



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF HASTALARDA

İNTRAMÜSKÜLER DEXMEDETOMİDİNİN ANESTEZİ İNDÜKSİYONU

VE

ENTÜBASYONA KARŞI GELİŞEN HEMODİNAMİK YANITA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.TUĞBA YEŞİM ARIK

Danışman  
Doç.Dr.KUDRET DOĞRU

KAYSERİ 2006

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPERTANSİYON.....	3
2.1.1. FİZYOPATOLOJİ.....	3
2.2. LARİNGOSKOPİ VE ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONA OLAN HEMODİNAMİK CEVABIN MEKANİZMASI.....	5
2.3. HİPERTANSİF HASTADA ANESTEZİ YÖNETİMİ.....	7
2.4. ADRENERJİK AGONİSTLER.....	8
2.4.1. KLONİDİN.....	9
2.4.2. DEXMEDETOMİDİN.....	10
2.5. DEXMEDETOMİDİN'İN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ.....	11
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	13
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA.....	20
6. SONUÇLAR.....	26
KAYNAKLAR.....	27
EKLER.....	32
TEZ ONAY SAYFASI.....	34

## TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda hazırlamıő olduğum Tıpta Uzmanlık Tezi'min tüm aőamalarında her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım Doç.Dr.Kudret Doğru'ya teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi, beceri ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Sn. Prof. Dr. Adem Boyacı, Sn. Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu, Sn. Prof. Dr. Halit Madenoğlu, Sn. Doç. Dr. Kudret Doğru, Sn. Doç. Dr. Gülin Güler, Sn. Doç. Dr. Aynur Akın, Sn. Doç. Dr. Karamehmet Yıldız, Sn. Yrd. Doç. Dr. Fatih Uđur ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tosun'a teşekkür ederim. Tez çalıőmalarım boyunca yardım ve desteklerinden dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD'nda Araőtırma Görevlisi olarak çalıőan bütün arkadaşlarıma ve son olarak da Tıpta Uzmanlık Eđitimi ve tez hazırlama dönemlerinde her türlü desteği ve sabrı bana gösteren sevgili eőim Sn. Çetin Arık'a ve kızım Tuđçe Naz Arık'a teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologist
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>DAB</b>	:Diastolik Arteriyel Basınç
<b>DMED</b>	: Dexmedetomidin
<b>h</b>	: Saat
<b>İOB</b>	: İntroaküler Basınç
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>İM</b>	: İntramusküler
<b>JNC</b>	: Joint National Committee
<b>KAH</b>	: Kalp Atım Hızı
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>L</b>	: Litre
<b>MAC</b>	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mmHg</b>	: Milimetre Civa
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>N<sub>2</sub>O</b>	: Azot Protoksit
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>OAB</b>	: Ortalama Arter Basıncı
<b>SAB</b>	:Sistolik Arteriyel Basınç
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Oksijen Satürasyonu
<b>μ</b>	: Mü
<b>μg</b>	: Mikrogram
<b>Who</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>α</b>	: Alfa
<b>β</b>	: Beta

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1:</b> Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyona karşı gelişen hemodinamik veriler.....	vi
<b>Tablo 2:</b> Hipertansiyonun fizyopatolojisi .....	4
<b>Tablo 3:</b> Grupların demografik özellikleri .....	15
<b>Tablo 4:</b> Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen sistolik arteriyel basınç değerleri.....	16
<b>Tablo 5:</b> Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen diastolik arteriyel basınç değerleri.....	17
<b>Tablo 6:</b> Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen kalp atım hızı değerleri.....	18
<b>Tablo 7:</b> Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen periferik oksijen saturasyonu değerleri.....	19

## GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Grafik 1:</b> Gruplarda kaydedilen sistolik arteriyel basınç değerleri.....	16
<b>Grafik 2:</b> Gruplarda kaydedilen diastolik arteriyel basınç değerleri.....	17
<b>Grafik 3:</b> Gruplarda kaydedilen kalp atım hızı değerleri.....	18

## ÖZET

**Amaç :** İndüksiyon öncesi intramüsküler 2,5 µg/kg dexmedetomidinin anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon sırasında oluşan hemodinamik yanıtı etkisini araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem :** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya 40-70 yaş arası, ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflamasına göre II-III olarak değerlendirilen, antihipertansif tedavi alan, genel anestezi altında abdominal veya jinekolojik cerrahi uygulanacak, operasyon süreleri 30 dakika ile 3 saat arasında değişen, her iki cinsiyetten toplam 60 hasta rastgele alındı.

Anestezi indüksiyonundan 45-60 dakika önce

Grup - I olgulara 5 ml volüm içinde 2,5 µg/kg intramüsküler(im) dexmedetomidin( DMED )

Grup - II olgulara 5 ml % 0,9 serum fizyolojik intramüsküler yolla uygulandı.

Maske ile 3-4 dakika oksijen verilerek preoksijenasyonu takiben intravenöz 5 mg/kg tiopental, 2 µg/kg fentanil ve 0,1mg/kg veküronyum ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi idamesi % 65 azot protoksit (N<sub>2</sub>O) ve % 35 oksijen (O<sub>2</sub>) karışımı içinde % 1-1,5 sevofluran ile sürdürüldü. Çalışmaya alınan hastalarda endotrakeal entübasyona karşı oluşan yanıtı değerlendirmek için ilaç öncesi, indüksiyon öncesi, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1. dakika, entübasyon sonrası 3. dakika ve entübasyon sonrası 5. dakikadaki sistolik arteriyel kan basıncı (SAB), diastolik arteriyel kan basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) verileri kaydedildi.

**Bulgular:** DMED grubunda anestezi indüksiyonu öncesi SAB, DAB kontrol grubuna göre düşük bulundu, ayrıca entübasyon sonrası 1. dakika SAB, DAB ve KAH değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Her iki grup arasında tüm zamanlardaki SpO<sub>2</sub> değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

**Sonuç :** Operasyondan 45-60 dakika önce 2,5 µg/kg dozunda intramüsküler DMED, hipertansif hastalarda induksiyon öncesi SAB ve DAB değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük ve kabul edilebilir sınırdan olmasını sağlamıştır. Ayrıca im 2.5 µg/kg DMED uygulanan hastalarda entübasyonun 1. dakikasında daha düşük SAB ve DAB kaydedilmesi; kontrol grubuna göre anestezi induksiyonu ve entübasyona hemodinamik cevapta im DMED'in etkili olduğunu düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler :** İntramüsküler, dexmedetomidin, endotrakeal entübasyon, kalp hızı, hipertansiyon.



# THE EFFECT OF INTRAMUSCULAR DEXMEDETOMIDINE ON THE HEMODYNAMIC RESPONSE TO ENDOTRACHEAL INTUBATION IN HYPERTENSIVE PATIENTS

## **ABSTRACT**

**Aim:** This study was performed to evaluate the effect of intramuscular dexmedetomidine on the hemodynamic response to endotracheal intubation in hypertensive patients.

**Patients and methods:** After obtaining approval from Erciyes University Medical Faculty Ethics Committee and informed consent, we studied 60 patients (ASA I-III) scheduled for elective abdominal or gynecologic surgery of about 33 min-3h duration.

Patients were randomly assigned to one of two groups (each group n=30) : Group DMED received 2,5 µg/kg DMED im; Group placebo received % 0,9 serum physiologique as placebo 45-60 minutes before induction of anesthesia.

General anesthesia was induced with thiopental (5 mg/kg) and fentanyl (2 µg/kg). Vecuronium (0,1 mg/kg) was given to facilitate orotracheal intubation and general anaesthesia was maintained with % 65 nitrous oxide in oxygen and sevoflurane. Before induction of anesthesia, after induction of anesthesia, before intubation, 1 minute after intubation, 3 minute after intubation and 5 minute after intubation each patient's systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate and periferic oxygen saturation measured.

**Results:** 1 minute after intubation systolic, diastolic blood pressure and heart rate measures reduced in DMED treated patients compared with those of the control group (p<0,05). All periferic oxygen saturation measures were the same between the two groups (p>0,05).

**Conclusion:** The intramuscular administration of DMED (2,5 µg/kg) 45-60 minutes before the operation was effective in the prevention of hemodynamic response to anesthesia induction and endotracheal intubation in hypertensive patients.

**Key words:** Intramuscular, dexmedetomidine, endotracheal intubation, heart rate, hypertension.

## 1 . GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon; cerrahi hastalarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bakım periyotlarında belirgin bir komplikasyon olabilir. Hipertansiyon terimi yüksek sistemik sistolik arteriyel basınca işaret eder. Yüksek sistemik arteriyel basınca sıklıkla diastolik ve ortalama arteriyel basınç yüksekliği de eşlik eder (1).

Hipertansiyon genellikle yaşlı hastalarda görülür ve önemli bir anestetik risk teşkil eder. Ciddi perioperatif hipertansiyonun bilinen komplikasyonları; serebrovasküler hasar, malign hipertansiyonun serebral değişiklikleri, myokardiyal iskemi, sol ventrikül yetmezliği, malign kardiak aritmiler ve aterosklerotik damar veya anevrizma rüptürüdür (2).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon, anestezi esnasındaki hipertansiyon ve taşikardinin bilinen nedenlerindedir (1).

Alfa ( $\alpha$ )<sub>2</sub> reseptör agonistleri ile ilgili son çalışmalar, bu ilaçların anesteziyolojideki yararlı etkilerini göstermiştir (3). Santral  $\alpha$ -2 adrenoseptörlerin klonidinle perioperatif aktivasyonu; sedasyon, endotrakeal entübasyona sempatik ve kardiyovasküler yanıtın baskılanması, kardiyovasküler stabilite, opioid ve volatil anesteziklerin etkisinde artış, intraoküler basınçta düşüş ve perioperatif analjezi sağlar (4,5).

DMED, klonidinden 8 kat daha fazla reseptör spesifitesine sahip bir  $\alpha$ -2 adrenerjik agonisttir (6). DMED'in perioperatif dönemde ortaya çıkan hipertansiyon ve taşikardi gibi pek çok kardiyovasküler semptomu baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır. DMED, intraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve volatil anestezik ihtiyacını azaltır, postoperatif kullanıldığında, birlikte uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini düşürür. Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezik gereksiniminin azaltılması ve postoperatif derlenme ünitesi ve diğer yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olabilir. Kullanımı sırasında belirgin solunum depresyonuna neden olmaz. Hızlı uygulanması kan basıncını yükseltebilirken, tedavinin devamı sırasında hipotansiyon ve bradikardi ortaya çıkabilir (7).

Bu çalışmadaki amacımız; hipertansif hastalarda 2,5 µg/kg intramüsküler DMED'in anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon sırasında oluşan hemodinamik yanıtta etkisini araştırmaktır.

