

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KRONİK HİPERTANSİF OLGULARDA PERİOPERATİF
DEKSMEDETOMİDİN KULLANIMININ STRES YANIT VE
HEMODİNAMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ SARPKAYA

BOLU-2010

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KRONİK HİPERTANSİF OLGULARDA PERİOPERATİF
DEKSMEDETOMİDİN KULLANIMININ STRES YANIT VE
HEMODİNAMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ SARP KAYA

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. KAZIM KARAASLAN

BOLU-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitime katkıda bulunan, her konuda desteğini ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr Kazım KARAASLAN ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr.Hasan KOÇOĞLU'na;

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan ve anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakım hemşire ve personeline;

Tezimin hazırlanması sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Güler Buğdaycı ve tüm biyokimya laboratuvarı personeline, Genel Cerrahi ve Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistalarına;

Katkı ve sabırlarından dolayı aileme..

Sonsuz teşekkürlerimle....

Dr.Ali SARP KAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER.....	VIII
TABLolar.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Cerrahi strese yanıt.....	3
2.1.1. Strese karşı inflamatuvar yanıtlar.....	3
2.1.2. Strese karşı metabolik yanıtlar.....	4
2.1.3. Strese karşı endokrin yanıtlar.....	6
2.2. Hipotalamo-hİpofizer sistem kontrolündeki hormonlar.....	8
2.2.1. Krtikotropin releasing hormon-Adrenokortikotropik hormon.....	8
2.2.2. Kortizol.....	9
2.2.3. Prolaktin.....	9
2.2.4. Büyüme hormonu (Growth hormon).....	10
2.3. Otonomik sinir istemi kontrolündeki hormonlar.....	10
2.3.1. Glukagon.....	10
2.3.2. İnsülin.....	11
2.3.3. Katekolaminler.....	12
2.4. Cerrahi strese yanıtı azaltan/engelleyen yaklaşımlar.....	13
2.5. Alfa 2 selektif adrenerjik agonistler.....	15
2.5.1. Deksmetomidin.....	15
2.5.1.1. Deksmetomidinin farmakolojik özellikleri.....	16
2.5.1.2. Kardiyovasküler cerrahide deksmedetomidin.....	17
2.5.1.3. Deksmetomidinin serebral fizyoloji üzerine etkileri ve nöroanestezide kullanımı.....	19

2.5.1.4. Deksmetomidinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi.....	20
2.5.1.5. Lokal/rejyonel anestezide deksmedetomidin.....	21
2.5.1.6. Kontrollü hipotansiyon ve deksmedetomidin.....	22
2.5.1.7. Analjezi ve deksmedetomidin.....	22
2.5.1.8. Pediatrik olgularda dekmedetomidin.....	24
2.5.1.9. Geriatrik olgularda deksmedetomidin.....	24
2.5.1.10. Zor ekstübasyon ve dekmedetomidin.....	24
2.5.1.11. Bulantı-kusma ve deksmedetomidin.....	25
2.6. Kronik hipertansif olgularda olası sorunlar ve anestezi yönetimi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	44
6. KAYNAKLAR.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACTH: Adrenokortikotropik hormon
ADH: Antidiüretik hormon
ANP: Atrial natriüretik peptid (Atrial natriuretic peptide)
CRH: Kortikotropin serbestleştirici hormon (Corticotropin-releasing hormone)
CVS: Siklik kusma sendromu (Cyclic vomiting syndrome)
EDNO: Endotel kaynaklı nitrik oksit (Endothel-derived nitric oxide)
ET: Endotelin
FSH: Folikül stimüle edici hormon
GH: Growth hormon
GnRH: Gonadotropin serbestleştirici hormon (Gonadotropin releasing hormone)
HETE: Hidroksieikozatetranoik asitler
HKA: Hasta kontrollü analjezi
HSP: Heat shock proteinleri
IFN: İnterferon
IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL: İnterlökin
IVRA: İntravenöz rejyonel anestezi
LH: Luteinizan hormon
LHRH: Luteinizan hormon-releasing hormon
LT: Lökotrienler
Lx: Lipoksinler
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NTG: Nitrogliserin
PAF: Trombosit aktive edici faktör
PGI2: Prostaglandin
PRL: Prolaktin
ROM: Reaktif oksijen metabolitleri
SKA: Serebral kan akımı

TNF: Tümör nekrotizan faktör
TRH: Tirotropin salıverici hormon
TSH: Tiroid stimülan hormon
Tx: Tromboksanlar
VAS: Vizüel analog skala
VIP: Vazoaktif intestinal peptid

ŞEKİLLER

Şekil 4.1.Grupların ortalama SAB değerlerinin zamanla değişim grafiği	34
Şekil 4.2.Grupların ortalama DAB değerlerinin zamanla değişim grafiği	35
Şekil 4.3.Grupların ortalama OAB değerlerinin zamanla değişim grafiği	35
Şekil 4.4.Grupların ortalama KAH değerlerinin zamanla değişim grafiği	38
Şekil 4.5.Grupların ortalama glukoz değerlerinin zamanla değişim grafiği	39
Şekil 4.6.Grupların ortalama insülin değerlerinin zamanla değişim grafiği	40
Şekil 4.7.Grupların ortalama büyüme hormonu değerlerinin zamanla değişim grafiği.....	41
Şekil 4.8.Grupların ortalama kortizol değerlerinin zamanla değişim grafiği	42
Şekil 4.9.Grupların ortalama ACTH değerlerinin zamanla değişim grafiği	43
Şekil 4.10.Grupların ortalama prolaktin değerleri zamanla değişim grafiği	43

TABLolar

Tablo2.1. Hipotalamo-hipofizer aks ve otonomik sinir sistemi kontrolündeki hormonlar.....	7
Tablo 2.2. Travmada artan ve azalan hormonlar.....	8
Tablo 2.3. Alfa 2 agonist etkiye sahip ilaçlar.....	16
Tablo 4.1. Grupların demografik verileri ve ek ilaç uygulamaları.....	32
Tablo 4.2. Gruplardaki olgulara ait SAB ortalamaları.....	33
Tablo 4.3. Gruplardaki olgulara ait DAB ortalamaları.....	34
Tablo 4.4. Gruplardaki olgulara ait OAB ortalamaları.....	36
Tablo 4.5. Gruplardaki olgulara ait KAH ortalamaları.....	37
Tablo 4.6. Gruplardaki olgulara ait Glukoz ortalamaları.....	38
Tablo 4.7. Gruplardaki olulara ait İnsülin ortalamaları.....	39
Tablo 4.8. Gruplardaki olgulara ait Growth hormon ortalamaları.....	40
Tablo 4.9. Gruplardaki olgulara ait Kortizol ortalamaları.....	41
Tablo 4.10. Gruplardaki olgulara ait ACTH ortalamaları.....	42
Tablo 4.11. Gruplardaki olgulara ait Prolaktin ortalamaları.....	43

ÖZET

Ali SARP KAYA, Kronik hipertansif olgularda, perioperatif deksmedetomidin kullanımının stres yanıt ve hemodinami üzerine etkileri, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D, Bolu, 2010

Bu çalışmanın amacı, kronik hipertansif olgularda perioperatif deksmedetomidin kullanımının hemodinamik değişiklikler ve cerrahi stres yanıtın endokrin parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Elektif batin ve pelvis operasyonu geçirecek 42 kronik hipertansif olgu rastgele iki gruba ayrıldı. Her iki grupta anestezi indüksiyonunda tiyopental, vekuronyum ve fentanil, idamesinde sevofluran (%1,5-%2,5) ile N₂O/O₂ (%65-%35) kullanıldı.

Grup D olgularına (n=21) indüksiyondan 10 dk. önce 1µg /kg deksmedetomidin yükleme dozu 10 dakika içerisinde verildi ve 0,5 µg /kg/saat dozunda infüzyona operasyon sonuna kadar devam edildi. Kontrol grubu olgularına (grup K, n=21) aynı protokol ile izotonik sıvı verildi. Hastaların ortalama arter kan basıncı (OAB), bazal değer %20'sinden daha fazla arttığında her iki gruba da ek fentanil verildi. Hipertansiyon fentanil ile kontrol edilemediğinde, hastalara nitrogliserin infüze edildi.

Hemodinamik parametreler [sistolik arter kan basıncı (SAB), diyastolik arter kan basıncı (DAB), OAB, end-tidal karbondioksit (ETCO₂), kalp hızı (KAH), SpO₂], ek fentanil ile nitrogliserin dozları kaydedildi. Her hastada, serum glukoz, insülin, Growth Hormon, ACTH, prolaktin, kortizol seviyeleri, operasyon sabahı (t₀), cerrahi insizyondan 10 dk. sonra (t₁), post op. 24. saat (t₂), ve 48. saat (t₃) venöz kan örneği alınarak karşılaştırıldı.

SAB, DAB, OAB, KAH değerleri operasyon esnasında grup D'de grup K'dan daha düşük bulundu (p<0,05). Grup K'da 14 hasta , grup D'de 7 hastaya ek fentanil verildi (p<0,05). Grup K'ya verilen ortalama ek fentanil dozu 73,80 ± 68,22 µg iken, Grup D'ye verilen ek fentanil dozu ise 35,71 ± 61,52 µg şeklinde oldu. Her iki grup arasında stres hormon seviyeleri, bazal değerlerine göre artış gösterdi. Her iki grup arasında, serum glukoz, insülin, growth hormonu, ACTH ve prolaktin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, Grup D'de serum kortizol seviyeleri grup K'ya göre daha düşük tespit edildi (p<0,05).

Sonuç olarak, kronik hipertansif olgularda perioperatif deksmedetomidin infüzyonu cerrahi travmaya yanıtı baskılayabilir ve hemodinamik değişiklikleri stabilize edebilir.

Anahtar kelimeler: Deksmetomidin, cerrahi stres yanıtı.

(A.İ.B.Ü. BAP Proje No: 2009.08.02.322)

ABSTRACT

Ali SARPKEYA, The effect of perioperative use of dexmedetomidine on hemodynamic parameters and surgical response in chronic hypertensive patients, Department of Anesthesiology and Reanimation, Bolu, 2010

The aim of this study was to observe the effects of perioperative use dexmedetomidine on hemodynamic changes and endocrine parameter which can be affected by surgical stress. Forty two chronic hypertensive patient undergoing abdominal or pelvic surgery, we allocated randomly into two groups. Anesthesia was applied with thiopental, vecuronium, fentanyl, and was maintained with sevoflurane (1.5%-2.5%) within N₂O/O₂ (65%-35%) in both groups. In group D (n:21) loading dose of dexmedetomidine (1 µg /kg within 10 min) was given to the patients 10 min before induction, and infusion with the dose of 0,5 mcg/kg/h) was started together with anesthetic induction until the end of operation. In control group (group K, n:21) saline was given with the similar protocol as applied to the patient of group D. Additional fentanyl was given to patients when mean arterial blood pressure (MAP) has been increased more than 20% of baseline, and nitroglycerine was infused if hypertension can not be controlled with fentanyl alone. Hemodynamic parameters [systolic arterial blood pressure (SAP), diastolic arterial blood pressure (DAP), MAP, end-tidal carbon dioxide (ETCO₂), heart rate (HR), pulse oxymetry (SpO₂)] and additionally used fentanyl and nitroglycerine were recorded. Venous blood samples were obtained from all patients for measurement of serum glucose, insulin, Growth Hormone, ACTH, Prolactin, cortisol levels at eight o'clock on the day of operation (t₀, baseline), 10 min. after surgical incision (t₁), postoperative 24th (t₂) and 48th hours (t₃) and were compared.

SAP, DAP, MAP, and HR values were significantly lower in group D than in group K (p<0,05) during the operation. Additional fentanyl was given to 14 patients in group K, and to 7 patients in group D (p<005). The mean dose of additionally used fentanyl was 73,80± 68,22 µg in group K while it was 35,71±61,52 µg in group D (p<0,05). All stress hormone, values were found to be increased in both groups compared to their baseline values. There was no statistically significant difference in serum glucose, insulin, growth hormone, ACTH and prolactin levels between two

groups while serum cortisol levels were significantly lower in group D than in group K in measurements of t_1, t_2 and t_3 ($p < 0,05$). We conclude that perioperative infusion of dexmedetomidine may suppress the response to surgical trauma, and may stabilize the hemodynamic changes in chronic hypertensive patients.

Keywords: Dexmedetomidine, surgical stress response
(A.I.B.U. BAP Project No: 2009.08.02.322)

1. GİRİŞ

Cerrahi stres yanıt, doku hasarıyla uyarılan nöroendokrin, immunolojik ve hücrelerarası biyokimyasal sinyallerin entegrasyonu ile oluşan inflamatuvar, metabolik ve endokrin yanıtlardır (1,2).

Cerrahi travma, organizmada yol açtığı reaksiyonlarla travmanın büyüklüğü ile orantılı olarak hasara neden olmakta, tetiklediği fizyolojik mekanizmalar sonucu lokal olarak enflamasyonu, genel olarak da substrat mobilizasyonu ile pek çok biyokimyasal tepkimenin hızlandığı hipermetabolik bir süreci başlatmaktadır (3,4).

Anestezi, cerrahi girişim, sıvı-elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve ağrı gibi faktörler vücut için stres yaratıcı nitelikte olup, nöro-immüno-endokrin sistemlerden değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmakta (5,6), ortaya çıkan yanıt aynı zamanda vücut homeostazisini sağlama ve sürdürme amacına hizmet etmektedir (7). Oluşan bu yanıtta travma ile beraber kullanılan anestezi maddelerinin direk farmakolojik etkisi, anestezinin şekil, süre ve derinliği gibi faktörlerde etkili olmaktadır (8).

Stres yanıt, hipotalamo-hipofizer aktivite artışına yol açarak hipotalamustan tropik hormonların salgınımıyla hipofizi uyarmakta, hipofizden ACTH, TSH, GH, prolaktin, FSH, LH ve ADH salgınımı sonucu kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonların yapımını artırırken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların yapımını inhibe etmektedir (9-12). Metabolik ve endokrin cevabın uzaması veya aşırı miktarda olması tromboemboliler, stres ülserleri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetmezliği, infarktüs ve pulmoner yetmezlik gibi bazı istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (13,14). Diğer bir olumsuz etki artan katabolizma ve negatif nitrojen dengesinin sonucu olarak postoperatif yorgunluk, bitkinlik ve nekahat devresinin uzamasıdır (12,13).

Stres yanıt sonucu katabolik ve immün sistemi baskılayıcı hipofiz hormonlarının salgınımı ile birlikte sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, kalp hastalığı olan hipertansif olgularda daha belirgin hemodinamik instabiliteye neden olmaktadır. Özellikle kronik hipertansif olgular laringoskopi, entübasyon ve cerrahi uyarana

artmış hemodinamik yanıt verebilmektedir. Perioperatif morbidite ve prognoz açısından, hastaların bu dönemi stresten uzak geçirmeleri büyük önem kazanmaktadır. Ameliyat sırasında strese yanıtı azaltmak için iyi bir analjezi ve hipnoz sağlamanın gerekli olduğu, bunun da uygulanan anestezi yöntemleri ile sağlanabileceği bildirilmektedir (15).

Bu yanıtların önlenmesi için; genel anesteziye epidural anestezi eklenmesi (16), sempatik blokaj (17,18), perioperatif non-steroid antiinflamatuvar ilaç uygulaması (19), yüksek doz opioid (7,20), beta bloker kullanımı (20) gibi değişik anestezi yöntemleri ve ilaçlar kullanılmıştır.

Cerrahi stres yanıtı azaltmak için literatürde değişik çalışmalar mevcutsa da, kronik hipertansif olgular gibi özellikli bir alt grupta hemodinamik ve stres yanıt değişimini irdeleyen bir araştırmaya rastlamadık. Bu çalışmamızda yeni bir α 2 agonist olan deksmedetomidin kullanımının özellikle kronik hipertansif olgularda hemodinamik değişiklikler ve cerrahi stresin biyokimyasal parametreleri üzerine etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Cerrahi stres yanıt

Cerrahi stres yanıt, doku hasarıyla uyarılan nöroendokrin, immunolojik ve hücreler arası biyokimyasal sinyallerin entegrasyonu ile oluşan fizyolojik değişiklikler ve sonrasında adaptasyon mekanizmaları ile hastanın normal fonksiyonlarına dönmesini sağlayan bir süreç olarak tanımlanabilir. Bu yanıtlar; inflamatuvar, metabolik ve endokrin yanıtlardır (1,2).

2.1.1. Strese karşı inflamatuvar yanıtlar

Cerrahi travmaya inflamatuvar yanıtlar sitokinler/interlökinler, endotel hücre mediatörleri, hücre içi mediatörler ve diğer inflamatuvar mediatörler aracılığı ile meydana gelir.

I-Sitokinler/İnterlökinler: Lokal olarak travmatize dokudaki çeşitli hücrelerden, sistemik olarak da immünoisitler tarafından sentez ve sekrete edilen protein ya da lipit yapıdaki mikromoleküller olan ‘sitokinler’; endokrin, parakrin ve otokrin olarak hücreler arası iletişimi sağlayan sekonder mesajcılar olup, endotel hücreleri ve lökositleri uyaran, yara iyileşmesinin ve infeksiyonlara karşı immun cevabın vazgeçilmez unsurları olarak karşımıza çıkmaktadırlar (21). ‘İnterlökin’; lökositler arası iletişimi sağlayan bir grup sitokin için kullanılan tanımlamadır. İnterlökinler hücrel aktivasyona cevap olarak salınan polipeptid yapıda moleküllerdir. Etkilerini özgün hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak açığa çıkartıp, immün hücrelerin üretimini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve yaşam sürelerini etkilerler (21).

Karşılıklı etkileşimlerinden dolayı fonksiyonları ve neden oldukları cevap tam olarak anlaşılacakla birlikte konakçı cevabında esas belirleyici olan yaklaşık 30 kadar sitokin izole edilmiştir: Sitokinlerin sentezlenmesini ve fonksiyonunu artıran sitokinler proinflamatuvar sitokinler [TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, İnterferon- γ (IFN- γ), Granülosit/makrofaj koloni- stimüle edici faktör (GM-CSF)] olarak adlandırılırken, azaltan sitokinler de antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) olarak tanımlanmaktadır. Özellikle İnterlökin-1(IL-1) ve tümör nekrozis faktörün

(TNF- α , kaşektin) açığa çıkmasıyla, ateş nöropeptid salınımı, endotelial hücre aktivasyonu, artmış adhezyon molekülü salınımı, nötrofil salınımı, hipotansiyon, miyokardiyal supresyon ve katabolik durum meydana gelir (21,22).

II) Endotel hücre mediatörleri: Endotel kaynaklı nitrik oksit veya releasing faktör (EDNO veya EDRF), prostasiklin (PGI₂), endotelin (ET), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve atriyal natriüretik peptidler (ANP) .

III) Hücre içi mediatörler: Heat-shock proteinleri (HSP), reaktif oksijen metabolitleri (ROM)

IV) Diğer inflamatuvar mediatörler: Eikozanoidler: [Prostaglandinler (PG), tromboksanlar (Tx), lökotrienler (LT), hidroksieikozatetraenoik asitler (HETE) ve lipoksinler (Lx)], kallikrein-kinin sistemi, serotonin, histamin vb. (21)

2.1.2. Strese karşı metabolik yanıtlar

Strese karşı metabolik cevap, hastanın önceki genel durumuna, yaşına, cerrahi stresin tipi ve şiddetine, cerrahi strese bağlı açlık ve immobilizasyona ve homeostatik mekanizmaların başarısına bağlı olarak değişir. Lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmaları, nörohümorale ve doku/yara mediatörlerinin etkisiyle büyük değişim gösterir. Açlığa karşı metabolik cevap, fizyolojik bir adaptasyon olup hastanın uzun bir süre boyunca hayatta kalmasını sağlarken, beraberindeki cerrahi stresle ortaya çıkan metabolik yanıtın da temelini oluşturur (22).

