



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**EKLAMPSİ HASTALARINDA MİDAZOLAM VE  
DEKSMEDETOMİDİN SEDASYONUNUN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE ÜLGEY

*KAYSERİ-2006*



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**EKLAMPSİ HASTALARINDA MİDAZOLAM VE  
DEKSMEDETOMİDİN SEDASYONUNUN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. AYŞE ÜLGEY**

Danışman

**Prof. Dr. ALİYE ESMAOĞLU**

KAYSERİ-2006

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Obstetrik Hastalar ve Yoğun Bakım.....	2
2.2. Eklampsi.....	5
2.2.1. Preeklampsi – Eklampsi Belirtileri.....	8
2.2.2. Preeklampsi – Eklampsi Semptomları.....	9
2.2.3. Preeklampsi – Eklampsi Labaratuar Bulguları.....	9
2.2.4. Fizyopatolojik Değişiklikler.....	10
2.2.5. İmmünolojik Değişiklikler.....	11
2.3. Deksmetomidine.....	12
2.4. Midazolam.....	15
2.5. Propofol.....	17
2.6. Magnezyum Sülfat .....	17
HASTALAR ve YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	29
SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	39
EKLER.....	46

## SEMBOL VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
Ang II	: Angiotensin II
APS	: Akut Fizyoloji Skoru
ASA	: American Society of Anesthesiologist
AST	: Aspartat transaminaz
AT III	: Antitrombin III
BUN	: Kan üre nitrojeni
Ca	: Kalsiyum
CO	: Kardiyak output
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
CRAMS	: circulation, respiration, abdomen, motor, speech
Cr	: Kreatinin
CVP	: Santral venöz basınç
CVS	: Kardiyovasküler sistem
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
F VIII	: Faktör 8
GABA	: G aminobütirik asit
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Growth hormon
GİS	: Gastrointestinal sistem
HELLP	: Hemolitik anemi, elevated liver enzyme, low platelet
HLA	: Human lökosit antijen
Htc	: Hemotokrit
ICP	: İntracranial pressure
İ.V	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
KC	: Karaciğer
MAC	: Minimum alveoler konsantrasyon
Mg	: Magnezyum
MgSO <sub>4</sub>	: Magnezyum sülfat
mmHg	: Milimetre civa
NE	: Norepinefrin
O <sub>2</sub>	: Oksijen
OAB	: Ortalama arteriyel basınç
ODİN	: Organ Disfunctions and/or Infection:
PRL	: Prolaktin
RSS	: Ramsey sedasyon skoru
SAPS	: New Simplified Acut Physiology Score
SF	: Serum fizyolojik
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SSS	: Santral sinir sistemi
YB	: Yoğun bakım
$\alpha$	: alfa
$\beta$	: beta

$\gamma$  : gama

## **TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo I</b>	: APACHE II skoru ve mortalite değerleri .....	5
<b>Tablo II</b>	: Serum magnezyum düzeyleri ve etkileri.....	18
<b>Tablo III</b>	: Ramsey sedasyon skoru.....	20
<b>Tablo IV</b>	: Grupların demografik verileri.....	21
<b>Tablo V</b>	: Grupların biyokimyasal değerleri.....	21
<b>Tablo VI</b>	: Grupların serum elektrolit değerleri.....	22
<b>Tablo VII</b>	: Grupların KAH değerleri.....	23
<b>Tablo VIII</b>	: Grupların SKB değerleri.....	24
<b>Tablo IX</b>	: Grupların DKB değerleri.....	25
<b>Tablo X</b>	: Grupların OAB değerleri.....	26
<b>Tablo XI</b>	: Antihipertansif ilaç ve ilave propofol ihtiyacı gösteren hasta sayısı.....	28
<b>Tablo XII</b>	: Grupların yoğun bakımda toplam kalma süreleri, ek analjezik gereksinimleri, APACHE II Değerleri.....	28

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik I</b> : Grupların kalp atım hızı değerleri grafiği.....	24
<b>Grafik II</b> : Grupların sistolik kan basıncı değerleri grafiği.....	25
<b>Grafik III</b> : Grupların diastolik kan basıncı değerleri grafiği.....	26
<b>Grafik IV</b> : Grupların ortalama arteriyel basınç değerleri grafiği.....	27

## ÖZET

**Amaç:** Eklampsi günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bu hastalarda prenatal bakım kadar postnatal bakım da büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada yoğun bakıma alınan eklampstik hastaların sedasyonunda midazolam ve deksmedetomidini karşılaştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Eklampsi nedeniyle gebeliği cerrahi olarak sonlandırılan toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar midazolam (n=20) ve deksmedetomidin grubu (n=20) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Postoperatif entübe olarak yoğun bakıma kabul edilen hastalardan midazolam grubuna 0.05 mg/kg yükleme, 0.1 mg/kg/saat idame midazolam, deksmedetomidin grubuna 1 µgr/kg yükleme ve 0.7 µgr/kg/saat idame deksmedetomidin infüzyonu başlandı. Her iki grupta da sedasyon yeterli olmadığında bolus şeklinde propofol uygulandı ve miktarı kaydedildi. Analjezik ihtiyacı olduğunda fentanil yapıldı ve toplam miktar kaydedildi. Hastaların kalp atım hızı, kan basınçları, oksijen saturasyonları, santral venöz basınç değerleri, Ramsey sedasyon skorları kaydedildi. Hastaların kan biyokimya değerleri, infüzyondan hemen önce ve sonrasında her 24 saatte bir çalışıldı. Her 6 saatte bir kan gazı değerleri çalışıldı. Antihipertansif ilaç gereksinimi ve miktarı, takip süresince konvülziyon izlenip izlenmediği, yoğun bakım da kalış süresi kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal değerleri, hemodinamik değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Dexmedetomidin grubunda antihipertansif ilaç gereken hasta sayısı daha azdı ve hastaların yoğun bakımda kalma süresi daha kısa idi. Antihipertansif ilaç gereken hasta sayısı ve yoğunbakımda kalma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı (p < 0.05). Ek propofol gereksinimi, ek analjezi gereksinimi ve APACHE II skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuç:** Yoğun bakımda kalma süresinin daha kısa olması ve daha az antihipertansif ilaç ihtiyacı olması nedeni ile eklampstik hastaların sedasyonunda, deksmedetomidinin midazolama üstün olduğu sonucuna vardık.



**Anahtar Kelimeler:** deksmedetomidine, midazolam, eklampsi, preeklampsi, yoğun bakım

## ABSTRACT

**Aim:** Today, in developed and developing countries eclampsia is still an important cause of mortality and morbidity. These patient's postnatal care is as important as their prenatal care. For this reason our purpose, while observing their intensive care, was to choose the most appropriate sedative agent.

**Patients and Methods:** The study was done on patients who ended their pregnancy due to eclampsia by surgically. The study involved 40 patients. Patients were randomized into two groups as midazolam (n = 20) and dexmedetomidine (n = 20). Patients who were taken into intensive care unit as postoperative intubated in group I, have received the infusion of midazolam 0.05mg/kg bolus dose and 0.1mg/kg maintenance dose and in group II, dexmedetomidine 1µg/kg bolus and 0.7µg/kg/h maintenance dose. When sedation was not enough, propofol in the shape of pulse was applied and the amount recorded. The patients' heart rate, blood pressure, oxygen saturation, central venous pressure values and Ramsey Sedation Scores were recorded. Every 24 hours, the patients' biochemistry values, just before and after the infusion, were studied. Their blood gas values were also studied every 6 hours. Requirements for antihypertensive medication and given doses were recorded. During the study, whether convulsion was followed or not and hospitalization in ICU was recorded too.

**Findings:** Among the patients taking part in the study, there was no meaningful difference in their biochemistry and hemodynamic values. However, there was a significant difference between the groups regarding their use of antihypertensive medication and their length of stay in the intensive care unit. There was also no significant difference between the groups regarding the requirement for additional propofol, analgesia and also in their APACHE II scores.

**Conclusion:** Due to less time spent in intensive care unit and less antihypertensive agent requirements, we came to the conclusion that in eclamptic patients dexmedetomidine is superior to midazolam.

**Key words:** dexmedetomidine, midazolam, eclampsia, preeclampsia, intensive care

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eklampsi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli maternal mortalite ve morbidite sebeplerindendir. Eklampsi, akciğer ödemi, aspirasyon pnömonisi, kardiyopulmoner arrest, ARDS, akut böbrek yetmezliği, beyin ödemi, gibi major komplikasyonlarla birlikte. Bu nedenle eklampstik hastaların yoğun bakım şartlarında özenli ve ciddi bir takip ve tedaviye gereksinimleri bulunmaktadır. Eklampsi nedeniyle maternal ölüm, gelişmekte olan ülkelerde % 14 gelişmiş ülkelerde % 0 -1.8'dir (1).

Post partum ilk 48 saat, bu hastalar için komplikasyonlar açısından en kritik dönemdir. Eklampsi tedavisinde temel amaç, oluşmuş komplikasyonlar (akciğer ödemi, aspirasyon pnömonisi v.s ) nedeniyle destek tedavisi ve ortaya çıkabilecek yeni problemleri önlemeye yönelik olmalıdır. Hiperdinamik bir tablo içindeki bu hastalarda özenli bir şekilde kan basıncı ve kalp atım hızlarının regülasyonu sağlanmalıdır. Bu nedenle invaziv monitorizasyon şartları sağlanmış olmalıdır. Akciğer ödemine yatkınlık ve magnezyumun böbrekler üzerine olumsuz etkileri nedeniyle sıvı tedavisinin de aynı özen içinde yapılması gerekmektedir (2).

Konvülziyonlara karşı magnezyum sülfat genel uygulamada kullanılan bir ilaçtır. Ancak magnezyum tedavisine rağmen yine konvülziyon izlenebilmektedir. Yeni bir konvülziyon gelişimi, maternal mortalite ve morbiditeyi artıracığından dolayı konvülziyon profilaksisinin etkin bir şekilde yapılması gerekmektedir (1).

Midazolam kısa etkili bir benzodiazepindir. Midazolam uzun yıllardır yoğun bakım sedasyonunda kullanılmaktadır. Eklampsi tedavisinde de antikonvülzan özelliği nedeni ile tercih edilebilecek bir ilaçtır (3, 4, 5).

Deksmedetomidine  $\alpha_2$  reseptör agonistidir ve medetomidinin d- enantiomeridir. Solunum depresyonu yapmadan sedasyon sağlamaktadır. Analjezik, anksiyolitik özellikleri bulunmaktadır. Bulantı kusmanın önlenmesinde, titremenin önlenmesinde etkili bulunmuştur. Hemodinamik stabilitenin sağlanmasında yararlı bir ilaçtır (6).

Bu çalışmada yoğun bakıma alınan eklamptik hastaların sedayonunda midazolam ve deksmedetomidini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBSTETRİK HASTALAR ve YOĞUN BAKIM

Gebelikte yaşanabilecek olan ciddi sağlık problemleri ve bunların yoğun bakım ihtiyaçları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında mortalite açısından büyük farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde 20 ölüm / 100.000 doğum oranı görülürken, gelişmekte olan ülkelerde 440 ölüm / 100.000 doğum oranları görülmektedir (7). Yine bu ülkeler arasında obstetrik problemlerin karakteri de çok farklılık arz etmektedir. En çok yoğun bakım gerektiren durumlar; solunum yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), preeklampsi – eklampsi, plasental anomaliler, HELLP (hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük platelet), koryoamnionit, peripartum kardiyomyopati, puerperal sepsis, üriner enfeksiyon, bakteriyemi, madde bağımlılığı ve astmadır (8). Hindistan’da yoğun bakım desteği alan 928 obstetrik hastadan 140’ında mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulduğu, 160 hastaya inotropik destek sağlandığı, 62 hastanın dializ ihtiyacı olduğu bildirilmektedir. Bu 928 hastadan yoğun bakım ihtiyacının etyolojik sebepleri arasında 1.sırada preeklampsi - eklampsi yer almaktadır (% 45.5). Bu çalışmada, obstetrik hastaların durum belirleme skorlarında APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ) ve APACHE III skorlarının kullanılabilmesi, ancak obstetrik hastalarda APACHE skorlamasının her zaman mevcut durumu çok iyi tanımlayamayacağı bildirilmektedir. Özellikle eklamptik hastalarda Glaskow koma skalasının iyi bir skorlama sistemi olabileceği bildirilmektedir (7).

1979 - 1992 yılları arasında ABD’de 4024 gebeliğe bağlı ölüm vakası rapor edilmiştir. Bunlardan toplam 790’ında (% 19.6) preeklampsi ve eklampsiye bağlı ölümdür. Toplam 790 vakanın % 49’u da eklampsi nedeniyle ölümlerdir. Preeklampsi veya eklampsiye bağlı ölüm oranınının 30 yaş üstü prenatal bakımı iyi olmayan gebelerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine, 28 haftalıktan önce preeklampsi izlenen vakalarda mortalitenin daha yüksek olduğu izlenmiştir (3).

Şiddetli obstetrik mortalite ile ilgili yapılan bir çalışmada Güney Afrika’da 16 ayrı obstetrik merkez incelendiğinde etyolojik sebep olarak en başta preeklampsi- eklampsi daha

sonra HELLP sendromu, şiddetli hemoraji, şiddetli sepsis, uterin rüptür, gibi tabloların izlendiği bildirilmektedir. Maternal mortalite, gelişmekte olan ülkelerde daha büyük bir sorun teşkil etmektedir. Preeklampsi ve eklampsi hastalarına invaziv monitorizasyon yapıp yapılmayacağı konusu, hala üzerinde tartışmalar olan bir konudur (9).

Eklampsi hastalarının % 3'ünde pulmoner ödem görülmektedir. Sibai ve ark'nın (10) 37 preeklampsi hastasını değerlendirdiği bir çalışmada pulmoner ödem gelişen hastalarda % 11 maternal, % 53 perinatal mortalite izlendiği bildirilmiştir. Benedetti ve ark. (11) şiddetli preeklampsi sonrası pulmoner ödem gelişen 10 vakada, Sibai ve ark.'nın (10) sonuçlarından daha yüz güldürücü bir sonuç elde ettiklerini bildirmektedirler.

Şiddetli preeklampsi ve eklampsi vakalarında pulmoner arter katateri kullanmanın güvenli ve faydalı olacağı bildirilmektedir (12).

Minghai ve ark. (13) 6 yıllık bir sürede 60 obstetrik hastayı yoğun bakıma kabul ettiklerini bunların % 28.4'ünün hemoraji, % 25'inin preeklampsi - eklampsi nedeni ile takip edildiğini bildirmişlerdir.

Şiddetli preeklampsi ve eklampsinin yoğun bakımda hemodinamik takibi özellik arz etmektedir. Kan basıncının aşırı düşmesi veya yükselmesi hastalar için son derece risklidir. Bu nedenle OAB 100 - 126 mmHg arasında tutulacak şekilde kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır. Hastalar yoğun bakıma alındıktan sonra invaziv hemodinamik monitorizasyon yapılmalıdır (14).

50 eklampsi hastasının değerlendirildiği bir çalışmada bu hastalarda artmış yoğun bakım gereksinimi, artmış morbidite ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (15).

### **Yoğun Bakımda Sedasyon**

Yoğun bakım (YB)'da ideal bir sedatif ajanda olması gereken özellikler şunlardır;

1. Sedasyon sağlamalı(gerektiğinde hızlı uyandırılabilme özelliği de olmalıdır).
2. Analjezik etkili olmalı
3. Birikici özelliği olamaması
4. Hemodinamik stabiliteyi koruması
5. Bulantı kusma yapmaması
6. Konstipasyon yapmaması

### **Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skorum Sistemleri (16)**

Yoğun bakımda kullanılan skorum sistemlerinin şu özellikleri taşıması gerekmektedir;

1. Verilerin ulaşılabilir olması
2. Veri toplama işinin doğru yapılması ve düzenli aralıklarla tekrarlanması

3. Tahmin denklemindeki doğruluk yaşı, yandaş hastalık, tanı, hastalığın ciddiyeti, hastaların seçimi ve zaman sonuç eğrisinin tanımlanması ile daha geçerli olacaktır.
4. Tahmin denkleminin uygunluğu hasta ayrımının, kapasitesinin, alt gruplar arasındaki mortalite oranı farkının belirlenebildiği skorlama sistemlerinde daha geçerli olacaktır.
5. Ortalama tedavi sonucu benzer ve referans verileri belirlenen hasta gruplarındaki mortalite oranı ile uyumluluk gösterdiğinde değerlidir.