## 2 . GENEL BİLGİLER

### HİPERTANSİYON

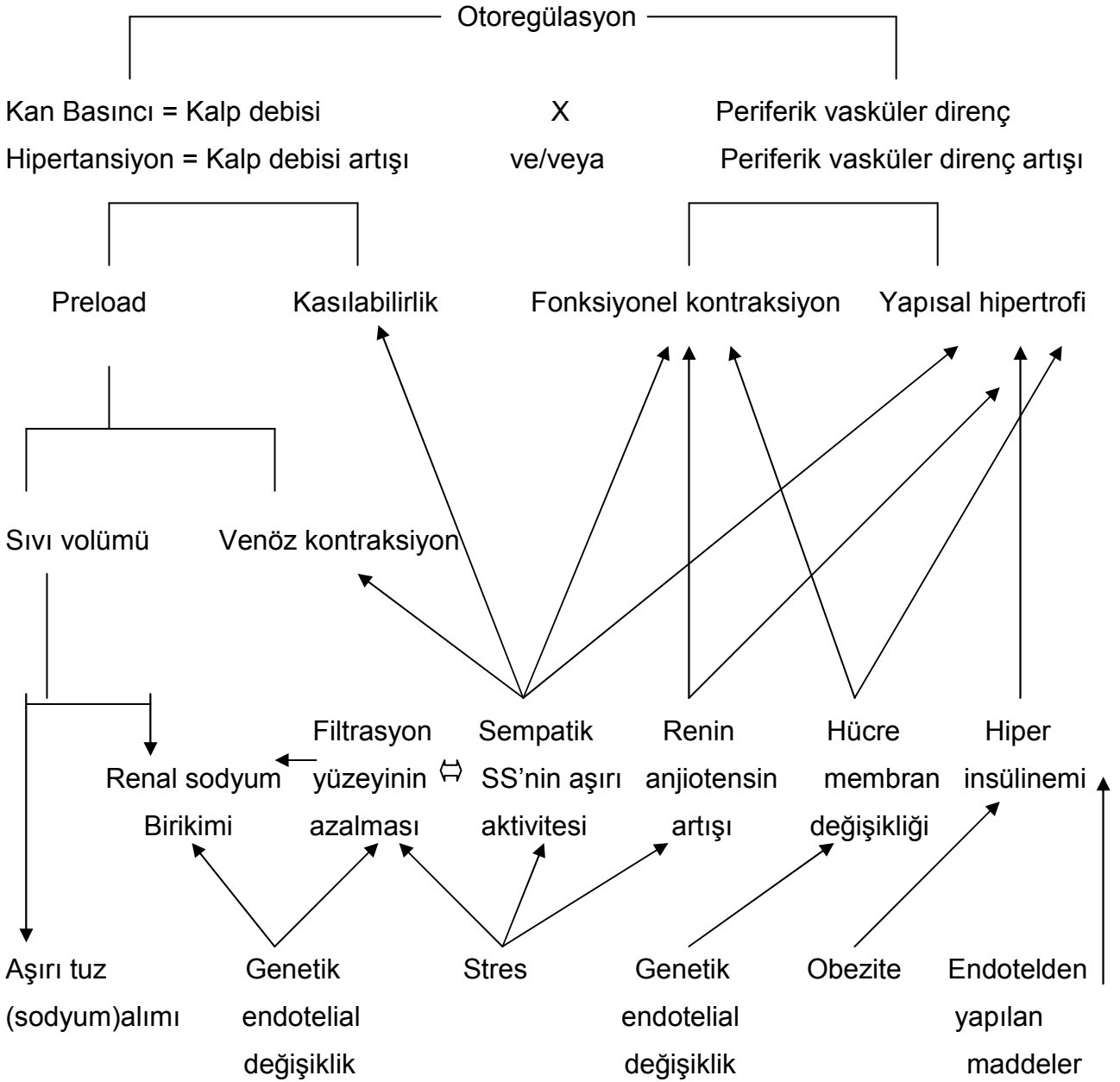
Tansiyon; kanın damar duvarına yaptığı basınç olup, bunun normal değerlerin üzerine çıkmasına hipertansiyon denir. Hipertansiyon en yaygın şekilde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır. Kan basıncının 115/75 mmHg ve 185/115 mmHg seviyeleri arasında seyretmesi; sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg veya diastolik kan basıncındaki her 10 mmHg değer artışı kardiyovasküler komplikasyon riskini iki katına çıkarır. Amerikan Milli Komite Birliği'nin yüksek kan basıncının teşhis, tanı ve tedavisine yönelik 7. raporu (JNC7); son yıllarda 120-139 / 80-89 mmHg değerlerindeki kan basıncını "*prehipertansiyon*" olarak adlandırmış ve bu durumun hipertansiyona doğru hızla ilerleme açısından belirgin bir toplumsal sağlık sorunu teşkil ettiğini bildirmiştir (8). Hipertansiyon, Amerika'da 60 milyon ve dünyada 1 milyar insanı etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya çapında her yıl ölümlerin % 12,8'inden (yaklaşık 7 milyondan fazla insanın ölümünden) hipertansiyonun sorumlu olduğunu bildirmektedir (9).

### Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

Arteriyel kan basıncının normal kabul edilen sınırlarda tutulmasında birçok düzenleyici sistem rol oynar. Bu mekanizmaların unsurları hem birbirinden bağımsız olarak, hem de karşılıklı bir ilişki içinde etkinlik gösterirler. Bu mekanizmalardaki bozukluklar esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisindeki esas değişiklikleri oluşturur. Arteriyel kan basıncını kalp debisi ve sistemik vasküler direnç belirler ve:

"Arteriyel kan basıncı = Kalp Debisi x Periferik Vasküler Direnç" olarak formüle edilir (10).

**TABLO – 1 : Hipertansiyonun fizyopatolojisi**



Kalp debisi ya da sistemik vasküler direnç artışı, bazen her ikisinde birden olacak artış sonucu kan basıncı yükselir. Kan basıncının bu iki belirleyicisinden, ilk yıllarda kalp debisindeki artış başlıca sorumlu tutulur iken, ilerleyen yıllarda hipertansiyonun devamından periferik damar direncindeki artış sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde kalp debisi artık normal değerine bile dönmüş olabilir. Sistemik vasküler direncin artışında yıllar içinde gelişen arteriyoler tonus artışı, arteriyel duvar kalınlaşması bazen de her ikisi birden sorumludur (10). Böylece arteriyel tonus artışı ve damar duvarı kalınlaşması yolu ile periferik damar direnci artar ve bu yerleşmiş hipertansiyondaki başlıca rolü oynar (10).

Esansiyel hipertansiyonun nedeni bilinmemekle birlikte sodyum dengesinin bozukluğu, böbrek bozukluğu, vücudun sıvı regülasyonunun ve dokulara yönelik kan akımının bozukluğu sonucu sistemik damar direncinde bozulmaya yol açabildiği düşünülmektedir. Böbrek burada en önemli rolü oynar. Böbreklerden sodyum atılımının azalması, sodyum ve su tutulmasına, bu da aşırı perfüzyonu önlemeye yönelik bir düzenleyici mekanizmaya bağlı olarak çevresel arteriyollerde vazokonstrüksiyona yol açar ve arteriyel kan basıncı yükselir. Yine son yıllarda hipertansiyonlu olgularda hücre membranının sodyum iyonuna karşı cevabında bir bozulma olduğu ve bu olgularda dolaşımda bir sodyum pompası inhibitörünün olabileceği ileri sürülmektedir (10). Sonuçta hipertansiyon kalp debisi, sistemik damar direnci, sodyum dengesi ve kan volümünü düzenleyen kontrol mekanizmalarının bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır (10).

Sekonder hipertansiyon; renal, adrenal veya vasküler patoloji gibi belirli nedenlerden kaynaklanır. Bu durumun tersine esansiyel hipertansiyonu olan %90 hastada saptanabilmiş bir etiyoloji yoktur. Bu hastalar asemptomatiktir ve akut patolojik değişiklikler göstermez. Uzun vadede esansiyel hipertansiyonu olan kişiler kardiyovasküler komplikasyonlar açısından normotansif kişilere göre belirgin oranda yüksek risk taşımalarına karşın klinik belirtileri “benign” olarak nitelendirilir. Fundoskopik muayenede papil ödemi ile birlikte olan ciddi kan basıncı artışı “malign hipertansiyon” olarak adlandırılır (10). Konjestif kalp yetmezliği, anjinal semptomlar veya diğer organ hasarı belirtileri ile birlikte olan aynı orandaki kan basıncı artışı “hipertansif aciller” olarak adlandırılır (8).

## **LARİNGOSKOPİ VE ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONA OLAN HEMODİNAMİK CEVABIN MEKANİZMASI**

Laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı inceleyen araştırmacılardan biri olan King; oluşan disritmi, hipertansiyon ve taşikardiye vagal tonusta azalma veya sempatoadrenal aktivitede artışa bağlamıştır. Arteriyel kan basıncı yanıtını sistemik vasküler rezistansdaki artıştan ziyade genellikle kardiyak outputtaki artışa bağlayan King, bu durumun anestezi derinliğini artırarak ortadan kaldırılabilceğini de bildirmiştir (11).

Bedford, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiye dikkati çekmiştir (12). Laringoskopi ve entübasyon sırasında, sempatik sinir sistemi reflekslerinin oluşmasına neden olan üst havayollarının (larinks, trakea ve karina) uyarılmasının hemodinamik yanıtta artışa neden olduğunu bildirmiştir (12).

Laringospazm refleksi ve laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtın afferent yolunu glossofaringeal ve vagus siniri oluşturur (11). Laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen kardiyovasküler cevap, sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından innerve

edilmektedir (11). Sinoatrial düğümdeki vagal tonus artışına bağlı gelişen sinüs bradikardisi parasempatik cevabın bir göstergesidir (12).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona olan sempatik yanıt, sinüs taşikardisidir (11). Derbyshire ve ark (13); endotrakeal entübasyonun yalnız sempatik aktivitede değil aynı zamanda adrenomedüller katekolamin aktivitesindeki artışa da bağlı olduğunu bildirmiştir. Trakeal entübasyona karşı gelişen yaygın hipertansif ve taşikardik cevap bu sempatik efferentlerle ortaya çıkmaktadır (11).

Özetle; üst havayollarının laringoskopi ve entübasyona bağlı uyarılması, vagal ve glossofaringeal afferentlerden çıkan polisinaptik yollarla beyin kökü ve spinal kord aracılığıyla sempatik sinir sistemine iletilir. Bu iletiye karşı kardiyookseleratör lifleri uyaran diffüz otonomik yanıt meydana gelir. Bir çok vasküler yataktaki adrenerjik sinir terminallerinden norepinefrin ve adrenal medulladan epinefrin salınımı gerçekleşir. Böbrek jukstaglomerüler aparatustan gerçekleşen renin salınımı beta adrenerjik bir fonksiyondur ki buna bağlı olarak renin anjiotensin sisteminin aktivasyonunda endotrakeal entübasyonu hipertansif cevapta rol oynamaktadır (11).

Entübasyona karşı gelişen kardiyovasküler cevabı değerlendirirken laringoskopi ve endotrakeal entübasyon ayrı ayrı ele alınmıştır. Rijid laringoskopi ve süksinilkolinin yarattığı uyarıyı uyanık fiberoptik nazotrakeal entübasyonun önleyebilecek bir yöntem olduğu bildirilmiştir (11). Çünkü kan basıncındaki maksimum artışın endotrakeal tüpün nazal pasajdan geçişi esnasında ve kalp hızındaki maksimum artışın da endotrakeal tüpün trakeaya yerleştirilmesi sırasında gerçekleştiği belirtilmiştir (14). Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon, gelişen kardiyovasküler değişiklikler açısından ayrı ayrı ele alınırsa; kan basıncındaki maksimum artış laringoskopi, kalp hızındaki maksimum artış ise endotrakeal entübasyon esnasında gerçekleşmektedir (15).