Cerrahi travmada metabolik olaylar, açlıktaki değişimlerden bazı önemli farklılıklar gösterir. Açlıkta salınan hormon ve mediatörler bu farklılığın sinyallerini taşır. Travmadan sonra gelişen olaylar iki evrede toplanır. Bunlar git (ebb) ve gel (flow) evreleridir. Travma ile başlayan ve birkaç saat süren git evresinde bir çekilme söz konusudur. Enerji tüketimi azalmış, kan şekeri yükselmiştir. Hacim kaybının karşılanması ve doku perfüzyonu sağlanmasından sonra başlayan gel fazı; hipermetabolizma, negatif azot dengesi, hiperglisemi ve ısı üretimi ile karakterizedir. Bu evre birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Gel evresinin erken dönemi katabolik, geç dönemi ise anaboliktir. Anabolik faz genellikle oldukça uzun sürer (22). Hasar sonucu immobilizasyon, açlık ve doku onarımı

birlikte gelişir. İlk ikisi enerji ihtiyacını azaltırken, onarım artırır. Hasarda net enerji ihtiyacı hasarın şiddetiyle doğru orantılı olarak artar. Enerji tüketimi elektif bir ameliyat geçirecek sağlıklı insanda %10, vücut travmalarında ise %10-25 yükselir. Febril komplikasyonlar enerji tüketimini çok artırır. Enerji ihtiyacındaki artış intraabdominal apse ve generalize peritonitlerde %20-75, büyük yanıklarda %100 artar. Enerji tüketimindeki artış katekolamin ve sempatik sistem aktivitesine bağlıdır. Katekolaminler hücre membranının sodyum geçirgenliğini artırır. Hücre içine giren sodyumu dışarı atmak üzere daha aktif çalışan Na-K pompası, enerji tüketimini artırır. Bu tüketim, hasara maruz kalan kişinin vücut kitle indeksi, yaralanma öncesi genel durumu ve yağ asitlerine bağlıdır. Hasarla birlikte ACTH, kortizol, hasardan sonra primer enerji kaynağı haline gelen serbest yağ asiti, katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu salınımı artışı ve yüksek sempatik aktivite ile azalmış insülin düzeyi lipolizi artırır. Bunlar içinde lipazın temel uyararı katekolaminlerdir. Strese karşı lipolitik cevap oluşmasında katekolaminler ve sempatik aktivite önemli rol oynar. Git fazındaki lipoliz, serbest yağ asiti ve gliserol sentezini artırır. Ancak yağ asitlerinin, yüksek laktat konsantrasyonuna karşın reesterifiye olması, ortamdaki net yağ asiti miktarını azaltır (22,23).

Gel döneminde net lipoliz devam eder. Serbest yağ asiti üretim ve tüketimi artmıştır. Bu evre sırasında ortamda oksijen varsa ve normal asit-baz dengesi ile yağ asitleri miyokard ve iskelet kasları tarafından enerji üretmek üzere metabolize edilebilir. Hafif ve orta travmaların gel evresinde glikolizin baskılanmasının nedeni ortamdaki yüksek yağ asitleri konsantrasyonudur. Ancak bu mekanizma ağır travmalarda, hemoraji, yanık ve sepsiste geçerli değildir (22,23).

Açlıkta nöroendokrin döngüyü başlatan temel uyarıcı hipoglisemidir. Travmada ise tam tersine hiperglisemi vardır. Hiperglisemi travmayla birlikte gelişir ve gel evresinin anabolik dönemine kadar sürer. Plazma glukoz yoğunluğu, travmanın şiddetiyle doğru orantılıdır. Bu yükselmenin bazı önemli faydaları vardır. Hazır bir enerji kaynağı olarak glukoz; santral sinir sistemi, eritrositler ve yara tarafından kullanılır. Bu dokular glukoz kullanımında insüline bağımlı değildir. Erken

hipergliseminin bir etkisi de intertisyum osmolaritesini yükseltmesidir. Bu yolla hücre içi suyu hücre dışına çekilebilir. Osmotik etki olarak bilinen bu mekanizmayla damar içine doğru net bir sıvı geçişi olur. Yaralanmış, dolaşımı bozulmuş ve inflame dokularda lökositlerin sayısı ve işlevi artar. Hiperglisemi, lökositlerin enerji ihtiyacının karşılanmasında da önemli bir rol oynar. Travmada hipoglisemi, terminal travmayı veya geç irreversibl septik şoku akla getirmelidir. Yanıklar, travmatize ve enfekte dokularda glukoz alımı artmış, laktat üretimi hızlanmıştır. Bu durum travmalı hastanın diğer dokularındaki durumun tam tersidir. Diğer periferik dokulardan farklı olarak yaralı dokuda hücrelerin insüline bağımlı olmadan glukoz kullanabilmeleri inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Yaralı dokuda yüksek glukoz alımı kısmen fosfofruktokinaz enzim aktivitesi artışına da bağlıdır. Ortamdaki inflamatuvar hücrelerin glukoz bağımlılığı septik komplikasyonlarla daha da pekişir. Doku hasarında hiperglisemi zorunluluğu ve artmış enerji ihtiyacı daha fazla glukoz üretimi için bir uyarandır. Şiddetli proteolize yol açan bu uyarı travmada enerji metabolizmasının temelini oluşturur (22).

2.1.3. Strese karşı endokrin yanıtlar

Homeostazda ortaya çıkan her değişim bir uyarandır ve bu konuda özelleşmiş reseptörler tarafından algılanır. Reseptörlerde uyarın, bir nöral girdiye çevrilir ve özel sinir yollarıyla santral sinir sistemine ulaştırılır. Santral sinir sisteminde çok sayıda reseptörden çıkan sinyaller derlenir, yorumlanır ve bir nöral çıktıya çevrilir. Bu sinyal organizmadaki çok sayıda nöroendokrin uygulayıcıya uyarın veya baskılama olarak ulaşır. Homeostazdaki bozukluğu giderecek değişimler, bu uygulayıcıların doğrudan etkisi veya katkısıyla, son-organlarda meydana getirilir (22,23).

Bir refleksin ortaya çıkabilmesi için uyarının reseptör tarafından algılanması ve santral sinir sistemine elektrik akımı olarak ulaşması gerekir. Nöroendokrin refleksin başlatılmasında etkili çok sayıda uyarın vardır .Bunlar ;

1. Etketif dolaşım hacminde değişimler

2. O₂, CO₂ ve kan-doku H⁺ yoğunluklarında değişmeler
3. Ağrı
4. Emosyonel uyarılar (korku, heyecan, endişe)
5. Substrat (glukoz) miktarında değişmeler
6. Vücut ve çevre sıcaklığında değişmeler.
7. Sepsis
8. Cerrahi özellikler

Cerrahi travma ile birlikte oluşan refleks nöroendokrin cevabın efferent ayağında iletim yolu yer alır. Bunlar;

- a) Endokrin cevap
- b) Otonom cevap
- c) Bölgesel doku cevabı
- d) Vasküler endotelial hücre sistemi cevabıdır (22,24).

Endokrin cevap:

- a) Hipotalamo-hipofizer yoldan salınan hormonlar; Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, tiroksin, büyüme hormonu (GH) ve vazopressin
- b) Otonom sinir sistemi kontrolunda salınan hormonlar; insülin, glukagon ve katekolaminler (22,25)

Tablo 2.1 Hipotalama hipofizer aks ve otonom sinir sisteminden salınan hormonlar

Hipotalamus	CRH, TRH, GHRH
Ön hipofiz	ACTH, TSH, GH, FSH/LH, Prolaktin, Endorfinler, İnsülin benzeri büyüme faktörü
Arka hipofiz	Vazopresin, Oksitosin
Otonom sistem	Norepinefrin, Epinefrin, Aldosteron, Glukagon, İnsülin, Renin-Anjiotensin, Enkefalinler

Tablo 2.2) Travmada artan ve azalan hormonlar

Travmada artan hormonlar	Travmada azalan hormonlar
ACTH (travmada ilk artan hormondur) Epinefrin, norepinefrin, beta endorfin, GH, dopamin, prolaktin, glukagon, renin, somatostatin, eikosonaitler, ADH, histamin, kininler, kortizol, serotonin, aldosteron, IL-1, TNF, oksitosin.	İnsülin (travmada en çok azalan hormondur) T3, T4, TSH, LH, testesteron, östrojen, FSH, İnsülin benzeri büyüme faktörleri .

2.2. Hipotalamo-hipofizer sistem kontrolündeki hormonlar

2.2.1. CRH-ACTH

Ağrı, korku, cerrahi stres, endişe ve duygusal uyarılar, hipotalamustaki paraventriküler nükleusu uyararak kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımını başlatmaktadır. Cerrahi stresin şiddetiyle orantılı olarak salınan CRH, hipotalamo-hipofizer portal dolaşımdan ön hipofize gelir. Bazı proinflamatuvar sitokinler ve arjinin- vazopressin de CRH salınımını artırmaktadır. Cerrahi stresi bulunmayan sağlıklı insanlarda salınımı gün içindeki fizyolojik uyarılar ile düzenlenen ACTH, CRH uyarısı ile ön hipofizde üretilmekte, depolanmakta ve aynı uyarı ile salınmaktadır. ACTH'nın en yüksek salınımı gece yarısında olup, bu seviye sabaha doğru düşer. Doku hasarının hemen tamamı CRH ve ACTH salınımını artırır (22,23).

Ağrı ve endişe, ACTH salınımının en belirgin uyarıları olmakla katekolaminler, vazopressin ve anjiyotensin II ile kolesistokinin ve vazoaktif

intestinal peptid gibi diğer bazı mediatörler de bu artışta önemli bir rol oynamaktadırlar (25,26,27).

Dolaşımdaki ACTH, adrenal korteks zona fasikülata bölgesinden glukokortikoid sentez ve salınımını sağlamaktadır.

2.2.2. Kortizol

Adrenal korteksin zona fasikülatasından salgılanan steroid yapıda katabolik bir hormon olup, salınımı hipofizden salgılanan ACTH tarafından düzenlenmektedir. Plazmada transkortine bağlanarak taşınır. Kortizol, metabolizmayı hızlandırarak kan şekerinin yükselmesine yol açar. Karaciğerde glukoneogenezi aktive ederken periferde kas ve yağ dokularında insülinin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder. Kaslarda proteoliz ve laktat üretimini artırır. Açığa çıkan asit ve laktat karaciğerde glukoneogenez için kullanılır. Kortizolun yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınımının baskılanmasıdır (22,26).

Glukokortikoidler, ACTH, epinefrin ve glukagonun lipolitik etkilerini güçlendirirken bağışıklık sistemini de baskılamaktadır. Dışarıdan Kortizol verilmesiyle lenfopeni, nötrofili, monositopeni ve eozinopeni gelişir (22). Plazma kortizol düzeyi, en yüksek değerlerine sabah saatlerinde ulaştığı diüurnal bir ritim göstermektedir. Cerrahi veya travma sonrası ilk altı saatte bu ritim değişebilmekte ancak tamamen ortadan kalkmamaktadır. Travmayı takiben ilk yarım saatte artan plazma kortizol düzeyleri, ikinci saatte en yüksek değerlerine ulaşmakta ve yirmidört saat sonunda normale dönmektedir (28).

2.2.3. Prolaktin

Prolaktin, salınımı hipotalamus kontrolünde olan hipofizer laktojenik hormondur. Ön hipofizden LHRH/GnRH ve dopamin aktivitesi ile prolaktin salınımı baskılanırken, CRH, troid releasing faktör (TRH), GHRH, serotonin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ile stimüle edilir (21).

PRL geri-denetim, 'feed-back' devresi ile kendi salınımını da kontrol eder. Stres ile artan ACTH ile de PRL düzeylerinde artış meydana gelir. Travmayı takiben PRL

düzeşinin erişkinlerde arttığı, çocuklar da ise azaldığı gösterilmiştir (21). Kadınlarda travma veya major cerrahi girişimleri takiben görülen amenorenin sebebi de hiperprolaktinemi dir (21).

PRL salınımının diğer hipofiz hormonları gibi daha kısa dönemler şeklinde gerçekleşmesi gün içinde oldukça değişken kan düzeylerine sebep olur. En düşük değerlere gün ortasında, en yüksek değerlere ise derin uykuya geçişten hemen sonra rastlanır (29).

PRL, laktasyonun başlaması ve sürmesini kontrol eden ana hormondur. Bağışıklık sistemini etkiler ve immününostimülatör özellikleri vardır (2,30). Prolaktinin kimyasal olarak inhibe edildiği deneklerde infeksiyonlara duyarlılığın arttığı, lenfosit proliferasyonunun azaldığı, IL-2 yapımının ve reseptör duyarlılığının, IF γ yapımının azaldığı ve makrofaj disfonksiyonunun meydana geldiği gösterilmiştir. Dışarıdan verilen PRL'nin bu etkileri tersine döndürdüğü görülmüştür. PRL'in ayrıca T lenfositler tarafından salındığına ve salgılanan PRL'nin otokrin ve parakrin tipte fonksiyonları olduğuna dair ipuçları günden güne artmaktadır (30).

PRL ayrıca ozmolalite ve derialtı yağ dokusu metabolizması, karbonhidrat metabolizması, kalsiyum ve D vitamini metabolizması, fetusun akciğer gelişimi ve streroidogenez gibi çeşitli metabolik olayların kontrolü için de önemlidir (21).

2.2.4. Büyüme hormonu (GH)

Anabolik etkiye sahip bir hormondur. Etkisini insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) üzerinden gösterir. IGF-I düzeyi cerrahi sırasında değişmezken, glukagon etkisiyle karaciğerde sentezlenen IGF-I bağlayıcı protein düzeyinin artmasına bağlı olarak plazma serbest fraksiyon düzeyinde azalma görülür. Bu nedenle cerrahi sonrası insülin gibi büyüme hormonuna da direnç gelişir

2.3. Otonomik sistem kontrolündeki hormonlar

2.3.1 Glukagon

Aminoasitler, yağ asitleri ve otonom sinir sistemi uyarınlarmın etkisiyle pankreasın α adacık hücrelerinden salınır. Glukagon salınımını etkileyen en

önemli iki faktör kan glukoz düzeyi ve fiziksel aktivitedir. İnsülinin tersine katabolik etkiye sahip olup, hepatik glikojenoliz ve glukoneogenezin yanı sıra ketogenez ve yağ dokusunda lipolizi artırmaktadır. Cerrahi streste glukagonun plazma yoğunluğu önce düşmekte daha sonraki üç gün boyunca yüksek seyretmektedir (22,26).

2.3.2. İnsülin

Pankreastaki β adacık hücrelerinden salınan insülinin temel uyararı glukozdur. Bazı aminoasitler ve serbest yağ asitleri ve ketonlar da salınımında etkilidir. Bu substratlar dışında otonom sinir sistemi de kan insülin düzeyinin kontrolünde rol oynamaktadır. Stres sırasında değişen hormonal ve nöral etkiler insülinin normal seyrini bozmaktadır. Cerrahi stresle birlikte artmış sempatik uyarı, epinefrin, glukagon, somatostatin, beta endorfin ve interlökin-I (IL-I) salınımı, insülin salınımını inhibe etmektedir. İnsülin salınımının baskılanmasının net sonucu olan hiperglisemi, cerrahi stresle birlikte ortaya çıkan katabolik metabolizmanın çok önemli bir ayağını oluşturmaktadır (23,27).

Cerrahi stresle birlikte insülin salınımındaki değişme iki aşamalıdır; Cerrahi stresin ilk birkaç saatini oluşturan ilk aşamada katekolamin salınımı ve sempatik aktivite sonucu insülin belirgin miktarda düşerken, ikinci aşamada insülin düzeyi normale yaklaşır. Buna karşılık hiperglisemi bu dönemde de sürer. İnsülinin dokulardaki anabolizan etkilerinin blokajıyla açıklanan bu tablo insülin rezistansı olarak bilinmektedir (23,26,27).

İnsülinin vücuttaki temel etkisi anabolizmayı artırmasıdır. Bilinen en önemli anabolik hormon olan insülin, glukozun insüline duyarlı dokulara alınmasını sağlayıp, karaciğerde glukoz sentezini baskılamaktadır. Glikogenez ve glikoliz artışının, tüm vücut dokularında glukozun hücre içine girmesinin sağlanması, protein sentezininin ve yağ dokusunda lipogenezin artırılması gibi önemli etkilerinin yanısıra T-lenfosit proliferasyonu ve sitotoksiteyi artırıcı etkisi de gösterilmiştir (31).

Diyabet tanısıyla ilk kez insülin tedavisi başlanan hastalarda B ve T lenfosit sayılarında artış olmaktadır (33). İskelet kasında, hücre içine glukoz transportunu

sağlayan protein GLUT-4'tür. İnsülin, GLUT-4 translokasyonunu arttırarak hücre içine glukoz alınmasını sağlamaktadır (32-34).

Cerrahi travmadan kaynaklanan geçici insülin direncine neden olan mediatörler tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, kortizol, adrenalin, glukagon infüzyonunun travma sonrası oluşan insülin direncine benzer bir durum oluşturduğunu göstermiştir (35,36). Kortizol, katekolamin, glukagon artışı olmadan da gözlenebilen insülin direnci, daha çok ekstrahepatik dokulardan özellikle iskelet kasından kaynaklanmaktadır. GLUT-4 proteininin translokasyonundaki azalma, glukozun hücre içine alınımını azaltarak insülin direncine neden olmaktadır (37,38). İnsülin direnci, glukozun hücre içine alınımını önlediğinden kanda glukoz düzeyi artmakta lipid oksidasyon hızı azalıp dolaşımdaki serbest yağ asidi ve gliserol miktarı artmakta, protein yıkımı sonucu nitrojen kaybı artışı ve negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır (39). Oluşan insülin direncinin düzeyi; preoperatif açlık süresi, uygulanan anestezi ve cerrahi tekniğin türü ve süresi, peroperatif kan kaybı, postoperatif immobilizasyon ile ilişkilidir (40). Perioperatif kan kaybı fazla olan hastalarda insülin direnci artmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında, subletal düzeyde hemoraji sonucu oluşan insülin direncinin, GLUT-4 proteinindeki değişiklikten kaynaklandığı gösterilmiştir (41). Postoperatif insülin direnci, karbonhidrat depolanmasını sınırlayarak glukozun insüline bağımsız dokular tarafından (beyin, böbrek, eritrosit) kullanımını sağlamaktadır. Bu bakımdan travma sonucu gelişen insülin direnci yaşam için esansiyel rol oynamaktadır. Vücutta insülin direnci sadece uzun süren açlığa, cerrahi ve travmaya bağlı olmayıp vücudun diüurnal ritmi içinde de ortaya çıkmaktadır. Gece uyku süresince oluşan açlık, kahvaltı öncesi insülin duyarlılığını azaltmaktadır (42,43).

2.3.3.Katekolaminler

Stres ve travmaya karşı organizmanın gösterdiği fizyolojik cevabın oluşmasında katekolaminlerin rolü büyüktür. Travmanın hemen peşinden gelişen hipermetabolik tablo, adrenerjik aktivite sonucudur. Her iki temel katekolamin, epinefrin ve

norepinefrin, travmadan sonraki ilk dakika içinde plazmadaki normal düzeyinin birkaç katına çıkar. Tepe değerlere 24-48 saatte ulaşır ve daha sonra yavaş bir hızla normal değerlere doğru alçalır. Bir nörotransmitter olan norepinefrinin plazmadaki miktarının çoğu, sempatik sinir sistemi aktivitesi sırasında sinapslardan sızmaktadır. Plazmadaki miktarı artınca hormon gibi fonksiyon görür. Epinefrin ise adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden salınır ve bir hormon olarak görev yapar. Katekolamin salınımına yol açan hipovolemi, hipoglisemi, hipoksemi, ağrı ve korku gibi çok sayıda uyaran vardır.