Yoğun bakımda kullanılan skorlama sistemlerinden bazıları şunlardır;

**Glasgow Koma Skalası:** Glaskow koma skalası Cook ve Palme tarafından geliştirilmiştir (17). Özellikle kafa travması geçirenlerde kullanılmaktadır. Göz açma, sözel yanıt ve motor cevap olmak üzere üç bölümde değerlendirilmektedir. Tüm cevapların toplamı 3 - 15 arasında değişmektedir. Skalanın değeri yükseldikçe mortalite azalmaktadır.

**Travma Skoru ve Geliştirilmiş Travma Skoru (RTS):** Glaskow koma skalası, kardiyovasküler ve solunumsal durumu baz alır. Toplam puan 1-16 arasında değişir ve mortalite riski, bu değer azalması ile artar.

**CRAMS Skalası( circulation, respiration, abdomen, motor, speech):** Travma triajında travma merkezine gönderilecek hastaların belirlenmesinde kullanılır. Düşük CRAMS skoru olan hastaların yoğun bakıma mutlak ihtiyaçları vardır.

**SAPS II (New Simplified Acut Physiology Score) :** 17 major sisteme ait fizyolojik verinin değerlendirilmesi ile elde edilir. Toplam puan 0-163 arasında değişir. Puan arttıkça hastanın durumu ciddileşir.

**SOFA (Sequential Organ Failure Assessment):** Avrupa yoğun bakım derneğinin ikincil organ fonksiyon bozukluğu/yetmezliğini mümkün olduğunca objektif tanımlamak için önerdiği bir skorlama sistemidir. Diğer sistemlerden farklı olarak kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamak için kullanılır.

**ODİN (Organ Disfunctions and/or Infection):** Organ disfonksiyonunu veya enfeksiyonu belirlemek için hastanın hastaneye gelişinde ve ilk 24 saatte değerlendirilir. 7 kriter kullanılır ve bu değerler mevcutsa 1 olarak değerlendirilir. Her evet cevabına bir beta değeri verilir ve tahmini ölüm hızını belirlemede kullanılır (18).

**APACHE II (Acute Physiology and Chronic Healt Evaluation II):** Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme skorlama sistemi, yoğun bakımda mortalite riskini tahmin etmede bazı sınırlamaları olmakla birlikte hastalığın şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Yanıklı hastalar ve kardiyopulmoner bypass operasyonu geçirmiş hastalar için uygun değildir. APACHE II skorlama sisteminin üç bileşeni vardır;

1. **Akut Fizyoloji Skoru (APS):** APACHE II skorlama sisteminin en kapsamlı bileşeni, hasta yoğun bakıma alındıktan sonraki ilk 24 saat içinde yapılan 12 klinik ölçümün

sonucudur. Gözlenen en anormal değer dikkate alınır. Ölçülemeyen değerler sıfır olarak kabul edilir. Akut fizyoloji skorunda hastanın vücut ısısı, OAB, KAH, solunum sayısı, A-a PO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, arteriyel pH, serum bikarbonatı, serum Na, serum K, serum Cr, Htc, lökosit sayısı, ve Glaskow koma skalası değerlendirilir.

**2. Yaş Uyarlaması:** 44 yaşından büyük hastalar için 1 ile 6 puan arasında puan eklenir.

**3. Kronik Sağlık Değerlendirmesi:** Ciddi ve kronik kalp, akciğer, böbrek, karaciğer hastalığı veya immün sistem bozukluğu olan hastalarda ek bir değerlendirme yapılır.

APACHE II skorlamasında mümkün olan en yüksek puan 71 olmakla birlikte 50 puanın üstü pek görülmemektedir.

**Tablo I:Yoğun bakım hastasında APACHE II skoru ve mortalite (18);**

APACHE II SKORU	Hastane mortalitesi ( % )	
	Non operatif	Postoperatif
0-4 puan	4	1
5-9 puan	6	3
10-14 puan	12	6
15-19 puan	22	11
20-24 puan	40	29
25-29 puan	51	37
30-34 puan	71	71
≥35 puan	82	87

APACHE III ve APACHE IV skorlama sistemleri de daha sonra geliştirilmiş olmakla birlikte klinik kullanımda en yaygın uygulama alanı bulan APACHE II skorlama sistemidir

## **2.2. EKLAMPSİ**

Gebelikte proteinüri, ödem veya her ikisinin de eşlik ettiği tansiyon yüksekliği preeklampsi olarak tanımlanmaktadır. Bu tabloya konvülsiyonun da eklenmesi, eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Tansiyon değerlerinin gebeliğin 20.haftasından önceki değerlere göre 30 mmHg sistolik, 15 mmHg diastolik yüksekliği veya önceki değer bilinmiyorsa, gebeliğin 20. haftasından sonra 140/90 mmHg ve üzeri tespit edilmesi ve bu değerın 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sebat etmesi, preeklampsi olarak kabul edilir. Ortalama arter basıncının 105 mmHg ve üzeri olması da preeklampsi olarak kabul edilmektedir (19).



Tek ölçümde idrarda 30 mg/dl protein veya 24 saatlik idrarda 0.3 gr protein tespit edilmesi preeklampsi için anlamlıdır.

Preeklampsi hafif ve şiddetli preeklampsi olarak ikiye ayrılmaktadır. Aşağıdaki kriterler mevcut olduğunda şiddetli preeklampside söz edilmektedir (19).

1. Yatak istirahatinde bir gebede 160 mmHg sistolik, 110 mmHg diastolik veya bunların üzerinde kan basıncı değerleri tespit edilmesi ve bu değerlerin 6 saatlik aralarla yapılan iki ölçümde sebat etmesi.

2. 24 saatte 5 gr ve üzeri proteinüri olması

3. Oligüri (24 saatte 500 ml'den az idrar çıkarması)

4. Serebral veya görsel problemler

5. Epigastrik ağrı

6. Pulmoner ödem veya siyanoz

Eklampsi; preeklamptik bir hastada serebral bir problem veya başka neden mevcut olmaksızın konvülziyon gelişmesidir (20).

Eklampsi başlangıcı; antepartum (% 38 - 53), intrapartum (%18 - 36), veya postpartum (% 11 - 44) olabilir. Son çalışmalarda, doğumdan 48 saat sonra da eklampsi olabileceği gösterilmiştir (1). Leitch ve ark. (21) eklampsi vakalarının % 50'sinin postpartum dönemde geliştiğini göstermişlerdir. Chames ve ark. (22) da eklampsi nöbetlerinin % 26'sının doğumdan 48 saat ve üzeri bir zaman diliminde ortaya çıktığını göstermişlerdir. Postpartum 23. günde eklampsi vakası rapor edilmiştir (2). Ne yazık ki preeklamptik bir hastada eklampsi gelişeceğine dair kesin bir belirleyici faktör yoktur. Gelişmiş ülkelerde yayınlanan son vaka serilerinde izlenen eklampsi olaylarının önlenemez olduğu belirtilmiştir (1).

ABD'de tüm gebeliklerin % 3 - 5'ine eklampsi veya preeklampsi eşlik etmektedir. Bu, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranda bulunmaktadır (23). Batılı ülkelerde eklampsi insidansı 1/2000 – 1/3448 arasında değişmektedir. Çoğul gebeliklerde ve prenatal bakımın kötü olduğu toplumlarda bu oran daha yüksektir (1). Eklampsi nedeniyle maternal ölüm gelişmiş ülkelerde % 0 - 1.8'dir. Mortalite oranı gelişmekte olan ülkelerde % 14' lere kadar ulaşmaktadır (1).

Preeklampsi genellikle ilk gebeliklerde izlenmektedir. Sosyoekonomik durumu düşük toplumların hastalığı olarak bilinmektedir. Bununla birlikte Nelson (24) preeklampsi - eklampsi ile sosyoekonomik durum arasında önemli bir ilişki olmadığını göstermiştir. Finlandiya ve İsrail'de yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir. ABD'de klinik gözlem, preeklampsinin daha düşük sosyoekonomik düzeyi olan kesimlerde daha çok görüldüğü şeklindedir.

Eklampsi ise, açık şekilde sosyoekonomik düzeyi düşük insanların hastalığıdır. Eklampsi, iyi bir prenatal bakımla ve şiddetli preeklampsi vakalarında erken müdahale ile bebeğin doğurtulması suretiyle önlenmektedir (20).

Perinatal bakım kalitesinin artmasına rağmen, preeklampsi görülme insidansı değişmemiş, hatta yapılan son çalışmalarda, son 10 yılda görülme sıklığında bir miktar artış olduğu görülmüştür.

Maternal ve perinatal prognoz birtakım faktörlerle bağlantılıdır;

- Gestasyonel yaş ve hastalığın başlama zamanı
- Hastalığın şiddeti
- Takip ve tedavinin kalitesi
- Eşlik eden başka hastalık olup olmaması

36 hafta ve sonrasında şiddetli preeklampsi gelişen hastalarda prognoz daha iyi iken 33 hafta ve öncesinde gelişenlerde ise maternal ve perinatal mortalite ve morbidite artmaktadır.

Farklı çalışmalarda preeklampsi gelişen hastaların ileriki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Preeklampside görülen birtakım fizyopatolojik değişikliklerin koroner arter hastalığı ile benzerlik içerdiği gösterilmiştir (25). Eklampsi hastalarda insülin resistansı olduğu da bildirilmiştir. Diabetik hastaların yaklaşık % 50'sine preeklampsinin eşlik ettiği gösterilmiştir (20).

Preeklampsi gelişimi için başlıca risk faktörleri şunlardır; (26)

- Spermle temas azlığı (aynı partnerle daha önce sperm temasının fazlalığı, preeklampsi riskini azaltmaktadır. 20 yaş altındakilerin preeklampsi açısından yüksek risk altında olmaları bu faktöre bağlı olabilir.)
- Primipaternite
- Oosit veya embriyo transferi sonrası gebelik
- Ekstrem anne yaşı
- Çoğul
- gebelik
- Önceki gebelikte preeklampsi olması
- Kronik hipertansiyon ve renal hastalık
- Romatizmal hastalık
- Annede düşük doğum ağırlığı hikayesi
- Obesite ve insülin resistansı
- Pregestasyonel DM
- Maternal infeksiyonlar
- Önceden mevcut trombofili

- Maternel genler
- Aile hikayesi
- Sigara içimi
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu

### **2.2.1 Preeklampsi – Eklampsi Belirtileri**

#### **Ödem**

Haftada 2.2 kg ve üzeri kilo alımı preeklampsi için uyarıcı olmalıdır. Bununla beraber aşırı kilo alımı sadece gebeliğe bağlı da olabilmektedir (20).

Ödem oluşumunun sodyum retansiyonuna bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Ellerdeki ve yüzdeki ödem tanı açısından daha belirleyici olmaktadır. Sodyum retansiyonu değişen glomerüler filtrasyon sonucudur. Gebelik esnasında kan basıncı değerleri normal olan gebelerin, % 10-15'inde ellerde ve yüzde ödem izlendiği belirtilmiştir. Ödem, preeklampsinin erken ve yaygın bir belirtisidir, ancak diagnostik değildir (19).

#### **Kan Basıncı Değişiklikleri**

Preeklampsi tanısı için kan basıncı yüksekliği gereklidir. Bu hastalarda, vazospazma bağlı zayıf doku perfüzyonu sözkonusudur. Kan basıncının yükseklik derecesi, her zaman için doku perfüzyonunun azalması ve buna eşlik eden doku hasarı ile direkt ilişkili değildir (19).

Eklampsi ve preeklampsideki ciddi komplikasyonlar ortalama bir kan basıncı değerinde bile meydana gelebilmektedir. İki ayrı seride eklampsi gelişen hastaların % 20'sinde kan basıncının 140 mmHg'ı geçmediği gösterilmiştir (27, 28).

#### **Proteinüri**

Proteinüri tanı açısından en önemli diagnostik faktörlerden biridir. Yapılan bir çalışmada, perinatal mortalitenin proteinüri olanlarda 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (29). Eklampsi açısında proteinüri ile ilişkili perinatal mortalite daha çarpıcı bir tablo arz etmektedir.

Fetal prognostik faktör olmasına ve spesifik olmasına rağmen eklampsi, proteinüri olmadan da gelişebilmektedir (27, 30).

**Retinal Değişiklikler** Preeklampsi gebelerin yaklaşık % 50'sinde retinal arteriollerde değişiklik olur. Segmental spazm veya lokalize retinal vasküler daralma izlenir. Preeklampsi, kronik arterioller değişikliğe sebep olmaz (19).

#### **Hiperrefleksia**

Derin tendon refleksleri nöbetten hemen önce artar. Ancak nöbet hiperrefleksi olmadan da gerçekleşebilir.

### **2.2.2. Preeklampsi – Eklampsi Semptomları (19)**

**Serebral : Baş ağrısı**

Başdönmesi

Taşikardi

Ateş

Tinnitus

**Gastrointestinal sistem:**

Bulantı

Kusma

Epigastrik ağrı

Hematemez

**Renal:** Oligüri

Anüri

Hematüri

Hemoglobinüri

**Görsel:** diplopi

Skotom

Görme bulanıklığı

Amarozis

**2.2.3.Laboratuvar Bulguları ( 19)**

**Renal Fonksiyonlar**

**Serum ürik asit konsantrasyonları ve urat klirensi:** Klinikte preeklampsi için en belirleyici değer, ürik asit değerleridir. Ürik asit klirensindeki bir düşme, GFH'da (glomeruler filtrasyon hızı) ölçülebilir bir düşme ile beraberdir. Serum ürik asit değerlerinin yükselmesi, perinatal gelişim açısından kan basıncından daha iyi bir belirteçtir.

**Serum kreatinin konsantrasyonu ve klirensi:** Çoğu şiddetli preeklampsi vakasında serum kreatinin değerleri düşer. Kreatinin klirensi GFH'daki küçük değişiklikleri dahi belirlemede değerlidir.

**Kan üre nitrojeni ve üre klirensi:** Üre klirensi ve BUN, kreatinin klirensinin bir aynası gibidir. BUN, protein alımı ve KC fonksiyonlarından da etkilenir. Bazen hospitalize hastalarda kreatinin klirensinden bağımsız olarak da yükselebilir.

**Hematolojik Değişiklikler**

Şiddetli preeklampside, plazma volümündeki azalma hemotokritte hızlı bir yükselmeyi gösterebilir. Htc, postpartum dönemde veya sıvı replasmanı yapılıncaya düşer (28). Hafif preeklampside Htc değerleri genellikle yükselmemiştir.

**KC Fonksiyon Testleri**

Bilirubin, alkalen fosfataz, serum aspartat transaminaz (AST), serum alanin aminotransferaz (ALT) değerleri hastalığın Şiddeti konusunda belirleyici değildir. Mikroanjiopatik anemi ile AST ve ALT yksekliği arasındaki iliŐkiden dolayı , bu değerlerin yksekliği anne ve bebek açısından ktu bir haberci olarak kabul edilir. Bu değerlerin yksekliği KC bkyumesi ile birlikte ise hepatik rpturun habercisi olabilir. Bazı preeklamptik hastalarda KC fonksiyon testlerinde, hematolojik testlerde değişiklik ve hemoliz, kan basıncı yksekliği mevcut değilken de izlenebilir. Bu tır hastalarda HELLP Sendromundan Őüphelenilmelidir.

### **Koagölasyon Faktörleri**

Őiddetli preeklampside yaklaşık hastaların % 20'sinde, prokoagulanlar izlenir. Hafif preeklampside fazla bir deęişiklik izlenmez. Hafif preeklampside AT III'de dűşme ve F VIII biyoaktivitesinde ve F VIII antijende dűşme, platelet disfonksiyonu izlenebilir.