Hipertansif hastalar, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona daha şiddetli bir hemodinamik cevap verir (16). Buna bağlı olarak hipertansif hastalar; miyokard infarktüsü, stroke veya ani ölüm gibi komplikasyonlar yönünden yüksek risk taşırlar (16). Preoperatif hipertansiyon saptanan hastalarda operasyon esnasında tekrar infarktüs görülme riskinin iki kat daha fazla olduğu da bildirilmiştir (11).

Hipertansiyonu kontrol altına alınmamış hastalarda cerrahinin ertelenmesi anesteziistin takdirine kalmıştır. Ancak, genel kanı; diastolik kan basıncının 110 mmHg' dan yüksek değerde olması halinde elektif cerrahinin ertelenmesi yönündedir (11).

## HİPERTANSİF HASTADA ANESTEZİ YÖNETİMİ

İntravenöz indüksiyon ajanlarından propofol; hipertansif hastalarda kan basıncı dalgalanmalarını etkin şekilde stabilize etmektedir (11). Ancak koroner arter hastalığı olan kişilerde propofol uygulamasını takiben kardiyovasküler depresyon ve hipotansiyon belirginleşir(17).

Barbitüratlar; anestezi indüksiyonu dozlarında venöz göllenmeyle birlikte periferik vasküler tonusta azalmaya yol açarak kan basıncında % 10-20 oranında ılımlı bir düşüşe neden olur (17). Hipotansiyon hipovolemik hastalarda ciddi boyutlarda görülebilir. Kalp hızında baroreseptör kaynaklı kompensatuar bir artış ve preloaddaki azalmaya bağlı kardiyak outputta düşüş meydana gelir (17).

Opioidlerin anestezide derinlik sağlamak suretiyle sempatik deşarjı azaltarak laringoskopi ve entübasyona olan cevabı sınırladığı bilinmektedir (11). Bir çok çalışmada laringoskopi ve endotrakeal entübasyona olan cevabı önlemek için etkin fentanil dozunun iv 5-8 µg/kg olduğu belirtilmiştir ancak bu doz aralığı respiratuar depresyon yanısıra kısa cerrahi işlemler sonrasında uyanmada gecikmeye neden olabilir (11). Entübasyona olan hemodinamik yanıtı önlemek için önerilen fentanil dozu entübasyondan 3-4 dakika önce genç erişkinlerde iv 5-6 µg/kg, yaşlılarda 1,5-3 µg/kg'dır (11).

Cerrahi uyarı yokluğunda tüm volatil anestezikler kan basıncında doz bağımlı düşüşe neden olur. Tüm volatil anesteziklerin miyokardiyal depresyon özellikleri vardır. İnhalasyon anesteziklerinden halotan; laringoskopi ve entübasyona karşı hemodinamik cevabı cerrahi cilt insizyonu için gereken MAC değerinin iki katı MAC değerinde önlemektedir (11). İzofluran diğer inhalasyon ajanlarına göre daha az kardiyak depresyon ve periferik vazodilatasyon ile kan basıncında düşüş sağlar (10). Sevofluran periferik vasküler resistansı düşürerek kan basıncının düşürür, kalp hızını stabil tutar (17).

Hipertansif hastada herhangi bir kas gevşetici tercih edilebilir. Ancak panküronyumun indüklediği vagal blok ve nöral katekolamin salınımı kontrolsüz hipertansif hastada kan basıncının yükselmesine neden olabilir. Hipertansif hastalarda yüksek doz tubokürarin, metokürarin, atraküryum, mivaküryum ile oluşan histamin deşarjı belirgin olabilir (10). Veküronyum yüksek dozlarda bile kardiyovasküler yan etkilere yol açmaz ayrıca histamin deşarjını neden olmadığından hipertansif hastalarda güvenle kullanılabilir (17).

İntraoperatif hipotansiyon görüldüğünde; öncelikle anestezi derinliğinden emin olunmalıdır. Daha sonra hipoksemi ve hiperkapni gibi düzeltilebilir sebepler antihipertansif tedavi başlanmadan önce ekarte edilmelidir. Buna rağmen hipotansiyon söz konusu ise intravenöz yolla kullanılabilen antihipertansif ajanlar kullanılabilir.



## ADRENERJİK AGONİSTLER

Adrenerjik reseptörler ilk kez Ahlquist tarafından farklı aminlere verdikleri cevaplara göre  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak ayrılmışlardır.  $\alpha$ -2 adrenerjik agonistler analjezi ve sempatoлизis ile beraber sedasyon ve hipnoz oluştururlar (18). Adrenerjik agonistler klinik etkilerini  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptörlere bağlanarak oluştururlar ki bu reseptörler  $\alpha$ -2A , $\alpha$ -2B ve  $\alpha$ -2C olmak üzere 3 tiptir. Bu reseptör subtipleri adrenerjik agonistlerin farklı etkilerinden sorumludurlar. Örneğin  $\alpha$ 2B subtipi,  $\alpha$ 2 adrenerjik agonistlere karşı oluşan kısa süreli hipertansif cevaptan sorumludur.  $\alpha$ -2A subtipi ise anestezi ve sempatoolitik etkilerden sorumludur. Tüm subtipler hücrel etkilerini bir G- proteini aracılığı ile gerçekleştirirler. Yapılan tüm çalışmalar, herhangi bir subtipte spesifik olarak bağlanan bir ajanın bulunmadığını göstermektedir ve bu nedenle de herhangi bir adrenerjik etki, tek başına elde edilemez. Örneğin analjezik amaçlı bir adrenerjik agonist kullanımı, bu etkisinin yanında, istenmediği halde hipotansif bir etki de meydana getirecektir (19).

$\alpha$ -2 agonistler sedatif ve hipnotik etkilerini locus coeruleustaki  $\alpha$ -2 reseptörler üzerinden gösterirler. Analjezik etki ise hem locus coeruleus hem de spinal korddaki reseptörlerin etkilenmesi ile ortaya çıkar (18). Fareler üzerinde yapılan deneylerde DMED'in analjezik ve sedatif etkilerinden  $\alpha$ 2A subtipinin sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (6).

Agonistler L ve P tipi kalsiyum kanallarından iyon geçişini engellerken kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarından geçişi kolaylaştırmaktadırlar (18). DMED pertusis toksin duyarlı G- proteinlerini aktive eden postsinaptik adrenerjik reseptörler yoluyla potasyum iyonu kanallarından geçişi hızlandırmaktadırlar (6).

$\alpha$ -2 reseptörler büyük ölçüde presinaptik sinir terminallerinde yerleşmişlerdir. Bu adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu durum kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzozitozunu sınırlar. Dolayısıyla  $\alpha$ -2 reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınmasına engel olurlar. Ayrıca santral sinir sistemindeki  $\alpha$ -2 reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır, bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar (20).

Düşük dozlarda agonistlerin temel etkisi sempatoлизis şeklindedir ki otonom sinir sisteminin sempatik kolu bloke olur. Bu etki  $\alpha$ -2 A subtipi aracılığı ile meydana gelir ve sonuçta hipotansiyon oluşur. Yüksek dozlarda ise  $\alpha$ -2 A agonistler damar düz hücrelerindeki  $\alpha$ -2B subtipi aracılığı ile vazokonstrüksiyon ve hipotansiyon oluştururlar (19). Ancak bu etki çok

yüksek dozlarda ve genellikle kısa sürelidir.  $\alpha$ -2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında ve sistemik vasküler rezistansta azalma ile beraber miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında düşüş şeklindedir. İstenen, yüksek selektivitede  $\alpha$ -2 agonistler geliştirilerek bu tip kardiyovasküler yan etkiler görülmeden yeterli hipnotik ve analjezik etki sağlayabilmektedir (18).

### **KLONİDİN**

$\alpha$ -2 adreseptör agonisti olan klonidin ilk defa sentez edildiği 1960' ların başlarından itibaren antihipertansif bir ilaç olarak oral ve parenteral kullanılmıştır. Klonidin, 150-300  $\mu$ g dozlarda kullanıldığında, nukleus traktus soliteri ve lokus seruleus nöronlarındaki postsinaptik  $\alpha$ -2 reseptörleri ve medulla oblongatada bulunan vazomotor merkezdeki imidazolin reseptörlerini aktive ederek antihipertansif etkisini gösterir. Bu şekilde sempatik tonus azalırken, vagal tonus artar; bradikardi ve hipotansiyon oluşur. Klonidinin  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörlere affinite oranı 200/1 dir. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanıldığında periferdeki  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörleri de uyardığından sistemik arter basıncında artış gözlenir. Plazma seviyesi düşünce  $\alpha$ -2 reseptör etkisi hakim olur ve hipotansiyon yerleşir (21).

Klonidinin analjezik etkisi esas olarak spinal (preganglioner sempatik nöronlar) ve supraspinal (nukleus rafe dorsalis, locus coeruleus) adreseptörleri aktive ederek noradrenerjik inhibisyonu stimüle etmesi ile oluşmaktadır. Klonidin ile sağlanan analjezik etki  $\alpha$ -2 reseptör antagonisti olan yohimbin ile ortadan kaldırılabilir. Klonidinin solunum depresyonuna sebep olmadan analjezi sağlamaktadır. Opioidlere göre üstün olan bu özelliğine rağmen sedatif anksiyolitik etkisi ile beraber gelişen bradikardi ve hipotansiyon ilacın kullanımında çekimser kalınmasına neden olmaktadır. Solunum depresyonu yapmamasına rağmen klonidin, oluşturduğu sedasyon ile obstrüktif hipoksiye yol açabilir. Klonidinin santral etki ile oluşturduğu sedasyonda hasta en ufak bir uyarı ile uyandırılabilir ve seslenildiğinde oryante ve kooperedir (21).

Klonidinin eliminasyonu renal ve hepatik yollardan olmaktadır. Oral kullanıldığında hipotansif etkisi 30-60 dakikada ortaya çıkarken, iv kullanımında bu etki 5 dakikanın altında gerçekleşir. Oral alımda etki süresi 8 saat, iv uygulamalarında ise 4 saatin üzerindedir. Opioidlerin, barbitüratların ve alkolün sedatif etkilerini potansiyelize eder. Volatil anesteziyelere olan ihtiyacı % 50 oranında azaltır. Klonidin, şiddetli koroner yetmezliği olan, daha önceden miyokard infarktı bulunan, serebrovasküler hastalığı olan, kronik böbrek yetmezlikli, Raynaud hastalığı olan ve tromboanjitis obliterans bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Klonidin yüksek dozlarda somnolans, hipo-hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve nöbetler oluşturabilmektedir. Klonidin, genitoüriner sistemde impotans ve üriner retansiyona yol açabilir; gastrointestinal sistemde bulantı ve kusma oluşabilir. Dermatolojik olarak rash ve anjiyonötik

ödeme yol açabilir. Klonidinin kardiyovasküler, sedatif ve analjezik etkileri  $\alpha$  adrenerjik blokerler (tolazolin, fentolamin) ile geri çevrilebilmektedir (11).

Genel olarak  $\alpha$ -2 agonistler anestezi ve analjezik gereksinimini azaltır, sedasyon ve anksiyolizis sağlar. Genel anestezi sırasında klonidinin katekolamin düzeylerini azaltarak intraoperatif dönemde dolaşımın stabilitesini sağladığı bildirilmiştir. Periferik sinir bloklarını da içeren bölgesel anestezi uygulamaları sırasında klonidin, bloğun süresini uzatır. Spinal korddaki etkileri, dorsal boynuzdaki  $\alpha$ -2 postsinaptik reseptörler aracılığı ile olabilmektedir (23).  $\alpha$ -2 agonistlerin uzun süreli kullanımları sonucu tolerans gelişebilmekte ve etkilerinin her zaman  $\alpha$ -2 adrenerjik antagonistler ile geri döndürülebilme gibi bir avantajı bulunmaktadır (18). Klonidin hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk  $\alpha$ -2 agonist olmasına rağmen DMED de son dönemlerde klinik kullanıma girmeye başlamıştır (18).