Katekolaminlerin hormon olarak önemli metabolik etkileri vardır; Karaciğerde glikojenoliz (α -1), glukoneogenez (α -2), lipoliz (β -1), iskelet kasında glikojenoliz (α -1) ve insülin ile uyarılmış glukoz transportunun baskılanması (α -1 ve β -2) gibi metabolik etkilerin net sonucu olarak hiperglisemi gelişmektedir (22,23).

2.4. Cerrahi stres yanıtı azaltan/engelleyen yaklaşımlar

Anestezi teknikleri arasında sempatoadrenal yanıt açısından önemsiz farklar olmakla birlikte cerrahinin yarattığı değişikliklere etkileri tartışmalıdır. Genel anestezi sırasında cerrahinin ortaya çıkardığı endokrin ve metabolik yanıtları önlemek için en çok kullanılan iki teknikten birincisi yüksek doz opioidlerin kullanımı, ikincisi operasyon bölgesi uygunsa rejyonel bloklardır. Stresin aktive ettiği endojen analjezi mekanizmalarının tamamı opioid peptitleri içermez. Bu yüzden hastaların ağrı algılaması hormonal değişikliklerin büyüklüğü açısından iyi bir yol gösterici değildir (10,44).

Laringoskopi ve entübasyon sırasında stres yanıtın önlenmesi için fentanil ve morfinin kullanıldığı ve plazma katekolamin ve arteriyel basınç ölçümleri ile değerlendirildiği çalışmada olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (45). Bu şekildeki anestezi indüksiyonunun daha az stres yanıt oluşturduğu rutin cerrahi sırasında plazma katekolaminlerinin stabilitesini sağlamanın bir yolu olan opioid kullanımı akut stres sonucu hipofizden ACTH ve β -endorfin salgılandığının belirtilmesiyle başlatılır ve o tarihten itibaren cerrahi sırasında çeşitli anestetik tekniklerin nöroendokrin etkileri araştırılmıştır. Sonrasında yapılan birçok çalışmada fentanil ve morfinin stres yanıtı azalttığı gösterilmiştir (9,46).

Cerrahiye metabolik ve endokrin cevabı önlemek veya azaltmanın diğer bir yolu rejyonel bloklardır. Spinal anestezi cerrahi prosedür sırasında travmatize olan dokudan kalkan afferent nöral sinyalleri bloke eder. Diğer bir etkisi de sempatik sinir sistemi efferent yollarını bloke etmesidir ve bunun sonucuda vazomotor tonus kaybıyla beraber hipotansiyon oluşmasıdır. Efferent sempatik blokajın derecesi spinal anestezinin uygulandığı düzeyle ilişkilidir. Adrenal medulla T6-L2 arası spinal sinirlerle innerve olmaktadır. Spinal anestezi ile oluşturulan blok T6 ve daha yukarı düzeyde ise adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salınımı belirgin şekilde baskılanır. Daha aşağı düzeylerde ise değişmemektedir. Ancak düşük spinal anestezi uygulandığında efferent sempatik blokaj olmamasına karşın noradrenalin yükselmesi önlenmektedir. Bu da efferent sempatik blokajın en azından parsiyel olarak zayıfladığını gösterir. Yine spinal anestezi growth hormon ve kortizol artışını önlemektedir (47). Cerrahi varlığında kortizol düzeyinin epidural blok ile major yol olan aferent sinir uyarılarının kesildiği tam somatik blokaja rağmen yüksek saptanması alternatif bir sinir ileti yolu olabileceğini düşündürmüştür (48). Lush ve ark. (48) bu çalışmalarında genel anestezi uygulanan grupta, genel ve epidural anestezi birlikte uygulanan grup arasındaki farkın cerrahi başladıktan hemen sonra oluştuğunu ve regional blokla etkilenmeyen bu yolun parasempatik otonom sinir sistemi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bromage ve ark. (49) vagal afferent yol kesilmedikçe adrenokortikal cevabın yüksek epidural analjezi ile bloke olmadığını oysa kan şekeriindeki yükselmenin baskılanabildiğini göstermişlerdir. Bunun nedenini, splanknik afferent ve efferent yolun blokajı ile adrenal medullanın salgısının baskılanması şeklinde yorumlamışlardır. Houghton ve ark. (50) aynı fikri desteklemişlerdir.

Abdominal cerrahide afferent blokajın yaygınlığının yanı sıra uygulanan cerrahinin yeri ve tipi de metabolik tepkileri etkiler. Örneğin üst abdomen cerrahisinde segmental torakal epidural blokaj kortizolü suprese etmemektedir (51).

Cerrahiye stres yanıtın önlenmesi için yüksek doz opioid veya rejyonel anestezi uygulamaları yanında genel anesteziye epidural anestezi eklenmesi (16), sempatik blokaj (17,18), perioperatif NSAİİ uygulaması (19), beta bloker kullanımı (52) gibi değişik anestezi yöntemleri ve ilaçlar kullanılmıştır.

Stresin içerdiği sempatoadrenal aktiviteden başka hipotalamohipofizer, adrenokortikal ve metabolik değişiklikler daha uzun süre araştırılması gereken konulardır.

2.5. Alfa 2 selektif adrenerjik agonistler

Başlıca presinaptik sinir terminalinde bulunan α 2 reseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe ederek kalsiyum iyonlarının nöron terminaline girişini azaltır (53). Alfa 2 reseptörlerin α 2A, α 2B ve α 2C olmak üzere 3 subtipi mevcuttur. Alfa 2A subtipi anestezi ve sempatolitik etkiden, α 2B subtipi kısa süreli hipertansif yanıtta sorumludur (54). Alfa 2 agonistler, analjezi ve sedasyon sağlamak, anestezi gereksinimini düşürmek, anestezi sonrası titremeyi azaltmak ve hemodinamik stabilite oluşturmak amacıyla anestezi adjuvanları gibi kullanılmaktadırlar. Periferik α reseptörler α 2 agonistlerin kan basıncını düşürücü etkilerine katkıda bulunurlar (55).

Alfa 2 adreseptörlerin aktivasyonu ile vücutta insülin salınımı inhibisyonu, GH salınımında artma, stres durumlarında sempatoadrenal hiperaktivasyona sekonder olarak norepinefrin, epinefrin, ACTH, kortizol salınımında azalma, intestinal motilitede azalma ve sekresyonların inhibisyonu, yağ hücrelerinde lipoliz, trombosit agregasyonu, sinir uçlarında norepinefrin salınımında azalma gibi birçok fizyolojik yanıt oluşmaktadır. Santral vazomotor etkilerine bağlı olarak hipotansiyon oluşurken, barorefleks duyarlılığında artma, sinaptik aralıktaki noradrenalin salınımının inhibisyonu ve vagomimetik etkilerine bağlı olarak bradikardi meydana gelmektedir (56,57).

2.5.1. Deksmetomidin (Precedex iv flakon Abbott)

(Deksmetomidin 100 μ g/ml, 2 ml'lik 5 i.v. flakon içeren ambalajlarda.)

Deksmetomidin anestezi pratiğinde popülerite kazanan yeni bir ilaçtır. Selektif α 2 reseptör agonisti olan bu ilaç koöperatif sedasyon, anksiyolizis ve solunum depresyonu olmadan analjezi sağlamaktadır. Sempatik tonusun ve periferik noradrenalin salınımının azalması ile α 2 agonistler çoğu cerrahi işlemde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları azaltırlar. Alfa 2 antagonistler anestezi ve cerrahi

girişimler sırasında kan basıncını düşürür, kalp hızının azalmasını sağlar ve hemodinamik stabiliteye yol açarlar.

2.5.1.1. Deksmetomidinin farmakolojik özellikleri

Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında α 1 ve α 2 reseptörler bulunmaktadır ve α 2 reseptörler tüm vücutta santral sinir sistemi, damar düz kası ve özellikle sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokularda yerleşmişlerdir (58).

Tablo 2.3 Alfa 2 agonist etkiye sahip ilaçlar

İlaç adı	t _½ (saat)	Alfa2/alfa1	Agonist etki
Clonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Deksmetomidine	2	1600	pür

Sempatik sinir uçlarındaki α 2 adreseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engellemekte, SSS'deki postsnaptik aktivasyon ise sempatik aktivitenin inhibisyonuna, endotrakeal entübasyon ve cerrahi strese yanıtta hemodinamik stabiliteye, anestezi ve opioid ihtiyacında azalmaya, sedasyon, anksiyolizis ve analjeziye neden olmaktadır. Spinal kordda bulunan α 2 adreseptörlere agonistlerin bağlanmasıyla analjezi sağlanmaktadır. Adreseptörlerin özellikle SSS'de predominant noradrenerjik nükleus olan lokus seruleus'da, beyin sapında ve noradrenerjik yollarda yüksek reseptör dansitesi bulunmaktadır.

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif D-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236.7 ve moleküler formülü C₁₃ H₁₈ N₂ HCl'dir (58). pKA: 7.1, pH: 4.5-7 arasında olan deksmedetomidin berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Yaklaşık 6 dk.'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı, ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun %95'i idrarla ve %4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri

glukoronoidlerdir. Deksmetomidin, % 94 oranında plazma proteinlerine bağlanırken, sitokrom P₄₅₀ sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir. Deksmetomidinin invitro olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiş fakat bu inhibisyonun klinik önemi tam olarak değerlendirilememiştir (58).

Sağlıklı erkek gönüllülerde deksmedetomidinin biyoyararlanımı değerlendirilmiş olup peroral, bukkal ve intramusküler uygulama sonrasında biyoyararlanım sırasıyla % 16 (%12-20), %82 (%73-92) ve %104 (%96-112) olarak saptanmıştır (59). İntramuskuler uygulamada maksimum konsantrasyona 1.6-1.7 saatte ulaşılmaktadır. Bu süre transdermal uygulamada 6 saat olup biyoyararlanım %88'dir.

Deksmetomidin'in sedatif etkilerinin primer olarak post-snaptik α 2 adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve inhibitör pertusis toksisine duyarlı G proteini üzerinden etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Alfa 2 selektivitesi daha çok düşük ve orta derecedeki dozların yavaş şekilde verilmesiyle görülmektedir.

Abdominal histerektomide yüksek dozlarda deksmedetomidin (0.6 μ g/kg/saat) uygulaması ile endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonun baskılandığı ve anestetik gereksiniminde azalma olduğu saptanmıştır (60).

2.5.1.2. Kardiyovasküler cerrahide deksmedetomidin

Deksmetomidin analjezi oluşturması, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltması ve sedasyon sağlaması nedeniyle kardiyovasküler cerrahide de kullanım alanı bulmaktadır. Koroner arter cerrahisinde anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 50 ng/kg/dk ve cerrahi bitimine kadar 7 ng/kg/dk deksmedetomidin infüzyonunun, kan norepinefrin düzeyini (%90), intraoperatif hipertansiyon insidansını ve fentanil gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Yüksek dozlarda (1 μ g/kg ve üzeri) hipertansiyon ve taşikardiye karşı miyokardın enerji gereksinimini azaltmaktadır (61).

Uyanık karotid endarterektomide primer sedatif ajan olarak 66 olguda deksmedetomidin kullanılmış ve %42 oranında sedasyon skorunun [Observer

Assessment of Alertness/Sedation (OAAS)] kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Deksmetomidin grubunda daha az metoprolol, labetalol gereksinimi olduğu, cerrahi sırasında ve sonrasında plazma noradrenalin seviyesinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Deksmetomidin grubunda 6 olguda intra-arteriyel şant gerekirken kontrol grubunda sadece iki olguda gerekmiştir ve deksmedetomidinin serebrovasküler sirkülasyon üzerine etkisinin bu grup hasta üzerine daha fazla çalışma gerektirdiği belirtilmiştir (62).

Çok merkezli bir çalışmada (295 olgu), yoğun bakım ünitesinde koroner arter bypass cerrahisi sonrasında sedasyon sağlamaları açısından deksmedetomidin ve propofol karşılaştırılmıştır. Sternum kapatılırken 1µg/kg deksmedetomidin uygulanmış, ardından Ramsay sedasyon skalası asiste ventilasyon sırasında ≥ 3 veya ekstübasyon sırasında ≥ 2 olacak şekilde infüzyona (0.2 – 0.7 µg/kg) devam edilmiştir. Ortalama sedasyon düzeyleri, ventilatörden ayrılma döneminde ve ekstübasyon sırasında benzer iken deksmedetomidin grubunda ventilatörde kalma süresi daha kısa saptanmıştır. Morfin kullanımı deksmedetomidin grubunda daha az olmuştur (%28-69). Ventriküler taşikardi deksmedetomidin ile sedatize olgularda gözlenmezken, propofol verilen olgularda %5 oranında ortaya çıkmıştır. Bu olgularda beta bloker, antimetik, diüretik ve NSAİİ gereksinimi de az olmuştur (63).

Revaskülarizasyon sırasında esmolol tedavisine yanıt vermeyen intraoperatif taşikardi durumunda deksmedetomidin ile kalp atım sayısı azaltılabilmektedir (80). Kardiyak ve vasküler cerrahide preoperatif, intraoperatif veya postoperatif (ilk 48 saat) klonidin, deksmedetomidin veya mivazerol uygulanarak mortalite, miyokardiyal infarkt oranı, iskemi veya supraventriküler taşikardi değerlendirilmiştir. Alfa 2 adrenerjik agonistler vasküler cerrahide mortalite ve miyokardiyal infarkt oranını, kardiyak cerrahide de iskemi ve buna bağlı mortaliteyi azaltmaktadırlar (63).

Bütün bu olumlu sonuçlara rağmen kardiyak ve vasküler cerrahide bu ilaçların daha fazla incelenmesine gereksinim vardır.

2.5.1.3. Deksmetomidinin serebral fizyoloji üzerine etkileri ve nöroanesteziye kullanımı

Alfa 2 adreno reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik α 2 adreno reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α 2 adreno reseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilmektedir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak kalsiyum akışında artma etkisiyle vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetiklemekte hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yaparak ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını (SKA) etkileyebilmektedir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir.

Köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstriksiyon oluşturmaktadır (64). Yine köpeklerde farklı dozlarda uygulanan (0.5, 1 ve 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) deksmedetomidinin doz ile ilişkisiz olarak izofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (65).

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv bolus uygulamayı takiben 0.2 ve 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'nda azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonu azalmasına karşın SKA 30 dakika süresince düşmeye devam etmiştir. Gönüllülerde deksmedetomidin 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yükleme dozunda verildikten sonra 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ infüzyona geçilerek PaCO₂ reaktivitesi ve otoregülasyon değerlendirilmiş, hafif derecede PaCO₂ yükselmesine karşın otoregülasyonun korunduğu gözlenmiştir (66).

İnsanlarda intrakraniyal cerrahide deksmedetomidin kullanımı ile ilgili az sayıda bilgi bulunmaktadır (67,68). Beyin tümörü rezeksiyonu uygulanan olgularda sufentanil-sevofluran anestezisinde 7 olguya, indüksiyon ve çivili başlık uygulaması öncesinde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus, ardından 0.3-0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulanmıştır. Kullanılan total sufentanil miktarı ve labetalol gereksinimi deksmedetomidin uygulanan grupta daha düşük saptanmıştır (69). Transsfenoidal pitüiter tümör cerrahisinde deksmedetomidinin BOS basıncını etkilemediği bildirilmiştir (70). İntrakraniyal cerrahide 19-70 yaş arasında, ASA I-II grubunda 78

olguda deksmedetomidin-remifentanil (0.6-1.2 µg/kg/saat) ve 0.25 µg/kg/dk)-N₂O/O₂ ve propofol-remifentanil (3-10 mg/kg/saat ve 0.25 µg/kg/dk)-N₂O/O₂ anestezisinde perioperatif hemodinamik değişiklikler ve derlenme değerlendirilmiştir. Hemodinamik veriler ve beyin relaksasyonu iki grupta benzer iken, ekstübasyon süresinin propofol-remifentanil grubunda deksmedetomidin-remifentanil grubundan daha kısa olduğu (3.6 dk- 5.5 dk), buna karşın propofol-remifentanil grubunda analjezik gereksinimi olan hasta sayısının deksmedetomidin-remifentanil grubundakinden daha fazla (3-11 olgu) olduğu bildirilmiştir (71).

Deksmedetomidin somatosensoriyal evok potansiyel monitörizasyonu için uygun bir ajan olarak görünmektedir (72,73). Uyanık kraniyotomilerde 0.1-0.3 µg/kg/saat dozlarda deksmedetomidin uygulanmasının, intraoperatif fonksiyonel testlerin uygulanabilirliğine izin verdiği gösterilmiştir (67). Hayvan çalışmaları deksmedetomidinin santral noradrenerjik geçişi inhibe ederek epilepsi eşiğini azalttığını göstermiştir (74). Epileptik odak rezeksiyonu planlanan 8 kraniyotomi olgusunda, deksmedetomidin yeterli operatif koşulları sağladığı gösterilmiştir (75). Deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin de olduğu ve bu etkiye yol açan α 2 adrenoreseptör subtipinin α 2A olduğu belirtilmiştir (76). Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 µg/kg) kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (77). Yine yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 µg/ kg) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde azalma (kortekste % 31, striatumda ise % 20 oranında) bildirilmiştir (78).

Ayrıca, deksmedetomidinin neonatal periyotta nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği bildirilmiştir (79).

2.5.1.4. Deksmedetomidinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi

Karaaslan ve ark (80) yaptıkları çalışmada deksmedetomidin kullanımının erken dönemde de kognitif fonksiyonları bozmadığı sonucuna varmışlardır (80). Bustillo ve ark. (81) ise yaptıkları çalışmada serebral arterio-venöz malformasyonların embolizasyonuyapılacak 5 olguda Deksmedetomidin kullanmışlar, olguların oldukça

sedatize olduğu buna karşın spontan solunumun korunduğunu,. infüzyonun kesilmesinden 10 dakika sonra olguların uyandığı ancak kognitif testlerde bozulma olduğu ve 45. dakikada dahi kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın devam ettiğini bildirmişlerdir.

2.5.1.5. Lokal/Rejyonel Anestezide Deksmetomidin

İntraoperatif sedasyonda deksmedetomidin (n=11, 1 µg/kg yükleme, ardından 0.4-0.7 µg/kg/saat) ve propofol (n=10, 75 µg/kg/dk, idame 12.5-75 µg/kg/dk) karşılaştırılmıştır. Hemodinamik değişiklikler [kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB)], sedasyon düzeyi), bispektral indeks (BİS), solunum sayısı, O₂ satürasyonu, end-tidal karbondioksit (ETCO₂) , Digit seymbol Substitution Test (DSST) ve Vizuel Analog skala (VAS) değerlendirilmiştir. İntraoperatif sedasyon seviyesi BİS ile 70-80 olarak tanımlanmıştır. Sedasyon propofol ile daha hızlı sağlanırken, deksmedetomidinin etki başlangıcının propofole göre daha geç olduğu, ancak ilk 25 dakikadan sonra benzer şekilde sedasyon sağlandığı not edilmiştir. Sedasyonda 38 µg/kg/dk propofole eşdeğer deksmedetomidin dozunun 0.7 µg/kg/saat olduğu tanımlanmıştır (82). Memiş ve ark. (83) tarafından yapılan bir çalışmada, intravenöz rejyonel anestezide (IVRA) lidokaine eklenen deksmedetomidin (0.5 µg/kg) tek başına lidokain uygulaması (40 mL %0.5'lik) ile karşılaştırılmıştır. Sensoryal ve motor blok başlangıcı ve süresi, anestezi kalitesi, intraoperatif ve postoperatif hemodinamik değişiklikler, intraoperatif ve postoperatif ağrı ve sedasyon değerlendirilmiştir. Lidokain-deksmedetomidin grubunda sensoryal ve motor blok başlama zamanında kısalma, uzamış sensoryal ve motor blok derlenme süresi, turnike toleransında artma ve daha iyi anestezi koşulları sağlanmıştır. İntra-postoperatif analjezik gereksinimi lidokain-deksmedetomidin grubunda daha az olmuştur. Postoperatif dönemde ilk analjezik kullanma zamanı da lidokain-deksmedetomidin grubunda daha uzun süre gerektirmiştir. Buna karşın IVRA'da bir başka çalışmada lidokaine eklenen deksmedetomidin'in sensoryal ve motor blok başlama ve derlenme süresini etkilemediği, ancak daha iyi anestezi koşulları sağlandığı ve analjezik gereksiniminin kontrol grubuna oranla daha az olduğu gösterilmiştir (84).