### **2.2.4.Fizyopatolojik Değişiklikler (19)**

#### **Kardiyovasküler Değişiklikler**

Kan basıncı (kardiak output) CO ve total periferik rezistansın (TPR) bir göstergesidir. Normal bir gebede kan basıncı normalken CO % 50 kadar artabilir. Gebeliğin ilk yarısında kan basıncı daha dűşük bir seyir izler. Normal gebelikte TPR dűşüktür. Őiddetli preeklampside CO normal veya hafif dűşmüŐtür. Bu nedenle kan basıncındaki ykseklikten artmış TPR sorumlu olabilir. Retinal arterlerdeki daralma preeklampside hastalığın Őiddeti ile ve renal biyopsi bulguları ile koreledir. Benzer bulgular tırnak yataklarında ve konjoktivada da mevcuttur. Normal gebeler yksek spinal anesteziadaki blokaja çok duyarlı iken preeklamptik gebeler daha az duyarlıdırlar. Bu bulgular göstermektedir ki preeklampside arterioler konstriksiyon otonom

sistem tarafından değil, humoral faktörler tarafından etkilenmektedir. Katekolamin ve Anjiotensin II (Ang II) değerlerinin fazla değişmediği görülmektedir. Endotelin I adı verilen vazokonstriktör madde preeklamptik kadınların kanında yksek oranda bulunmaktadır.

#### **Koagölasyon Değişiklikleri**

Preeklamptik hastalarda DIC sendromu izlenebilir. Koagölasyon sisteminin aktivasyonunda; prokoagulanların intravasküler alanda yokluğu, fibrin yıkım ürünlerinin artması ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarları izlenir. Kandaki koagölasyon tablosu bozuklukları, Şiddetli preeklampsi ve eklampsi vakalarının yaklaşık % 10'unda DIC tablosuna sebep olacak boyutlardadır.

#### **Renal Fonksiyon Değişiklikleri**

Renal fonksiyon değişiklikleri preeklampsi ve eklampsiye özgü ve karakteristiktir. Proteinüri ve düşük GFR görülen yaygın bulgulardır. Sodyum (Na) retansiyonu artmaktadır, bu da sıvı retansiyonu ve ödemle sonuçlanmaktadır.

### **2.2.5.İmmunolojik Değişiklikler**

Preeklampsinin ilk gebeliklerde görülmesi, olayda annenin fetal antijenle karşılaşmasının etkili olabileceğini göstermektedir. İkinci gebelikte eğer başka bir eşten gebe kalınmışsa ilk gebeliğin koruyucu etkisi izlenmemektedir. İlk gebelikten önce seksüel aktivitenin fazlalığı anneyi preeklampside koruyucu bir faktör olmaktadır. Desidual damarlardaki değişiklikler akut immünolojik rejeksiyondaki ile aynıdır. Preeklampsi; fetusun anne tarafından rejeksiyonu olarak değerlendirilebilir. Patogeneizde annenin, antijenleri ve supresor hücreleri bloke etmesinde, bir defekt olabilir. Trofoblastlarda tanımlanan HLA-G antijeni muhtemel rejeksiyon sebeplerini desteklemektedir (31).

Eklampsi vakaları yüksek morbidite ile de beraberdir. Abruptio plasenta (% 7 - 10), DIC (% 7 - 11), pulmoner ödem (% 3 - 5), akut böbrek yetmezliği (% 9 - 5), aspirasyon pnömonisi (% 2 - 3) ve kardiyopulmoner arrest (% 2 - 5) eşlik eden komplikasyonlardır. Adult respiratuar distress sendromu ve intraserebral hematoma gelişmiş ülkelerde daha nadir görülen komplikasyonlardır (34). DIC, HELLP sendromu, (hemoliz, elevated liver enzim, low platelets) (% 10-15) ve KC hematoma (% 1) görülme riski eklampsi ve ağır preeklampsi hastalarda aynıdır (6, 32, 33, 34).

Eklampsi patogenezi bilinmediğinden dolayı önleme ile ilgili yapılabilecek şeyler de sınırlıdır. Preeklampsiyi önleyecek bir tedavi şekli yoktur. Son 10 yılda preeklampsiyi önlemeye yönelik birtakım tedaviler denenmiştir. Magnezyum, balık yağı, düşük doz aspirin, kalsiyum, vit C – vit E kullanılan tedavi yöntemleridir . Eklampsi tedavisinde asıl olan, erken teşhis, uygun takip ve tedavidir . Tavsiye edilen koruyucu tedavi; monitorizasyon, uygun antihipertansif ajan kullanma, kan basıncını uygun düzeyde tutma, zamanında doğumu gerçekleştirme ve doğum sırasında veya hemen sonrasında magnezyum profilaksisidir (35, 36, 37).

Eklampsi tedavisinde ise temel amaç, kardiyak ve respiratuar fonksiyonları desteklemektir. Konvülsiyon sonrası hastanın derhal hava yolu güvenliğinin ve yeterli oksijenizasyonun sağlanması gerekir. Konvülsif episodda hipoventilasyon ve respiratuar asidoz sıklıkla izlenir. Hastalara maske ile oksijen uygulanmalı ve tüm eklampsi hastalarının oksijenizasyonları monitorize edilmelidir. Bu şartlar sağlandıktan sonra profilaktik Mg tedavisi başlanmalıdır. Genellikle 15-20 dk'da 2 gr yükleme ve 2 gr/saat idame şekilde uygulanır. Mg tedavisi sırasında hastalar renal toksisite açısından ve derin tendon refleksi ile takip edilmelidir. Genellikle % 10 hasta Mg tedavisi alırken tekrar ikinci bir konvülsiyon

geçirmektedir. Bu hastalara intrvenöz (İV) 2 - 5 gr Mg 2 - 5 dk'da yapılabilir. Rekurrent konvülsiyonlarda sodyum amobarbital 250 mg 3 - 5 dakikada yapılabilir. Postpartum dönemde hastaların vital bulguları, ilk 24 saatte yüksek riskli olduğu için tam monitorize edilmelidir. Sıvı alımları ve çıkışları yakından takip edilmelidir. Pulmoner ödem açısından da hastalar yakından takip edilmelidir. Nifedipin kullanımı ve Mg tedavisi kas güçsüzlüğü yapabilir (1).

Eklampsi, hastaları çok yönlü ve özenli bir şekilde takip etmeyi gerektiren bir hastalıktır.

### 2.3.DEKSMEDETOMİDİN

Medetomidine  $\alpha_2$  reseptör aktivitesi yüksek bir adrenerjik agonisttir. Deksmetomidin medetomidinin dekstro enantiomeridir. Deksmetomidin  $\alpha_2$  reseptör affinitesi klonidinin 8 katıdır. Deksmetomidinin  $\alpha_2$  agonist aktivitesi  $\alpha_1$  'e göre 1600 kez daha fazladır. Berrak, renksiz, izotonik bir ilaçtır. pH: 4.5 - 7 'dir. Kimyasal stabilizatör içermez (6).

Adrenerjik reseptörler ilk kez Ahlquist tarafından farklı aminlere verdikleri cevaplara göre  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak ayrılmışlardır.  $\alpha_2$  adrenerjik agonistler analjezi ve sempatolizis yanında, sedasyon ve hipnoz da oluştururlar (38).  $\alpha_2$  reseptörler  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  ve  $\alpha_{2C}$  olmak üzere üç tiptir. Bu reseptör subtipleri  $\alpha_2$  adrenerjik agonistlerin farklı etkilerinden sorumludur. Örneğin;  $\alpha_{2B}$  subtipi  $\alpha_2$  agonistlere karşı oluşan kısa süreli hipertansif cevaptan sorumludur.  $\alpha_{2A}$  subtipi ise anestezi ve sempatolitik etkiden sorumludur. Tüm subtipler etkilerini bir G proteini aracılığı ile gerçekleştirmektedirler. Herhangi bir subtipten spesifik olarak bağlanan bir ajan mevcut değildir; bu nedenle herhangi bir adrenerjik etki tek başına elde edilemez (39). Diğer sedatiflerden farklı olarak deksmedetomidin, sedatif etkisini GABA sistemi üzerinden yapmamaktadır.  $\alpha_2$  agonistlerin K kanalları tarafından aktive edilen L veya P tipi Ca kanallarının üzerinden, iyon transferini etkilediği düşünülmektedir. G proteini bütün transmembranöz sinyal ileten hücrelerde bulunan bir mediatördür (40).

Deksmetomidinin CVS'de kalp hızını düşürmekte, sistemik vasküler resistansı azaltmakta, indirekt olarak myokard kontraktilitesini, kardiyak outputu ve sistemik kan basıncını düşürmektedir. Etkisi doz bağımlıdır. İn vitro çalışmalarda 10  $\mu$ gr/kg dozuna kadar kontraktilite, relaksasyon ve Ca kanallarında bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. 1.25 - 5  $\mu$ gr/kg doz uygulaması sonrası kan basıncında geçici bir düşme, takiben kalp hızında azalma yaptığı ve plazma NE düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Sol ventrikül basıncında, diastolik dolun basıncında ve koroner kan akımında bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Deksmetomidinin artan yüksek konsantrasyonlarda verilmesi kalp hızında % 29'a varan düşme, CO'da % 35'lere kadar düşüş göstermektedir. Deksmetomidinin iskemik myokardiyumda etkileri olumlu olmaktadır. Oksijen sunumunun

azaldığı akut iskemi zamanlarında iskemik alana oksijen sunumunu artırmaktadır. Dexmedetomidinin köpeklerde halotanın etkisiyle meydana gelen aritminin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (40).

Deksmedetomidinin solunum üzerine etkisi bifaziktir. Düşük dozları dinlenme ventilasyonunu düşürmekte, yüksek dozları artırmaktadır. 2 µgr/kg deksmedetomidin hafif solunum depresyonu yapmaktadır fakat bu, plasebodan farklı bulunmamıştır (41). Deksmedetomidinin spontan solunum üzerine etkileri minimaldir. Bir hayvan çalışmasında, uyanık köpeklerde 1.25- 5 µgr/kg uygulama sonrası solunum hızında hafif bir düşme olduğu, ancak bunun kan gazlarını etkileyecek düzeyde olmadığı gösterilmiştir. % 1.5 isofloran uygulamasıyla kombine edilen daha yüksek dozlarda (20 µgr/kg ve üzeri) belirgin solunum depresyonu yaptığı gösterilmiştir (40). Deksmedetomidin belirgin sedasyon yaptığı dozlarda dakika ventilasyonunu düşürmekte ancak CO<sub>2</sub>'ye solunum cevabı aynı kalmaktadır (42).

Böbrekte  $\alpha_2$  adrenoseptör uyarımı diürezis ve natriüreziste artma ile sonuçlanmaktadır. Vazopressin salınımını azaltmakta ve renal tübüllerdeki etkilerini antagonize etmektedir.  $\alpha_2$  agonistlerin renin salınımını da azalttığı düşünülmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır. Sodyum ve su sekresyonu azalır (41).

Pankreas  $\alpha$  hücrelerinden insülin salgısını azaltırlar. Hipotalamustan growth hormon (GH) ve diğer pitüiter hormonların salgısını azaltırlar. Yağ dokusunda lipolizi azaltırlar. Plateletlerde bulunan  $\alpha_2c$  reseptörleri aracılığı ile saf  $\alpha_2$  agonistler platelet agregasyonunu artırır.  $\alpha_2$  agonistler nitrik oksit salgısını artırarak platelet agregasyonunu azaltırlar.  $\alpha_2$  agonistler yüksek dozlarda platelet agregasyonunu artırırken, düşük dozlarda azaltmaktadırlar (41).

$\alpha_2$  adrenoseptörler santral sempatolizis yaparlar. SSS'de, presinaptik membranlarda NE, asetilkolin, serotonin, dopamin ve substance P'nin salgısını azaltırlar. Beyinde ve spinal kordda postsinaptik ve presinaptik membranlarda hipotansiyon, bradikardi, sedasyon, analjezi ve midriyazis yaparlar. Vasküler ve diğer düz kaslarda kontraksiyon meydana getirirler.  $\alpha_2$  agonistler stres sırasında gastrik sekresyon salgısını azaltmaktadır. Kalın barsakta sıvı sekresyonunu azaltır, absorpsiyonu artırır, barsak motilitesinde azalma meydana getirirler (yohimbin diare tedavisinde kullanılmıştır). Tükrük salgısını azaltırlar ve ağız kuruluğuna sebep olurlar. Deksmedetomidinin göz içi basıncını da belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Deksmedetomidinin ratlarda doz bağımlı olarak NE'nin metaboliti olan 3- metoksi 4- hidroksifenilglukosülfanın konsantrasyonunda bir düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir. Akut uygulama sonrası beyinde 5-HT ve dopamin düzeylerinde düşme izlenmiştir (40).



Deksmedetomidinin  $\alpha_2$  selektif dozlarda (0.1 – 3  $\mu\text{gr}/\text{kg}$ ) hipnotik ve anesteziik etki gösterir. Bir hayvan çalışmasında deksmedetomidinin 10 – 20  $\mu\text{gr}/\text{kg}$  dozunda volatil anesteziiklerin MAC değerinde % 90 ve üzeri düşme yaptığı gösterilmiştir (40).

Deksmedetomidinin doz bağımlı olarak analjezi meydana getirdiği gösterilmiştir. Subsedatif dozlarda intratekal olarak uygulanan dexmedetomidinin belirgin antinosiseptif etki yaptığı gösterilmiştir. Sistemik ve intratekal her iki uygulamadan sonra deksmedetomidin etkisinin atipemazol (50  $\mu\text{gr}/\text{kg}$ ) ile tamamen geriye çevrilebildiği gösterilmiştir. İntratekal uygulama sonrası spinotalamik dorsolateral bölgeyi etkilediği gösterilmiştir (40). İntratekal deksmedetomidin ve klonidinin karşılaştırıldığı bir çalışmada deksmedetomidin 3  $\mu\text{g}$  dozunda lokal anesteziik maddeye eklenmiştir. Bu çalışmada sedasyon yapmaksızın lokal anesteziik maddenin etkinliğini artırdığı, blok seviyesini ve etki zamanını uzattığı gösterilmiştir (43).

Deksmedetomidin kas rijiditesinde de etkilidir. Santral  $\alpha_2$  etkiyle yüksek doz opioid sonrası gelişen kas rijiditesinin tedavisinde de etkilidir (44). Dexmedetomidine solunum depresyonu yapmadan sedasyon sağlamaktadır. Analjezik, anksiyolitik, hemodinamik stabilite sağlayıcı, titremeyi önleyici etkileri mevcuttur. Bulantı kusmayı azaltmaktadır (6).

Atipemazol, idazoxan, yohimbin, selektif santral  $\alpha_2$  reseptör antagonistleridir. Atipemazol en selektif  $\alpha_2$  reseptör antagonistidir. Dexmedetomidinin yol açtığı hipotansiyonu ve sedasyonu geri çevirmede oldukça etkilidir (40).

İlk uygulamalarda deksmedetomidine kısa süreli sedasyon için tercih edilmiş olmasına rağmen tolerans veya bağımlılık gibi yan etkileri izlenmemektedir. Deksmedetomidin, opioid detoksifikasyonu, kokain geri çekilmesi, uzun süreli benzodiazepin ve opioid kullanımından sonra kesilme dönemlerinde kullanılabilir (40).

$\alpha_2$  reseptör agonistleri yeterli miktarda sedasyon amacıyla verildiklerinde EEG’de stage 1 ve 2’de yükselme ve hızlı göz hareketlerinde azalma gözlenir.  $\alpha_2$  agonistler benzodiazepinlerle karşılaştırılabilecek düzeyde anksiyolizis sağlarlar. Dexmedetomidinin global iskemi olmadan, anestezi altındaki hayvanlarda serebral kan akımını azalttığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin iskemi sonrası serebral nekrozu önlediği ve iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Kafa içi basıncı ve BOS salınımı üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda düşük (402 - 530  $\text{pgr}/\text{ml}$ ) ve yüksek (524 - 732  $\text{pgr}/\text{ml}$ ) deksmedetomidinin dozlarının serebral kan akımını global olarak % 30 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu düşüş infüzyon durdurulduktan 30 dk sonrasına kadar devam etmektedir (45).

Ratlarla yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin prokonvülzan etkisi olduğu gösterilmiştir (46). Bir başka çalışmada ise deksmedetomidinin antikonvülzan etkisinin

olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda konvülsiyon yaptığına dair herhangi bir vaka rapor edilmemiştir (47).

Deksmedetomidinin farmakokinetiği ile ilgili yapılan bir çalışmada 2.5 µgr/kg yükleme dozu verilip 0.7 µgr/kg/saat idame uygulanmış ve belli aralıklarla kan örnekleri alınmıştır. Ortalama distribüsyon yarı ömrü 8.6 dk, ortalama yarılanma ömrü 3.14 saat, klirensi 48.3 l/saat olarak ölçülmüştür (48).