### **DEXMEDETOMİDİN**

Medetomidin yüksek selektivitesi olan bir  $\alpha$ -2 A adrenerjik agonisttir. DMED ise medetomidinin spesifik stereoisomeridir ve parenteral formu kullanılabilir (18). DMED, klonidinden 8 kat daha spesifik bir  $\alpha$ -2 adreseptör agonistidir. DMED'in etkisinin G-Proteinine duyarlı pertusis toksini ile aktive olan postsinaptik  $\alpha$ -2 adreseptör aracılığı ile meydana geldiği düşünülmektedir. Etkisini potasyum iyon kanalları aracılığı ile oluşturmaktadır (6).

DMED'in insanlardaki metabolizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. İlacın ilk olarak hidroksile olduğu ve daha sonra da karboksilik asit derivativesi oluşturmak için dehidrojenasyona veya glukronidasyona uğradığı düşünülmektedir (18). Karaciğerde metabolize olmasının ardından DMED metil ve glukronid bileşikleri halinde % 95 oranında böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle hepatik yetmezlik durumlarında DMED'in farmakokinetiği önemli derecede etkilenmekte ve ilacın kan konsantrasyon düzeyinde artışlar saptanmaktadır. DMED'in, sitokrom P-450 enzim sistemini in vitro baskıladığı saptanmıştır. DMED, insan karaciğer mikrozomlarındaki CYP2D6 kaynaklı dekstrometorfon O-demetilaz aktivitesini engellemektedir. Ancak, ilacın bu sistemdeki engelleyici etkisi geri dönüşümlü ve karmadır (kompetitif/nonkompetitif). Ayrıca, klinik anlamda standart CYP2D6 inhibitörü olan kinidine göre daha az potenttir. Bu yüzden sitokrom P-450 enzimi ile metabolize edilen diğer ilaçlarla DMED arasındaki potansiyel etkileşim çok azdır (6).

DMED % 90 oranında albümin ve  $\alpha$ 1-glikoprotein gibi serum proteinlerine bağlanmaktadır ve tam kan ile plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0,66'dır (6,17). Klinik kullanımda genel uygulama dozu 10 dakika boyunca 1,0  $\mu$ g/kg yüklemenin ardından 0,2-0,7

$\mu\text{g/kg/saat}$  iv infüzyon şeklindedir (6). DMED'in eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir. Yarılanma zamanı ise 10 dakikalık bir iv infüzyon sonrası 4 dakika iken, 8 saatlik iv infüzyon sonrasında 250 dakikaya kadar uzamaktadır (18). Dağılım yarılanma ömrü 6 dakikadır. Kararlı durumdaki dağılım hacmi 1,33 L /kg'dir. DMED'in klirensi 0,495 L/h-kg'dır (6).

DMED'in intrakraniyal basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Bugüne kadar insanlarda DMED kullanımı sırasında ve sonrasında herhangi bir nöbet gelişimi bildirilmemiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda DMED, serebral kan akımını ve  $\text{O}_2$  tüketimini değiştirmemektedir. DMED, yüksek doz opioid kullanımı sonrasında görülen kas rijiditesini azaltabilmektedir. DMED 1-2  $\mu\text{g/kg}$  dozlarında arteriyel karbondioksit ( $\text{CO}_2$ ) basıncında artışa,  $\text{CO}_2$  cevap eğrisinde depresyona ve sağa kaymaya neden olmaktadır. DMED kullanımı sırasında bildirilen en sık yan etki, tükürük üretimindeki azalmaya bağlı olarak görülen ağız kuruluğudur (18).

Alfa-2 agonistlerin titreme üzerine olan etkileri santral yollar üzerindedir. Titreme merkezi preoptik anterior hipotalamik alanın inhibitör kontrolü altındadır. Bu kontrol epinefrin ve norepinefrin ile kuvvetlenmekte ve muhtemelen  $\alpha$ -2 agonistler de aynı şekilde etki etmektedirler. Klonidinden 8 kat fazla reseptör spesifitesine sahip bir  $\alpha$ -2 agonist olan DMED de terleme eşiğine bir etkisi olmadan vazokonstrüksiyon ve titreme eşiğini düşürmektedir (24).

## **Dexmedetomidin'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerine olan temel etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta düşüş ve miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında indirekt olarak azalma şeklindedir. DMED'in bolus uygulanmasının insanlarda yarattığı hemodinamik etki bifazik patern gösterir. DMED'in 2  $\mu\text{g/kg}$  iv bolus enjeksiyonu, enjeksiyondan 5 dakika sonra kan basıncında % 22 artış ve kalp hızında % 27 düşüşe yol açmaktadır. Kan basıncındaki başlangıçtaki bu artış, DMED'in periferik  $\alpha$ -2 reseptörlerine olan etkisine bağlıdır. Kalp hızı 15 dakikada normal değerlerine ulaşırken kan basıncı normal değerinin % 15 altına 1 saatte ulaşabilmektedir (18).

Aynı dozun intramüsküler enjeksiyonu, kan basıncında başlangıçtaki artışa neden olmaz ve hem kalp hızı hem de kan basıncı normal değerlerinden ancak % 15 sapma gösterir. DMED'in artan konsantrasyonları kalp hızında maksimum % 29 ve kardiyak outputta % 35'lere varan düşüşe neden olmaktadır (18). DMED infüzyonu baroreflex sensitivitesinde değişikliğe yol açmadan sistemik sempatik tonusta düşüşe neden olmaktadır. Terlemeye karşı kalp hızı ve

sistemik sempatik cevabı regüle tutan DMED titremeye karşı kardiyak sempatik cevabı önlemede daha az etkilidir (18).

DMED'in intramüsküler ve intravenöz uygulaması birçok çalışmada bradikardiye neden olmuş ve bu hastaların çok az bir kısmında sinüs arresti meydana gelmiştir (18). Bu bradikardi epizotları genellikle spontan olarak normale dönmüş, inatçı durumlarda ise antikolinergiklerle herhangi bir komplikasyon gelişmeden tedavi edilebilmiştir.

Hayvan çalışmalarında, DMED'in iskemik kalp hastalığında miyokardın oksijen tüketimini azalttığı, koroner kan akımının iskemik olmayan bölgelerden iskemik bölgelere doğru yayılmasını sağladığı gösterilmiştir (18). DMED iskemik kalp hastalığında serum laktat düzeylerinde düşüşe yol açmakta ve kalp hızı ve serum katekolamin seviyelerinde de bununla ilişkili bir azalma görülmektedir. Bu etkinin yanısıra endokardiyal-epikardiyal kan akımı oranında da % 35 lik bir artışa neden olmaktadır (18).

DMED'in operasyondan 45-90 dakika önce fentanille veya fentanilsiz 2,5 µg/kg dozunda intramüsküler uygulanması midazolam ve fentanille karşılaştırıldığında; DMED'in diğerleriyle aynı oranda anksiyoliz sağladığı, entübasyona olan cevabı, volatil anestezi ihtiyacını ve postoperatif titremeyi diğerlerinden daha etkin şekilde azalttığı ancak daha fazla bradikardi insidansına sahip olduğu da belirlenmiştir (25).

### 3 . HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, araştırmaya dahil edilmesi planlanan hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek, yazılı izinleri alındı.

Çalışmaya 18-70 yaş arası, ASA (Amerikan Society of Anesthesiologist) sınıflamasına göre I-III olarak değerlendirilen, antihipertansif tedavi alan, genel anestezi altında abdominal veya jinekolojik cerrahi uygulanacak, operasyon süreleri 30 dakika ile 3 saat arasında değişen her iki cinsiyetten rastgele 60 hasta alındı.

Hipertansiyon tanısı konmuş olup antihipertansif tedavi almayan hastalar, KOAH, 2-3 derece kalp bloğu olan hastalar, gebeler, çalışmada kullanılan ilaca karşı bilinen alerji hikayesi olan ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışma harici tutuldular.

Anestezi indüksiyonundan 45-60 dakika önce Grup 1 olgulara 5 ml volüm içinde im 2,5 µg/kg DMED (Precedex, Abbott Labs, North Chicago, IL 60064, ABD), Grup 2 olgulara im 5 ml %0,9 serum fizyolojik uygulandı. Uygulama öncesi kalp atım hızı, noninvaziv arteriyel kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu kaydedildi.

İndüksiyon öncesi noninvaziv arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı ve periferik oksijen satürasyonu monitorize edildi. Maske ile 3-4 dakika oksijen verilerek yapılan preoksijenasyonu takiben iv 5-7 mg/kg tiyopental, 2 µg/kg fentanil ve 0,1 mg/kg veküronyum ile anestezi indüksiyonu sağlandı. Anestezi idamesi % 65 azot protoksit ve % 35 oksijen karışımı içinde % 1-1,5 sevofluran ile sürdürüldü.

Kan basıncında başlangıç değerlerine göre % 25 ve daha fazla düşüş veya sistolik kan basıncını 90 mmHg' nın altına düşmesi hipotansiyon olarak kabul edildi ve inhalasyon ajanının % 50 oranında azaltılması yeterli gelmediği takdirde intravenöz 10 mg efedrin ile tedavi edilmesi planlandı. Kalp atım hızında başlangıç değerlerine göre % 25 ve üzerindeki düşüş veya 1 dakikanın üzerinde 50 atım/dakika'nın altında seyreden kalp atım hızı bradikardi olarak kabul edildi intravenöz 0,5 mg atropin ile tedavi edilmesi planlandı. Operasyon sırasında kas gevşemesi idamesi için gerektiğinde 0,01 mg/kg veküronyum iv olarak verildi. Operasyon sırasında ihtiyaç duyulması halinde 1 µg/kg iv fentanil uygulandı.

Hastaların kalp atım hızları, sistolik arteriyel kan basınçları, diastolik arteriyel kan basınçları ve periferik oksijen satürasyonları; ilaç öncesi, induksiyon öncesi, induksiyondan sonra, entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası 1., 3. ve 5. dakikalarda kaydedildi. Tüm ölçümler Datex Engstrom AS/3 Anaesthesia Monitor (Helsinki, Finland) ile yapıldı. Operasyon sırasında kullanılan tüm ilaçlar ve dozları kaydedildi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun bulundu. Gruplar arası parametrik verilerin karşılaştırılması eşleşmemiş “student’s t” testi ile yapıldı. Grup içinde tekrarlayan parametrik verilerin istatistiği “repeated measures Anova” testi ile yapıldı. “Post hoc” karşılaştırmalar “Tukey “testi ile değerlendirildi.

Nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde “Fisher exact” test kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak kabul edildi.

Veri istatistikleri “Window’s Statistica (Statsoft, Inc, TULSKA, USA)” istatistik programı ile gerçekleştirildi.