2.5.1.6. Kontrollü hipotansiyon ve deksmedetomidin

Deksmedetomidin kalp atım hızı ve ortalama arter basıncını azalttığı için kontrollü hipotansiyonda faydalı bir ajan olabilir. Refleks taşikardiye yol açmaması ve sempatik sistem yanıtını bloke etmesi avantajlarıdır. Tobias ve ark. (85) 14 yaşındaki bir olgunun spinal füzyon operasyonunda kontrollü hipotansiyon amacıyla deksmedetomidin uygulamışlardır. Başlangıçta 0.2 µg/kg/saat başlayan infüzyon OAB 55-65 mmHg olacak şekilde 0.5-0.7 µg/kg/saat'e çıkarılmıştır. Deksmedetomidin infüzyonu ile kalp atım sayısı 90-100/atım/dk'dan 70-80 atım/dk'ya, OAB 75-80 mmHg'dan 55-60 mmHg'a düşmüştür.

Orta kulak cerrahisinde deksmedetomidin ve nitrogliserin (NTG) uygulaması kontrollü hipotansiyonda karşılaştırılmıştır. Deksmedetomidin grubunda 1 µg/kg'ı takiben 0.7 µg/kg/saat infüzyon NTG grubunda ise 0.25-1 µg/kg/dk infüzyon uygulanmıştır. Kontrollü hipotansiyonun 15 dakikası ve ekstübasyondan sonra ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı NTG grubunda deksmedetomidin grubundan daha yüksek seyretmiştir. Deksmedetomidin'in NTG'e göre daha stabil hemodinami ve görüş alanı sağladığı, taşikardi ve rebaund hipertansiyon oluşturmaması nedeniyle kontrollü hipotansiyon sağlamada daha uygun olduğu kanısına varılmıştır (86).

2.5.1.7. Analjezi ve deksmedetomidin

Deksmedetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir. α 2 adrenerjik agonistlerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır. İmidazolin sınıfından bir α 2 adrenerjik agonist olmakla beraber bir miktar α 1 agonist özelliği de vardır. Çok selektif α 2 agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Alfa 2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını % 30-50 oranında azaltırlar (87,88). Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu

olabilir. Deksmetomidinin analjezik koruyucu etkisi pre-emptif analjezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir.

Kaya ve ark. (89) rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde deksmedetomidin'i lidokain ve salin ile karşılaştırmışlardır. Turnike bağlı olan koldan bu ilaçların uygulamasından sonra turnike açılarak rokuronyum dozunun 1/8'i iv. olarak uygulanmış ve olguların ağrı skorları sorularak kaydedilmiştir. Lidokain grubunda ağrı skoru salin grubu ve deksmedetomidin grubuna göre düşük saptanmıştır. Deksmetomidin grubunda salin grubuna oranla düşük ağrı skorları elde edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede lidokain'in etkili olduğu, buna karşın deksmedetomidin'in belirgin etkisinin olmadığı kabul edilmiştir. Arain ve ark. (90) tarafından elektif cerrahide cerrahinin bitiminden 30 dakika önce tek doz (0.08 mg/kg) morfin ve deksmedetomidin (1µg/kg bolus uygulamanın ardından 0.4 µg/kg/saat infüzyon) karşılaştırılmış, postanestetik bakım ünitesindeki ve 24 saat süresince ek morfin gereksinimi not edilmiştir. Derlenme döneminde deksmedetomidin grubunda 4.5±6.8 mg, morfin grubunda 9.2±5.2 mg morfin kullanımı olmuştur. Birinci saatte deksmedetomidin grubunda daha az morfin gereksinimi olmuştur. Bu olgularda KAH'nda morfin grubundan daha düşük seyretmiştir.

Abdominal cerrahide pre-anestetik uygulanan tek doz deksmedetomidin'in (1 µg/kg) postoperatif ağrı skoru ve hasta kontrollü analjezide morfin tüketimi üzerine etkisi araştırılmış, 6, 12 ve 24. saatlerdeki kümülatif morfin tüketiminin deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu azalma 24. saat için %28 olarak belirtilmiş, tek doz deksmedetomidin'in derlenmeyi etkilemeksizin postoperatif morfin tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır (91). Alhasemi ve ark. (92) yaptıkları çalışmada oldukça selektif bir α_2 adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidin'in, solunum depresyonu yapmadan koopere sedasyon ve orta düzeyde analjezi sağladığını bildirmişlerdir.

2.5.1.8. Pedyatrik olgular ve deksmedetomidin

Çocuklarda (1-7 yaş) MRI çekiminde deksmedetomidin'in sedatif, hemodinamik ve respiratuar etkileri midazolam ile karşılaştırılmıştır. Deksmetomidin grubunda yükleme dozunu takiben 0.5 µg/kg/saat infüzyon, midazolam grubunda 0.2 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 µg/kg/dk infüzyon uygulanmıştır. MRI çekimi sırasındaki sedasyon düzeyinin deksmedetomidin grubunda midazolam grubundan daha iyi ve daha kısa süreli olduğu, ek ilaç gereksiniminin daha az ve deksmedetomidinin hemodinamik veya respiratuar etkilere yol açmaksızın iyi bir sedasyon sağladığı belirtilmiştir (93).

Çocuklarda (1-10 yaş) sevoflurana bağlı ajitasyonun engellenmesinde indüksiyondan 10 dakika sonra uygulanan 0.3 µg/kg deksmedetomidin'in etkili olduğu ve postanestetik ajitasyon oranının %37'den %10'a düştüğü gösterilmiştir (94). Bununla birlikte, pediyatrik yaş grubunda rutin kullanımı henüz yaygın değildir ve yeterince değerlendirilmesi için daha fazla bilgiye gereksinim vardır.

2.5.1.9. Geriyatrik olgularda deksmedetomidin

Yaşlı olgularda, spesifik α 2 adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidinin (0.5µg/kg) trakeal ekstübasyon sırasındaki kardiovasküler değişiklikler, ekstübasyon kalitesi ve uyanma süresi üzerine etkisi salin ile karşılaştırılmıştır. Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ekstübasyondan önce, ekstübasyon sırasında ve ekstübasyondan sonra kaydedilmiştir. Trakeal ekstübasyon öncesi bolus olarak uygulanan deksmedetomidin'in ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler değişiklikleri azalttığı ve ekstübasyon kalitesini arttırdığı belirtilmiştir (95).

2.5.1.10. Zor ekstübasyon ve deksmedetomidin

Myokard infarktüsü nedeniyle tekrarlayan ekstübasyon girişimleri olan bir olguda, deksmedetomidin spontan solunumun korunması ve sempatik blokaj nedeniyle kullanılmış, başarılı bir ekstübasyon gerçekleştirilmiştir (96).

2.5.1.11. Bulantı-kusma ve deksmedetomidin

Pedyatrik olgulardaki siklik kusma sendromunda (CVS) deksmedetomidin'in etkisi araştırılmıştır. Deksmetomidin, CVS bulunan üç pediatrik olguda sedasyon,

anksiyolizis, analjezi ve sempatik sinir sistemi yanıtını baskılayarak kusmayı engellemiştir (94). Minör jinekolojik cerrahide tek doz deksmedetomidin uygulaması derlenme döneminde VAS değerlerinde ve bulantı insidansında azalma sağlamıştır (97). Ünlügenç ve ark. (91) yapmış oldukları çalışmada preanestetik deksmedetomidin uygulaması+morfin-HKA uygulaması ile tek başına morfin-HKA arasında bulantı ve kusma açısından bir fark olmadığını saptamışlardır. İntrakranial tümör cerrahisinde de deksmedetomidin-remifentanil ve propofol-remifentanil karşılaştırıldığında, bulantı ve kusma insidansı iki grupta benzer bulunmuştur (71).

Bloom ve ark. (98) yaptıkları çalışmada dexmedetomidinin somatosensoriyal evok potansiyel monitorizasyonu içinde uygun bir ajan olduğunu bildirmişlerdir.

Sempatik sinir uçlarındaki etki ile sempatik aktivitenin inhibisyonu, cerrahi stres yanıtta azalma, hemodinamik yanıtta azalma, anestezi ve opioid koruyucu etki ile birlikte spontan solunumu etkilemeksizin sedasyon, anksiyolizis ve analjezi oluşturması nedeniyle deksmedetomidin, günümüz anestezi pratiğinde birçok alanda yaygın kullanım alanı bulmaktadır.

2.6. Kronik hipertansif olgularda olası sorunlar ve anestezi yönetimi

Hipertansiyon, toplam erişkin nüfusun yaklaşık %10-20'sini ilgilendiren, dünya üzerinde yaklaşık bir milyar insanın komplikasyonları ile mücadele etmekte olduğu ve her yıl yaklaşık 7.1 milyon insanın ölümünden sorumlu olduğu bilinen yaygın bir hastalıktır. Myokard infarktüsü, inme, konjestif kalp yetmezliği, periferik tıkaçıcı damar hastalığı ve aort diseksiyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (14,99).

SAB'nın 120-139 mmHg, DAB'nın 80-89 mmHg arasında olması prehipertansiyon olarak kabul edilmekte iken; SAB'nın 140 mmHg, DAB'nın 90 mmHg üzerinde olması hipertansiyon, SAB'nın 200 mmHg, DAB'nın 140 mmHg üzerinde olması ve beraberinde papil ödemi ve ensefalopati varlığı ise malign hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (14,100).

Bir milyondan fazla olgu üzerinde yapılan geniş çaplı bir araştırmada SAB'nın 115 mmHg, DAB'nın 75 mmHg'nin üzerine yükseldikçe iskemik kalp hastalığı ve inme riskinde arttığı gösterilmiştir (100). Kan basıncı yaşla birlikte değişkenlik göstermekte olup, SAB'da progresif bir yükseliş varken DAB'daki yükseliş daha

çok 50-60 yaşlarında plato yapmaktadır. Elli yaşından sonra tüm hipertansiyonların en önemli kısmını izole sistolik hipertansiyon grubu oluşturmaktadır (101). İlerleyen yaşla birlikte olan kan basıncı artışı; kardiyak, renal, serebral ve vasküler hastalıklar için en büyük risk faktörüdür. Uzun süren ve tedavi edilmemiş hipertansiyon; ateroskleroz ve organ hasarını hızlandırırken, miyokard infarktüsü, inme, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, periferik tıkaçıcı damar hastalığı ve aort diseksiyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (14). Geleneksel anti hipertansif tedavi yaklaşımları genellikle sistolik hipertansiyondan daha çok diyastolik hipertansiyon üzerinde odaklanmış olsa da araştırmalar sistolik hipertansiyonun koroner kalp hastalıkları ve inme ile ilgisinin diyastolik hipertansiyondan daha fazla olduğunu göstermektedir (102,103).

Hipertansif olgularda kesin kural olmamakla birlikte, DAB'nın 120 mmHg üzerinde olduğu, tedavi edilmemiş şiddetli hipertansif olgularda elektif cerrahi yapılmamalıdır. Kan basıncının stabil ve DAB'nın 110 mmHg veya daha düşük olduğu, komplike olmayan, hafif veya orta derecede hipertansiyonlu kişiler anesteziyi iyi tolere eder ve cerrahiyi ertelemeye gerek yoktur (14). Weksler ve ark. (104) elektif operasyon yapılacak, operasyon odasında DAB 110-130 mmHg aralığında olan hastaları iki gruba ayırmışlar, kontrol grubu hastaların operasyonu ertelenirken çalışma grubuna DAB 110 mmHg'nin altında olacak şekilde intranazal nifedipin uygulamışlardır. Çalışma sonunda iki grup arasında peroperatif kardiyak patoloji açısından anlamlı bir fark görülmediğini bildirmişlerdir.

Kronik hipertansif olgularda hemodinamik instabilite olasılığının yüksek olduğu çok iyi bilinmektedir. Goldman ve ark. (105) yaptıkları çalışmada postoperatif kardiyak ölümlerin %33'den fazlasının perioperatif 10 dakikadan fazla süren SAB yüksekliği ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan Charlson ve ark. (106) peroperatif OAB'nda %20'den fazla değişiklik olan hipertansif ve diyabetik olgularda kardiyovasküler komplikasyonların daha sık olduğunu bildirmişlerdir.

Hipertansif olgularda uygulanacak anestezi yöntemlerinin birbirine belirgin bir üstünlüğü olmamakla birlikte en önemli konu ani ve dramatik kan basıncı değişikliklerinin önlenmesidir. Bununla birlikte yaygın inanış hipertansif olgularda genel anestezinin kan basıncı kontrolünde daha avantajlı olduğu yönündedir (14).

Kronik hipertansif olguların özellikle preoperatif değerlendirmelerinin yanında peroperatif kardiyovasküler stabilitelerinin sağlanması, olası kan basıncı yükselmelerine karşı dikkatli olunması yanında seçilecek ajan da çok büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla olgu seçimine uygun olarak beta blokerler (107,108), α 2 adrenerjik agonistler (109), anjiotensin-konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistlerinin (110,111) kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur.

Hipertansif olgularda heyecan ve anksiyeteyi giderici premedikasyon perioperatif kan basıncı değişiklikleri ve cerrahi stres yanıtın önlenmesinde çok önemlidir. Bu konuda benzodiazepinler oldukça etkilidir. Atropin, özellikle yaşlı hastalarda taşikardiye neden olabileceğinden rutin olarak verilmemelidir. Premedikasyonda, α 2 adrenerjik agonistlerin verilmesi anestezi sırasında kan basıncı oynamalarını azaltabilmektedir (112)

Kronik hipertansif olgularda anesteziklerin veya diğer ilaçların etkisi ile gelişen vazodilatasyonun, normotansif kişilerdekinden daha fazla hipotansif etkisi vardır. Bunda kronik diüretik tedavinin neden olduğu hipovoleminin yanında sıvı ve kan kayıplarının da önemli rolü vardır. Ayrıca bu olguların anestezi yönetiminde postural hipotansiyon olasılığı da göz önüne alınmalı, serebral, koroner ve renal dolaşım da özellikle korunmaya çalışılmalıdır (14).

Özellikle kronik hipertansif olgularda anestezi indüksiyonu ve idamesinde uygulanacak hiperventilasyon ve yüksek basınçlı ventilasyon; hipotansiyon, hipokapni ve sonuçta hipopotasemiye neden olabileceğinden, özellikle diüretik kullanan hipertansif olgularda diüretik tedavi nedeniyle zaten sınırdaki olan potasyum düzeyini daha da düşürerek supraventriküler aritmi ve hipotansiyon görülme sıklığını artırabileceği unutulmamalıdır (14).

Hipertansif olgularda anestezi indüksiyonuyla birlikte sıklıkla görülen hipotansiyonu, özellikle ensturmantasyon sonrası (Laringoskopi, entübasyon vb.) hipertansif bir period izleyebilmektedir. Bu hipertansif yanıtın azaltılması için çalışmalarda, esmolol (52,113), magnezyum (106,107,122) lidokain (108), nitrogliserin ve nitroprussid (114) kullanılmış, hipertansif yanıtın kısmen önlenildiği sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada da literatür taramalarında daha önce yapılmadığı anlaşılan; cerrahi stres yanıt ve hemodinamik değişikliklerin daha abartılı olarak gözleendiği kronik hipertansif olgularda, perioperatif deksmedetomidin kullanımının hemodinamik değişiklikler ve cerrahi stres yanıtın endokrin parametreleri üzerindeki değişikliklerinin glukoz, insülin, büyüme hormonu, kortizol, ACTH ve prolaktin ölçümleri ile değerlendirilerek sonuçların analiz edilmesi amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan, (Etik kurul karar no: 2005/400-22) olgular bilgilendirilip yazılı onamları alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Genel Cerrahi, Üroloji ve Kadın Doğum ameliyathanelerinde elektif major batın ve pelvis cerrahisi planlanan 30-70 yaş arası ASA II-III risk grubunda, 50-90 kg arası olan 42 olgu çalışmaya dahil edildi. Gruplar; olguların tümü en az bir yıl olmak şartıyla, kronik hipertansiyon teşhisi ile kardiyolog tarafından takibi ve düzenli medikasyonu yapılan hasta grubundan oluşturuldu. Tüm olgulara, operasyon öncesi 8 saatlik sürede katı veya sıvı gıda almamaları gerektiği bildirildi. Hastaların operasyon öncesi fizik muayenesi yapıldı, vital bulguları, hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzimleri, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, akciğer grafisi, hepatit ve HIV biyogöstergeleri kontrol edildi.

Acil vakalar, kullanılacak ilaçlara alerjisi olduğu bilinenler, Diabetes mellitus, psikiyatrik, endokrin ve metabolik hastalığı olanlar, solunum rezervi düşük hastalar (amfizem, kifoskolyoz), bronşiyal astım, karaciğer fonksiyon bozukluğu, konvülsif hastalıklar, hipovolemi, kanama bozukluğu olanlar ve kooperasyon sağlanamayan olgular çalışmaya alınmadı.

Tüm olgulardan sabah 06.00 civarında el sırtından 18 G intraket ile damar yolu açılırken bazal seviye ölçümleri için kan örnekleri alındı. Ameliyat masasına alınan tüm hastaların Drager infinity (Danver, MA, USA) monitörü ile EKG, oksijen saturasyonu (SpO₂), non-invaziv kan basıncı (TA) monitorizasyonu yapılarak ilk kayıtları alındı. Bu sırada hastalar bilgisayarda hazırlanmış rastgele numara listesine göre, çalışmaya giriş sıralarına uygun olarak zarf usulü ile deksmedetomidin grubu (Grup D, n:21) ve kontrol grubu (Grup:K, n:21) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İndüksiyon başlangıcından önce grup D olgulara deksmedetomidin 200 mg flakon 50 ml. serum fizyolojik ile dilüe edilerek, Braun enjektör pompası (Braun, Melsungen AG, Germany) ile 1 µg /kg. 10 dakikada gidecek şekilde bolus dozu ve operasyon boyunca 0,5 µg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulandı. Grup K olgulara ise 50 ml

serum fizyolojik hazırlanarak aynı şekilde Braun enjektör pompası ile Deksmetomidin dozuna eşit olacak şekilde dozu ayarlanarak uygulandı. Ekstübasyondan 5 dakika önce infüzyon sonlandırıldı. Uygulanan deksmedetomidin ve serum fizyolojik, operasyonu takip edecek ve kayıtları alacak olan anestezi uzmanı tarafından içeriğinde ne olduğu anlaşılmayacak şekilde etiketlendi.

Tüm olgularda anestezi induksiyonu pentotal 5 mg/kg, fentanyl 1 µg/kg ve vecuronium 0.1 mg/kg ile yapıldı. Anestezi idamesine Sevoflurane (%1,5-2,5) ile N₂O/O₂ (%65/%35) kullanıldı. Hemodinamik parametreler, başlangıç (t₀), induksiyon öncesi (t₁), induksiyon sonrası (t₂), entübasyon sonrası 1.dak. (t₃), 5. dak. (t₄), 10. dak. (t₅), 15. dak. (t₆), 20. dak. (t₇), 30. dak. (t₈), 45. dak. (t₉), 60. dak. (t₁₀), ekstübasyon öncesi (t₁₁), ekstübasyon sonrası (t₁₂) ve ayılma ünitesine alındıktan hemen sonra (t₁₃) olarak kaydedildi. Bazal değere göre % 20'den fazla OAB yükselmeleri ek fentanil uygulanarak kompanse edilmeye çalışıldı. Kontrol edilemeyen hipertansiyon olgularında ise Perlinganit infüzyonu uygulandı.

