiddetli ağrı
9-10	Dayanılmaz ağrı

EK 4: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS), (95).

1	Huzursuz, ajite hasta
2	Koopere, oryante, sakin hasta
3	Sadece emirlere uyan hasta
4	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6	Bu uyarılara yanıt alınamayan hasta

EK 5: Beden Kitle İndeksi (BKİ) = Vücut Ağırlığı (kg)/Boy (m²)

BKİ (kg/m ²)	TANI
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal Sağlıklı
25,0-29,9	Fazla Kilolu
30,0-39,9	Obez
≥ 40	Morbid Obez

WHO Lancet 1998, 351.853-859

EK 6: Anestezi Sonrası Aldrete Derlenme Skorlaması (96).

Orijinal Kriterler	Uyarlanmış Kriterler	Puan
Renk	Oksijenasyon	
Pembe	Oda havasında SpO ₂ >%92	2
Solukluk veya koyuluk	Oksijen altında SpO ₂ >%90	1
Siyanotik	Oksijen altında SpO ₂ <%90	0
Solunum	Solunum	
Derin nefes alabiliyor ve öksürebiliyor	Derin nefes alıyor ve serbest öksürüyor	2
Yüzeysel fakat yeterli değişim	Dispneik, yüzeysel veya sınırlı solunum	1
Apne veya tıkanıklık	Apne	0
Dolaşım	Dolaşım	
Kan basıncı normalin %20'si içinde	Kan basıncı normalin ± 20 mmHg	2
Kan basıncı normalin %20-50'si içinde	Kan basıncı normalin ± 20-50 mmHg	1
Kan basıncı normalden >%50 sapıyor	Kan basıncı ± 50 mmHg normalden yüksek	0
Şuur	Şuur	
Uyanık, alert ve oryante	Tam uyanmış	2
Uyandırılabilir fakat hızla tekrar uyuyor	Sözel uyarılarla uyandırılabilir	1
Tepkisiz	Yanıtız	0
Aktivite	Aktivite	
Tüm ekstremitelerini hareket ettiriyor	Aynı	2
İki ekstremitelerini hareket ettiriyor	Aynı	1
Hareket yok	Aynı	0