## 4 . BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy ve ASA durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**TABLO – 2 :** Grupların demografik özellikleri

	DMED Grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	t	p
Yaş (Yıl)	59.9± 8.66	58.43±8.20	0,67	0,50
Kilo (Kg)	75.63±14,97	80.46±11.75	1,39	0,16
Boy (Cm)	160.5± 8.60	159.96±8.07	0,24	0,80
Cinsiyet (E/K)	4 / 26	7 / 23	0,016	0,25
ASA (II-III)	15 / 15	17/ 13	0,04	0,39

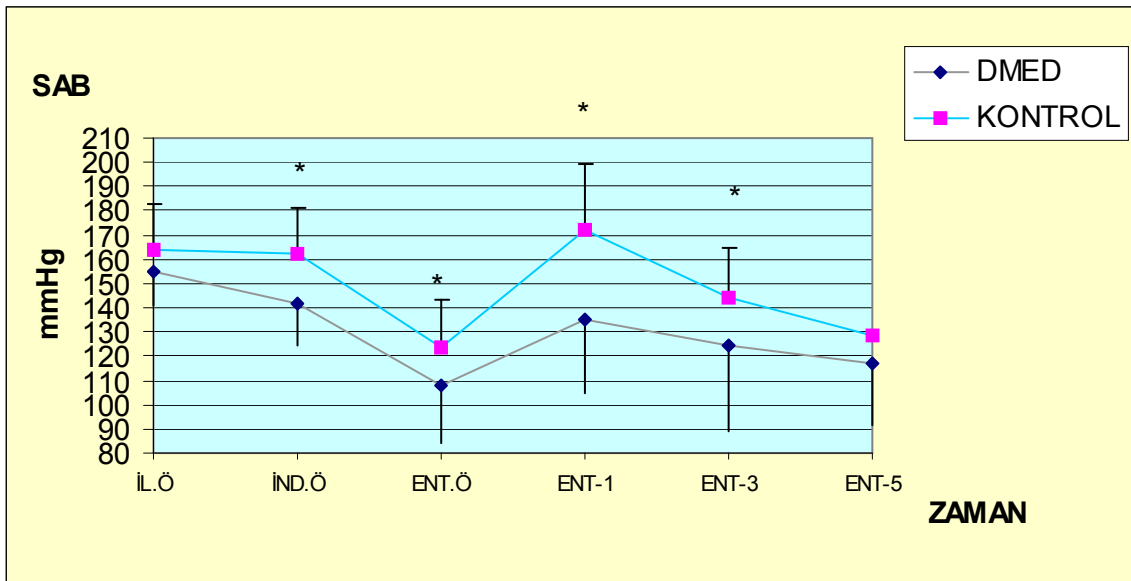
DMED grubu ve kontrol grubu SAB değerleri yönünden değerlendirildiğinde DMED ve kontrol grubu arasında ilaç öncesi SAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). DMED grubundaki hastalarda induksiyon öncesi SAB değerleri kontrol grubundaki hastalardan daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Entübasyon öncesi SAB değerleri DMED grubunda kontrol grubundan daha düşüktü. Entübasyon sonrası 1. dakika SAB değerleri DMED grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Entübasyon sonrası 3. dakika SAB değerleri yine DMED grubunda kontrol grubundan daha düşüktü. DMED grubu ve kontrol grubu entübasyon sonrası 5. dakika SAB değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).



**TABLO 3:** Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen sistolik arteriyel basınç değerleri.

		DMED Grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	t	p
SAB	İL.Ö	154.93 ± 19.05 <sup>bcdef</sup>	163.53 ± 14.67 <sup>bcef</sup>	1,95	0,06
	İND.Ö	141.76 ± 19.56 <sup>abcef</sup>	162.23 ± 17.20 <sup>acef</sup>	4,24	0,0008
	ENT.Ö	108.06 ± 20.14 <sup>abde</sup>	123.26 ± 24.26 <sup>abdef</sup>	2,64	0,01
	ENT-1	134.76 ± 27.08 <sup>acef</sup>	172.4 ± 30.05 <sup>cef</sup>	5,09	0,00004
	ENT-3	124.33 ± 22.74 <sup>abcd</sup>	144.13 ± 35.31 <sup>abcdf</sup>	2,58	0,01
	ENT-5	117.2 ± 21.78 <sup>abd</sup>	128.86 ± 26 <sup>92 abcde</sup>	1,84	0,07
	F	50,70	25,41		
	P	0,00001	0,00001		

<sup>a</sup> p< 0,05 İlaç öncesi ile anlamlı fark, <sup>b</sup> p<0,05 İndüksiyon öncesi ile anlamlı fark, <sup>c</sup> p<0,05 Entübasyon öncesi ile anlamlı fark, <sup>d</sup> p<0,05 Entübasyon sonrası 1.dakika ile anlamlı fark, <sup>e</sup> p<0,05 Entübasyon sonrası 3.dakika ile anlamlı fark, <sup>f</sup> p<0,05 Entübasyon sonrası 5.dakika ile anlamlı fark



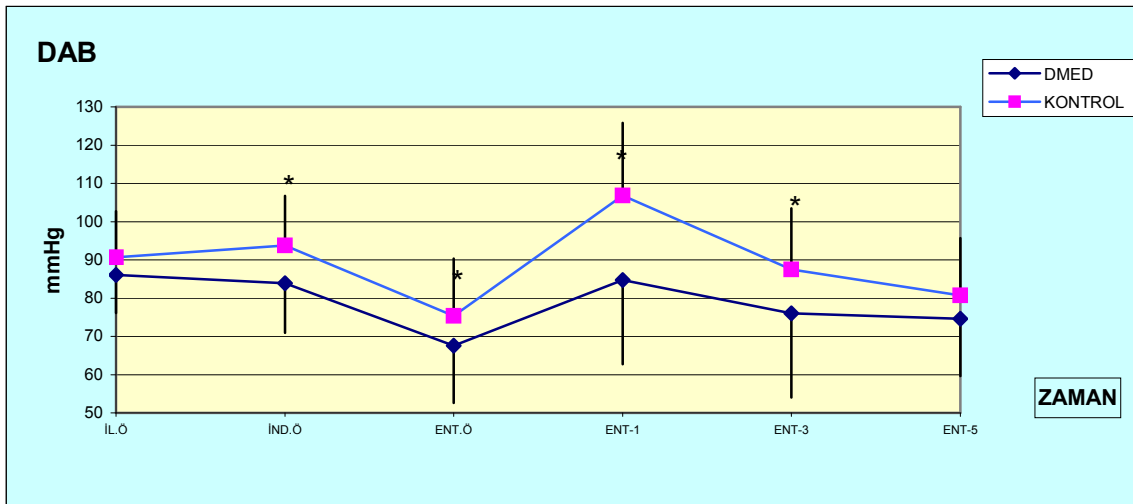
**Grafik 1:** Gruplarda kaydedilen SAB değerleri \*P<0.05 gruplar arası

DMED grubu ve kontrol grubu DAB değerleri açısından değerlendirildiğinde ilaç öncesi DAB değerleri yönünden her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). İndüksiyon öncesi DAB değerleri DMED grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Entübasyon öncesi DAB değerleri yönünden her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Entübasyon sonrası 1. dakika DAB değerleri DMED grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,05$ ). DMED grubunda entübasyon sonrası 3. dakika DAB değerleri kontrol grubundan daha düşük bulundu. Entübasyon sonrası 5. dakika DAB değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**TABLO 4:** Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen diastolik arteriyel basınç değerleri

		DMED Grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	t	p
DAB	İL.Ö	86.1 ± 12.14 <sup>cef</sup>	90.71 ± 19.17 <sup>cdef</sup>	1,60	0,11
	İND.Ö	83.93 ± 13.78 <sup>cef</sup>	93.76 ± 13.93 <sup>cdef</sup>	2,84	0,006
	ENT.Ö	67.56 ± 15.85 <sup>abdef</sup>	75.33 ± 15.28 <sup>abdef</sup>	1,93	0,05
	ENT-1	84.76 ± 19.70 <sup>cef</sup>	106.83 ± 22.15 <sup>abcef</sup>	4,07	0,000141
	ENT-3	76 ± 16.61 <sup>abcd</sup>	87.46 ± 22.71 <sup>abcd</sup>	2,23	0,02
	ENT-5	74.6 ± 15.74 <sup>abcd</sup>	80.7 ± 15.28 <sup>abcd</sup>	1,52	0,13
	F	28,35	10,10		
P	0,00001	0,00001			

<sup>a</sup>  $p<0,05$  İlaç öncesi ile anlamlı fark, <sup>b</sup>  $p<0,05$  İndüksiyon öncesi ile anlamlı fark, <sup>c</sup>  $p<0,05$  Entübasyon öncesi ile anlamlı fark, <sup>d</sup>  $p<0,05$  Entübasyon sonrası 1.dakika ile anlamlı fark, <sup>e</sup>  $p<0,05$  Entübasyon sonrası 3.dakika ile anlamlı fark, <sup>f</sup>  $p<0,05$  Entübasyon sonrası 5.dakika ile anlamlı fark



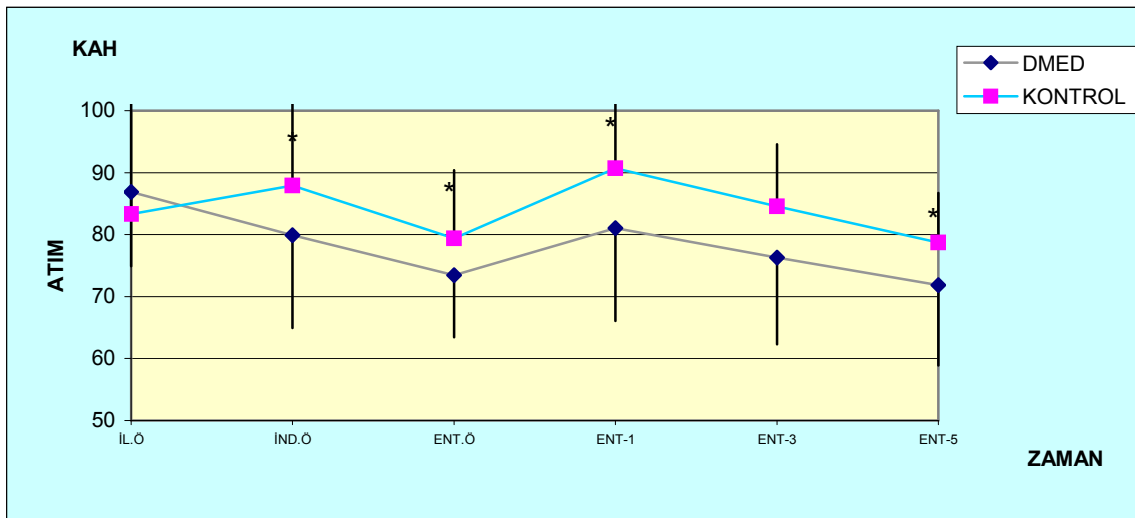
**Grafik 2:** Gruplarda kaydedilen DAB değerleri. \* $P<0,05$  gruplar arası

Çalışmaya alınan hastalarda KAH değerlendirildiğinde; ilaç öncesi KAH değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). İndüksiyon öncesi KAH değerleri DMED grubunda kontrol grubundan daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Entübasyon öncesi KAH değerleri DMED grubunda kontrol grubundan daha düşük gözlemlendi. Entübasyon 1. dakika KAH değerleri yönünden karşılaştırıldığında DMED grubu sonuçları kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derece düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Entübasyon 3. dakika ve entübasyon 5. dakika değerleri de aynı şekilde DMED grubunda kontrol grubundan daha düşüktü.