Cerrahi stres yanıtın biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi için olgulardan operasyon sabahı 06.00'da (t₀), cerrahi insizyonun başlamasından 10 dakika sonra (t₁), postoperatif 24. (t₂) ve 48. saatlerde de (t₃) kan örneği alındı. ACTH ölçümü için EDTA'lı tüpe, hormon tetkikleri ve glukoz ölçümü için ise kuru jelli tüpe alınan örnekler bekletilmeden ve soğuk zincir kurallarına uygun şekilde taşınarak +4 C de 16 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ayrılarak etiketlendi ve -70 °C' de donduruldu.

Bütün olgular tamamlandıktan sonra serum örnekleri sırasıyla -20 °C, +4 °C ve oda ısısında bekletilerek kademeli olarak eritildi. Tetkikler; A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi. Glukoz ölçümü heksokinaz yöntemi kullanılarak C800 Abbott Architect biyokimya otoanalizör (Abbott diagnostik, IL, USA) cihazında, ACTH, Kortizol, Growth hormon, Prolaktin ve insülin ise; enzim işaretli kommiluminisans immunometrik assay yöntemi kullanılarak, İmmulite 2000 kitleri ile İmmulite 2000 (Siemens, IL, USA) cihazında çalışıldı. Referans aralıkları; Glukoz 75-100 mg/dl, ACTH 11-125 pg/ml, Kortizol 5-23 ug/dl, Growth hormon erkek 0-4 ng/ml, kadın 0-18 ng/ml, Prolaktin erkek 3-14.7 ng/ml, kadın 3.8-23 ng/ml, İnsülin 2-25 uIU/ml olarak alındı.

İstatiksel değerlendirme: Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verildi. *Independent Samples-t Test (Bağımsız Örneklem-t Testi)*, *Mann Whitney-U testi*, *Yates Düzeltilmiş Ki-kare ve Repeated Measures ANOVA (Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi)*, farklılığa neden olan değişkenin tespiti için *Bonferroni ikili karşılaştırma* yöntemi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların gruplara göre demografik verileri, ASA sınıflamaları, operasyon süreleri, ek fentanil ve perlinganit uygulamaları Tablo 4.1’de verilmiştir. Grup ortalamalarını karşılaştırmak için *Bağımsız örmeklemlerde t testi*; ek fentanil uygulamalarının karşılaştırılmasında *Mann Whitney U testi*, olguların gruplara göre cinsiyetlerinin karşılaştırılmasında *Yates Düzeltilmiş Ki-kare testi* kullanıldı.

Tablo 4.1 Olguların demografik verilerinin ve ek ilaç uygulamalarının gruplara göre dağılımı [Ort±SS veya n (%)]

		Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	p
Yaş (yıl)		61,57± 7,16	61,81± 8,30	0,92*
Vücut Ağırlığı (kg)		71,95± 11,26	78,52± 10,92	0,62*
Boy (cm.)		164,67± 4,92	163,90± 5,15	0,60*
Operasyon Süresi (dak.)		145,71± 57,47	132,62± 36,15	0,38*
Ek fentanil (ortalama µg)		73,80±68,22	35,71±61,52	0,04**
Perlinganit uygulanan olgu sayısı		2 (%9)	0 (%0)	0,75*
ASA II olgu sayısı		18 (%85,7)	16 (%76,1)	0,09***
ASA III olgu sayısı		3 (%14,3)	5 (%23,9)	0,08***
Cinsiyet	1 (Erkek)	13 (%61,9)	14 (%59,5)	0,07***
	2 (Kadın)	8 (%38,1)	9 (%9,5)	

*:Bağımsız örmeklemlerde t testi; **: Mann Whitney U; ***: Yates Düzeltilmiş Ki-kare,SSs:standart sapma

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, operasyon süresi ve ASA sınıflaması yönünden anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Kontrol edilemeyen hipertansiyon nedeniyle Grup D’de hiçbir hastaya perlinganit infüzyonu yapılmazken Grup K’de 2 hastaya perlinganit infüzyonu uygulandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup K’de 14, D’de 7 olguya ek fentanil verilmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup K’de ortalama 73,80± 68,22 µg, grup D’de ortalama 35,71± 61,52 µg ek fentanil uygulandı. Ek fentanil uygulaması gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**P<0,05**).

Gruplara ait hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerin değişimlerinin karşılaştırılmasında; grup ortalamalarını karşılaştırmak için *bağımsız örmeklemlerde t testi*; grup içi karşılaştırmalar için *tekrarlı ölçümlerde varyans analizi* istatistik yöntemi kullanıldı .

Grupların sistolik arteriyel basınç (SAB) ortalamaları Tablo 4.2’de ve SAB ortalamalarının zamanla değişim grafiği Şekil 4.1’de gösterilmiş olup; SAB’larının grup içi değişimleri karşılaştırıldığında grup K’da t_0 ’a göre t_2 ’deki azalma ile t_3 ve t_8 ’deki artışlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu (**P<0,05**). Grup D’de ise t_0 ’a göre t_2 ’de anlamlı azalma gözlenirken, t_3 ’de anlamlı düzeyde artış tesbit edildi (**p<0,05**). SAB ortalamalarının gruplara arası karşılaştırılmasında her iki grupta t_2 ’de gözlenen azalmanın grup D’de anlamlı şekilde daha az olduğu, t_4 , t_8 , t_9 ve t_{10} değerlerinin grup K’da grup D’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (**P<0,05**).

Tablo 4. 2 Gruplardaki olgulara ait SAB_{ort} değerleri [(mmHg),(Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Başlangıç (t_0)	129,66±9,11 ^{acd}	136,66±16,22 ^a	0,09*
İndüksiyon öncesi (t_1)	129,19±9,74 ^{acd}	132,23±14,11 ^a	0,42*
İndüksiyon sonrası (t_2)	111,00±9,01 ^{bd}	121,57±14,06 ^b	0,006*
Entübasyon sonrası (t_3)	131,19±13,66 ^{acd}	128,90±22,66 ^{ab}	0,69*
5.dk (t_4)	129,80±9,53 ^{cd}	120,52±15,72 ^{ab}	0,02*
10. dk (t_5)	122,38±8,81 ^a	116,95±15,47 ^b	0,17*
15.dk (t_6)	118,95±9,33 ^{abcd}	116,38±14,97 ^b	0,50*
20.dk (t_7)	125,09±13,57 ^{abcd}	119,95±15,85 ^b	0,26*
30. dk (t_8)	132,61±16,16 ^{acd}	116,14±14,16 ^b	0,001*
45. dk (t_9)	132,66±14,89 ^{acd}	116,19±13,47 ^b	0,001*
60.dk (t_{10})	126,66±10,09 ^{acd}	116,42±8,69 ^b	0,001*
Ekstübasyon öncesi (t_{11})	130,90±7,96 ^d	128,14±16,93 ^a	0,50*
Ekstübasyon sonrası (t_{12})	123,90±7,44 ^{ac}	124,09±16,46 ^{ab}	0,96*
Ayılma ünitesi (t_{13})	122,00±9,15 ^{acd}	125,28±8,77 ^{ab}	0,24*
Grup içi karşılaştırma	p<0,05**	p<0,05**	

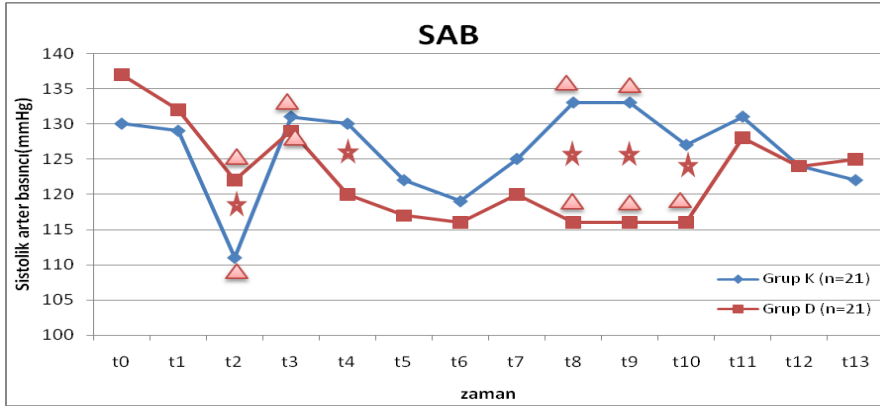
SAB_{ort}: ortalama sistolik arter basıncı, *: Bağımsız örmeklemlerde t testi; **: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harfi içermeyenler anlamlılığı gösterir ($p<0,05$), SS: standart sapma

Grupların distolik arteriyel basınç (DAB) ortalamaları Tablo 4.3’de ve DAB ortalamalarının zamanla değişim grafiği Şekil 4.2’de gösterilmiş olup; DAB ortalamalarının grup içi değişimleri karşılaştırıldığında grup K’de t_0 ’a göre t_2 ’deki azalma, t_3 ’de artma, t_5 ’de azalma, t_7 ve sonrasında yüksek seyretmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup D’de ise t_0 ’a göre, t_2 ’de azalma ve t_3 ’de artma, t_4 ’de azalma ve t_7 ’de artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gruplar arası DAB ortalamaları karşılaştırıldığında grup K’daki değerlerin t_3 ’de düşük, diğer zamanlarda daha yüksek seyrettiği, t_3 , t_8 , t_9 ve t_{10} ’daki farkların, istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$).

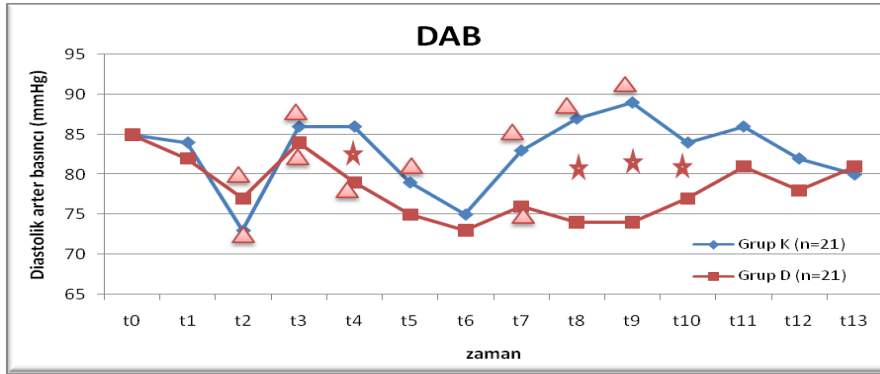
Tablo 4.3 Gruplardaki olgulara ait DAB_{ort} değerleri [(mmHg),(Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Başlangıç (t_0)	84,61±7,546 ^{ac}	84,80±8,02 ^a	0,93*
İndüksiyon öncesi (t_1)	84,38±8,51 ^{ac}	82,19±7,56 ^{ac}	0,38*
İndüksiyon sonrası (t_2)	72,52±11,07 ^{bc}	77,23±8,74 ^b	0,13*
Entübasyon sonrası (t_3)	86,47±10,10 ^{abc}	83,71±12,17 ^a	0,42*
5.dk (t_4)	86,09±7,40 ^a	78,66±9,70 ^{abc}	0,008*
10. dk (t_5)	78,71±10,11 ^{abc}	74,76±10,83 ^{bc}	0,22*
15.dk (t_6)	75,33±8,86 ^c	73,04±13,50 ^{bc}	0,52*
20.dk (t_7)	82,80±11,57 ^{abc}	76,19±13,25 ^{abc}	0,09*
30. dk (t_8)	86,71±11,97 ^{abc}	74,04±12,79 ^{bc}	0,002*
45. dk (t_9)	88,90±11,68 ^a	73,90±13,29 ^{bc}	0,001*
60.dk (t_{10})	84,47±9,34 ^a	77,23±10,02 ^{abc}	0,02*
Ekstübasyon öncesi (t_{11})	86,57±7,94 ^a	81,28±14,67 ^{abc}	0,15*
Ekstübasyon sonrası (t_{12})	81,85±8,07 ^{abc}	77,57±11,68 ^{abc}	0,17*
Ayılma ünitesi (t_{13})	80,47±8,98 ^{abc}	81,23±8,47 ^{abc}	0,77*
Grup içi karşılaştırma	p<0,05**	p<0,05**	

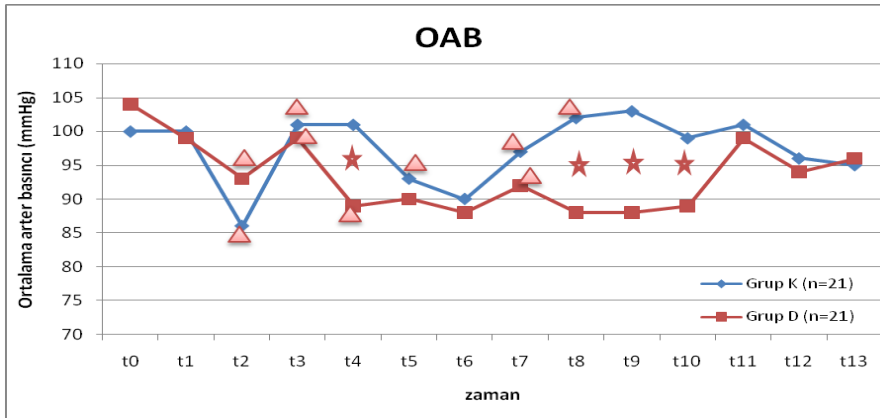
DAB_{ort}:Ortalama diastolik arter basıncı *; Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. ($p<0,05$), SS:standart sapma



Şekil 4.1) Grupların SAB ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (Δ) grup içi karşılaştırma da t0'a göre anlamlı değişiklik, (*) gruplar arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$)



Şekil 4.2) Grupların DAB ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (Δ) grup içi karşılaştırma da t0'a göre değişiklik anlamlı, (*) gruplar arasında anlamlı fark ($p<0,05$)



Şekil 4.3) Grupların OAB ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (Δ) grup içi karşılaştırma da t0'a göre değişiklik anlamlı, (*) gruplar arasında anlamlı fark ($p<0,05$)

Grupların ortalama arteriyel basınç (OAB) ortalamaları Tablo 4.4’de, zamanla değişim grafiği Şekil 4.3’de gösterilmiş olup; OAB ortalamalarının grup içi değişimleri karşılaştırıldığında grup K’da t_0 ile kıyaslandığında t_2 ve t_5 ’de gözlenen azalmaların, t_3 ve t_7 ’de ise artışların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu tesbit edildi ($p<0,05$). Grup D’de ise t_0 ’a göre, t_2 ’deki azalma ve t_3 ’de artma, t_4 ’de azalma ve t_7 ’de artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gruplar arası OAB ortalamaları karşılaştırıldığında grup K’daki değerlerin çoğunun daha yüksek olduğu t_4 , t_8 , t_9 ve t_{10} ’daki farkların, istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$)

Tablo 4.4 Gruplardaki olgulara ait OAB_{ort} değerleri [(mmHg),(Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Başlangıç (t_0)	99,66±7,40 ^{acd}	103,95±10,95 ^a	0,14*
İndüksiyon öncesi (t_1)	99,14±8,39 ^{acd}	99,14±9,36 ^{ad}	0,90*
İndüksiyon sonrası (t_2)	85,61±9,84 ^{bcd}	93,04±9,71 ^{bc}	0,01*
Entübasyon sonrası (t_3)	101,38±10,34 ^{acd}	99,42±15,50 ^{ac}	0,63*
5.dk (t_4)	100,61±7,97 ^{ad}	88,95±20,77 ^{abc}	0,02*
10. dk (t_5)	93,238±9,25 ^{cd}	89,85±11,22 ^{bc}	0,29*
15.dk (t_6)	89,952±8,33 ^c	87,57±13,31 ^{bc}	0,49*
20.dk (t_7)	97,23±11,98 ^{abcd}	91,57±14,25 ^{bd}	0,17*
30. dk (t_8)	102,09±13,13 ^{ad}	88,09±12,48 ^{bc}	0,001*
45. dk (t_9)	103,47±12,57 ^{ad}	87,61±11,90 ^b	0,001*
60.dk (t_{10})	98,80±9,95 ^{ad}	89,47±8,24 ^b	0,002*
Ekstübasyon öncesi (t_{11})	101,09±7,56 ^a	98,52±14,92 ^{acd}	0,48*
Ekstübasyon sonrası (t_{12})	95,76±7,33 ^d	93,57±13,12 ^{bcd}	0,50*
Ayılma ünitesi (t_{13})	94,04±8,49 ^{abcd}	96,09±6,88 ^{abcd}	0,39*
Grup içi karşılaştırma	p<0,05**	p<0,05**	

OAB_{ort}:ortalama arter basıncı ortalamaları*; Bağımsız örmeklemlerde t testi; **: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. ($p<0,05$), SS:standart sapma

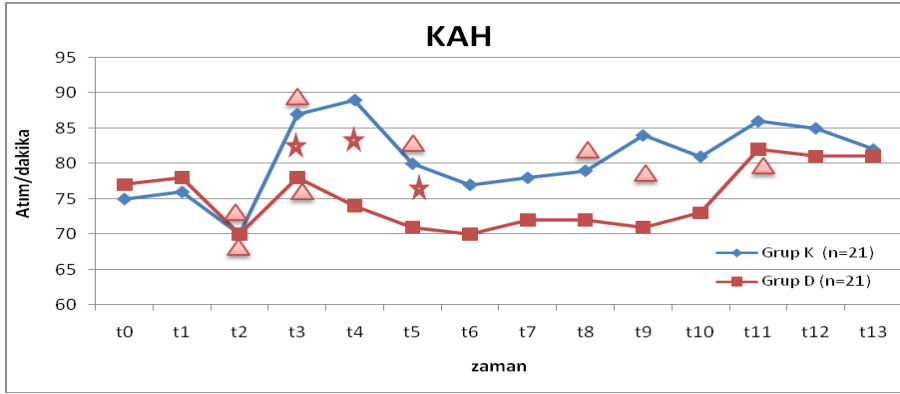
Grupların ortalama kalp atım hızı (KAH) ortalamaları Tablo 4.5’ de, KAH ortalamalarının zamanla değişim grafiği Şekil 4.4’de gösterilmiş olup; KAH ortalamalarının grup içi değişimleri karşılaştırıldığında grup K’da t_0 ’a göre t_2 ’de azalma, t_3 ’de artma, t_5 ’de azalma ve t_8 ’den sonra artma, istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ($p<0,05$). Grup D'de ise t_0 'a göre, t_2 'de azalma, t_3 ve t_{11} 'de artmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğu kaydedildi. ($p<0,05$). Gruplar arası KAH ortalamaları karşılaştırıldığında grup K'daki bütün değerlerin daha yüksek olduğu, t_4 , t_5 ve t_9 'daki farkların, istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.5 Gruplardaki olgulara ait KAH_{ort} değerleri [(atım/dak.), (Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Başlangıç (t_0)	75,38±12,54 ^a	77,14±11,87 ^{abc}	0,64*
İndüksiyon öncesi (t_1)	76,47±11,74 ^a	78,09±13,85 ^a	0,68*
İndüksiyon sonrası (t_2)	69,52±11,77 ^b	69,76±12,46 ^b	0,96*
Entübasyon sonrası (t_3)	87,38±10,91 ^c	77,85±11,08 ^a	0,008*
5.dk (t_4)	89,19±18,37 ^{ac}	74,14±11,32 ^{abd}	0,003*
10. dk (t_5)	79,52±9,61 ^{abc}	71,38±12,35 ^{ab}	0,02*
15.dk (t_6)	76,90±11,41 ^{ab}	70,04±12,99 ^{ab}	0,07*
20.dk (t_7)	77,52±12,90 ^{abc}	71,80±12,46 ^{ab}	0,15*
30. dk (t_8)	78,71±14,93 ^{abc}	72,19±12,89 ^{abc}	0,13*
45. dk (t_9)	84,00±18,92 ^{ac}	70,95±14,36 ^{abc}	0,01*
60.dk (t_{10})	80,57±13,44 ^{ac}	72,76±13,19 ^{abc}	0,06*
Ekstübasyon öncesi (t_{11})	86,00±6,36 ^{ac}	82,09±13,11 ^{cd}	0,22*
Ekstübasyon sonrası (t_{12})	84,52±5,94 ^{ac}	81,38±10,67 ^c	0,24*
Ayılma ünitesi (t_{13})	81,95±7,89 ^{abc}	81,38±9,53 ^{cd}	0,83*
Grup içi karşılaştırma	p<0,05**	p<0,05**	