Deksmedetomidine hızlı distrübisyona uğrar. KC' de büyük oranda metabolize olur. İdrar ve feçesle atılır. Konjugasyonu takiben N metilasyon veya hidroksilasyona uğrar. % 94 oranında proteinlere bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir. 10 dk'lık infüzyondan sonra yarılanma ömrü 4 dk iken, 8 saatlik infüzyon sonrası 250 dk' ya kadar ulaşabilmektedir (49).

#### **2.4. MİDAZOLAM**

Midazolam sedatif, hipnotik, antikonvulzan, anksiyolitik ve kas gevşetici etkileri olan kısa etkili güçlü bir benzodiazepindir. 1980'lerden beri midazolam sedasyon, anestezi indüksiyonu ve mekanik ventilasyondaki hastalarda uzun süreli sedasyon amacıyla en sık kullanılan benzodiazepin olmuştur (50). İmidazol halkası içerir ve suda eriyebilen bir benzodiazepindir Allerjik değildir. Surreal bezleri baskılamaz. En sık görülen yan etkisi solunum depresyonudur Solüsyonu morfin, atropin, skopolamin gibi asit tuzları ile geçimli, tiopental gibi alkali solüsyonlarla geçimsizdir (51).

Etkisi SSS'de (santral sinir sistemi) inhibitör etki gösteren GABA reseptörlerini artırmak suretiyle olmaktadır. Kısa yarılanma ömrü, aktif metabolitlerinin olmaması, ( uzun süre kullanımda hidrosimidazolama biotransforme olmaktadır ve bu metaboliti aktiftir). hızlı etki başlangıcı, güçlü antegrad amnezi yapması nedeni ile tercih edilen bir ilaçtır. İV enjeksiyonu ağrısızdır. Postop flebit yapmamakta ve artık etki oluşturmamaktadır. Midazolam intravenöz, inramuskuler, oral, nazal, bukkal yolla kullanılabilir (52).

Benzodiazepinlerin sedatif ve amnestik etkisi GABA reseptörlerinin  $\alpha_1$  subuniti aracılığı ile olmaktadır. Anksiyolitik etkisini ise, limbik sistemdeki  $\alpha_2$  subuniti ile yaptığı düşünülmektedir. Anksiyolizisin retiküler aktive edici sistemde baskın olarak bulunan  $\alpha_3$  subuniti ile bir ilişkisi bulunmamaktadır. Bu bilgilere ilaveten anksiyolizisde  $\alpha_2$  subünite ek olarak GABA $\alpha_6$  reseptörlerinin de etkili olduğu bildirilmektedir. Benzodiazepinlerin anterograd amnezi yaptıkları bilinmektedir. Düşük doz midazolam uygulaması sonrasında sedatif etkinin anksiyolitik etkiden daha ön planda olduğu görülmektedir. Bu etkinin GABA $\alpha_6$  reseptörlerinde mutasyon olan kişilerde daha belirgin bir tablo arzettiği görülmüştür. Yüksek doz midazolam uygulaması sonrasında ise her iki etkinin de benzer şekilde ortaya çıktığı görülmektedir. 20 µgr/kg doz uygulamasından daha düşük

uygulamalarda anksiyolitik etkinin sedatif etki kadar etkin bir şekilde ortaya çıkmadığı bildirilmektedir (53).

Midazolam intramuskuler uygulama sonrası 20 - 45 dakikada peak plazma seviyesine ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir. Sedatif etki 5 - 10 dk içinde ortaya çıkmakta ve 30 - 40. dakikalarda peak seviyesine ulaşmakta ve 60 dk sürmektedir (54).

Ortalama yarılanma ömrü intravenöz uygulama sonrası  $181.5 \pm 69$  dk, bukkal uygulama sonrası  $143 \pm 25.4$  dk olarak ölçülmüştür. (55).

İV uygulama sonrası sistemik vasküler resistans ve arteriyel kan basıncında ılımlı bir düşme yapmaktadır. Hemodinamik etkileri doz bağımlıdır. Daha yüksek dozlarda kan basıncında daha fazla bir düşme gözlenmektedir. Anestezi indüksiyon dozunda kullanımında kalp hızı, ventrikül dolma basıncı kardiyak output sabit kalmaktadır. Sol ventrikül dolma basıncının arttığı durumlarda nitrogliserin benzeri etki göstermekte, dolma basıncını dolayısıyla kardiyak outputu düşürmektedir (52). Midazolam güvenlik aralığı geniş bir ilaçtır. Reprodüksiyon toksikoloji çalışmaları sonrası emriyotoksik ve teratojenik etkilerinin olmadığı görülmüştür (56).

Midazolam büyük miktarda albümine bağlanır (%94). İdrarla değişmeden atılan % 0.5'lik kısım hariç tamamen KC'de metabolize olur (57).

Midazolamın intratekal kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada nöronlarda ve myelinli aksonlara nörotoksik etkili olduğu görülmüştür (58).

## **2.5.PROPOFOL (52)**

1970'lerde fenol derivesinin hipnotik etkisinin farkedilmesiyle 2.6 disopropofol geliştirilmiştir. Suda erimediğinden dolayı Cremophor EL içinde kullanılmış fakat Cremophorun anaflaktoid özelliğinden dolayı daha sonraları emülsiyonu hazırlanmıştır. Emülsiyonu % 1 propofol, % 10 soya yağı, % 2.5 gliserol ve % 1.2 yumurta fosfatidi içermektedir.  $p^H$ : 7' dir. Süt renginde hafif viskoz bir maddedir. Mikrobial üremeye müsait olmasından dolayı içine disodyum edetat ( % 0.005 ) eklenmiştir. Bütün formülasyonları oda ısısında stabildir. Işıktan etkilenmez. Dilüe edilmek istenirse % 5 dextroz kullanılmalıdır. Dilüe solüsyonun farmakokinetiği hafifçe değişir. KC'de hızla metabolize edilir. % 1'den az miktarı değişmeden idrarla atılır. % 2'si feçesle atılır. Propofolün ekstrahepatik metabolizması da gerçekleşmektedir. Bunda AC'lerin rolü olduğu düşünülmektedir.

Propofolün hipnotik etkisi GABA reseptörleri üzerinden olmaktadır. Hipnotik etkiden  $\beta$  subünit sorumludur.

Propofol barbitüratlar gibi antianaljezik değildir. Subhipnotik dozlarda santral ağrının ( nöropatik değil) tedavisinde faydalıdır.

Önemli bir yan etkisi antiemetik özelliğidir. Bu etkiyi area postremada serotonin seviyesini düşürerek yapıyor olabilir. 10 mg'lık bir doz antiemetik olarak etkili olmaktadır.

2.5mg/kg'lık uygulamadan sonra kol beyin süresinde etkisi başlar. Propofolün antiepileptik özelliği olmadığı veya nöbet aktivitesini önlediğini söyleyen çalışmalar vardır. Propofol intrakraniyal basıncı azaltmaktadır.

İndüksiyon dozunda uygulandığında % 25 - 0 hastada apne izlenir. Apne, doz kadar enjeksiyon hızıyla da alakalıdır. Propofol bronkodilatasyon yapar, kalp atım hızını ,kardiyak outputu ve sistemik vasküler resistansı düşürür ve kan basıncında % 25 - 40 kadar düşme yapar. Nondepolarizan blokerlerin etkilerini potansiyalize etmez.

## **2.6.MAGNEZYUM SÜLFAT (59)**

Arteriyel duvarda kalınlaşma, anormal vasküler tonus, endotelial disfonksiyon gibi hipertansiyon oluşumunda rol oynayan faktörler magnezyum tarafından etkilenmektedir. Mg düzeyindeki hafif değişmeler bile kardiyak eksitabilite, vasküler tonus ve kontraktilitede önemli etkiler yapabilmektedir. Kan basıncının regülasyonunda patofizyolojik süreçte, hücresele düzeyde Mg hemostazisinin önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Mg'dan zengin bir diyetin hipertansiyonu önlemede etkili olabileceği söylenmektedir.

Klinik çalışmalarda Mg'un hipertansiyon tedavisinde en önemli etki alanının preeklampsi- eklampsi olduğu gösterilmiştir. Mg'un preeklampsi tedavisinde endotelial fonksiyonları iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu, Mg'un direk vazodilatator etkisiyle olabileceği gibi , endotelial vazodilatator prostasiklin salınımını artırarak da yapıyor olabilir.

Akut magnezyum sülfat uygulaması sistemik vasküler resistansta ani bir düşme, kardiyak indekste artma ve kan basıncında geçici bir düşmeyle sonuçlanır.

Mg seviyelerinin preeklampitik ve normal gebelerde normalden düşük bulunduğu ancak bu düşüşün preeklampitik hastalarda daha erken geliştiği bildirilmiştir.

Magnezyum sülfat preeklampsi - eklampsi tedavisinde en çok kullanılan tedavi metodudur. Diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında diazepam göre % 52, fenitoine göre % 67 konvülsiyon oranını azalttığı gösterilmiştir.

### **Tablo 11: Serum magnezyum düzeyleri ve etkileri; (1)**

<b>Etki</b>	<b>serum düzeyi (mEq/lt)</b>
Elektrokardiyografik değişiklikler	: 5-10
Antikonvülzan profilaksi	: 4-6
Derin tendon reflekslerinin kaybı	:10
Respiratuar paralizi	:15
Genel anestezi	:15
Kardiyak arrest	:>25

Magnezyum tedavisi eklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir tedavi aracı olarak geçerliliğini korumaktadır (59).



## HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı ( etik kurul no:04.10.2005 10 05/434 ) alındıktan sonra, çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların 1.derece yakınları çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı izinleri alındı.

Çalışmaya eklampsi nedeniyle gebeliği sonlandırılan 40 hasta dahil edildi.Daha öncesinde kronik hipertansiyonu olan, kardiyak, nörolojik, endokrin hastalığı olan ve ağır HELLP tablosundaki hastalar, kullanılan ilaçlara bilinen allerjik bir reaksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar rastgele 2 gruba atıldı. Tüm hastalar genel anestezi altında sezeryan operasyonu sonrasında entübe olarak YB' a kabul edildi ve MgSO<sub>4</sub> 2 gr /saat 24 saat süreyle uygulandı. Kan basınçları, kalp atım hızları, oksijen satürasyonları, CVP ve sedasyon dereceleri saatlik olarak kaydedildi. 1.gruba (n = 20) kabulden hemen sonra midazolam (dormicum, Roche) 100 mg midazolam 100 ml SF içinde 0.05mg/kg yükleme, 0.1 mg/kg/saat infüzyon şeklinde başlandı. 2. gruba (n = 20) deksmedetomidin (precedex Abbott Labs. North Chicago, IL 60064 ABD ) 100 ml SF içine 1 µgr/kg eklenerek 20 dk'da gidecek şekilde yükleme dozu olarak verildi. İdamede 100ml SF içine 400 µgr deksmedetomidin 0.7 µgr/kg/saat olacak şekilde devam edildi. Her iki grupta da sedasyon yeterli olmadığında propofol bolus olarak uygulandı. Analjezik gereksinimi olduğunda fentanil kullanıldı. Her bir hasta için kullanılan propofol ve fentanyl miktarları kaydedildi.

Hastalar YB'a alındıktan sonra kan basıncı değerleri ortalama arteriyel basınç (OAB) 100 - 126 mmHg değerlerini aştığında nitrogliserin infüzyonu başlandı. Nitrogliserin infüzyonu 5 µgr/kg/saat dozunda uygulandığı halde kan basıncı regülasyonunda istenen değerler elde edilememişse nitroprussid infüzyonuna geçildi. Nitroprussid infüzyonunda yüksek dozlar uygulamak gerekmiş ise veya belli bir zaman süresince uygulanmışsa siyanid toksisitesinden kaçınmak amacı ile gerekli hastalarda nitrogliserin infüzyonuna geri dönüldü. Hastaların ihtiyaç duyduğu nitrogliserin - nitroprussid miktarı ve oral antihipertansif kullanımları da kaydedildi. Hemodinamik değerler sedasyon süresince ve YB'da kaldıkları

sürece kaydedildi. Hastaların kabulde, 24. ve 48. saatlerde biyokimyasal değerleri kaydedildi. Entübe kaldıkları sürece 6 saat arayla kan gazı değerleri çalışıldı. Mekanik ventilasyon sonlandırma kriterleri sağlandığında mekanik ventilasyon sonlandırıldı.

Sedasyonu değerlendirmek için Ramsey Sedasyon Skoru kullanıldı.

**Tablo III: Ramsey Sedasyon Skoru;**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ajite</li><li>2. Koopere, oryante</li><li>3. Söyleneni yapıyor</li><li>4. Uyuyor.Glabellar uyarı veya yüksek sese ani cevap veriyor</li><li>5. Uyuyor.Glabellar uyarı veya yüksek sese yavaş cevap veriyor.</li><li>6. Uyarılara hiçbir cevabı yok</li></ol>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Hastalar konvülziyon açısından takip edildi. Sonuçlar kaydedildi

OAB değerleri vazodilatatör kullanmadan 100 – 126 mmHg ve diğer vital bulgular stabil ise hastalar yoğun bakımdan servise gönderildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; Biyokimyasal değerler, hemodinamik değerler, demografik veriler, operasyon süresi, YB’da kalış süresi ve APACHE II değerleri için gruplar arası karşılaştırmada “*Unpaired t-testi*”, grup içi karşılaştırma için “*Repeated measure-ANOVA*” testleri kullanıldı. Antihipertansif ilaç, ek propofol ve ek analjezi gereken hasta sayıları kıkare testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler ve operasyon süresi bakımından anlamlı farklılık yoktu. ( $p > 0.05$ , Tablo IV)

**Tablo IV : Grupların Demografik Verileri**

	<b>Grup I (n=20)</b>	<b>Grup II (n=20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<b>26.85 ± 7.14</b>	<b>25.10 ± 4.82</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>Kilo (kg)</b>	<b>70.10 ± 10.16</b>	<b>68.00 ± 7.50</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>Boy (cm)</b>	<b>159.3 ± 2.67</b>	<b>158 ± 3.28</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>Operasyon Süresi (dk)</b>	<b>42 ± 8.95</b>	<b>39.75 ± 14.27</b>	<b>&gt; 0.05</b>

0., 24., 48. saatlerde biyokimyasal değerler açısından midazolam ve deksmedetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ( $p > 0.05$ , tabloV)

**Tablo V : Grupların biyokimyasal değerleri**

		<b>Grup I (n=20)</b>	<b>Grup II (n=20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>BUN</b>	<b>0.saat</b>	<b>14.00 ± 5.40</b>	<b>13.71 ± 6.63</b>	<b>&gt; 0.05</b>
	<b>24.saat</b>	<b>14.15 ± 6.47</b>	<b>13.31 ± 7.37</b>	<b>&gt; 0.05</b>
	<b>48.saat</b>	<b>16.53 ± 12.40</b>	<b>16.61 ± 10.38</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>Cr</b>	<b>0.saat</b>	<b>0.69 ± 0.28</b>	<b>0.86 ± 0.42</b>	<b>&gt; 0.05</b>
	<b>24.saat</b>	<b>0.80 ± 0.14</b>	<b>1.10 ± 0.88</b>	<b>&gt; 0.05</b>
	<b>48.saat</b>	<b>0.95 ± 0.61</b>	<b>1.00 ± 0.73</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>AST</b>	<b>0.saat</b>	<b>64.7±61.97</b>	<b>80.90 ± 92.02</b>	<b>&gt; 0.05</b>
	<b>24.saat</b>	<b>56.91±41.12</b>	<b>73.42 ± 65.42</b>	<b>&gt; 0.05</b>

	48.saat	40.33±19.51	66.53 ± 42.12	> 0.05
ALT	0.saat	44.85±63.54	49.10 ± 51.55	> 0.05
	24.saat	58.80 ± 75.65	43.85 ± 43.49	> 0.05
	48.saat	81.26 ± 119.29	52.53 ± 43.18	> 0.05
LDH	0.saat	725.8±479.05	919.5±598.4	> 0.05
	24.saat	715.7±510.4	1109.2±1175	> 0.05
	48.saat	591±562.5	880.6±453.8	> 0.05
d.Bil	0.saat	0.7±0.27	0.90±0.87	> 0.05
	24.saat	0.67±0.42	0.79±0.93	> 0.05
	48.saat	0.71±0.44	0.69±0.75	> 0.05
ind.Bil	0.saat	0.35±0.24	0.53±0.60	> 0.05
	24.saat	0.34±0.29	0.45±0.80	> 0.05
	48.saat	0.48±0.95	0.65±0.88	> 0.05