**TABLO 5:** Gruplarda belirlenen anestezi indüksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen kalp atım hızı değerleri

		DMED Grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	t	p
KAH	İL.Ö	86.9 ± 27.46 <sup>bcef</sup>	83.3 ± 12.37 <sup>cef</sup>	0,65	0,51
	İND.Ö	79.93 ± 15.12 <sup>ac</sup>	87.93 ± 15.26 <sup>cf</sup>	2,03	0,04
	ENT.Ö	73.43 ± 11.19 <sup>abd</sup>	79.40 ± 10.68 <sup>abde</sup>	2,13	0,03
	ENT-1	81.06 ± 12.77 <sup>c</sup>	90.7 ± 15.06 <sup>cef</sup>	2,68	0,009
	ENT-3	76.3 ± 10.96 <sup>a</sup>	84.56 ± 14.06 <sup>acdf</sup>	2,53	0,01
	ENT-5	71.86 ± 8.17 <sup>abd</sup>	78.73 ± 13.55 <sup>abde</sup>	2,37	0,02
	F	12	6.75		
P	0,00001	0,00001			

<sup>a</sup>  $p<0,05$  İlaç öncesi ile anlamlı fark, <sup>b</sup>  $p<0,05$  İndüksiyon öncesi ile anlamlı fark, <sup>c</sup>  $p<0,05$  Entübasyon öncesi ile anlamlı fark, <sup>d</sup>  $p<0,05$  Entübasyon sonrası 1.dakika ile anlamlı fark, <sup>e</sup>  $p<0,05$  Entübasyon sonrası 3.dakika ile anlamlı fark, <sup>f</sup>  $p<0,05$  Entübasyon sonrası 5.dakika ile anlamlı fark



**Grafik 3:** Gruplarda kaydedilen KAH değerleri. \* $P<0,05$  gruplar arası

Gruplar arası SpO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

**TABLO 6:** Gruplarda belirlenen anestezi induksiyonu ve entübasyon sırasında kaydedilen periferik oksijen satürasyonu değerleri

		<b>DMED Grubu (n=30)</b>	<b>Kontrol grubu (n=30)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	<b>İL.Ö</b>	94.53 ± 2.02	94.2 ± 1.78	0,67	0,50
	<b>İND.Ö</b>	95.03 ± 2.61	93.33 ± 3.07	2,30	0,02
	<b>ENT.Ö</b>	98.43± 1.38	97.36 ± 2.17	2,26	0,02
	<b>ENT-1</b>	98.56 ± 1.13	98.6 ± 0.85	0,12	0,89
	<b>ENT-3</b>	98.6 ± 1.00	98.53 ± 0.93	0,26	0,79
	<b>ENT-5</b>	98.4 ± 1.22	98.30 ± 1.05	0,45	0,65
	<b>F</b>	99,06	49,33		
	<b>P</b>	0,00001	0,00001		

DMED'in yol açtığı bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkiler yönünden gruplar karşılaştırıldığında; DMED grubunda 3 hastada induksiyonun 3. dakikasında hipotansiyon ve bradikardi, 1 hastada yalnızca hipotansiyon gözlemlendi. Kontrol grubunda 1 hastada hipotansiyon gelişti. Bu yan etkiler iv 0,5 mg atropin ve/veya 10 mg efedrin ile tedavi edildi.

## 5 . TARTIŞMA

Bu çalışmada abdominal ve jinekolojik cerrahi uygulanacak antihipertansif tedavi alan hastaları anestezi indüksiyonundan 45-60 dakika öncesinde uygulanan im 2,5 µg/kg DMEDin anestezi indüksiyonu öncesi, anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik cevabı önlemede etkin olduğunu gözledik.

Direkt laringoskopi ve trakeal entübasyon; sempatoadrenal sistemde aktivasyona neden olan potansiyel uyarılardır (26). Taşikardi, hipertansiyon, aritmi, bronkospazm bu yanıtın yaygın belirtileridir. Hipotansiyon ve bradikardi ise nadiren ortaya çıkar (27,28,29). Saitoh ve ark. (30), entübasyon sonrası ortalama arteriyel basınçta uyanık hastalardaki kontrol değerlerine göre 20-50 mm Hg ve entübasyon öncesi değerlere göre de 35-65 mm Hg artış bildirmiştir. Hipertansif hastalar, laringoskopi ve trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı daha şiddetli yaşarlar (16). Bunun nedeni olarak; katekolamin seviyelerinde yükselme ve periferel venlerin katekolaminlere karşı olan sensitivitesinde artış görülmektedir (31,32). Bu değişiklikler, özellikle regüle olmayan hipertansiyonlu yaşlı hastalarda miyokardiyal infarktüs veya stroke riskini büyük oranda arttırmaktadır (33).

Laringoskopi ve trakeal entübasyona karşı gelişen sempatik cevabı azaltmaya yönelik opioidler, lokal anestetikler, adrenerjik bloker ajanlar ve vazodilatatörlerin kullanıldığı birçok farmakolojik yöntem geliştirilmiştir (34,35,36,37).

Bir aminoetilamid lokal anestetik ve IB sınıfı antiaritmik olan lidokain, entübasyona karşı gelişen kardiyovasküler cevabın önlenmesinde kabul gören bir ajandır (35). Kyokong ve ark. (36); entübasyondan 2 dakika önce uygulanacak 1,5 mg/kg iv lidokainin laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen kardiyovasküler cevabı azaltacağını göstermiştir. Laringoskopi süresinin 30 saniyeyi aştığı durumlarda vokal kordlar üzerine uygulanacak lidokain spreyi de entübasyona olan cevabı azaltmaktadır (37).

Opioidlerin anestezi derinliği sağladığı dolayısıyla da sempatik cevabı azaltarak hemodinamik yanıtı sınırladığı gösterilmiştir (38). Fentanilin laringoskopi ve endotrakeal entübasyona olan etkilerini içeren birçok çalışmada uygulanan doz aralığı 5-8 µg/kg'dır (11). Bu dozlar respiratuar depresyon yapabilir ve kısa cerrahi işlemler sonrasında uyanmayı geciktirebilir. Laringoskopi ve entübasyona karşı kan basıncı ve kalp hızındaki artışı önlemek için önerilen iv

fentanil dozu laringoskopi ve entübasyondan 3-4 dakika önce genç erişkinlerde 5-6 µg/kg, yaşlı hastalarda 1,5-3µg/kg'dır (11). Son yıllarda kullanıma giren hızlı etki başlangıçlı olan ve kısa etki süreli sentetik opioid ajan remifentanil; Alanoğlu ve ark.(16)'nın çalışmasında 1µg/kg dozunda trakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı azaltmak için anestezi indüksiyonunda kullanılmıştır. Yine aynı çalışmada remifentanilin hipertansif hastaların hızlı anestezi indüksiyonunda tercih edilebilir bir ajan olduğu belirtilmiştir.

Profilaktik beta adrenerjik reseptör blokajının antihipertansif tedavi alan ve almayan hipertansif hastalarda laringoskopi ve entübasyona bağlı hipertansif krizleri önlediği gösterilmiştir (39). Labetolol; kombine  $\alpha$  ve  $\beta$  blokaj sağlar. 1-5 dakikaya kadar etki başlangıcı olan labetololün yarılanma ömrü 5,5 saattir. Labetololün uzun etki süresi, postoperatif hipertansiyon ve taşikardinin tedavisinde avantaj sağlarken laringoskopi ve entübasyon gibi kısa süreli perioperatif streslerin önlenmesinde uygun değildir (40). Labetolol; özellikle preeklampitik hastalarda laringoskopi ve entübasyona bağlı hemodinamik değişikliklerin tedavisinde etkindir (41). Önceden kullanılmakta olan beta blokerlerin etki süreleri laringoskopi ve entübasyon gibi kısa süreli bir uyarıdan daha uzun olduğundan kısa etki süreli  $\beta_2$  kardiyoselektif beta bloker esmolol ilgi uyandırmıştır (42). Labetolol laringoskopi ve entübasyondan 2-5 dakika önce 0,4-0,75 mg/kg iv; esmolol 2 dakika önce 1,5-2 mg/kg iv dozlarında kan basıncı ve kalp hızındaki artışı önleyebilmektedir (11).

Kalsiyum kanal blokerleri; laringoskopi ve entübasyona cevap olarak kan basıncındaki artışı kontrol altına alabilir, ancak kalp hızına etkili değildir. Entübasyondan 20 dakika önce uygulanacak sublingual 5 mg nifedipin veya 1 dakika önce uygulanacak 15-30 µg/kg iv nicardipin bu grubun en iyi seçeneklerini teşkil etmektedir (11).

Direkt etkili bir vazodilatatör olan nitroprussit; preload ve afterload'u azaltır, periferik vasküler rezistans ve venöz dönüşü azaltarak kalp hızını düşürür. Nitroprussit doza bağımlı antihipertansif etki gösterir, etkisi hızlı başlar ve kısa sürer (43). Nitrogliserin; venodilatasyona yol açarak venöz göllenme ve azalmış stroke volüm ve kan basıncıyla birlikte kalbe venöz dönüşte azalmaya neden olur (44). Vazodilatatörler grup olarak laringoskopi ve entübasyona bağlı kan basıncındaki artışa etkiliyken kalp hızına etki etmezler (11). Bir vazodilatatörün kısa etkili bir beta blokerle kombinasyonu hem kan basıncını hem de kalp hızını kontrol altına alabilir. 3 µg/kg iv nitroprussit veya entübasyondan 15 saniye önce uygulanacak 1,5-2,5 µg/kg nitrogliserin bu grubun en iyi seçeneklerini teşkil eder (11).

Klonidin, primer olarak sistemik hipertansiyon tedavisinde kullanılan selektif  $\alpha_2$  adrenerjik bir ajandır. Kan basıncını düşürücü etkisi, santral sinir sisteminin kardiyovasküler kontrol merkezlerindeki  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Klonidinin oluşturduğu bu aktivasyon beyin kaynaklı sempatik sinir sistemi aktivitesini baskılar (45).

Klonidin, anestezide birçok amaç için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Premedikasyon amaçlı olarak kullanılan oral klonidin, hastalarda anksiyoliz ve sedasyon oluşturmaktadır. Ayrıca klonidin anestezisi sırasında kullanılan anestezi ve analjezik ihtiyacını da azaltmaktadır (46, 47). DMED de  $\alpha_2$  adrenerjik reseptör afinitesi klonidinden 8 kat fazla olan bir başka  $\alpha_2$  agonist ajandır. Farmakolojik olarak medetomidinin dekstroizomeri olan bir imidazol bileşimidir. Plazma katekolaminlerinde düşmeye bağlı olarak kan basıncı ve kalp atım hızında düşme meydana getirir (6). Alfa-2 agonist ilaçların temel hemodinamik etkileri, intravenöz uygulamalarının ardından periferik vazokonstriksiyonun yol açtığı ani bir arteriyel kan basıncı yükselmesi ve ardından santral olarak sempatik tonustaki azalma ve vagal aktivitedeki artışa bağlı gözlenen ortalama arteriyel basınç (OAB) ve KAH' daki düşme şeklindedir (48).