*KAH_{ort}: ortalama kalp atım hızları, *: Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. (p<0,05), SS: standart sapma*



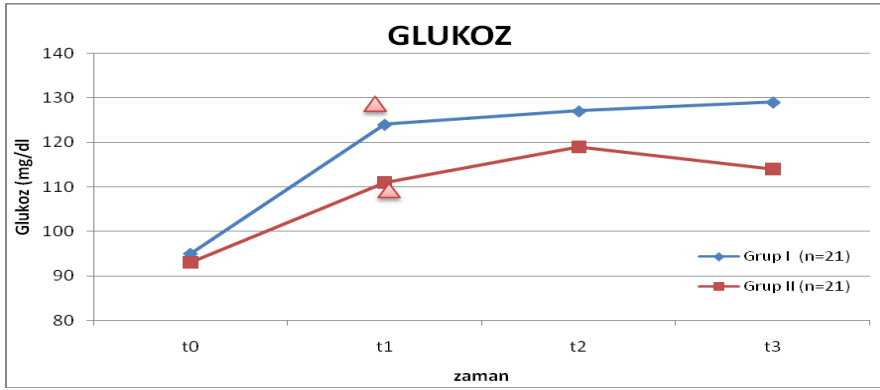
Şekil 4.4) Grupların KAH ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (Δ) grup içi karşılaştırma da t₀'a göre değişiklik anlamlı, (\star) gruplar arasında anlamlı fark ($p < 0,05$)

Grupların glukoz değerlerinin ortalamaları tablo 4.6'da, değişim grafiği şekil 4.5'de gösterilmiş olup; grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da t₀'a göre, t₁, t₂ ve t₃'de istatistiksel olarak anlamlı artış tesbit edilirken ($p < 0,05$), gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlardaki ortalamalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$)

Tablo 4.6 Gruplardaki olgulara ait Glukoz_{ort} değerleri [(mg/dl), (Ort \pm SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	p
Preoperatif (t ₀)	95,47 \pm 22,96 ^a	92,57 \pm 14,73 ^a	0,62*
Peroperatif. (t ₁)	124,28 \pm 36,18 ^b	110,95 \pm 21,19 ^b	0,15*
Postoperatif. 1. gün (t ₂)	126,85 \pm 25,71 ^b	118,90 \pm 20,19 ^b	0,27*
Postoperatif. 2. gün (t ₃)	128,66 \pm 29,31 ^b	113,66 \pm 23,02 ^b	0,07*
Grup içi karşılaştırma	p < 0,05**	p < 0,05**	

Gukoz_{ort}: Ortalama glukoz değerleri*; Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harfi içermeyenler anlamlılığı gösterir. ($p < 0,05$), SS: standart sapma



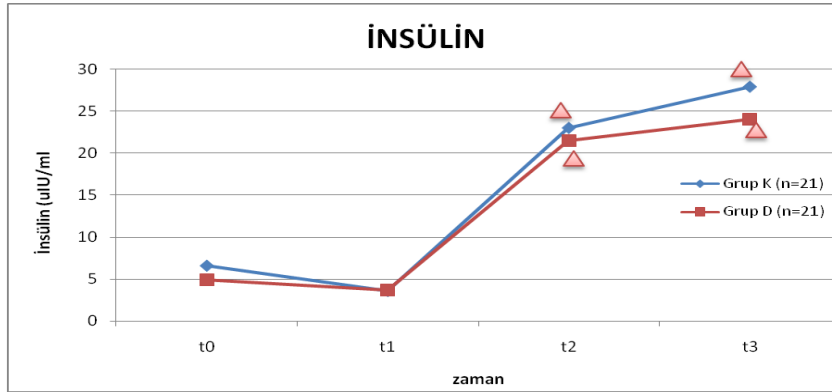
Şekil 4.5) Grupların glukoz ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (△) grup içi karşılaştırma da t₀'a göre değişiklik anlamlı, (★) gruplar arasında anlamlı fark (p<0,05)

Grupların insülin değerlerinin ortalamaları tablo 4.7'e ve değişim grafiği şekil 4.6'da gösterilmiş olup; grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta t₀ ve t₁ değerlerine göre, t₂ ve t₃ değerlerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlardaki ortalamalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p>0,05)

Tablo 4.7 Gruplardaki olgulara ait İnsülin_{ort} değerleri [(uIU/ml), (Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	p
Preoperatif. (t ₀)	6,59±4,68 ^a	4,91±3,36 ^a	0,05**
Peroperatif. (t ₁)	3,57±2,39 ^a	3,68±3,26 ^a	0,50**
Postoperatif. 1. gün (t ₂)	23,00±20,33 ^b	21,43±17,99 ^b	0,65**
Postoperatif. 2. gün (t ₃)	27,90±26,39 ^b	24,01±17,50 ^b	0,85**
Grup içi karşılaştırma	p<0,05***	p<0,05***	

*: Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Mann Whitney U; ***: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir.



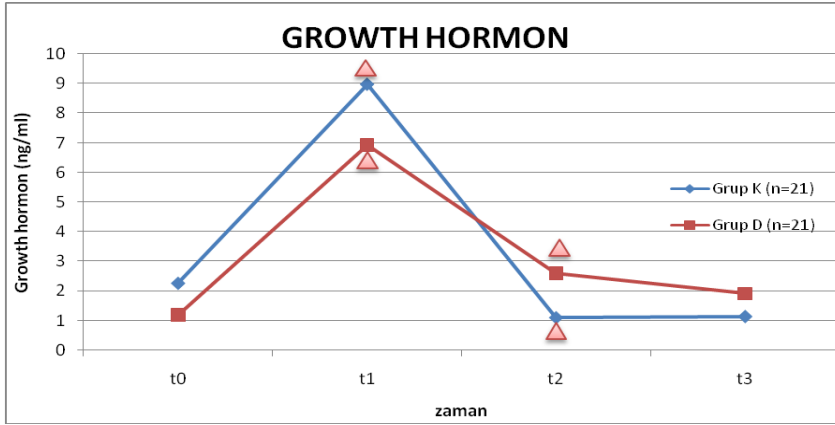
Şekil 4.6) Grupların İnsülin ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (▲) grup içi karşılaştırmada t0'a göre değişiklik anlamlı (p<0,05)

Grupların growth hormon değerlerinin ortalamaları tablo 4.8'de, değişim grafiği şekil 4.7'de gösterilmiş olup; grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta t₀ değerlerine göre, t₁ değerlerinin yüksek olması, t₂ ve t₃ değerlerinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlardaki ortalamalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p>0,05).

Tablo 4.8 Gruplardaki olgulara ait Growth_{ort} değerleri [(ng/ml),(Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Preop. (t ₀)	2,25±7,59 ^{ab}	1,18±1,25 ^a	0,05**
Perop. (t ₁)	8,97±12,46 ^a	6,92±8,67 ^b	0,57**
Postop. 1. gün (t ₂)	1,09±1,06 ^{ab}	2,59±3,76 ^{ab}	0,24**
Postop. 2. gün (t ₃)	1,13±1,26 ^b	1,90±2,79 ^{ab}	0,41**
Grup içi karşılaştırma	p<0,05***	p<0,05***	

Growthhort: ortalama Growth hormon değerleri: Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Mann Whitney U; ***: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. SS: standart sapma*



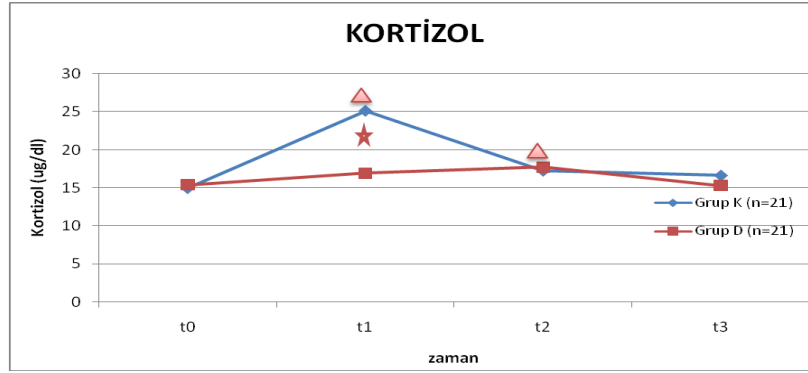
Şekil 4.7) Grupların growth hormon ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (▲) grup içi karşılaştırmada t₀'a göre değişiklik anlamlı (p<0,05)

Grupların Kortizol değerlerinin ortalamaları tablo 4.9'da, değişim grafiği şekil 4.8'de gösterilmiş olup; grup içi karşılaştırmalarda grup K'da t₀ değerlerine göre t₁ değerlerinin yükselmesi, t₂ değerlerinin düşmesi istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0,05), grup D' deki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. (p>0,05). Grup ortalamaları karşılaştırıldığında t₁ kortizol değerlerinin grup D'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tesbit edildi (p<0,05).

Tablo 4.9 Gruplardaki olgulara ait Kortizol_{ort} değerleri [(ug/dl),(Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Preoperatif (t ₀)	15,00±6,44 ^a	15,40±4,91 ^a	0,82*
Peroperatif (t ₁)	25,14±13,37 ^b	16,93±5,92 ^a	0,01*
Postoperatif 1. gün (t ₂)	17,28±8,04 ^{ab}	17,72±9,39 ^a	0,87*
Postoperatif 2. gün (t ₃)	16,67±6,60 ^{ab}	15,31±7,00 ^a	0,52*
Grup içi karşılaştırma	p<0,05***	p<0,05***	

Kortizol_{ort}: Ortalama kortizol değerleri, *: Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harfi içermeyenler anlamlılığı gösterir. (p<0,05), SS: standart sapma



Şekil 4.8) Grupların kortizol ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (Δ) grup içi karşılaştırmada t_0 'a göre değişiklik anlamlı, (\star) gruplar arasında anlamlı fark ($p<0,05$)

Grupların ACTH değerlerinin ortalamaları tablo 4.10'da, değişim grafiği şekil 4.9'da gösterilmiş olup; her iki grupta t_0 değerlerine göre t_1 ACTH değerleri ortalamalarının yüksek, t_2 ve t_3 değerleri ortalamalarının düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda ACTH değerleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. ($p>0,05$).

Tablo 4.10 Gruplardaki olgulara ait ACTH_{ort} değerleri [(pg/ml),(Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	P
Preop. (t_0)	19,85±15,22 ^a	23,89±14,66 ^a	0,19**
Perop. (t_1)	128,23±106,32 ^b	92,40±101,37 ^b	0,17**
Postop. 1. gün (t_2)	14,79±16,13 ^a	23,69±36,14 ^{abc}	0,34**
Postop. 2. gün (t_3)	11,79±10,85 ^a	14,25±13,30 ^c	0,37**
Grup içi karşılaştırma	p<0,05***	p<0,05***	

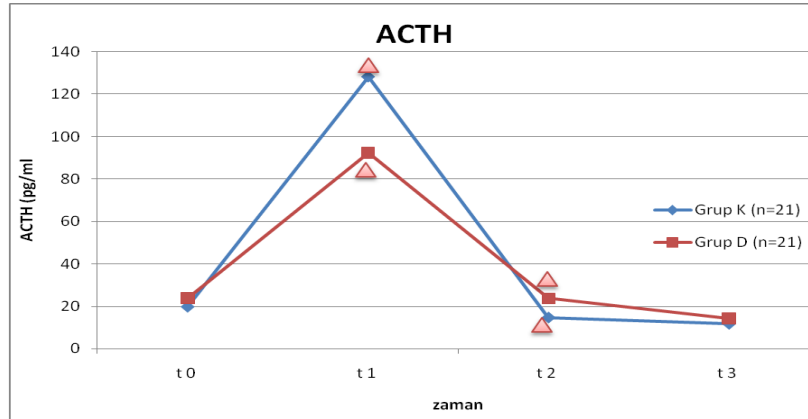
ACTH_{ort}: Ortalama ACTH değerleri, *: Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Mann Whitney U; ***: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. SS: standart sapma

Grupların prolaktin değerlerinin ortalamaları tablo 4.11'de, değişim grafiği şekil 4.10'da gösterilmiş olup; her iki grupta t_0 değerlerine göre t_1 prolaktin değerleri ortalamalarının yükselmesi, t_2 ve t_3 değerleri ortalamalarının düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda prolaktin değerleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

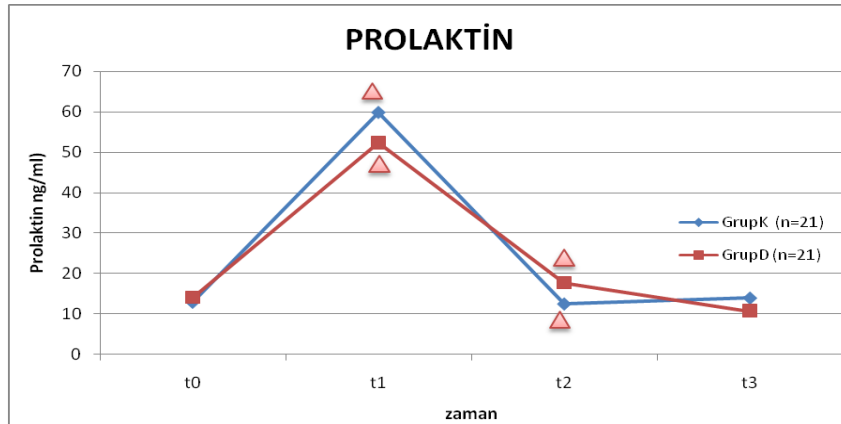
Tablo 4.11 Gruplardaki olgulara ait Prolaktin_{ort} değerleri [(ng/ml),(Ort±SS)]

	Grup K (n=21)	Grup D (n=21)	p
Preop. (t ₀)	13,02±15,23 ^a	14,11±25,57 ^a	0,22**
Perop. (t ₁)	59,89±34,26 ^b	52,37±43,01 ^b	0,22**
Postop. 1. gün (t ₂)	12,59±10,64 ^a	17,70±28,30 ^a	0,32**
Postop. 2. gün (t ₃)	14,04±15,96 ^a	10,74±8,81 ^a	0,80**
Grup içi karşılaştırma	p<0,05***	p<0,05***	

*Prolaktin_{ort}: Ortalama prolaktin değerleri, *: Bağımsız örneklemlerde t testi; **: Mann Whitney U; ***: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Her bir sütunda en az bir aynı harf içermeyenler anlamlılığı gösterir. SS: standart sapma*



Şekil 4.9) Grupların ACTH ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (▲) grup içi karşılaştırmada t₀'a göre değişiklik anlamlı (p<0,05)



Şekil 4.10) Grupların prolaktin ortalamalarını karşılaştırma grafiği. (▲) grup içi karşılaştırmada t₀'a göre değişiklik anlamlı (p<0,05)

4.TARTIŞMA

Anestezi ve anestezi ajanlarla birlikte cerrahi girişim, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve daha birçok faktör vücut için bir stres olup sonuçta hipotalamo-hipofizer aktivitenin artışına yol açmaktadır. Hipotalamustan tropik hormonların salınımıyla hipofiz uyarılmakta ve ACTH, TSH, GH, prolaktin, FSH, LH ve ADH salınımı gerçekleşmektedir. Hipofizer hormonların uyarısı ile kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonlar artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar inhibe olarak azalmaktadır. Bu değişiklikler glikoneogenezis, glikogenolizis ve protein sentezi için gerekli maddeleri sağlayarak hayatın idamesine yardımcı olmaktadır (9-12).

Günümüzde homeostazisin devamı için cerrahi strese endokrin cevabın gerekliliği görüşü konusunda tartışmalar mevcuttur. Yeterli sıvı ve kan replasmanı yapılan, modern tıbbın önerdiği bütün medikal tedavileri alan bir hastada ek yarar için katabolizmayı artıran endokrin yanıtın gerekliliği tartışmalıdır. Metabolik ve endokrin cevabın uzaması veya aşırı miktarda olması durumunda da tromboemboli, stres ülserleri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve iş yükü sonucu kardiyak yetersizlik, infarkt ve pulmoner yetmezlik benzeri komplikasyonların görülebilme ihtimali artmaktadır (13,14). Artan katabolizma ve negatif nitrojen dengesinin istenmeyen diğer bir sonucu da postoperatif yorgunluk, bitkinlik ve nekahat devresinin uzamasıdır (12,13).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olgularda cerrahi stres yanında perioperatif anestezi yönetimimizi zorlaştıran bir diğer faktör, neredeyse perioperatif hemodinamik instabilite ile özdeşleşmiş kronik hipertansiyon varlığıydı. Anestezi uygulaması, cerrahi girişim ve anestezi maddeler, dolaşım sistemi üzerinde çok farklı etkiler meydana getirebilmektedirler. Kardiyovasküler sistemle ilgili hastalıklar anestezi uygulamasını etkilerken, anestezi uygulaması da bu sistemi değişik şekillerde etkilemektedir. Bu karşılıklı etkileşim kardiyovasküler fonksiyonları bozuk hastalarda daha da belirgin ve önemli hale gelmektedir (14).

Hipertansif hastalarda anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyon hemodinamik instabilite, miyokard iskemisi, kalp yetmezliği ve subaraknoid kanama

riski açısından en riskli dönemdir. Hipertansif hastalarda preoperatif kan basıncı kontrolü iyi olsa da anestezi indüksiyonu sonrası hipotansiyon ve entübasyon sonrası hipertansiyon normotansif hastalara göre daha belirgindir. İndüksiyon sonrası, anestezi ajanlarının dolaşım üzerine depresan etkilerinin, antihipertansif ilaçların etkilerine eklenmesi nedeniyle belirgin hipotansiyon gözlenmektedir. Hipertansif hastaların birçoğunda görülen intravasküler volüm azalması da hipotansiyon oluşumunda önemli bir faktördür (115,116).

Diğer kritik dönem anesteziden uyanma ve endotrakeal ekstübasyon periyodudur. Endotrakeal ekstübasyondan sonra anestezi etkisinin sonlanması ile beraber 10-15 dakika içinde kan basıncı 15-20 mmHg, kalp hızı 10-15 atım/dk artmaktadır. Hipertansif hastalarda daha yüksek değerlerde oluşan bu artışlar, miyokard iskemisi ve diğer organ hasarlarına neden olabilmektedir (14).

Strese endokrin/metabolik yanıt ve anestezi arasındaki ilişki iki yönlüdür. Anestezi ve beraberindeki cerrahinin kendisi stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliğe neden olabilirken bir yandan da özellikle anestezi bu yanıtı azaltabilmekte hatta önleyebilmektedir (14).

Oyama ve ark. (117) tarafından yapılan bir çalışmada abdominal cerrahide sevofluranın endokrin fonksiyonlara etkisi araştırılmış ve cerrahi süresince ACTH, kortizol ve prolaktin seviyelerinin baskılanmadığı tespit edilmiştir. Adams ve ark. (118) çalışmalarında, halotan, enfluran ve izofluran ile inhalasyon anestezisi uygulanan 30 olguda plazma adrenalin, noradrenalin, ADH, ACTH, kortizol, glukoz, laktat ve serbest gliserol seviyelerini ölçmüşler, plazma katekolaminleri, ADH, ACTH ve kortizol seviyelerinde gruplar arasında cerrahi sırası ve sonrasında anlamlı farklılık tespit etmezken, aynı şekilde glukoz, laktat ve serbest gliserol seviyelerinin de gruplarda benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda inhalasyon anestezisinin cerrahi travmaya karşı oluşan stres yanıtı önlemede tek başına başarısız kalması dikkate alınarak, kullanıma yeni giren kısa etkili hipnotik ve narkotik ilaçların, total intravenöz anestezi yöntemi içerisinde kullanıldığı anestezi uygulamaları yaygınlık kazanmıştır (6,28,69,119).