Serum elektrolitleri açısından 0., 24., 48. saatlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ( $p > 0.05$ , Tablo VI)

**Tablo VI: Grupların Serum Elektrolit Değerleri**

meq/lt		Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	p değeri
Na	0.saat	137 ± 4.19	138.30 ± 3.29	>0.05
	24.saat	138.85 ± 5.56	139.05 ± 3.39	> 0.05
	48.saat	138.86 ± 4.15	138.07 ± 2.53	> 0.05
K	0.saat	3.91 ± 0.51	3.99 ± 0.55	> 0.05
	24.saat	4.16 ± 0.42	3.91 ± 0.56	> 0.05
	48.saat	4.06 ± 0.54	4.06 ± 0.43	> 0.05
Cl	0.saat	102.45 ± 4.16	103.35 ± 2.71	> 0.05
	24.saat	103.45 ± 4.16	102.21 ± 4.47	> 0.05
	48.saat	103.53 ± 4.67	102.92 ± 1.93	> 0.05
Ca	0.saat	7.72 ± 0.72	7.60 ± 1.04	> 0.05
	24.saat	7.17 ± 0.66	7.28 ± 0.67	> 0.05
	48.saat	7.16 ± 0.58	7.46 ± 0.42	> 0.05
P	0.saat	3.87 ± 1.01	4.43 ± 1.08	> 0.05
	24.saat	3.71 ± 0.76	4.58 ± 1.19	> 0.05

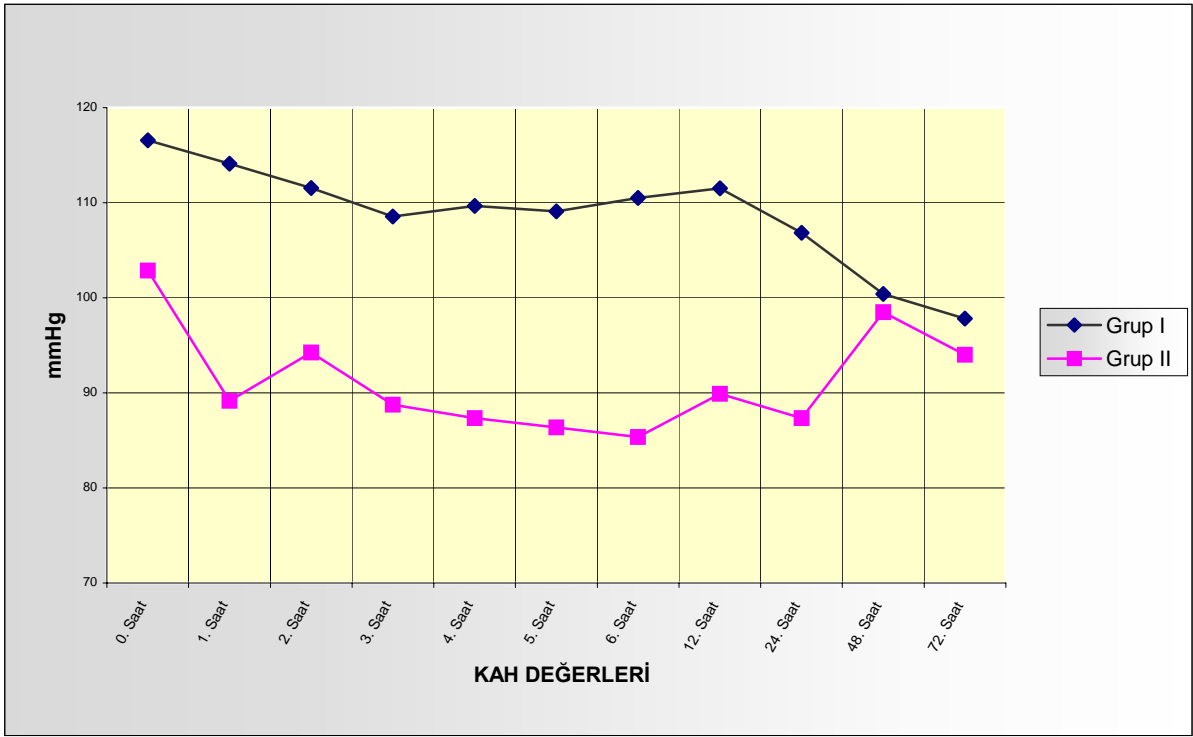
	<b>48.saat</b>	<b>3.56 ± 0.53</b>	<b>4.64 ± 1.45</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>Mg</b>	<b>0.saat</b>	<b>0.91 ± 0.40</b>	<b>0.13 ± 0.13</b>	<b>&gt; 0.05</b>
	<b>24.saat</b>	<b>3.42 ± 1.24</b>	<b>0.79 ± 0.79</b>	<b>&gt; 0.05</b>
	<b>48.saat</b>	<b>2.16 ± 0.88</b>	<b>2.27 ± 0.56</b>	<b>&gt; 0.05</b>

Gruplar KAH açısından değerlendirildiğinde deksmedetomidine grubunda KAH değerlerinin daha düşük seyrettiği gözlemlendi bu fark, 1., 2., 3., 4., 5., 6., 12., 24. saatlerde istatistiksel açıdan anlamlı ( $p < 0.05$ , Tablo VII, Grafik I) iken 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak anlamsız idi. ( $p > 0.05$ , Tablo VII, Grafik I)

**Tablo VII : Grupların Kalp Atım Hızı Değerleri**

	<b>Grup I (n= 20)</b>	<b>Grup II (n= 20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>0.saat</b>	<b>116.55± 19.76</b>	<b>102.85 ± 22.45</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>1. saat</b>	<b>114.10 ± 20.07</b>	<b>89.15± 21.88</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>2. saat</b>	<b>111.55 ± 21.60</b>	<b>94.25± 23.62</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>3. saat</b>	<b>108.55 ± 21.65</b>	<b>88.75± 20.31</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>4. saat</b>	<b>109.65 ±22.84</b>	<b>87.35±15.06</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>5. saat</b>	<b>109.10 ± 19.91</b>	<b>86.35±14.63</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>6. saat</b>	<b>110.50 ±17.11</b>	<b>85.35± 13.10</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>12. saat</b>	<b>111.50 ±14.79</b>	<b>89.90±14.63</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>24. saat</b>	<b>106.84 ±14.64</b>	<b>87.33± 13.52</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>48. saat</b>	<b>100.41 ± 19.72</b>	<b>98.50±15.92</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>72.saat</b>	<b>97.81 20.04</b>	<b>94.00±8.36</b>	<b>&gt; 0.05</b>

Grafik I: Grupların KAH değerleri

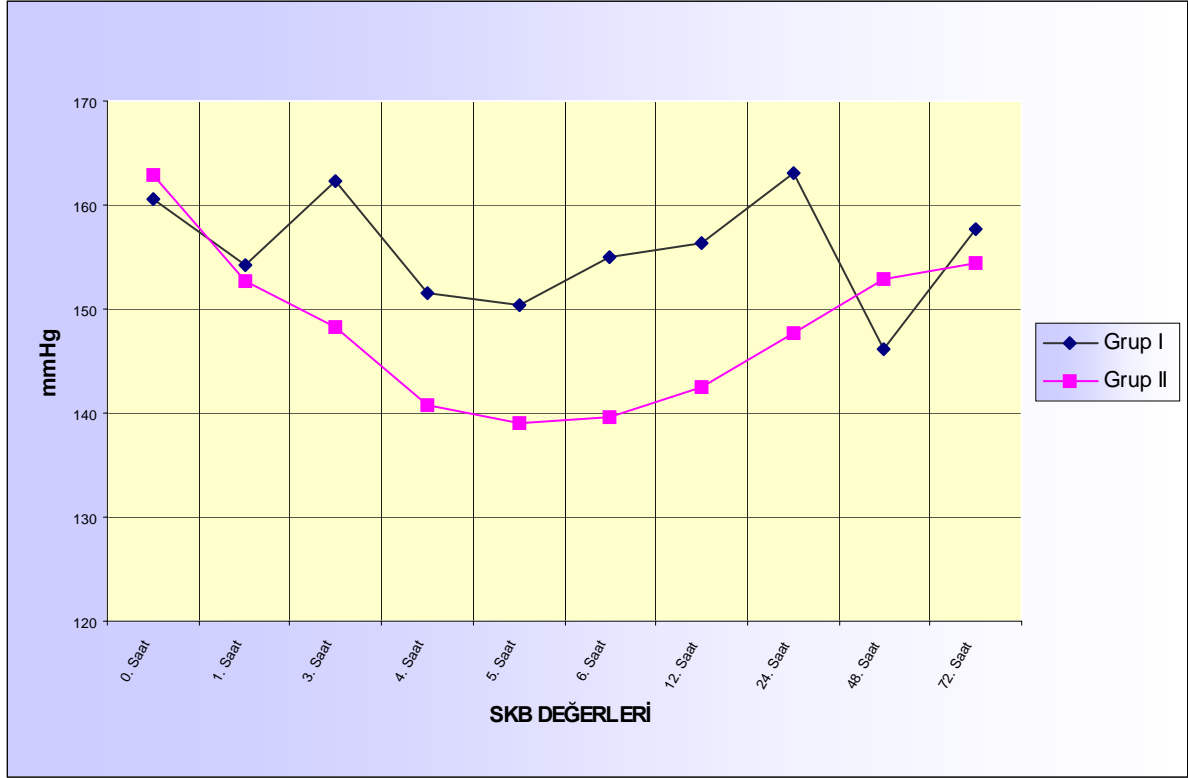


Tüm zamanlarda SKB değerleri açısından midazolam ve deksmedetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ( $p > 0.05$ , Tablo VIII, Grafik II)

**Tablo VIII: Grupların Sistolik Kan Basıncı Değerleri**

	Grup I (n= 20)	Grup II ( n= 20)	p değeri
<b>0. saat</b>	<b>160.60± 25.73</b>	<b>162.85± 32.68</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>1. saat</b>	<b>154.30 ± 24.05</b>	<b>152.75± 32.13</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>2. saat</b>	<b>158.50 ± 15.43</b>	<b>153.80± 32.13</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>3. saat</b>	<b>162.25 ± 20.91</b>	<b>148.20± 24.32</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>4. saat</b>	<b>151.50 ± 14.12</b>	<b>140.75± 21.05</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>5. saat</b>	<b>150.30 ± 20.97</b>	<b>139.10± 17.67</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>6. saat</b>	<b>154.95 ± 18.44</b>	<b>139.60± 21.64</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>12. saat</b>	<b>156.30 ± 20.37</b>	<b>142.50± 29.75</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>24. saat</b>	<b>163.05 ± 21.80</b>	<b>147.72± 18.08</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>48. saat</b>	<b>146.11 ± 20.64</b>	<b>152.80± 16.67</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>72. saat</b>	<b>157.72 ± 21.73</b>	<b>154.50± 16.05</b>	<b>&gt; 0.05</b>

**Grafik II :Grupların sistolik kan basıncı değerleri**

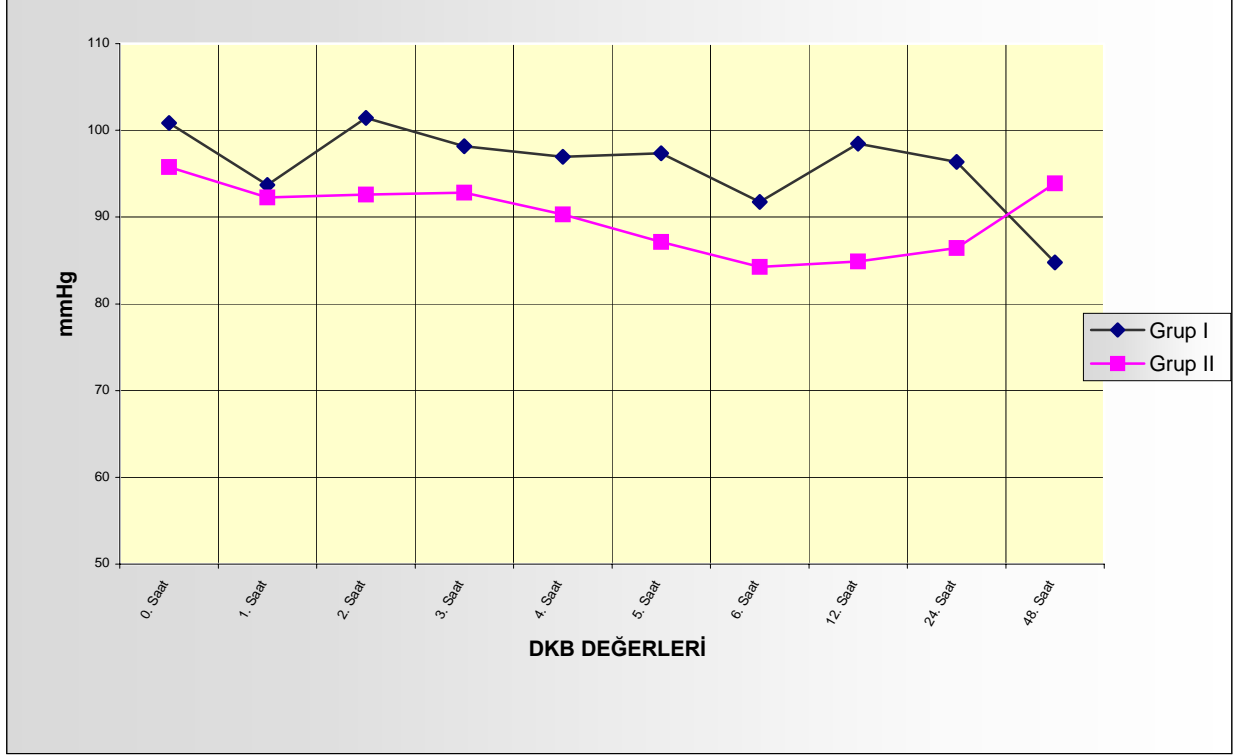


Tüm zamanlarda DKB değerleri açısından midazolam ve deksmedetomidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ( $p > 0.05$ , Tablo IX, Grafik III)

**Tablo IX: Grupların Diastolik Kan Basıncı Değerleri**

	Grup I n= 20	Grup II n= 20	p değeri
0. saat	100.85 ± 14.92	95.75± 16.49	> 0.05
1. saat	93.70 ± 16.52	92.25± 16.36	> 0.05
2. saat	101.45 ± 12.05	92.60± 17.26	> 0.05
3. saat	98.15 ± 18.84	92.80± 17.46	> 0.05
4. saat	96.95 ± 7.23	90.30± 14.96	> 0.05
5. saat	97.35 ± 10.63	87.15± 13.85	> 0.05
6. saat	91.75 ± 18.48	84.25± 19.65	> 0.05
12. saat	98.45 ± 14.05	84.90± 16.28	> 0.05
24. saat	96.36 ± 10.73	86.44± 12.74	> 0.05
48. saat	84.76 ± 15.08	93.90± 17.82	> 0.05
72. saat	89.81 ± 16.11	102.25± 14.59	> 0.05

**Grafik III: Grupların diastolik kan basıncı değerleri**



Tüm zamanlarda gruplar arasında OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ( $p>0.05$ ) deksmedetomidin grubunda 5., 6., 12., 24., saatlerdeki OAB değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p<0.05$ , tablo X, Grafik IV)