Ebert ve ark. (49), yaşları 20-27 arasında değişen sağlıklı gönüllüler üzerindeki yaptıkları çalışmada DMED'in artan plazma konsantrasyonlarının insanlar üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Deksedetomidin, 40 dakikalık iv infüzyon yolu ile, ilacın plazma konsantrasyonları 0.5, 0.8, 1.2, 2.0, 3.2, 5.0, 8,0 ng/ml olacak şekilde uygulanmış ve her konsantrasyonda DMED'in denek üzerinde oluşturduğu hemodinamik, solunumsal ve sedatif etkiler incelenmiştir. İntravenöz DMED artan konsantrasyonlarının KAH'ında azalma, kardiyak output'da progresif bir düşüş ve düşük dozlarda yükselen, ancak doz arttıkça düşen bifazik kan basıncı ve periferik vasküler rezistans değişikliği oluşturduğunu bildirmişlerdir. Koroner arter revaskülarizasyon cerrahisi sırasında intraoperatif olarak iv DMED infüzyonu uygulayan Jalonen ve ark. (50)'da, elektif koroner arter bypass graft uygulanacak 80 hasta üzerinde yaptıkları çift kör bir çalışmada cerrahiden 30 dakika önce 50 ng/kg/dak hızında ve cerrahi bitiminde 7 ng/kg/dak hızında uygulanan iv DMED infüzyonunun intraoperatif sempatik tonusu azalttığını ve anestezie karşı oluşan hiperdinamik cevapları önlediğini, ancak hipotansif eğilimi arttırdığını rapor etmişlerdir. Biz çalışmamızda DMED'i intramüsküler yolla uyguladık. Çünkü  $\alpha_2$  adrenerjik ilaçlar intramüsküler uygulandıklarında gözlenen hemodinamik etkiler intravenöz uygulamaya göre daha hafif seyretmektedir. İntravenöz uygulama sonrası yaşanan akut hemodinamik değişiklikler, intramüsküler uygulama sonrası görülmemektedir. Günümüze dek intramüsküler DMED'e yönelik araştırmalarda değişik dozlar kullanılmıştır (3,51,52). Çalışmamızda belirgin anksiyoliz ve sedasyon sağlanması ve laringoskopi ve entübasyona karşı stres cevabı baskılaması nedeniyle DMED'i 2,5  $\mu$ g/kg dozunda kullandık. 2,5  $\mu$ g/kg dozundaki im DMED'in en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşması için gereken sürenin ortalama 15 dakika olduğu, ancak bu aralığın 2-60 dakika gibi geniş bir yelpazeye dağılması çalışmamızda im DMED'i preoperatif 45-60 dakika önce im yoldan uygulamamıza neden oldu.

Dyck ve ark.(51), 2  $\mu$ g/kg iv ve im DMED'in farmakokinetik ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada im absorpsiyon profilinin bifazik olduğu ancak iv uygulama

sonrası gözlenen akut hemodinamik değişikliklere yol açmadığı; im uygulamadan 4 saat sonra ortalama arteriyel basıncın % 20, kalp hızının % 10 oranında düştüğü; iv infüzyonun 5. dakikasında ortalama arteriyel basıncın % 22 oranında yükseldiği kalp hızının % 27 oranında düştüğü ancak iv infüzyondan 4 saat sonraki hemodinamik veriler ile im uygulanım sonrası verilerin benzer olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışma; im DMED'in biyoyararlılığının % 70-80 olduğunu ve en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmak için ortalama sürenin 15 dakika olduğunu göstermiştir. Minör jinekolojik cerrahi için premedikasyon amaçlı uygulanan im 1,0 µg/kg DMED ve 0,08 mg/kg midazolam Aantaa ve ark.(52) tarafından karşılaştırılmış ve DMED uygulanan grupta ki arteriyel basınçta maksimum % 20, kalp hızında maksimum % 15'lik ılımlı bir düşüş rapor edilmiştir. Her iki premedikasyon ajanının plazma noradrenalin konsantrasyonunu % 50 oranında düşürdüğü, ancak yalnız DMED'in anestezi ve cerrahiye katekolamin yanıtını azalttığı bildirilmiştir. Biz çalışmamızda DMED' i 2,5 µg/kg dozunda ve yalnızca im yolla uyguladığımız için iv infüzyonla karşılaştırma olanağına sahip olmadık. Bizim çalışmamızda im uygulanan DMED grubunda uygulamadan 1,5 saat sonra SAB'da % 26, DAB'da % 12 ve KAH'da % 12 oranında düşüş gözledik.

Aanta ve ark.(53) tarafından gerçekleştirilmiş bir başka çalışmada DMED uterin dilatasyon + küretaj işleminden 15 dakika önce iv yolla uygulanmış ve SAB, DAB, KAH ve plazma norepinefrin konsantrasyonlarında ılımlı bir düşüş bildirilmiştir. Yine bu çalışmada minör cerrahide tek doz iv DMED premedikasyon doz aralığının 0,33-0,67 µg/kg olduğu da rapor edilmiştir.

Jaakola ve ark.(54), anestezi induksiyonundan 10 dakika önce 0,6 µg/kg DMED'i tek seferde iv uygulamış ve bunun intraoküler basınç (İOB), oftalmik cerrahide anestezi gereksinimi ve laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen sempatoadrenal yanıtı etkisini araştırmıştır. DMED'in İOB'ı % 34 oranında azalttığı ve plazma noradrenalin seviyesinde % 62 oranında düşüşe yol açtığı, laringoskopi ve entübasyon sonrası maksimum sistolik ve diastolik arteriyel basınçlarda ve KAH'da belirgin oranda düşüş sağladığı ayrıca cerrahi süresince anestezi gereksinimini azalttığı rapor edilmiştir.

Virkkila ve ark.(55), katarakt cerrahisinde perioküler bloktan 45 dakika önce uygulanan 1 µg/kg im DMED'in ciddi kardiyovasküler yan etki göstermeden ideal bir sedasyon sağladığını ayrıca İOB'da % 35 oranında düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir.

Aho ve ark.(56); abdominal histerektomi uygulanan 96 hasta üzerinde yaptıkları randomize çift kör çalışmada operasyondan 10 dakika önce uygulanan 0,3 ve 0,6 µg/kg tek iv bolus DMED dozlarını 2 µg/kg fentanil ile karşılaştırmışlardır. Tüm gruplarda kan basıncı ve kalp hızı entübasyon sonrası artış göstermiş ancak 0,6 µg/kg iv DMED'in fentanil ve plaseboya



oranla laringoskopi ve entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı daha etkin şekilde stabilize ettiği ve cerrahi süresince izofluran ihtiyacını azalttığını bildirmişlerdir.

Vickery ve ark.(57), halotan ile anestetize köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada DMED'in halotan MAC'ında doza bağımlı düşüşe yol açtığını rapor etmişlerdir. Biz kullandığımız sevofluranın endtidal konsantrasyonunu çalışmaya dahil etmedik bu yüzden DMED'in cerrahi süresince sevofluran ihtiyacına olan etkisini görme fırsatını elde edemedik.

Talke ve ark.(58), vasküler cerrahi öncesinde başlanan ve cerrahiden 48 saat sonrasına kadar süren perioperatif DMED infüzyonunun hemodinamik ve adrenerjik etkilerini araştırmışlar ve 0,18-0,35 µg/kg plazma konsantrasyonundaki DMED'in anesteziden uyanma sırasındaki KAH ve plazma norepinefrin artışını önlediğini rapor etmişlerdir. Biz çalışmamızda DMED'in uyanma sonrası etkilerini araştırmamıza dahil etmedik. Ayrıca DMED'i infüzyon şeklinde değil tek doz im şeklinde kullandık.

Shahbaz ve ark.(59), DMED'i intraoperatif 1,0 µg/kg yükleme dozunun ardından 0,4-0,7 µg/kg/saat iv infüzyon dozlarında kullanmışlar ve yan etkiler, etkinlik ve derlenme özellikleri açısından 12,5-75 µg/kg/dakika propofol iv infüzyonu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta, DMED'in daha yavaş sedasyon başlama ve sonlanmasına sahip olduğu halde propofol ile benzer sedasyon düzeyleri oluşturduğu gözlenmiştir. Biz çalışmamızda DMED'i sedasyon amaçlı kullanmadık, ancak premedikasyon amaçlı uyguladığımız im DMED'in kalp hızı kadar arteriyel basıncı da düşürdüğünü gözledik

Genel anestezi altında majör cerrahi uygulanan hastalara verilen 2,5 µg/kg im DMED'in yeterli preoperatif sedasyon ve intraoperatif dönemde kardiyovasküler stabilite sağladığı birçok çalışmada belirtilmiştir (60, 61, 62, 63).

Aho ve ark. (60), jinekolojik diagnostik laparaskopi uygulanacak 100 hastaya operasyonda 45-60 dakika önce uygulanan 0.6, 1.2 ve 2.4 µg/kg dozlarında im DMED'nin kalp hızı, kan basıncı ve plazmadaki stres hormonlarına olan etkilerini araştırmışlar ve bu farklı dozlardan 2.4 µg/kg im DMED'nin yeterli preoperatif sedasyon ve intraoperatif hemodinamik stabiliteyi en etkin şekilde sağladığını bildirmişlerdir.

Scheinin ve ark. (61), elektif abdominal histerektomi, kolesistektomi ve intraoküler cerrahi uygulanacak 192 hasta üzerinde operasyondan 60 dakika önce uygulanmış im 2.5 µg/kg DMED ile operasyondan 60 dakika önce uygulanmış im 0,08 mg/kg midazolam ve anestezi indüksiyonundan 2 dakika önce uygulanmış 1,5 µg/kg fentanili sedasyon, anksiyoliz ve hemodinamik stabilite yönünden değerlendirmişlerdir. İm 2,5 µg/kg DMED ile premedikasyonun laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan hemodinamik cevabı önlemede etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Farklı im DMED dozlarının kullanıldığı bu çalışmaların ışığında biz 2,5 µg/kg

dozunun indüksiyon öncesi, indüksiyon ve endotrakeal entübasyona olan hemodinamik cevaba etkisini araştırdık. Ancak çalışmamızda doz karşılaştırması yapmadık.

DMED ile yapılan birçok çalışmada sonuçlar, ilacın solunum üzerinde herhangi bir depresif etkisinin olmadığı yönündedir. Doufas ve ark. (64), gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada, DMED ve kontrol grubu arasında SpO<sub>2</sub>, end-tidal CO<sub>2</sub> ve solunum sayısı değerleri açısından herhangi bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Shahbaz ve ark. (59)'da, intraoperatif uygulanan DMED infüzyonu sonrası, intraoperatif ve postoperatif solunum değerlendirmeleri ile preoperatif solunum değerlendirmeleri arasında herhangi bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda DMED'i preoperatif 45-60 dakika önce im yolla uyguladık ve anestezi indüksiyonuna kadar yalnızca SpO<sub>2</sub> takibi yaptık. Çalışmaya aldığımız hiçbir hastada SpO<sub>2</sub> değerlerinde bozulma olmadı ancak endtidal CO<sub>2</sub> ve solunum sayısı gibi parametreleri değerlendiremediğimizden DMED'nin solunum sistemi üzerine etkisini karşılaştırmadık.

Sonuç olarak; hipertansif hastalara preoperatif 45-60 dakika önce uygulanan 2,5 µg/kg intramüsküler DMED'in indüksiyon öncesi, indüksiyon ve entübasyon sırasındaki hemodinamik yanıtı azalttığını söyleyebiliriz.

## 6 . SONUÇLAR

Operasyondan 45-60 dakika önce uygulanan 2,5 µg/kg im DMED; anestezi indüksiyonu öncesi, anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı azaltmada plaseboya oranla daha etkin bulunmuştur.