Crozier ve ark. (120) ise izofluran ile inhalasyon anestezisi ve propofol-fentanil ile total intravenöz anestezi uygulanan histerektomi olgularında, intraoperatif kortizol

yanıtının propofol-alfentanil grubunda daha düşük olduğunu, ancak prolaktin seviyelerinin her iki grupta da benzer şekilde yükseldiğini rapor etmişlerdir. Gruber ve ark. (121) yaptıkları çalışmada kardiyak cerrahi uygulanan infant olgularda midazolam-fentanil anestezisinin stres yanıtı önlemede yeterli olmadığını göstermişlerdir. Cerrahi sırasında gelişen hormonal stres yanıt ve hemodinamik instabilitenin önlenmesi için, genel anestezide reyonel anestezisi yöntemlerinin ilave edilmesi (16), magnezyum (122,123), non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (20) veya lidokain kullanılması (124) gibi birçok alternatif yaklaşımlara başvurulmuştur.

Genel anestezisi ile kombine edilmiş epidural anestezinin intraoperatif stres yanıt ve hemodinami üzerine yararlı etkileri ile preemtif etkinliği sonucu postoperatif ağrıyı azaltıcı etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (125-128). Ancak genel anestezisi almakta olan hastalara ilave bir invaziv girişim yapılacak olması ve bunun sonucu olarak ek risk ve komplikasyonların ortaya çıkabilme ihtimali benzer çalışmaların dezavantajı olarak görülmektedir.

Epidural anestezinin stres yanıtından sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek adrenokortikal ve sempatik deşarjı travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önlediği kabul edilmektedir (129). Anestezisi düzeyi ve cerrahi girişimin yeri de, bu etkinin ortaya çıkmasında rol oynayan faktörlerdir. T₄₋₅ arası bir epidural blok, alt batın girişimlerinde glukoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken, T_{6-S5} bloğu bu artışları önleyememektedir (130).

Liu ve ark. (131) yaptıkları çalışmada, tiyopental ve süksinilkolin ile indüksiyon uygulanan hastalarda, entübasyon öncesi i.v. 60 mg/kg magnezyum verilen grupta, entübasyona bağlı gelişen kalp hızı ve kan basıncındaki artışın kontrol grubuna göre daha az olduğunu, plazma adrenalini ve noradrenalini düzeylerinin de daha düşük seyrettiğini rapor etmişlerdir.

Puri ve ark. (132) koroner kalp hastalarında indüksiyon ve entübasyon sırasında gözlenen hemodinamik yanıtı magnezyum ve lidokainin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, magnezyumun kardiyak atımda azalma yapmadan sistemik vasküler rezistans ve ortalama arteriyel basınçtaki artışı azalttığını göstermişlerdir.

Murga ve ark. (133) abdominal histerektomi geçirecek hastalardan bir gruba epidural 300 µg klonidin, diğer gruba ise plasebo verip genel anestezi ile kombine etmişler, klonidin verilen grupta trakeal entübasyon ve cerrahi insizyon sonrası kalp atım hızında düşme olduğunu bildirmişleridir.

Shono ve ark. (134) alt batın operasyonu geçirecek 33 hastanın bir grubuna preemptif olarak epidural 10 ml % 1 lidokain, diğer gruba ise 10 ml % 2 lidokain verip genel anestezi ile kombine etmişlerdir. Her iki grup hastada ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında kan katekolamin ve kortizol düzeylerine bakıldığında % 1 lidokain verilen grupta % 2 lidokain verilen gruba göre hormon düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

El-Tahan ve ark. (124) tarafından elektif sezeryan operasyonu olacak 90 olgu iki gruba ayrılarak, çalışma grubuna 1,5 mg/kg iv lidokain yükleme sonrasında 1,5 mg/kg/saat infüzyon, kontrol grubuna ise salin verilmiştir. Lidokain grubunda kalp hızı artışı ve kortizol seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, cerrahi girişim sırasında oluşan akut hemodinamik yanıtları baskılamak için sempatolitik ilaçların opioidlere alternatif olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür. Çalışmalarda esmolol perioperatif sempatolizis için başarıyla kullanılmıştır (20).

Esmolol; hızlı başlangıç ve kısa etki özelliklerine sahip β1-selektif (kardiyoselektif) antagonisttir. Tedavi edici dozlarda belirgin intrinsek sempatomimetik aktivitesi veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur (135). Kardiyak ve kardiyak olmayan cerrahiye hazırlanan hastalarda kullanılan tek doz esmolol 100 mg veya 200 mg dozlarının trakeal entübasyonun hemodinamik etkilerini kontrol altına almada etkin olduğu gözlenmiştir (136,137).

Miller DR ve ark. (138) entübasyona hemodinamik yanıtta KAH ve kan basıncının kontrolünde esmolol 100 mg-fentanil 2-3 µg/kg kombinasyonunun etkin olduğunu gözlemlemişlerdir.

Koroner arter hastalığı bulunan, hipertansif hastalarda ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında hipertansif ataklar görülebilir. Özellikle sternotomi, laringoskopi sırasında ani hipertansif artışlar saptanabilir. Bu ataklar;

antihipertansif ajanların önceden profilaktik kullanımıyla önlenemediği gibi, ortaya çıktıkları dönemde de kullanımları ile kontrol altına alınabilir (139).

Alfa 2 agonistler, analjezi ve sedasyon oluşturan, anestezi gereksinimini düşüren, anestezi sonrası titremeyi azaltan ve hemodinamik stabilite oluşturan anestezi adjuvanları gibi kullanılırlar. Periferik α reseptörler agonistlerin kan basıncını düşürücü etkilerine katkıda bulunur (55). Alfa 2 adrenoseptörlerin aktivasyonu ile vücutta insülin salınımı inhibisyonu, büyüme hormonu salınımında artma, stres durumlarında sempatoadrenal hiperaktivasyona sekonder olarak norepinefrin, epinefrin, ACTH, kortizol salınımında azalma, intestinal motilitede azalma ve sekresyonların inhibisyonu, yağ hücrelerinde lipoliz, trombosit agregasyonu, sinir uçlarında norepinefrin salınımında azalma gibi birçok fizyolojik yanıt oluşur. Santral vazomotor etkilerine bağlı hipotansiyona neden olurlar. Barorefleks duyarlılığında artma, sinaptik aralıktaki noradrenalin salınımının inhibisyonu ve vagomimetik etkilerine bağlı olarak bradikardi yaparlar (56,140,141).

Alfa 2 adrenerjik agonist ilaçların prototipi olan klonidin, anestezi indüksiyonundan önce verildiğinde etkin bir anksiyolitik olup perioperatif hemodinamik dalgalanmaları azaltmaktadır. Bu özelliğinden dolayı özellikle pediatrik olgularda premedikasyon amacıyla başarıyla kullanılmıştır (93). Fakat klonidin hem uzun etkili hem de parsiyel agonisttir. Alfa 2 adrenerjik reseptörlere orta derecede selektiftir. Deksmetomidin ise bu eksiklikleri gidermek için geliştirilmiş bir ilaçtır ve α 2 reseptörlere klonidinden çok daha selektiftir (142).

Bugüne kadar deksmedetomidinin anestezi ve analjezik ihtiyacını azalttığına veya hemodinami üzerine olumlu ek katkılarına dair çalışmalar mevcutsa da cerrahi stres yanıtta ve kronik hipertansif olgularda gözlenen hemodinamik instabilite kontrolünde iv. kullanımına dair bir yayına rastlayamadık.

Çalışmamızda 42 hasta rastgele iki gruba ayrılarak, standart anesteziye ilaveten grup D'ye 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yükleme dozu 10 dakikada, ardından perioperatif 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ deksmedetomidin infüzyonu; grup K'ya da benzer oranda salin infüzyonu yapıldı. Grupların demografik verileri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Grup D'de 7 olguda, grup K'da 14 olguda bazal değere göre %20'den fazla OAB

yükselmesi nedeniyle ek fentanil uygulandı. Grup D'de $35,71 \pm 61,52$ μg ek fentanil uygulanırken grup K'da ortalama $73,80 \pm 68,22$ μg ek fentanil uygulandı. Deksmetomidin infüzyonu yapılan grupta opioid ihtiyacının daha az olması ve grupların ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi.

Benzer şekilde Tufanoğulları ve ark. (143) laparoskopik cerrahi uygulanacak olgularda yaptıkları çalışmada; olguları 4 gruba ayırarak sırasıyla 0.2, 0.4, 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulamışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında bütün gruplarda opioid gereksiniminin azaldığını, 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ uygulanan grupta en az olduğunu göstermişlerdir.

Deksmetomidinin intravenöz yoldan bolus olarak verilmesiyle bifazik kardiyovasküler etki gözlenebilir. Damar düz kasındaki $\alpha 2$ adrenoseptörleri direkt olarak etkilemesi kan basıncında geçici artış meydana getirir ve refleks yanıt olarak ta kalp hızı azalır. Daha sonra sempatik etkinin inhibisyonu ile kan basıncındaki bu artışı, düşme takip eder (144). Bloor ve ark. (145) deksmedetomidinin değişen infüzyon dozlarının hemodinamik stabiliteye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında bifazik etki tespit etmişler, deksmedetomidin infüzyonunun üçüncü dakikası sonrasında tüm gruplarda geçici kan basıncı artışı gözlemişlerdir. SAB'daki bu artış 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyondan sonra %7 olarak, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyondan sonra ise %11 olarak bulunmuştur. 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyonu 2 dakikada içinde tamamladıktan 1 dakika sonra diastolik arter basıncında artış % 20, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyon sonrasında ise % 29 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda da grupların her ikisinde de indüksiyon sonrası SAB, DAB ve OAB değerleri ortalamalarında düşme olmakla birlikte grup D ortalamalarının daha yüksek olduğunu gözlemledik. Entübasyondan 5 dakika sonraki ve 30, 45 ve 60. dakikalarda tansiyon değerlerinde gözlenen düşüşler 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidin yüklemesinin oluşturduğu bifazik kardiyovasküler etkiyle bağdaştırılmıştır. Entübasyon sonrası her iki grupta da SAB, DAB ve OAB değerleri ortalamalarında yükselme olurken gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. İndüksiyondan sonra her iki grupta da KAH ortalamalarında düşme gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Entübasyona yanıt olarak KAH her iki grupta da bazal değere göre anlamlı olarak artarken, 5. dakikadan sonra azalmaya başlamıştı. Ortalamaların

gruplar arası karşılaştırılmasında grup D'deki değerlerin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kallio ve ark. (146) çalışmalarında deksmedetomidinin uygun dozlarda, laringoskopi ve entübasyona cevap olarak gelişen taşikardiyi önlediğini, sürekli infüzyonunun ise bradikardiye neden olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da ortalama KAH değerlerinde indüksiyon sonrası azalma, entübasyon sonrası artma olduğu saptandı. Entübasyondan hemen sonra, 5, 10, ve 45. dakikalardaki artışların kontrol grubunda grup D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Aanta ve ark. (147) da yaptıkları çalışma sonucunda deksmedetomidinin volatil anestezi ve opioid gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir.

Aho ve ark. (148) jinekolojik laparoskopik operasyon geçirecek hastalara; cerrahiden 45-60 dk. önce 0.6, 1.2 ve 2.4 µg/kg intramüsküler deksmedetomidin uygulamışlar, endotrakeal entübasyondan sonra tüm gruplarda KAH ve OAB artışı olduğunu ancak 2.4 µg/kg deksmedetomidin uygulanan grupta artışın en az olduğunu, hatta bu gruptaki hastaların bazılarında ancak atropinle düzeltilen 40 atım/dk. altında bradikardi geliştiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tüm gruplarda plazma kortizol, adrenalin, noradrenalin, beta endorfin ve 3-4 dihidroksifenilglükol seviyelerinde artış olmakla birlikte, 2,4 µg/kg deksmedetomidin uygulanan grupta bu artışın da en az olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise deksmedetomidin uygulanan hiçbir hastada atropin gerektirecek bradikardi gelişmemiş olup; peroperatif plazma kortizol düzeyleri deksmedetomidin infüzyonu yapılan grupta daha düşük bulunmuştur.

Hipertansif olgularda anestezi indüksiyonuyla birlikte sıklıkla görülen hipotansiyonu, özellikle enstürmantasyon sonrası (Laringoskopi, entübasyon vb.) hipertansif bir period izleyebilmektedir. Bu hipertansif yanıtın azaltılması için esmolol (52,113), magnezyum (106,107) lidokain (108), nitrogliserin ve nitroprussid (114) gibi ajanların kullanıldığı çalışmalarda hipertansif yanıtın kısmen önlenildiği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; her iki grupta da indüksiyon sonrası oluşan hipotansif periyodun ardından entübasyon sonrası

hipertansif yanıt gelişmiş olup bu yanıt, deksmedetomidin uygulanan grupta daha hafif olmuştur.

Genel anestezi ile başlayan cerrahiye stres yanıt postoperatif 3.-4. günde sonlanmaktadır. Kortizol, glukagon ve katekolaminlerin, travmalı hastalarda yükseldiği uzun süredir bilinmektedir. Genellikle, hem intraoperatif hem de postoperatif ACTH ve kortizol konsantrasyonları cerrahi travmanın derecesi ile yakından ilişkilidir (149). İntravenöz ve inhalasyon anestezileri uygulamalarında, ameliyatın 30. dakikasında anlamlı artış gösteren kortizol değerlerinin 24. saatte normal değerlerine dönmeye başladığı ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ifade edilmiştir (150). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda kortizol seviyesi yükselirken deksmedetomidin uygulanan grupta kortizol salınımının baskılandığı ve anlamlı şekilde yükselmediği tespit edilmiştir. Plazma renin aktivitesi, arginin, vazopressin, kortizol ve atrial natriüretik peptid salınımının normal insanlarda deksmedetomidin tarafından çok az miktarda etkilendiği, insan growth hormon salınımının ise arttığı bilinmektedir. Deksmetomidin ayrıca pankreatik beta hücrelerindeki $\alpha 2$ reseptör aktivasyonu sebebiyle insülin sekresyonunu azaltmaktadır (151).

Cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınması artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınması azalmaktadır. Cerrahi uyarı, kortizol ve ACTH sekresyonunun en güçlü aktivatörlerinden biridir ve cerrahinin başlamasından sonra dakikalar içinde bu hormonların plazma konsantrasyonları artmaktadır (14,152). Stres hormonlarının konsantrasyonları cerrahi travmanın derecesi ile yakından ilişkilidir. Plazma kortizol düzeyi, komplike olmayan pelvik cerrahiden sonra 12 saat içinde normale dönerken, kardiyak cerrahiden sonra günlerce yüksek kalabilmektedir (14,153,154).

Sağlıklı kişilerde anestezinin başlaması ile birlikte artan kan glukoz düzeyi 30. dakikada en yüksek düzeyine ulaşırken, 60. dakikada normale dönmektedir. Anestezik maddelerin direk etkisi, sempatik stimülasyon ile hipofizer ve adrenokortikal hormonların salgılanmasının artışı glikojenolize neden olduğundan genel anestezi altında karaciğer glikojenin %50'sini kaybetmektedir (155). Bizim

çalışmamızda her iki grupta da bazal seviyeye göre grup içi perioperatif glukoz değerleri ortalamalarında anlamlı artış olduğu gözlemlenirken grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı.

İnsülin düzeyi cerrahi sırasında ve hemen sonrasında düşmekte, daha sonra normal değerlerine geri dönmektedir (14). Bizim çalışmamızda da perioperatif ortalama insülin düzeylerinin bazal seviyeye göre düştüğü, postoperatif 1. ve 2. gün ise yükseldiği gözlemlendi.

Cerrahi stres ile ACTH ve prolaktin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Travmayı takiben prolaktin düzeyinin erişkinlerde arttığı, çocuklar da ise azaldığı gösterilmiştir (21). Kadınlarda travma veya major cerrahi girişimleri takiben görülen amenorenin sebebi de hiperprolaktinemidir (21). Diğer hipofiz hormonları gibi prolaktin salınımı da kısa dönemler halinde gerçekleşir ve en düşük değeri gün ortasında ve en yüksek değerleri de derin uykuya geçişten hemen sonra olacak şekilde, gün içinde oldukça değişken bir ritim gösterir (156). Çalışmamızda her iki grupta da perioperatif ACTH ve prolaktin ortalamalarının yüksek olduğu, postoperatif 1. ve 2. günlerde ise değerlerin bazal seviyeye düştüğü ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Deksmedetomidinin koroner arter bypass operasyonlarında anesteziye yardımcı ajan olarak kullanıldığı bir çalışmada, intraoperatif dönemde infüzyon şeklinde kullanımıyla sempatik tonusun azaldığı, anestezi ve cerrahiye hiperdinamik yanıtın baskılandığı ve deksmedetomidin kullanımı sırasında hipotansif etkinin oldukça belirgin olduğu bildirilmiştir. Jouko ve ark. (157) yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında deksmedetomidin alan grubun plazma noradrenalin düzeylerinin de anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Kontrollü hipotansiyon amacıyla kullanılan ajanlar kesildikten sonra, etkinin ortadan kalkması ile rebound hipertansiyon görülebilir (158) Ancak deksmedetomidin infüzyonundan 4 saat sonra bile OAB ve KAH düşüklüğünün devam ettiği bildirilmiştir (159). Bunun nedeni olarak deksmedetomidinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık iki saat iken, kontrollü hipotansiyon için kullanılan ajanlardan olan nitrogliserinin eliminasyon yarı ömrü 1-4 dakika gibi kısa olması gösterilmiştir (160,161).

Alfa 2 agonistlerin invitro çalışmalarda hiperkoagülabiliteye yol açabilecekleri iddia edilmişse de Karaaslan ve ark. (162) lokal anestezi altında nazal cerrahi geçirecek olgularda deksmedetomidin ile midazolamın koagüstasyon üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki ilacın da koagüstasyon üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Sonuç: Bu çalışmada, hipertansif hastalarda anestezi indüksiyonu öncesi başlanıp peroperatif devam edilen deksmedetomidin infüzyonu ile laringoskopi ve endotrakeal entübasyona kardiyovasküler yanıtın baskılandığı, stabil bir hemodinami sağlandığı, stres hormonlarından özellikle kortizol artışının baskılandığı, ayrıca olgularda opioid gereksiniminin azaldığı gözlendi. Hipertansif olgularda hemodinamik stabilizasyon ve stres hormonları baskılanması amacı ile kullanımında, farklı protokollerde ve daha geniş serilerde çalışmalara gereksinim duyulsa da, deksmedetomidinin özellikle kronik hipertansif olgularda anestezi indüksiyon ve idamesi sırasında adjuvan ilaç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921-8.
2. Sepsis, abnormal metabolik control and multiple organ failure syndrome. In Siegel JH(ed): *Trauma: Emergency Surgery and Critical Care*, new York, Churchill Livingstone. 1987: 411.
3. Phlipa Newfield. *Handbook of Neuroanesthesia* 3rd ed.Lippincott Williams &Wilkins 2003; 116–118.
4. Kalaycı G. Genel Cerrahi Cilt–1 Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 300–301
5. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19 (4): 947-966.
6. Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED, et al. *Anesthesia*, 6th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 664-665.
7. Kurşun S, Çelebi H, Bozkırlı F, Elbek Ş. Midazolam-Alfentanil ile TİVA ve halotan ile inhalasyon anestezisinin stresle oluşan endokrin ve metabolik yanıt üzerine etkileri. *Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1999; 27: 164-170.
8. Demirbilek S, Erk G, Reisli R, Postacı A, Göğüş N. Sevofloran ve propofolün stres endokrin yanıtta etkileri. *Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1999; 27: 564-568.
9. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br. J. Anaesth.* , 1984. 56: 725-739.
10. Hall GM, The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Annls of the Royal College of Surgeons of England*. 1985. 67: 25-29.
11. Longnecker DE. Stres Free: To Be or Not To Be ?. *Anaesthesiology*, 1984. 61 : 643-644.
12. Brandt MR, Fernandes A., Mordhorst R., Kehlet H.: Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance. *Br. Medical Journal*.,1978. 1 :1106-1108 .
13. Kehlet H, Stres Free Anaesthesia and Surgery. *Acta anaesth. Scand.*, 1979. 23: 503-504.