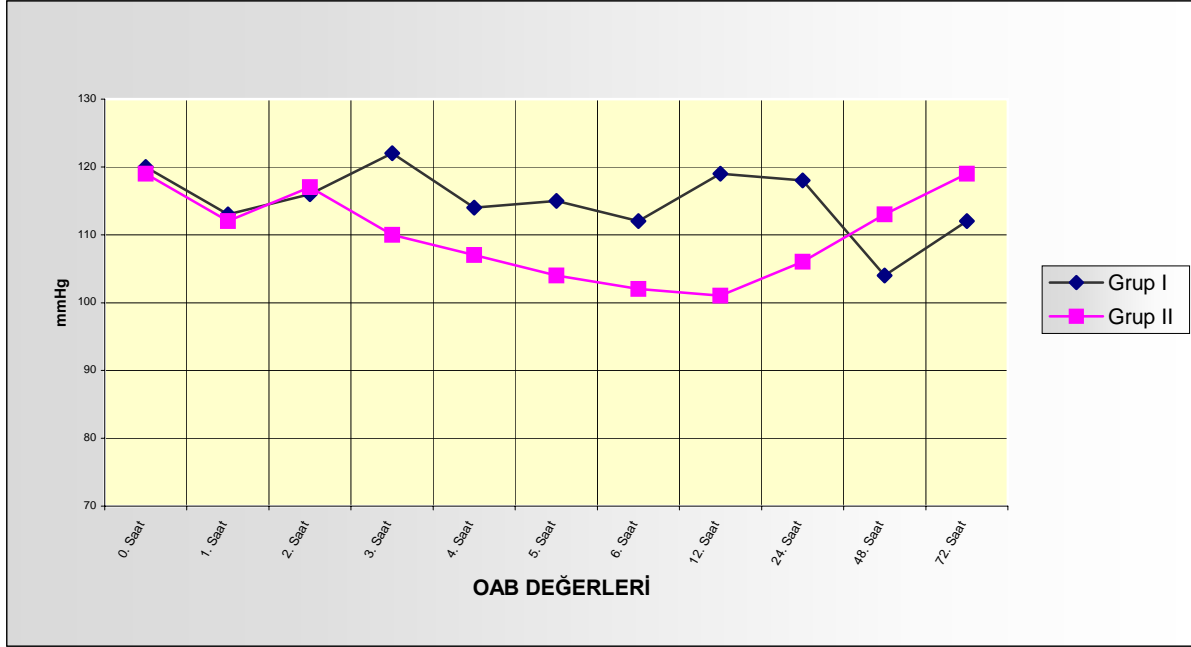
**Tablo X: Grupların ortalama arteriyel basınç değerleri**

	Grup I (n= 20)	Grup II (n= 20)	p değeri
0.saat	120.35±17.48	119.44±19.66	> 0.05
1. saat	113.55±16.74	112.10±20.47	> 0.05
2. saat	116.85±12.58	117.05±23.25	> 0.05
3. saat	122.20±21.99	110.90±19.30	> 0.05
4. saat	114.85±8.41	107.95±15.55	> 0.05
5. saat	115.10±12.61	104.60±13.88*	> 0.05
6. saat	112.40±16.28	102.35±18.81*	> 0.05
12. saat	119.65±16.28	101.55±12.48*	> 0.05
24. saat	118.78±11.97	106.55±13.12*	> 0.05
48. saat	104.88±15.68	113.10±15.89	> 0.05

72. saat	112.18±16.63	119.25±12.89	> 0.05
----------	--------------	--------------	--------

\*: p < 0.05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

**Grafik IV: Grupların Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri**



Yoğunbakımda kaldıkları dönemde midazolam grubunda 18 hasta, deksmedetomidin grubundan 9 hasta nitrogliserin infüzyonuna ihtiyaç duydu. Gruplar arasında nitrogliserin infüzyonuna ihtiyaç duyan hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (p< 0.05, Tablo XI) Midazolam grubundan 13 hasta, deksmedetomidin grubundan 2 hasta nitrogliserine ek olarak nitroprussid infüzyonuna ihtiyaç gösterdi. Gruplar arasında nitroprussid infüzyonuna ihtiyaç duyan hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. (p< 0.05, Tablo XI) Midazolam grubundan 13 hasta deksmedetomidin grubundan 1 hasta hem nitrogliserin hem de nitroprussid infüzyonuna ihtiyaç gösterdi. Midazolam grubunda 12 hasta deksmedetomidin grubunda 9 hasta ek sedasyon ihtiyacı gösterdi. Gruplar arasında ek sedasyon gereksinimi (propofol) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p> 0.05, Tablo XI)

**Tablo XI: Antihipertansif ilaç ve ilave propofol ihtiyacı gösteren hasta sayısı**

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	p değeri
<b>Nitrogliserin ihtiyacı gösteren</b>			

<b>hasta sayısı</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>Nitroprussid ihtiyacı gösteren hasta sayısı</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>Ek Propofol gereksinimi gösteren hasta sayısı</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>&gt; 0.05</b>

Deksmedetomidin grubunda yoğun bakımda kalma süresi, midazolam grubundan daha az idi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. (  $p < 0.05$ , Tablo XII ) Hastaların ek analjezik gereksinimleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. (  $p > 0.05$ , Tablo XII ) APACHE II skoru açısından midazolam ve deksmedetomidin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. (  $p > 0.05$ , Tablo XII )

**Tablo XII: Grupların yoğunbakımda toplam kalma süreleri, ek analjezik gereksinimleri, APACHE II Skorları**

	<b>Grup I n=20</b>	<b>Grup II n=20</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yoğun bakımda kalma süresi ( saat )</b>	<b>97.30±73.23</b>	<b>53.65±27.90</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>Ek analjezik gereksinimi olan hasta sayısı</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>&gt; 0.05</b>
<b>APACHE II Skoru</b>	<b>6.00 ± 2.73</b>	<b>5.15 ± 3.18</b>	<b>&gt; 0.05</b>

Her iki grupta da sedasyon skorları açısından anlamlı farklılık yoktu. Deksmedetomidin grubunda bir hastada yoğun bakıma kabul edildikten hemen sonra konvülsiyon izlendi.

## **TARTIŞMA**



Biz bu çalışmada postoperatif YB'a kabul edilen ve mekanik ventilasyon uygulanan eklampsi hastalarında deksmedetomidin sedasyonunun antihipertansif ilaç ihtiyacını azalttığını ve YB'da kalma süresini kısalttığını gösterdik.

Yeterli sedasyon sağlamak, yoğun bakımda önemli fakat sıklıkla da yaklaşım ve uygulamada eksiklikler görülen bir durumdur. Yoğun bakım hastalarının, durumları itibari ile onlarca hemodinamik, metabolik, respiratuar bulguların yanında, sedasyon kavramı tam olarak yerini bulamamakta ve tam olarak uygulanamamaktadır. Çoğu klinisyen, sedasyonu sakin olmak olarak değerlendirmektedir. Sedasyon uygularken mutlak uyulması gereken bir takım durumlar vardır. Bunlardan ilk basamak bütün sedasyon protokollerinde olması gereken yeterli analjezi sağlama gerekliliğidir. Analjezi sağlanmadığında, sedatif ajan uygulandığı halde hiperestezi ve paradoksal ajitasyon izlenebilmektedir. Yoğun bakımda takip edilen hastalar postop ağrı yanında, immobilité ağrısı, invaziv monitorizasyona bağlı ağrılar gibi çok çeşitli ağrılı uyaranlara maruz kalabilmektedir. Sedasyon, bu ağrıları da ortadan kaldırmaya yönelik olduğunda, daha kompleks tedavi uygulamalarına gerek kalmadan, olumlu sonuç almak mümkün olmaktadır. Analjezi sağlandıktan sonra hipnoz, anksiyoliz ve dengeli bir amnezi sağlamak gerekmektedir (60). 48 saatten daha uzun süre sedatize edilen 150 YB hastasının % 48'nin endotrakeal tüpü hatırladığı bildirilmiştir. Ayrıca hastaların yaygın olarak ağrı, anksiyete, uykusuzluk, konuşamama ve iletişim kuramama problemi, yalnızlık, kabus ve korku yaşadıkları da belirtilmiştir (61).

Yoğun bakım hastalarının çoğu ağrı duymaktadır; cerrahi insizyon, vasküler kateterizasyon, entübasyon tüpünün aspirasyonu ağrıya en çok sebep olan durumlardır. Bu hastalarda, endojen katekolamin aktivitesi artmıştır. Hipermetabolik bir tablo içindedirler ve myokardial iskemiye yatkınlık mevcuttur. Bu nedenlerle, sedasyon protokolünde sağlanması gereken en önemli gereklilik yeterli analjezi sağlamak olmalıdır. Bundan sonra anksiyetenin giderilmesi gerekmektedir. Bu hastaların çoğunda subjektif bir dispne duygusu mevcuttur. Bu, genellikle şiddetli anksiyete ve stresten kaynaklanmaktadır. Sedasyon, bu hastalarda solunum gayretinde daha iyi bir uyum sağlayacaktır. Yoğun bakım hastalarında sepsis, elektrolit dengesizlikleri, hepatik ensefalopati veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak deliryum gelişebilmektedir. Deliryumdan çıkış döneminde de bu hastaların sedasyonla desteklenmesi gerekmektedir (62).

Yoğun bakımda ideal bir sedasyon için kullanılan ilacın hızlı etki başlangıcı olmalı, fizik muayene veya hasta ile iletişim kurulmak istendiğinde hızlı derlenmeye imkan vermelidir. Birikici etkisi olmamalıdır. Taşiflaksi geliştirmemeli, ilaç sonlandırıldığında çekilme semptomlarına sebep olmamalıdır (31).

Yoğun bakım sedasyonunda elimizde sedatif ajan olarak kullanabileceğimiz yaygın uygulama alanı bulmuş birkaç ilaç mevcuttur.

Opioidler yeterli analjezi sağladıkları ve öforik etkisi olduğu halde uygulama sonrası ajitasyon ve deliryum sıklıkla izlenmektedir (60).

Haloperidol yoğun bakımda deliryumun kontrolünde kullanılan bir diğer popüler ilaçtır. Yan etkileri (eksrapiroidal sistem bulguları, aritmi) fazla olmayan bu ilacın amnezik etkileri bulunmamaktadır (60).

Etomidat YB'da kullanılabilir kısa etkili bir anestezik olmasına rağmen, adrenal supresyon yapmasından dolayı kullanımda değildir (60).

İnhalasyon anestezikleri de YB sedasyonunda uygulama alanı bulmuş ajanlardır. İnhalasyon anestezikleri, bilinç düzeyini oldukça selektif olarak etkilerken, otonomik fonksiyonlara etkisi oldukça azdır. Solunum ve intestinal motilite inhibe olmaz. Erken enteral beslenme, spontan solunumun sağlanması kolaylaşır. Uyandırma, inhalasyonla sedasyondan sonra çok çabuktur ve kontrol altında tutulması daha kolaydır. Ancak, bu uygulama için özel ventilatör sistemi, ayrıca yoğun bakım ortamının çok özel ve efektif bir şekilde havalandırılması gerekmektedir (61). Bir çalışmada sedasyon amacıyla desfluran 15 günden uzun bir sürede uygulanmış ve önemli bir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (63). Halotan ve nitrozoksit 20 yıl önce YB sedasyonunda kullanılmış olmasına rağmen halotanın toksik etkilerinden dolayı bu uygulama yaygınlaşmamıştır (64). Aynı şekilde nitrozoksit uzun süreli kullanımı da megaloblastik anemi ve myelonöropati nedeni ile uygun değildir (65).

Son yıllarda propofol YB sedasyonunda oldukça popüler olmuş bir sedatif ajandır. Kısa etkili olması derlenmenin kolay sağlanması, metabolizmasının KC ve böbreğe bağlı olmaması nedenleri ile propofolün iyi bir sedatif ajan olduğu bildirilmiştir. Hızlı uyanma sağlamasından dolayı nörolojik muayeneye izin vermesi, bu tür hasta gruplarında önemli bir avantaj sağlamaktadır, fakat uzun süreli veya yüksek doz uygulamalarında propofol infüzyon sendromu denilen bir tablo izlenebilmektedir (Rabdomyoliz, artmış K seviyeleri, troponin I değerinde artma, metabolik asidoz, kardiyak aritmi, kardiyovasküler kollaps, ABY). Propofol kullanımına bağlı 1992'de beş çocuk (66) ve 2001'de beş erişkin (67) hastanın eks olduğu rapor edilmiştir (propofol infüzyon sendromu). Propofolün 16 yaş üzeri hastalarda, 7 günü geçmeyecek ve 4 mg/kg/saat dozunu aşmayacak şekilde kullanılması önerilmiştir (68). Propofol ile uzun süreli sedasyonda emülsiyonun yağ içeriği yüksek olduğundan dolayı, CO<sub>2</sub> üretimini artırdığı ve bunun da uyanmada zorluklara sebep olabileceği bildirilmektedir. Propofol ile sedasyonda çocuklarda 2 gün sonra, erişkinlerde 3 gün sonra kan örneklerinin lipemik olduğu görülmüştür. Özellikle hipertrigliseridemili hastalarda propofol infüzyonu 3 günü geçmişse kan lipid profilinin yakından monitorize edilmesi tavsiye edilmektedir.

Pankreatit de hipertrigliseridemi ile bağlantılı olduğu açıkça bilinen bir klinik tablo olduğunda dolayı da bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Sepsis de propofol infüzyonu sonrası karşılaşılan bir klinik tablodur. Propofol gram (-), gram (+) ve *C. albicans*'ın üremesi için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Hipotansiyon, SSS eksitasyonu, bradikardi ve yeşil renkli idrar oluşumu da propofol kullanımı sonrası görülen istenmeyen etkiler arasında sayılabilir (69).

Amnezi ve anksiyoliz yaptığından dolayı benzodiazepin grubu ilaçlar yoğun bakımda en çok kullanılan sedatif ilaçlardandır. Benzodiazepinler SSS'de inhibisyon yapan gamma amino bütirik asit (GABA) reseptörlerini etkilemektedir. GABA reseptörleri hücre membranında bulunan klorid kanallarını etkileyerek hücrenin uyarılabilirliğini azaltmaktadır. Bu grubun en önemli üyesi midazolamdır. Etki başlangıcı hızlıdır ( 0.5 – 5dk ). Tek doz uygulamadan sonra etkisi hızla ortadan kalkmaktadır. Yağ dokusunda erimektedir ve dağılım hacmi geniştir. KC'de metabolize olmaktadır. En aktif metaboliti 1 – hidroksi midazolamdır ve bunun da böbrek fonksiyonları normal kişilerde yarılanma ömrü 1 saattir. YB hastalarında bir saat üzeri infüzyonlarda periferik dokularda birikmekte ve dolaşımında bulunan kısmı metabolize olan kısmından daha fazla olmaktadır. İnfüzyon sonlandırıldıktan sonra depolandığı dokulardan dolaşıma bırakılmakta ve etki süresi uzayabilmektedir. Benzodiazepinlere bağlı paradoksal eksitasyon ve beklenmedik hemodinamik değişiklikler oluşabilir (60). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada isofloran sedasyonu ve midazolam 96 saatlik bir sürede 40 hasta üzerinde araştırılmıştır. İsofloran grubunda uyanmanın daha hızlı olduğu görülmüştür. Her iki grupta da önemli bir yan etki izlenmemiştir (70).

Deksmedetomidin analjezi, hipnoz, amnezi, anksiyoliz, gibi özellikleri olan bir sedatif ilaçtır. Bu ilaç  $\alpha_2$  A, reseptörleri aracılığı ile analjezi sağlamak ve ek opioid gereksinimini azaltmaktadır. Solunum depresyonu yapmaması bir diğer önemli avantajıdır. Kaşıntı, bulantı, kusma gibi yan etkileri yoktur. Deksmetomidinin hipnotik etkisi benzersizdir. Hasta rahatça uyuduğu bir durumda, uyarıyla uyandırılabilen ve istenenleri yapabilmektedir. Bu etkisini locus cereleusta  $\alpha_2$ A reseptörlerini uyararak yapmaktadır.  $\alpha_2$  agonistler hafif derece antegrad amnezi ve anksiyoliz yapmaktadır. Yan etkileri farmakolojik sempatektomi yapmasına bağlı gelişen bradikardi ve hipotansiyondur. Eğer yüksek miktarda hızlı olarak verilirse önce ani hipertansiyon, arkasından da hipotansiyon izlenmektedir. Yüksek akut spinal injuri gelişen hastalarda (T4 ve üzeri) bradikardi ve hipotansiyon yapıcı etkisi izlenmemektedir. Hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin sepsiste inflamatuvar cevaba olumlu katkısı olduğu ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Kainik asitle ratlarda konvülziyon oluşturularak yapılan bir çalışmada, deksmedetomidinin antikonvülzan etkisinin olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda konvülziyon yaptığına dair herhangi bir vaka rapor edilmemiştir (47).