DMED, plaseboya oranla anestezi indüksiyonu öncesi SAB, DAB ve KAH değerlerinde düşüğe neden olmuştur.

DMED, plasebo ile karşılaştırıldığında endotrakeal entübasyon sonrası 1. dakika SAB, DAB ve KAH değerlerinde düşüğe neden olmuştur.

DMED uygulaması ardından intraoperatif SpO<sub>2</sub> düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Preoperatif SpO<sub>2</sub> ölçümlerinde de plaseboya oranla bir farklılık bulunmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Harris SN. Hypotension, hypertension, perioperative myocardial ischemia and infarction. In : Benumof JL, Saidman LJ (eds) , Anesthesia & Perioperative Complications (2<sup>nd</sup> ed) Mosby, St.Louis, Missouri 1999, pp.292-3.
2. Roizen MF, Fleisher LA. Anesthetic implications of concurrent diseases. In : Miller RD (ed), Anesthesia (5<sup>th</sup> ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp.1053.
3. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992;75:932-9.
4. Scheinin H, Jaakola ML, Sjovald S, et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78:1065-75.
5. Maze M, Tranguilli W.  $\alpha_2$  adrenergic agonists : Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
6. Bhana N, Goa KL, Mc Clellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59:263-8.
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds.) Adrenergic agonists and antagonists. In: *Clinical Anesthesiology* (3<sup>rd</sup> ed) McGraw-Hill, New York, 2002, pp:212.
8. Ventura HO, Taler SJ, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease: The role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *American Journal of Hypertension* 2005;18:26-43.
9. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharmacology and Therapeutics* 2006;111:81-98
10. Genç A, Ateş Y. Hipertansiyon ve Anestezi. Özatamer O (ed), *Anestezi güncel konular* (1.baskı) Nobel Yayınevi, 2002, ss 269-91.
11. Kovac LA. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth* 1996;8:63-79.
12. Bedford RF. Circulatory responses to tracheal intubation. In: Eichhorn JH, Kirby RB, Brown DL (eds), *Problems in Anesthesia*, JB Lippincott, Philadelphia 1998, pp. 203-10.
13. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, et al. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1983;55:855-60.
14. Ovassapian A, Yelich SJ, Dykes MH, Brunner EE. Blood pressure and heart rate changes during awake fiberoptic nasotracheal intubation. *Anaesth Analg* 1983;62:951-4.

15. Finfer SR, Mackenzie SI, Saddler JM, Watkins TG. Cardiovascular responses to tracheal intubation: a comparison of direct laryngoscopy and fiberoptic intubation. *Anaesth Intensive Care* 1989;17:44-8.
16. Alanoğlu Z, Ateş Y, Yılmaz AA, Tüzüner F. Is there an ideal approach for rapid - sequence induction in hypertensive patients? *J Clin Anesth* 2006;18:34-40.
17. Anagnostu JM, Stoelting RK. Complications of Drugs Used in Anesthesia. In : Benumof JL, Saidman LJ(eds), *Anesthesia & Perioperative Complications* (2<sup>nd</sup> ed) Mosby, St . Louis, Missouri 1999, pp.161-170.
18. Reves JG, Glass PSA, Luborsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (5<sup>th</sup> ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp.259.
19. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.
20. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill 2001,pp.215.
- 21 . Aydınlı I. Sekonder Analjezikler. Erdine S (ed), Ağrı (2. baskı), 2002, ss 517-8.
22. Omoigui S (ed). *The Anesthesia Drugs Handbook* (2<sup>nd</sup> ed) Mosby-Year Book,1995, pp.55-59.
23. Morgan GE,Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Clinical Anesthesiology*. Mc Graw-Hill 2001, pp.217.
24. Talke P, Tayefef F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1997;87:835-41.
25. Jaakola ML, Kanto J, Scheinin H, Kallio A. Intramuscular dexmedetomidine premedication. An alternative to midazolam-fentanyl combination in elective hysterectomy. *Acta Anesth Scand* 1994;38:238-43.
26. Hagberg C, Boin MH. Managements of the airway : Complications. In : Benumof JL,Saidman LJ (eds). *Anesthesia&Perioperative Complications* (2<sup>nd</sup> ed) Mosby, St Louis, Missouri 1999, pp.11-12.
27. Lavies NG, Meiklejohn BH, Way AE, Achola KJ, Fell D. Hypertensive and catecholamine response to tracheal intubation in patients with pregnancy-induced hypertension. *Br J Anaesth* 1989;63:429-34.
28. Mikawa K, Ikegaki J, Maekawa N, Goto R, Kaetsu H, Obara H, The effect of diltiazem on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1990;45:289-93.
29. Singh S, Smith JE. Cardiovascular changes after the three stages of nasotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2003;91:667-71.
30. Saitoh N, Mikawa K, Kitamura S, Maekawa N, et al. Effects of trimetaphan on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1991;66:340-4.

31. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patients. *Anesthesiology* 1979;50:285-92.
32. Low JM, Harvey JT, Prys-Roberts C, Dagnino J. Studies of anesthesia in relation to hypertension. *Br J Anaesth* 1986;58:471-7.
33. Fujii Y, Tanaka H, Saitoh Y, Toyooka H. Effects of calcium channel blockers on circulatory response to tracheal intubation in hypertensive patients. *Can J Anaesth* 1995;42:785-88.
34. Charuluxananan S, Kyokong O, Sanbaonviboon W, Balmongkon B, et al. Nicardipine versus lidocaine for attenuating the cardiovascular response to endotracheal intubation. *J Anesth* 2000; 14 : 77-81.
35. Lev R, Rosen P. Prophylactic lidocaine use preintubation. *J Emerg Med* 1994;12:499-506.
36. Kyokong O, Somboonviboon W. Circulatory responses to endotracheal intubation: the effect of intravenous lidocaine. *Thai J Anesthesiol* 1986;13:191-4.
37. Tam S, Chuang F, Campbell M. Intravenous lidocaine: optimal time of injection before tracheal intubation. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 1036-40
38. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74 : 53-63.
39. Prys Roberts C, Foex P, Biro GP, Roberts JG. Studies of anesthesia in relation to hypertension. V. Adrenergic beta receptor blockade. *Br J Anaesth* 1973; 45 : 671-81.
40. Mac Carthy EP, Bloomfield SS. Labetolol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1983 ; 3 : 193-219.
41. Ramanathan J, Sibai BM, Mabie WC, Chauhan D, Ruiz AG. The use of labetalol for attenuation of the hypertensive response to endotracheal intubation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 159 : 650-4.
42. Cucchiara RF, Benefiel DJ, Mattco RS, Dewood M. Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 1986 ; 65 : 528-31.
43. Stoelting RK. Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside. *Anesth Analg* 1979 ; 58 : 116-9.
44. Mikawa K, Hasegawa M, Suzuki T, et al. Attenuation of hypertensive response to tracheal intubation with nitroglycerin. *J Clin Anesth* 1992 ; 4 : 367-371.
45. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds), *The pharmacological basis of therapeutics* (8<sup>th</sup> ed) Pergamon Press, New York 1990, pp.208-9.

46. Sa Rego MM, White PF, Monitored anesthesia care. In : Miller RD (ed), Anesthesia (5<sup>th</sup> ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp.1457.
47. Van Vlymen JM, White PF. Outpatient Anesthesia. In: Miller RD (ed), Anesthesia (5<sup>th</sup> ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp.2219.
48. Peden CJ, Roberts CP. Dexmedetomidine a powerful new adjunct to anesthesia? Br J Anesth 1992;68:123-5.
49. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentration of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000; 93:382-94.
50. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 1997; 86:331-45.
51. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehta L, Shafer SL. The Pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology 1993; 78:813-20.
52. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J, Scheinin M, Vuorinen J. A comparison of dexmedetomidine, an  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist, and midazolam as premedication for minor gynecological surgery. Br J Anaesth 1991; 67:402-9.
53. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. Anesth Analg 1990;70:407-13.
54. Jaakola M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. Br J Anaesth 1992;68:570-5.
55. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication in outpatient cataract surgery. Anaesthesia 1993;48:482-7.
56. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesthesiology 1991;74:997-1002.
57. Vickery R, Sheridan B, Segal I, Mase M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, in halothane anesthetized dogs. Anesth Analg 1988;67:611-5.
58. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 2000;90:834-9.
59. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. Anesth Analg 2002 ;95:461-6.

60. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992;75:932-9.
61. Scheinin H, Jaakola ML, Sjovald S, Ali-Melkkila T, et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 1993;78:1065-75.
62. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, et al. A comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1994;79:646-53.
63. Levanen J, Makela ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995;82:1117-25.
64. Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke* 2003;34:1218-23



## E K L E R

EK – 1 : Çalışmaya alınan hasta isim – soyad baş harfleri ve protokol numaraları.

### **Plasebo Grubu :**

<u>Hasta Adı</u>	<u>Protokol No</u>
1 – M. D.	137 93 04
2 – S . Ö.	139 84 79
3 - T. M.	139 86 52
4 - T . B.	139 46 99
5 - H . V.	948 423
6 - S . Y.	125 37 92
7 - G .O.	131 00 21
8 - N.T.	139 76 49
9 - R.K.	139 79 59
10 - C.K.	125 24 90
11 – A .Ç.	131 00 79
12 – G . Ş.	137 92 99
13 – A .Y.	139 61 48
14 – Ş . S	139 05 50
15 – S . Ö.	573 365
16 – F.K.	139 94 39
17 – R . F.	138 62 48
18 – F.P.	947 119
19 – S . H.	114 32 00
20 – H . G.	138 21 07
21 – E . Ö.	130 04 65
22 – A .G.	138 62 33
23 – E . D.	137 90 23
24 – A . S.	138 93 24
25 - M.T.	138 68 51
26 – N . D.	139 96 61
27 – F . A.	139 69 33
28 – F . D.	112 06 43

29 – M . B.	122 31 26
30 – E . Ö.	129 62 09

**DMED Grubu :**

<b><u>Hasta Adı</u></b>	<b><u>Protokol No</u></b>
1 – A . C.	138 99 07
2 – V . A.	130 39 74
3 – A . A.	133 48 33
4 – M . K.	627 610
5 – R . E.	141 23 38
6 – E . Ö.	102 88 14
7 – A . Ö.	967 278
8 - Ş . D.	138 90 03
9 – H . B.	141 94 02
10 – A . Y.	137 24 11
11 – K . Ö.	114 40 26
12 – F . S.	138 65 53
13 – M . T.	882 030
14 – H . K.	118 46 52
15 – H . A.	138 41 95
16 – T . Y.	136 32 94
17 – S . K.	800 633
18 – H . B.	134 32 57
19 – M . D.	123 87 02
20 – H . T.	137 69 33
21 – F . A.	138 10 13
22 – H . B.	137 60 84
23 – N . P.	563 145
24 – F . G.	127 81 69
25 – Z . Ş.	143 75 12
26 – S . E.	904 512
27 – N . S	141 60 00
28 – M . Ü.	138 08 77
29 – M . K.	649 440
30 – Ö . Y.	133 43 17

TC.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Tuğba Yeşim ARIK'a ait Hipertansif Hastalarda 2,5 µg/kg intramuskuler deksmedetomidinin anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyona olan yanıt etkisi adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :01/09/2006

İmza

Başkan Prof. Dr. Adem BOYACI



Üye Prof. Dr. Halit MADENOĞLU



Üye Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU



Üye Doç. Dr. Kudret DOĞRU



Üye Doç. Dr. Karamahmet YILDIZ