14. Kayhan Z, Strese metabolik endokrin yanıt ve anestezi, Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3.baskı, Logos Yayıncılık, 2004; 406-16.
15. Jay Epstein MD, The stress response of citical illness. Critical Care Clinics 1999; 15: 17-39
16. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Clinical Anesthesia,epidural and spinal anesthesia, chapter 25, Lippincott Williams& Wilkins, USA 2006: 710-711.
17. Phlipa Newfield. Handbook of Neuroanesthesia 3nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 116–118.
18. Morgan EG, Mikhail MS. Regional anesthesia. Clinical Anesthesiology 2nd ed. Appleton & Lange, USA, 1996; 211–239.
19. Aydın Ö, Aldemir M, Taçyıldız İ, Girgin S. Perioperatif ibuprofen tedavisinin cerrahi stres üzerindeki hormonal ve metabolik etkileri Ulusal travma dergisi (2002) 8:6-10
20. Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanil During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. Anesth Analg 2001; 92(2): 352-7.
21. Schwartz, Cerrahinin İlkeleri, Geçim İE (çev. ed.). 1. Baskı, Ankara. Antıp, 2004: 3-53.
22. Malazgirt Z. Travmaya nöroendokrin,immün ve metabolik cevaplar. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım sorunları ve tedavileri. Ankara:Türkiye klinikleri; 2003, 2 (25): 305-330
23. Wallash B, Shoemaker WC. Textbook of critical care, 4nd edition.London: WB Saunders company; 1998, 1230-1321
24. Oh TE. Endocrine disorders.In: Oh TE. Intensive care manuel. 4 nd edition. Oxfort:A division of reed educational and Professional publishing Ltd;1997,565-614.
25. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. Schwartz SI, Shires GT, Daly JM, Fischer JE, Gallovay AC (eds) The systemic response to injury.In: Principles of surgery Mgraw-Hill New York, 7th ed, 1999;3-51.
26. Bessey PQ, Walters JM, Aoki TT, and Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury.Ann. Surg., 1984; 200:264.

27. Carpenter A, Plum B. Cecil essentials of medicine, Diabetic disorders. 4 nd edition. London.WB Saunders company; 2000, 533-545.
28. Charles W. The Metabolic Response To Stress: An Overviewv and Update Anesthesiology 1990; 73:308-27
29. Burtis CA, Ashwood E. Klinik Kimyada Temel İlkeler (çev ed: Aslan Diler), Ankara, Palme Yayıncılık, 2005: 822-838.
30. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia, Lippincott Williams& Wilkins, USA, 2006: 1300.
31. Hirshman MF, Goodyear U, Wardzala U, Horton ED, Oton ES. Identification of an intracellular pool of glucose ansporters from basal and insulin stimulated rat muscle. J. Biol hem1990;265:987-991
32. Klip A, Ramlal T, Young D, Holloszy LO. Insulin-induced anslocationofglucose transporters in rat hindlimb muscle. FEBS eft 1987;224:224-230.
33. Goodyear U, Hirshman MF, Napoli R. Callers J. Marcuns JF, Ljungqvist O, Horton ES. Glucose ingestion causes GLUT-4 translocation in humanskeletal muscle. Diabetes 1996; 45:1051-1056.
34. Guma A, Zierath JR, Wallberg-Henkiksson H, Klip A. Insulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters in human skeletal muscle.Am J Physiol 1995; 268:E613-E622.
35. Pacy PJ, Cheng KN, Ford GC, Halliday D. Influnce of glucagonon protein and leucine metabolism in man. A study in fasting man vvith induced insulin resistance. Br J Surg 1990;77:791-794.
36. Kollind M, Adamson U, Lins PE, Efendic S. Diabetogenic action-of GH and cortisol in insulin- dependent diabetes mellitus.Aspects of the mecanisms behind the Somogyi phenenom. Horm Metabol Res 1987; 19:156-159
37. King PA, Horton ED, Hirsman MF. Horton ES. insulin resistancen obese Zucker rat (fa/fa) sceletal muscle is associated with a failure of glucose transporter translocation. J Clin Invest 1992.90.1568-1575.

38. Thorell A, Nygren J, Nair S, Hirshman M, Horton ES, Goodyear L, Ljungqvist O. Insulin infusion restores surgery-induced reduction of insulin-stimulated glucose uptake without increasing substrate oxidation or translocation of GLUT-4. *Clin Nutr* 1996;15 (suppl): 04. pl.
39. Thorell A, Essen P, Ljungqvist O, Mc Nurlan MA, Calder AJ, Garlick PJ, Wernerman J, Postoperative insulin resistance and muscle protein synthesis rate. *clin Nutr* 1992;11 (Suppl): 48
40. Nygren J, Thorell A, Brismar K, Karpe F, Ljungqvist O, Short-term hypocaloric nutrition but not bed rest decrease insulin sensitivity and IGF-1 bioavailability in healthy subjects: the importance of glucagon. *Nutrition* 1997; 13:945-951.
41. Klip A, Paguet MR. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care* 1990; 13:228-242.
42. Aligobevic A, Ljungqvist O, Pretreatment with glucose infusion prevents fatal outcome after hemorrhage in food deprived rats. *Circ Shock* 1993; 39:1-6.
43. Ljungqvist O, Sandberg E, Nylender G, Ware J. Glucose kinetics in hemorrhagic hyperglycemia. *Circ Shock* 1989; 24:247- 56.
44. Lewis JW. Multiple neurochemical and hormonal mechanisms of stress-induced analgesia. *Annals New York Acad. Scien.* 467: 194-204, 1986.
45. Kay NH, Allen MC, Bullingham RES. et al. Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anaesthesia.* 40: 223-228 , 1985.
46. Lacoumenta S, Yeo TH, Burrin JM, Bloom SR, Paterson JL, Hall GM. Fentanyl and the β -endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br.J. Anaesth.* 59: 713-720 , 1987.
47. Pflug AE, Halter JB. Effect of spinal anaesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in human. *Anesthesiology.* 55: 120-126 , 1981

- 48.** Lush D, Thorpe JN, Richardson DJ, Bowen DJ. The effect of epidural analgesia on the adrenocortical response to surgery, *Br. J. Anaesth.* 44: 1169-1172, 1972.
- 49.** Bromage PR, Shibata, HR, Willoughby HW. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, June. 1971: 1051-1056.
- 50.** Houghton A, Hickey JB, Ross SA, Dupre J. Glucose tolerance during anaesthesia and surgery comparison of general and extradural anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 50: 495-498 , 1978
- 51.** Traynor C, Paterson JL, Ward ID, Morgan M, Hall GM. Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 54: 319-323 , 1982
- 52.** Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanyl During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(2): 352-7.
- 53.** Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*. 3th ed. New York: Mc Graw Hill Co, 2002: 151-77,212-23,771-8,882-8.
- 54.** Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:1345-9.
- 55.** Farber NE, Samso E, Staunton M, Schwabe D, Schmeling WT. Dexmedetomidine modulates cardiovascular responses to stimulation of central nervous system pressor sites. *Anesth Analg* 1999;88:617-24.
- 56.** Kayaalp SO. *Tıbbi farmakoloji*. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002: 497-520, 770-91,916-
- 57.** Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. α_2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
- 58.** Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263–268.
- 59.** Anttila M, Penttila J, Helminen A, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003: 56: 691-693.

- 60.** Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, et al. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74: 997-1002.
- 61.** Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1997 ;86:331-345.
- 62.** Bekker AY, Basile J, Gold M, et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy. Efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *Neurosurg. Anesthesiol.* 2004 ;16:126-35.
- 63.** Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. α_2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications. a meta-analysis. *Am J Med.* 2003; 114:742-52.
- 64.** Ishiyama T, Dohi S, Iida H, et al. Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 1995; 81:1208-1215.
- 65.** Ohata H, Iida H, Dohi S, et al. Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999; 89: 370-377
- 66.** Lam AM, Bhatia S, Lee LA, et al. Influence of dexmedetomidine on CO₂ reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. 2001ASA Meeting Abstract number A-341.
- 67.** Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake Craniotomy with Dexmedetomidine in Pediatric Patients (Case Report) *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 263–266.
- 68.** Talke P, Tong C, Lee HW, et al. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1997; 85:358-364.
- 69.** Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ et al, Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanyl/Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anesth Analg* 1997; 84: 515-521.
- 70.** Sturaitis MK, Kroin JS, Swamidoss CP, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection. 2002 ASA Meeting Abstract number A-310

71. Güneş Y, Gündüz M, Özcengiz D, et al. Dexmedetomidine-remifentanil or propofol-remifentanil anesthesia in patients undergoing intracranial surgery. *Neurosurg Q* 2005;15:122–126.
72. Bloom M, Beric A, Bekker A. Dexmedetomidine infusion and somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13: 320–322.
73. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. II. Auditory and somatosensory evoked responses. *Br J Anaesth* 1999; 83: 381–386.
74. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, et al. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth.* 1999; 82 : 935-937.
75. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, et al. Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. 2003 ASA Meeting Abstract number A- 290.
76. Ma D, Hossain M, Franks NP, et al. Role of the α_{2A} -adrenoceptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine. 2003 ASA Meeting Abstract number A-832.
77. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the α_2 -adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 7: 372:31-36.
78. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm.* 2001; 108:261-271
79. Laudénbach V, Mantz J, Evrard P, et al. Dexmedetomidine protects against neonatal excitotoxic brain injury. 2000 ASA Meeting Abstract number A732.
80. Karaaslan K, Yılmaz F, Gülcü N, Çolak C, Şereflican M, Koçoğlu H. Comparison of Dexmedetomidine and Midazolam for Monitored Anesthesia Care Combined with Tramadol via Patient-Controlled Analgesia in Endoscopic Nasal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Clinical Study. *Current Therapeutic Research*, 2007, 68, 2, 69-81
81. Bustillo MA, Lazar RM, Finck AD, et al. Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous

malformations: a retrospective case report series. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002, 14: 209-212.

82. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg.* 2002 ;95:461-466.

83. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2004 ;98:835-840.

84. Esmoğlu A, Mizrak A, Akin A, et al. Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:447-51

85. Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric aged patients. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 171-175.

86. Ülger MH, Demirbilek S, Koroğlu A, et al. Orta Kulak Cerrahisinde Dexmedetomidin ile kontrollü hipotansiyon. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 11: 237-241.

87. Arain SR, Ruehlow RM, Ulirch TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;54:1136-42

88. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.

89. Kaya G, Memiş D, Turan A, et al. Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde deksmedetomidin ile lidokainin karşılaştırılması *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mec.* 2004;32:344-348.

90. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.*2004;98:153-8.

91. Ünlügenç H, Gündüz M, Güler T, et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 ;22:386-391.

92. Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96:722-726.

- 93.** Köroglu A, Demirbilek S, Teksan H, et al. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth.* 2005 ; 94:821-824.
- 94.** Khasawinah TA, Ramirez A, Berkenbosch JW, et al. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Am J Ther.* 2003; 10:303-307.
- 95.** Güler G, Akın A, Tosun Z, et al. Deksmedetomidinin Katarakt Cerrahisi Uygulanan Yaşlı Olgularda Ekstübasyon Sırasında Oluşan Kardiyovasküler Değişiklikler ve Ekstübasyon Kalitesi Üzerine Etkisi. *Türk Anest ve Rean Cem Mec* 2005; 33: 18-23.
- 96.** Kulkarni A, Price G, Saxena M, et al. Difficult extubation. calming the sympathetic storm. *Anaesth Intensive Care.* 2004 ;32:413-416.
- 97.** Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine, an α_2 adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1990;73:230-235.
- 98.** Bloom M, Beric A, Bekker A. Dexmedetomidine infusion and somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg. Anesthesiol.* 2001; 13: 320–322.
- 99.** Guilbert JJ. The world health report 2002: reducing risk, promoting healthy life. *Educ health (Abingdon)*2003; 355-358
- 100.** Lewington S, Clarke R, Qizilbas N. Ve ark. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913
- 101.** Franklin SS, Jakobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on national health and nutrition examination survey (NHANES)III. *Hypertension* 2001; 37:869-874
- 102.** Staessen JA, Gasowski j, Wan JG et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872

- 103.** Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 85: 251-255
- 104.** Weksler N, Klein M, Szendro G, et al. The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? *J Clin. Anesth.* 2003; 15:179-183
- 105.** Goldman L, Caldera DL, Southwick FS, et al. Cardiac risk factors and complications in noncardiac surgery. *Medicine (Baltimore) procedures. N Engl J Med* 1977; 297:845-850
- 106.** Kulick D, et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 1988; 115: 367-373
- 107.** Vigorito C, et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1435-1437
- 108.** Mangoo DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl. J Med.* 1996; 335 1713-1720
- 109.** Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonist to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am. J Med.* 2003; 114:742-752
- 110.** Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, et al. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth. Analg.* 1999; 89:1388-1392
- 111.** Behnia R, Molteni A, Igic R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: mechanism of action and implications in anesthesia practice. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 763-776
- 112.** Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary. A report of the American college of cardiology(American heart association task force on practice guidelines (Committee to update the 1996 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *Anesth. Analg.* 2002; 94:1052-1064

- 113.** Steven MH, Martin IG, Everard AD, Claire AH. : Which Drug Prevents Tachycardia and Hypertension Associated with Tracheal Intubation: Lidocaine, Fentanyl, or Esmolol *Anesth. Analg.* 72: 482-659, 1991),
- 114.** Toraman F, Öztiryaki H, Karabulut H, ve ark. Koroner baypas cerrahisi sonrası hipertansiyon kontrolünde diltiazem, nitrogliserin ve sodyum nitroprussidin karşılaştırılması. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002;30(9):530-533)
- 115.** Morgan GE, Mikhail MS. Anesthesia for patients with cardiovascular disease In. Morgan GE, Mikhail MS, *Clinical Anesthesiology* 3rd ed, Stamford, Lange Medical Books. 2002;386-432.
- 116.** Prys-Roberts C. Isolated systolic hypertension on the anaesthetist? *Anaesthesia* 2001;56:505-10.
- 117.** Oyama T, Murakawa T, Matsuki A. Endocrine evolution of sevoflurane, a new inhalation anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989; 40(4): 269-274.
- 118.** Adams HA, Russ W, Leisin M, Borner U, Gips H, Hempelmann G. Endocrine stress response in halothane, enflurane and isoflurane anesthesia in surgical interventions. *Anaesthesist.* 1987; 36(4): 159-165.
- 119.** Schrickler T, Carli F, Schreiber M, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:450-455.
- 120.** Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Total intravenous anesthesia with methohexial-alfentanil or propofol-alfentanil in hypogastric laparotomy: clinical aspects and effects of stress reaction. *Anaesthesist* 1994; 43(9): 594-609.
- 121.** Gruber EM, Laussen PC, Casta A, et al. Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg* 2001; 92:882-90.
- 122.** Altan A, Turgut N, Yildiz F, Turkmen A, Ustun H. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 438-41

- 123.** Durmus M, But AK, Erdem TB, Ozpolat Z, Ersoy MO. The effects of magnesium sulphate on sevoflurane minimum alveolar concentrations and haemodynamic responses. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 54-59
- 124.** El-Tahan MR, Warda OM, Diab DG. A randomized study of the effects of perioperative i.v. lidocaine on hemodynamic and hormonal responses for cesarean section. *J Anesth.* 2009;23(2):215-21.
- 125.** Mizutani A, Hattori S, Yoshitake S, Kitano T, Noguchi T. Effect of additional general anesthesia with propofol, midazolam or sevoflurane on stress hormone levels in hysterectomy patients, receiving epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiology* 1998;49:133.
- 126.** Subramaniam B, Pawar DK, Kashyap L. Pre-emptive analgesia with epidural morphine or morphine and bupivacaine. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:392-8.
- 127.** Litz RJ, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM. Combined anaesthesia procedures. *Anaesthesist* 1999;48:359-72
- 128.** Wilder-Smith CH, Wilder-Smith OH, Farschtschian M, Naji P. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative analgesia and pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:299-305.
- 129.** Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
- 130.** Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2004;71:13-27.
- 131.** Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead R. Incidence Of Awareness With Recall During General Anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437.
- 132.** Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endo-tracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1998; 87: 808-811
- 133.** Murga G, Samso E, Valles J, Casanovas P, Puig MM. The effect of clonidine on intraoperative requirements of fentanyl during combined epidural / general anaesthesia. *Anaesthesia.* 1994 Nov; 49(11): 99-1002

- 134.** Shono A, Sakura S, Saito Y, Doi K, Nakatani T. Comparison of 1 % and 2 % lidocaine epidural anaesthesia combined with sevoflurane general anaesthesia utilizing a constant bispectral index. *Br J Anaesth.* 2003 Dec; 91(6): 825-9
- 135.** Wiest D. *Clinical Pharmacokinetic.* Aclis International Limited 1995: 190-202
- 136.** Sheppard S, Eagle CJ, Strunin L. A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1990; 37: 202-5.
- 137.** Oxorn D, Knox JW, Hill J. Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth* 1990; 37: 206-9.
- 138.** Miller D, Martineau R, Wynands JE, Hill J. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian multicentre trial. *Can J Anaesth* 1991; 38:849-58.
- 139.** Miller Ronald O. *Drugs that relieve anxiety and induce sedation in anesthesia,* Churchill Livingstone, 4th ed. New York, 1994; Pp 1017-1018,
- 140.** Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission. The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Goodman LS, Gilman A (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics.* 9th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1996. p.105-40.
- 141.** Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
- 142.** Scheinin H, Jaakola ML, Sjovald S, Melkkila TM, Kaukinen, Turunen, Kanto: Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-1075
- 143.** Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. [Anesth Analg.](#) 2008 Jun;106(6):1741-8.
- 144.** Martina A, Lehtinen M, 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,
- 145.** Bloor BC, Denham SW, Bellewille JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic Changes *Anesthesiology* 1992; 77:1134-42.

- 146.** Kallio A, Sheinin M, Koulu M, Pankilainen R, Ruskaaha H, Viinamaki O, et al. Effectsof dexmedetomidine, a selective α_2 adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:33-42.
- 147.** Aanta R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, alfa2 adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacology & Toxicology* 1991; 68:394-98.
- 148.** 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 Dec;75(6):932-9.
- 149.** Kay NH, Allen MC, Bullingham RES, Baldwin D. Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anesthesia* 1985; 40: 223-228.
- 150.** Taylor NM. Fentanyl and the interleukin 6 responses to surgery. *Anaesthesia*, 1997; 52: 112-5.
- 151.** Belleville JP, Denham S, Bloor C, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1992; 17:1125-1133.
- 152.** Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
- 153.** Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
- 154.** Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:422-34.
- 155.** Stone DJ, Gal JT. Airway management In: Miller RD, *Anesthesia* 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000;1414-51.
- 156.** Burtis CA, Ashwood E. Klinik Kimyada Temel İlkeler (çev ed: Aslan Diler), Ankara, Palme Yayıncılık, 2005: 822-838.
- 157.** Jouko J, Markku H, Anne K, at all. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvt in Coronary Artery Bypass grafting. *Anesthesiology* 86:331-345, 1997

- 158.** Tobias JD. Controlled hypotension in children: A critical review of available agents. *Pediatric Drugs* 2002; 47:439-53.
- 159.** Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382-94.
- 160.** Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:221-6.
- 161.** Armstrong PW, Moffat JA. Tolerance to organic nitrates: Clinical and experimental perspectives. *Am J Med* 1983; 74:73-84.
- 162.** Karaaslan K, Gülcü N, Yılmaz F. Nazal Cerrahi Olgularında Deksmetomidin ve Midazolam Kullanımının Koagülasyon Üzerine Etkileri. *Türk Anest. Rean. Derneği Dergisi* 2008; 36(1):31-37