Deksmedetomidin ilk uygulamalarda 24 saati geçmeyen infüzyon için önerilmiş olmasına rağmen daha uzun süreli infüzyonların kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. APACHE II skorları  $23 \pm 9$  olan, 20 yoğunbakım hastasıyla yapılan bir çalışmada deksmedetomidin yükleme dozu verilmeden uygulanmış, sedasyon yetmediğinde midazolam eklenmiştir. Bu hastalarda RSS skoru 2 – 4 olacak şekilde sedasyon sağlanmış, sadece 4 hastada ek sedasyona ihtiyaç duyulmuştur. Hastaların yarısında minimal analjezik kullanılmıştır. İnfüzyonun ilk 4 saatinde OAB % 16, kalp hızı % 21 düşme göstermiş, devamında önemli bir değişiklik izlenmemiştir. Bu hastalarda deksmedetomidin sedasyon ve analjezi için yeterli bulunmuştur. Aynı çalışmada infüzyon durdurulduktan sonra hastalarda rebound etki olduğuna dair hiçbir belirti izlenmemiştir (71).

Thomas ve ark'nın (72) yaptığı bir çalışmada 1990-98 yılları arasında mekanik ventilasyon gerektiren obstetrik hastalar değerlendirilmiş ve bu hastalarda en sık YB desteği gerektiren etyolojik sebebin preeklampsi ve eklampsi olduğu görülmüştür (%44).

Demirkan ve ark (73) tarafından yapılan bir başka çalışmada 5 yıllık bir sürede YB ünitesine kabul edilen hastalar ve obstetrik hastaların toplam sayıya oranı araştırılmış ve tüm YB hastalarının % 2.64'ünün obstetrik hastalardan oluştuğu, bu hastalar içinde en sık yoğun bakım gerektiren durumun ise yine preeklampsi – eklampsi olduğu (73.6) bildirilmiştir.

Kezier ve ark (74) tarafından yapılan benzer bir çalışmada 12 yıllık bir sürede obstetrik hastaların YB takipleri değerlendirilmiş ve 142 hastanın YB' a kabul edildiği, bu hasta grubu içinde % 62'lik bir oranla preeklampsi - eklampsinin etyolojik sebep olarak 1. sırada yer aldığı bildirilmiştir.

Mirghani ve ark (13) tarafından yapılan bir başka çalışmada yine beş yıllık bir süre içinde YB desteği verilen obstetrik hastalar değerlendirilmiş ve bu hastaların % 25' nin preeklampsi - eklampsi nedeni ile kabul edildiği bildirilmiştir.

Cincotta ve ark.'nın (75) yaptığı bir çalışmada ise 12 yıllık sürede kabul edilen eklampsi hastaları değerlendirilmiş ve eklampsinin maternal ölümlerde hala çok önemli bir etyolojik sebep olduğu bildirilmiştir.

Deksmedetomidinin eklampsi hastalarında YB sedasyonunda kullanımı ile ilgili literatüre rastlamadık. Ancak diğer hasta gruplarında yapılan çalışmalarda deksmedetomidin YB hastaları için önerilmektedir.

Herr ve ark.'nın (76) koroner arter bypass graft cerrahisi geçirmiş 295 hastada yaptıkları bir çalışmada sedasyon için deksmedetomidin ve propofolü karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada her iki hasta grubunda da sedasyon derecesinde anlamlı bir farklılık olmadığı halde deksmedetomidin kullanılan hastalarda analjezik gereksiniminin anlamlı derecede azaldığı propofol grubunda ise deksmedetomidin grubuna göre 4 kat daha fazla analjezik gereksinimi

olduğu belirtilmiştir. Ortalama arter basınçlarında başlangıçta her iki grupta da hafif bir artma gözlenmiş devamında propofol grubunda dexmedetomidin grubuna göre yaklaşık 12 mmHg'lık bir düşme olduğu görülmüştür. Deksmetomidin kullanılan hiçbir hastada taşikardi izlenmezken propofol kullanılan hastaların % 5'inde taşikardi izlenmiştir. Deksmetomidin grubunun daha az  $\beta$  bloker , antiemetik, antiinflamatuvar ilaç ve yüksek doz diüretik ihtiyacı olduğu bildirilmiştir.

Literatürde bir çok çalışmada YB sedasyonunda midazolamın uygun bir ilaç olduğu rapor edilmiştir (3, 4, 53).

Weinbroum ve ark. (77) yoğun bakımda ventilatör desteğiyle takip edilen hastalarda midazolam ( $0.11 \pm 0.02$  mg/kg) ve propofol ( $1.3 \pm 0.2$  mg/kg) uygulamışlardır. Takip edilen bütün hastalara tam monitorizasyon uygulanmış, midazolam infüzyonuna 141 saat, propofol infüzyonuna 99 saat devam etmek gerekmiştir. Yükleme dozu yapılırken midazolam grubunda % 31, propofol grubunda % 68 hastada kan basıncında bazal değere göre % 20 ve üzerinde bir düşme olduğu bildirilmiştir. Spontan dakika volümünde midazolam grubunda hastaların % 45'inde, propofol grubunda % 21'inde yaklaşık % 25'lik bir düşme izlenmiştir. Sedasyon kalitesi midazolam grubunda daha iyi olarak değerlendirilmiş, propofol grubunda daha çok günlük ilave doza ihtiyaç duyulmuştur. VAS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Spontan solunuma dönüş her iki grupta da benzer, ancak derlenme daha hızlı olmasından dolayı propofol grubunda daha çok ajitasyon izlendiği bildirilmiştir. Maliyet açısından bakıldığında ise propofol grubunda 4 – 5 kat daha fazla bir maliyet ortaya çıktığı görülmüştür.

Geller ve ark.'nın (78) 16'sı postoperatif hastalar olmak üzere toplam 28 hastada yaptıkları bir çalışmada midazolam ile sedasyon sağlanan hastalarda toplam 20 – 1915 mg arasında değişen midazolam ihtiyaçları, ondört güne kadar uzayabilen süreler içinde ihtiyaç olmuş ve mekanik ventilasyon sonlandırılmak istendiğinde, bütün hastalarda ilaç infüzyonunu kesmeye gerek kalmadan ekstübasyonun gerçekleştirilebildiğini bildirmişlerdir. Sedasyonlarının herhangi bir döneminde gerek duyulduğunda flumazenil uygulaması ile hastalar uyandırılıp nörolojik muayeneleri yapılabilmektedir. Bu hastalarda yükleme dozu uygulandıktan sonra kan basıncında hafif bir düşme dışında başka hemodinamik bir bozukluk izlenmemiştir. Bu çalışmada midazolamın surrenal fonksiyonları etkilemediği ve renal fonksiyonları bozuk hastalarda kullanımından sonra sedasyon süresinde uzama olmadığı da rapor edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar midazolamın yoğun bakım sedasyonu için yeterli ve uygun bir ilaç olduğu sonucuna varmışlardır.

Kontrol grubu için çalışmamızda YB sedasyonunda yirmi yılı aşkın bir süredir güvenle uygulanan, hemodinamik stabilite açısından faydalı ve antikonvülzan özelliği de olduğu bilinen bir ilaç olması nedeni ile midazolamı tercih ettik (52).

Ickeringill ve ark. (79) çalışmalarında 33'ü kardiyak cerrahi, 9'u kompleks major cerrahi ve 8'i çoklu travma geçirmiş toplam 50 YB hastasında deksmedetomidin kullanmışlardır. Ortalama APACHE II skorları  $13 \pm 5$  olan bu hastalardan on hastada sedasyon yeterli görülmeyip başka bir sedatif ilaca geçilmiştir. Bu hastaların % 70'i infüzyonu kesmeye gerek duyulmadan ekstübe edilmişlerdir. Çoklu travma geçiren grupta ek sedasyon ve ek analjezik gereksiniminin en fazla olduğu görülmüştür. Hiç bir hastada ek sedasyon gereksinimi 100 mg/gün propofol değerlerini aşmamıştır. Dexmedetomidin uygulaması sırasında OAB ve kalp hızında hafif bir düşme dışında herhangi bir hemodinamik problem izlenmemiştir. Ayrıca öncesinde inotrop destek alan hastalarda dexmedetomidin uygulaması sonrası inotrop ihtiyaçlarında herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu çalışmada araştırmacılar deksmedetomidinin değişik hasta gruplarında sedatif ve analjezik olarak etkili ve faydalı olduğunu bildirmişlerdir.

Tobias ve ark. (80) YB'da takip edilen infant ve çocuklarda midazolam ve deksmedetomidini karşılaştırmışlardır. Deksmedetomidin grubunda iki ayrı doz (0.25  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{saat}$  - 0.5  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{saat}$ ) uygulamasını kullanmışlardır. İhtiyaç duyulduğunda bolus şeklinde morfin uygulanmış ve morfin ihtiyacının midazolam grubunda en fazla 0.5  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{saat}$ 'lik dexmedetomidin grubunda en az olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 12 ay altındaki infantlarda deksmedetomidin sedasyonunu daha az efektif olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmayla 0.25  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{saat}$  deksmedetomidinin 0.22 mg/kg/saat midazolama eşdeğer bir sedasyon kalitesi sağladığını göstermişlerdir. 0.5  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{saat}$ 'lik deksmedetomidin doz uygulamasının ise daha efektif bir sedasyon sağladığı, ek analjezik gereksinimini belirgin şekilde azalttığı rapor edilmiştir..

Aho ve ark. (81) gebeliği legal olarak sonlandırılan 72 hastada bu işlem sırasında deksmedetomidin ve midazolam uygulamışlardır. Öncesinde paraservikal blok da yapılmış olan bu hastalarda sedasyon yeterli ve iyi bulunmuş , deksmedetomidin grubunda derlenme midazolam grubuna göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Deksmedetomidin grubunda hastaların bir kısmına atipemazol uygulanmış ve bunlarda derlenme diğer iki grup hastaya göre çok hızlı olduğu bildirilmiştir.

Venn ve ark. (82) YB hastalarında deksmedetomidin ve propofol infüzyonu sonrası serum kortizol seviyeleri, ACTH, GH, PRL, insülin glukoz ve IL-6 değerlerini karşılaştırmışlardır. Her iki grupta ACTH, kortizol, PRL, ve glukoz seviyeleri benzer bulunurken, deksmedetomidin grubunda GH değerlerinin belirgin yüksek olduğu ancak

dolaşımdaki miktarın fizyolojik sınırlar dahilinde olduğunu bildirmişlerdir. İnsülin değerleri ve IL-6 değerleri ise deksmedetomidin grubunda düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmada kısa süreli sedasyonda deksmedetomidinin adrenal steroid sentezini inhibe etmediği sonucuna varmışlardır.

Venn ark (83) bir başka çalışmada postop mekanik ventilasyon uygulanması gereken 20 erişkin hastada deksmedetomidin ve propofol kullanmışlar ve her iki grupta da eşit sedasyon skoru elde etmişlerdir. Bispektral indeks (BİS) de kullanan araştırmacılar BİS değerleri açısından da anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bu hastalarda propofol grubunda deksmedetomidin grubuna göre üç kat daha fazla analjezik ihtiyacı duyulduğu gösterilmiştir. Her iki grupta da OAB değerleri bakımından bir fark gözlenmediği halde deksmedetomidin grubunda KAH'da belirgin düşüklük tespit edilmiştir. Her iki grupta da sedasyonla ilişkili komplikasyon gözlenmemiştir. Fizyoterapi v.b nedenlerle hastalarla iletişim kurulmak istendiğinde bunun deksmedetomidin grubunda mümkün olabildiği ve hastalar mekanik ventilasyonda olmalarına rağmen irritasyon göstermedikleri de bildirilmiştir.

Yoğun bakımda deliryumu araştıran bir çalışmada deksmedetomidin, midazolam ve propofol karşılaştırılmış ve deliryum oranlarının deksmedetomidin grubunda % 8, propofol grubunda % 50 ve midazolam grubunda % 46 olduğu bildirilmiştir. Deksmetomidinin bu üstünlüğü, tek tip reseptörde etkimesi, ek opioid gereksinimini belirgin derecede azaltması, antikolinerjik yan etkisinin olmaması ve potansiyel nöroprotektif etkiye sahip olmasına bağlanmıştır (84).

Muttu ve ark. (85) topikal anestezi altında katarakt cerrahisi geçiren hastalara midazolam ve deksmedetomidin infüzyonu uyguladıkları çalışmalarında operasyonu gerçekleştiren doktordan cerrahi konforu değerlendirmesi istenmiş ve deksmedetomidin grubunda şartlar mükemmel olarak değerlendirilmiştir. Midazolam grubunda hastaların hafif konfüze olması nedeni ile kooperasyon problemi yaşadıkları bildirilmiştir. Ağrı skorlar her iki grupta da eşit olarak değerlendirilmiştir. Hiç bir hastada sedasyona bağlı komplikasyon izlenmemiş ve derlenmeleri de hızlı olmuştur. Araştırmacılar bilinçli sedasyon yapması nedeni ile bu tür cerrahilerde deksmedetomidin infüzyonunun yeterli ve konforlu olduğu sonucuna varmışlardır.

Aanta ve ark. (86) intramuskuler deksmedetomidin (1 µgr/kg) ve midazolam (0.08 mg/kg) uygulamasını jinekolojik cerrahi geçirecek hastalarda premedikasyon amaçlı uygulamışlardır. Araştırmacılar bu hastalarda cerrahiye katekolamin cevabını değerlendirmişler ve deksmedetomidin grubunda anestezi ve cerrahiye bağlı katekolamin cevabının zayıfladığını bildirmişlerdir. Hemodinamik tablo açısından bakıldığında deksmedetomidin grubunda kan basınsında maksimum % 20 ve kalp hızında % 15'lik düşme

izlendiđi bildirilmiřtir. Tiopental gereksinimi hem dexmedetomidin hem midazolam grubunda anlamlı řekilde dūřmüřtür. Derlenme süresi midazolam sonrası 11.3 dk, deksmedetomidin sonrası 8.5 dk ve plasebo sonrası 5.6 dk olarak deđerlendirilmiřtir.

Bolon ve ark.'nın (87) midazolamın YB'da kullanımı ile ilgili yaptıkları geniş bir derlemede, midazolamın uzun süreli kullanımında eliminasyon süresinin belirgin uzadığı ve metabolizmasının çok fazla kişisel değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Başlıca metaboliti olan 1- hidroksimidazolamın da aktif olduğu bilinmektedir. Başlıca, hepatik mikroozmlar tarafından metabolize edilmektedir. Renal yetmezlikte konjuge metabolitlerinin biriktiği ve etki süresinin çok uzadığı bildirilmektedir. Midazolamın kardiyak yetmezliği, solunum yetmezliği olan hastalarda ve nöroşirürji hastalarında rahatlıkla kullanılabilereği de bildirilmektedir.

YB'da midazolam sedasyonu uygulanan hastaların midazolam plazma konsantrasyonları ve sedasyon dereceleri (RSS ile) beř yıllık bir çalışma süresince değerlendirilmiştir. Toplam 648 hasta mekanik ventilasyonda takip edilmiştir. Sepsisle ilgili organ yetmezliği olan 189 hasta daha sonra ek bir grup olarak çalışılmıştır. Toplam 3354 örnek analiz edilmiştir. Midazolam tedavisinin ilk dört gününde klirenste belirgin dūřüklük olduğu tespit edilmiştir. Buna göre midazolam uygulaması sonrası birikim ve metabolit oluşumu başlıca 1.haftada meydana gelmektedir. Midazolam plazma konsantrasyonu sedatif kapasitesi ile iyi bir korelasyon göstermiştir. Midazolamın etkisinin kişisel olarak fazla değişkenlik göstermesi doz ayarlaması yaparken bazen zorluk çıkarabilmektedir. Bu değişkenlikte hasta yaşı en önemli parametre gibi görünmektedir. Cinsiyetle bağlantılı herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Midazolam terapetik dozunun monitorize edilmesinin, özellikle organ yetmezliği olan ve uzun süreli sedasyon gereken hastalarda uygun ve faydalı olacağı bildirilmektedir (88).

Bhagwanjee ve ark.'nın (89) yaptığı bir çalışmada yoğun bakımda eklampsi nedeni ile takip edilen hastalarda mortalite ve morbidite durumları değerlendirilmiş ve 3.5 yıllık bir sürede 105 eklampsi hastası takip edilmiş, antikonvülzan tedavi, magnezyum sülfat veya fenitoin ve midazolamla yapılmış, yoğun bakıma kabul edildikten sonra hiç bir hastada konvülziyon izlenmediği bildirilmiştir. Takipte APACHE II skoru, Glasgow koma skalası ve organ yetmezliği skorlamaları kullanılmış ve etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu hastalarda % 10.5 (n = 11) mortalite oranı kaydedilmiştir. Ortalama yaş, gestasyon, parite, kabulden önceki konvülziyon sayısı , yoğun bakımda kalış sürelerinin, şifa bulan ve kaybedilen hastalar arasında eşit olduğu bildirilmiştir. Kaybedilen hastalarda APACHE II skorlarının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Glasgow koma skalası da yaşayanlarda kaybedilen hastalara göre belirgin derecede yüksek kaydedilmiştir. Kaybedilen hastalarda en önemli



ölüm nedeni solunum yetmezliği olarak belirlenmiştir. Ölen hastalarda organ yetmezliği oranının belirgin yüksek olduğu görülmüştür. En az iki organı ilgilendiren ve 48 saat ve üzerinde sebat eden yetmezlik mortalite ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mortalite oranımız % 0 idi.

Biz bu çalışmada deksmedetomidinin farmakolojik sempatektomi yapıcı etkisinin eklampsi hastalarında önemli bir yarar sağladığını gördük. Eklampsi hastaları genellikle hiperdinamik bir tablo içindedirler. Kan basıncı ve kalp hızları tehlikeli boyutlara ulaşabilecek şekilde yükselmekte ve buna ciddi komplikasyonlar eşlik etmektedir. Çalışmamızda hemodinamik bozukluklara derhal müdahale etmemiz nedeni ile gruplar arasında kan basıncı bakımından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Kalp atım hızları ilk 24 saat anlamlı şekilde deksmedetomidin grubunda düşük iken, 48 ve 72. saatlerde ise anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak antihipertansif ilaç kullanma oranımız deksmedetomidin grubunda midazolam grubuna göre belirgin şekilde düşük olmuştur. Bu durum deksmedetomidinin farmakolojik sempatektomi yapıcı etkisiyle açıklanabilir.

Sonuç olarak; deksmedetomidin infüzyonu eklampsi hastalarında vazodilatatör kullanımını düşürmekte ve YB'da kalış süresini kısaltmaktadır.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda;

1 – Gruplar arasında biyokimyasal değerler ve elektrolit değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

2 – Gruplar arasında kalp atım hızı açısından ilk 24 saat anlamlı farklılık varken 48. ve 72. saatlerde anlamlı farklılık yoktu. Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu.

- 3 – Gruplar arasında ek analjezik gereksinimi açısından anlamlı farklılık yoktu.
- 4 – Gruplar arasında ek propofol gereksinimi olan hasta sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu.
- 5 - Gruplar arasında nitrogliserin ve nitroprussid gereksinimi olan hasta sayıları açısından anlamlı bir farklılık vardı.
- 6 – Deksmetomidin grubunda yoğun bakımda kalma süresi midazolam grubundan daha kısa idi.

## **KAYNAKLAR**

1. Sibai BM, MD. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005; 105: 402 - 10
2. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA et al. Late postpartum eclampsia revisited. Obstet Gynaecol 1994; 83:502 – 5

3. Bolon M, Boulieu R, Flames C et al. Sedation induced by midazolam in intensive care. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(6):478-96
4. Nitsun M, MD, Szokol JW, M.D, Saleh HJ et al. Midazolam elimination in human breast milk. *Clin Pharmacol Therap* 2006;79:2
5. Nishiyama T, Yokohoma T, Hanaoka K. Sedation guidelines for midazolam infusion during combined spinal and epidural anaesthesia.
6. Michael D, Karol D. Pharmacokinetics and Interaction Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Humans. *Balliere's Clinic Anaesth* 2000; 14: 261 - 9
7. Soubra SH, MD; Guntuballi KK, MD. Critical illness in pregnancy: An overview. *Crit Care Med* 2005; 33: 248 - 55
8. Munnur U, Karnad D, Guntupalli KK. Critically ill obstetric patients in an American and Indian public hospital: Comparison of case – mix, organ dysfunction, intensive care requirements, and outcomes. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1087 – 94
9. Paruk F, Moodley J. Severe obstetric morbidity. *Cur Opin Obstetric Gynecol* 2001; 13: 563 – 68
10. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ et al. Pulmoner edema in severe preeclampsia – eclampsia: analysis of thirty seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1174 – 9
11. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmoner edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:330 – 4
12. Gilbert WM, MD, Towner DR, MD, Field NT et al. The safety and utility of pulmoner artery cateterization in severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1397 –1503
13. Mirghani HM, Hamed M, Ezimokhi M. Pregnancy related admissions to the ICU. *Int J Obstet Anaesth* 2004; 13: 82 - 85
14. Burton R, PhD, MRCOG, Belfort M, MD, Antony J, FCOG. Management of the pregnant ICU patient. *Clinic Pulm Med* 2002; 9: 87 – 96
15. Mohd N, Sharda N, Ahmad J. Report of 50 cases of eclampsia. *J Obstet Gynecol Research* 2005; 31: 302 - 9
16. Paul L. Marino, MD, PhD, PCCM. Clinical Scoring Systems. *The ICU Book*. Lipincott Wilkinson Williams 1998 Supp 3 pp:312
17. Zimmerman, JE, MD, FCCM; Andrew A, PhD. Acut Phisyology and Chronic Healt Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assesment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34(5): 1297 -1310

18. Zahide Doğanay. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan skorlama sistemleri. Yoğun bakım. Türkiye Klinikleri. Şahinoğlu H. Türkiye Klinikleri. Ankara 2001 ss: 134
19. Robert JM, M.D. Pregnancy related hipertension. Maternal Fetal Madicine. 4th Edition. Chapter 50. W.B Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania 19106. pp: 498
20. Mattar F, M.D, Sibai BM, M.D. Eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 307 - 12
21. Litch CR, Cameron AD, Walker JJ. The changing pattern of eclampsia over 60 year period. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:917 – 22
22. Matthys LA, M.D, Coppage KH, M.D et al. Delayed Postpartum eclampsia: An Experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1464 – 66
23. Repke JT, Robinson JN. The preventing and management of preeclampsia and eclampsia. Int J Gynecol Obstet 1998; 62: 1 – 9
24. Nelson TR. A cinical study of preeclampsia. J Obstet Gynaecol Br Emp 1955; 62: 48
25. Ramsay JE, Stewart F, Green LA et al. Microvascüler Dysfunctıon: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. B J Obstet Gynecol 2003; 110: 1029 – 34
26. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. Lancet 2005; 365: 785 - 99
27. Chesley LC. Hipertensive disorders in pregnancy. Newyork, Appleton Century – Crofts, 1978
28. Dieckman WJ. The toxemias of pregnancy. 2nd ed. St Luis, CV Mosby, 1952
29. Mac Gillivery. Some observations on the insidence of preeclampsia. J Obstet Gynaecol 1958; 65: 536
30. Naidoo DV, Moodley J. A survey of hipertension in pregnancy at the Kind Edward VIII Hospital, Durban. S Afr Med J 1980; 58:556
31. Kitzmiller JL, Benirschke K. Immunoflouresant study of plasental bed vessel in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 248
32. Mattar F, Sibai BM. Risc Factors for Maternal Morbidity. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 307
33. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingtom. BMJ 1994; 309: 1395 – 400
34. Chames MC, Livingston JC, Investe TS et al. Late Postpartum Preeclampsia Revisited. Am J Obstet Gynecol 1994; 83: 502 – 5
35. Sibai BM. Preventing of Preeclampsia: a major disappointment. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1275 - 8
36. Katz VL, Farmer R, Kuller J. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1389 - 96

37. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181 – 92
38. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Non barbiturat I.V anaesthetics in Miller RD(ed) *Anaesthesia* (5th ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; page 259
39. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha$  adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345 – 49
40. Aanta R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel  $\alpha_2$  adrenergic agonist a review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of The Future* 1993; 18(1): 49 - 96
41. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM.  $\alpha_2$  and imidazolin receptors agonists. *Anaesthesia* 1999; 54: 146 - 165
42. Yung Wei H, Robertson K, Young C. Compare the respiratory effects of remifentanyl and dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2001; 95: A1357
43. Kanazi GE, Aound MT, Jabbourk K. Effect of low dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristic of bupivacain spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 ; 50(2): 222 - 7
44. Weinger MB, Segal IS, Maze M. Dexmedetomidine acting through central alpha 2 adrenoceptors, prevents opiate induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71: 242 - 49
45. Prielip RC, MD, Wall MH, Tobin JR. Dexmedetomidine induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95: 1052 – 9
46. Mirski MA, Rossel LA, Mc Pherson RW et al. Dexmedetomidine decreases seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology* 1994; 81: 1422 - 28
47. Halonen T, Kotti T, Tuunanen J. Alpha 2 adrenoceptor agonis dexmedetomidine protects against kainic acid induced convulsions and neuronal damage. *Brain Res* 1995; 693: 217 - 224
48. Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88: 669 – 75
49. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today* 1999; 35: 151 – 7
50. Albrecht S, MD, Ihmsen H, Hering W. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 630 – 9
51. Cheng C, MD, Roemer C, MD, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manag* 2002; 23 (23): 256 - 65
52. McKeage K, Perry CM. Propofol. *CNS Drugs* 2003; 17(4): 235 – 72
53. Hoffman WE, PhD, Balyas I, PhD, Harkinder M, MD . GABA $\alpha_6$  reseptörs mediate midazolam induced anxiolysis. *J Clin Anaesth* 2002; 14: 206 - 9

54. Nishiyama T, MD, PhD, Hanaoka K, MD PhD. Accidental Overdose of Midazolam as Intramuskuler Premedication. *J Clin Anaesth* 2002; 14: 543 – 45
55. Schwagmeier R, Alincic S, Strebel HW. Midazolam pharmacokinetics following intravenöz and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 203 - 206
56. Schioppi B. Safety aspects of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16supp 1: 37 – 41
57. Smith MT, Eadie MJ, Brophy TO et al. The pharmacokinetics of midazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19(4): 1 - 8
58. Başoğlu UB, Yurtseven K, Ateş U et al. Neurotoxicity with single dose intratechal midazolam. *Eur J Anaesth* 2005; 22(12): 907 - 12
59. Touyz RM. Role of magnezyum in the pathogenesis of hipertension. *Molec Aspect Med* 2003; 24: 107 – 136
60. Peruzzi WT, MD, Hurt K. Approach to sedation in the ICU. *Perioperative medicine and pain. Semin Anaesth* 2005; 24: 27 - 33
61. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: Theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk benefit. *Best Pract Res Clinic Anaesth* 2005; 19(3): 523 - 38
62. Gehlbach B.K, Kress J.P. Sedation in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 290 – 98
63. Sharpe MD, Young GB, Mirsatter et al. Prolonged desflurane administration for refractory status epilepticus. *Anaesthesiology* 2002; 97: 261 - 64
64. Amos RJ, Amess JA, Hinds CJ& Molin DL. İncidence and pathogenezis of acut megaloblastic bone marrow change in patients receiving intensive care. *Lancet* 1982; 835 - 38
65. Echeiverra M, Gelb AW, Wexler HR et al. Enflurane and halotan in status astmaticus. *Chest* 1986; 89: 152 - 54
66. Parke TJ, Stevenson JE, Rice ASC et al. Metabolic asidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305: 613 -16
67. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC et al. Long term propofol infusion and cardiac failure adult head injured patients. *Lancet* 2001; 357: 117 - 18
68. Sullivan E.E. The propofol controversy. *J P Anesth Nurs* 2006; 21: 128 - 30
69. Marinella M.A.. Propofol for sedation in the intensive care unit: essentials for the clinician. *Resp Med* 1997; 91: 505 - 10
70. Sackey PV, Martling CR, Granath F. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the anesthetic conserving devise. *Crit Care Med* 2004; 32: 2241 - 2246

- 71.** Shehabi Y, Ruettiman U, Adamson H. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2188 - 96
- 73.** Demirkan O, Dikmen Y, Utku T et al. Critically ill obstetric patient in the ICU. *Int J Obstet Anaesth* 2003; 12: 266 – 70
- 74.** Keizer JL, Zwart JJ, Meerman RJH. Obstetric intensive care admission : A 12 year review in a tertiary care center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Dec; 5639 : 1 – 5
- 75.** Cincotta R, Ross A. A review of eclampsia in Melbourne: 1978 – 1992. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 1996; 36(3): 264 – 67
- 76.** Herr D.L, MD, S.T. Sum Ping J. ICU sedation after coroner artery bypass graft surgery: Dexmedetomidine Versus Propofol Based Sedation Regimens. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2003; 5: 576 – 84
- 77.** Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V et al. Midazolam versus propofol for long Term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997;23(12):1258-63
- 78.** Geller E, Halpern P, Barzelai E. et al. Midazolam infusion and the benzodiazepin antagonist flumazenil for sedation of intensive care patients. *Resuscitation* 1988; 16suppl: 31 – 39
- 79.** Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patient requiring mechanical ventilation: Haemodynamic effect and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 741 – 45
- 80.** Tobias JD, Berkenbasch JW. Sedation during Mechanical Ventilation in Infants and Children: Dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004; 97: 5
- 81.** Aho M, Erkkola O, Kallio A et al. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipemazol. *J Clin Anaesth* 1993; 5(3): 194 – 203
- 82.** Venn RM, Braynt A, Hall M et al. Effect of dexmedetomidine on adrenocortical function and the cardiovascular, endocrin and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in ICU. *Board Manag Trustees Br J Anaesth* 2001
- 83.** Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the ICU: Patient and clinician perception. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684 - 90
- 84.** Maldonado JR, van der Starrep, Wysong A. The Role of novel Anaesthetic Agent dexmedetomidine on reduction of the incidence of ICU delirium in postcardiotomy patients. *J Psych Research* 2003; 55: 147 - 48

85. Muttu S, Eugene HC, Sophia BL et al. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation for cataract surgery under topical anaesthesia. J Cataract Surg 2005; 31: 1845 – 46
86. Aanta R, Jaakola ML, Kallio A et al. Comparison of alpha<sub>2</sub> adrenoceptor agonist, and midazolam as İ.M premedication for minor gynaecological surgery. Br J Obstet Anesth 1991; 67: 402 – 7
87. Bolon M, Boulieu R, Flames C. Sedation induced by midazolam in intensive care. Ann Fr Anesth Reanim 2002; 21(6): 478 - 96
88. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H et al. Midazolam Therapeutic Drug monitoring in intensive care sedation: a 5 year survey. The Drug Monit 2004; 26(6): 643 - 9
89. Bhagwanjee S, Paruk F, Moodley J et al. İntensive unit morbidity and mortality from eclampsia: a evaluation of APACHE II skore and Glasgow coma scale score. Crit Care Med 2000;28(11):120-4

## EKLER

### **EK 1:Çalışmaya alınan hasta isim-soyad baş harfleri ve protokol numaraları**

#### **Midazolam Grubu:**

<u>Hasta Adı:</u>	<u>Protokol No:</u>
1. S.K.	1249302
2. F.Y	1310848
3. S.D.	1311805
4. H.A	1367748
5. F.D.	1377080
6. E.A.	1382065
7. S.A.	1285636
8. T.K.	1451481
9. R.B.	1437384
10. C.Ö.	1440629
11. Ş.K.	1448928
12. N.O.	1382301
13. T.S.	1445780
14. S.G.	1454522
15. Y.K.	1442105
16. Ü.Ç.	1432407
17. Ç.A.	1456120
18. H.Y.	1457795



19. A.A.	1400383
20. D.K.	1459390

**Dexmedetomidin:**

Hasta Adı:

Protokol No:

1. G.Ç.	1392361
2. K.G.	1399577
3. F.A.	1383091
4. F.Ç.	1385511
5. R.A.	1430367
6. C.G.	1376754
7. F.K.	1436755
8. B.T.	1230851
9. S.Y.	1423176
10. M.D.	1426866
11. F.K.	1429155
12. G.A.	1383756
13. R.A.	1383756
14. M.E.	1425031
15. A.K.	1429830
16. G.D.	1429111
17. A.K.	1401289
18. G.A.	1429174
19. S.B.	1455115
20. F.B.	1300569

