

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

**DEKSMEDETOMİDİN VARLIĞINDA PROPOFOL, TİYOPENTAL
SODYUM, MİDAZOLAM VE KETAMİNİN İZOLE RAT AORTASINA
ETKİLERİ**

Hazırlayan: Araş. Gör. Dr. Hasan Örgen

(UZMANLIK TEZİ)

Sivas
2007

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

**DEKSMEDETOMİDİN VARLIĞINDA PROPOFOL, TİYOPENTAL
SODYUM, MİDAZOLAM VE KETAMİNİN İZOLE RAT AORTASINA
ETKİLERİ**

Hazırlayan: Araş. Gör. Dr. Hasan Örgen

(UZMANLIK TEZİ)

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Sinan Gürsoy

Sivas
2007

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2003 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 nolu kararıyla kabul edilen “TEZ YAZMA YÖNERGESİNE” göre hazırlanmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

23 / 05 / 2007

DEKAN

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TABLOLAR	viii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Arteriyel Basınç	2
2.2. Anesteziklerin Hemodinamik Etkileri	3
2.3. İntravenöz Anestezikler	4
2.4. Propofol	5
2.4.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri	5
2.4.2. Metabolizma ve Farmakokinetik	5
2.4.3. Kardiyovaskuler Etkiler	6
2.4.4. Solunum Sistemine Etkileri	7
2.4.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	8
2.4.6. Diğer Etkiler	9
2.4.7. Kullanım Alanları	9
2.4.8. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar	10
2.5. Tiyopental Sodyum	11
2.5.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri	11
2.5.2. Metabolizma ve Farmakokinetik	11
2.5.3. Kardiyovasküler Etkileri	12
2.5.4. Solunum Sistemi Etkileri	12
2.5.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri	13
2.5.6. Diğer Etkileri	13
2.5.7. Kullanım Alanları	14
2.5.8. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar	14
2.6. Midazolam	14
2.6.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri	14

2.6.2. Metabolizma ve Farmakokinetik	14
2.6.3. Kardiovasküler Sistem Etkileri	15
2.6.4. Solunum Sistemine Etkileri	16
2.6.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri	16
2.6.6. Kullanım Alanları	16
2.6.7. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar	17
2.7. Ketamin	17
2.7.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri	17
2.7.2. Metabolizma ve Farmakokinetik	17
2.7.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	18
2.7.4. Solunum Sistemine Etkileri	18
2.7.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri	18
2.7.6. Kullanım Alanları	19
2.7.7. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar	20
2.8. Dexmedetomidin	20
2.8.1. Fizikokimyasal Özellikler	20
2.8.2. Metabolizma ve Farmakokinetik	20
2.8.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	21
2.8.4. Solunum Sistemine Etkileri	23
2.8.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri	23
2.8.6. Diğer Etkiler	24
2.8.7. Kullanım Alanları	25
2.9. Düz Kas Fizyolojisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi	29
3.2. Torasik Aorta Dokularının Alınması ve İn Vitro Deneylere Hazırlanışı	29
3.3. KCl Kasılma Yanıtları	29
3.4. Deksmetomidin Kasılma Yanıtları	29
3.5. Deksmetomidin Gevşeme Yanıtları	30
3.6. Ketamin Gevşeme Yanıtları	30
3.7. Tiyopental Gevşeme Yanıtları	30
3.8. Midazolam Gevşeme Yanıtları	31
3.9. Propofol Gevşeme Yanıtları	31

3.10. Elektriksel Alan Uyarısı (EAU) Yanıtları	31
3.11. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar	32
3.12. İstatistiksel Yöntem	32
4. BULGULAR	33
4.1. Deksmetomidin Kasılma Yanıtları	33
4.2. Deksmetomidin Gevşeme Yanıtları	34
4.3. Ketamin Gevşeme Yanıtları	35
4.4. Tiyopental Gevşeme Yanıtları	36
4.5. Midazolam Gevşeme Yanıtları	37
4.6. Propofol Gevşeme Yanıtları	39
4.7. EAU Kasılma Yanıtları	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım 4 yıl boyunca daha iyi yetişebilmem için bilgi ve tecrübelerini sunan ve yol gösteren Prof.Dr. Caner MİMAROĞLU'na, Prof.Dr. Mustafa GÖNÜLLÜ'ye, Doç.Dr. Sinan GÜRSOY'a, Yrd.Doç.Dr. Kenan KAYGUSUZ'a, Yrd.Doç.Dr. İclal ÖZDEMİR KOL'a ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İhsan BAĞCIVAN'a ve Doç.Dr. Sinan GÜRSOY'a, her zaman dostlukları ve desteklerinden dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, ekip anlayışının diğer parçaları olan anestezi teknikerlerine, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve desteklerini esirgemeyen aileme, biricik eşim Sevda ve oğlumuz Kuzey'e

Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma CÜBAP tarafından desteklenen T-290 numaralı proje kapsamında yapılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada intravenöz anestezipler olan propofol, tiyopental sodyum, midazolam ve ketaminin rat aortası üzerine deksmedetomidin varlığında ve yokluğunda etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Hayvan etik kurulunun izni alındıktan sonra, 200–220 gr ağırlığında 20 adet erişkin sıçandan temin edilen torasik aorta ringleri kullanıldı. İlaçlar verilmeden önce, 80 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. Dinlenme süresinin sonunda deksmedetomidinin (10^{-8} – 10^{-3} M) konsantrasyona bağımlı kasılma yanıtları alındı. Fenilefrin ile submaksimal olarak kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin varlığında ve yokluğunda kümülatif konsantrasyonlarda ketamin, tiyopental, midazolam ve propofol gevşeme yanıtları alındı. Ayrıca ketamin 4-aminopiridin varlığında, tiyopental ve midazolam CaCl_2 ile kastırılarak ve verapamil varlığında, midazolam flumazenil varlığında, propofol TEA varlığında ve yokluğunda tekrarlandı. Bu intravenöz anestezipler konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu ve bu gevşemeler deksmedetomidin varlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı. Ketaminde 4-AP varlığında ise azaldı. CaCl_2 ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde midazolam ve tiyopental konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Verapamil uygulaması ile izole sıçan torasik aorta ringleri tamamen gevşedi. Midazolamda, flumazenil varlığında değişmedi, propofolde TEA varlığında azaldı. Banyo ortamına atropin, L-NAME ve indometazin ilave edildikten sonra dokulara deksmedetomidin varlığında ve yokluğunda EAU (50 V, 0.2 msn, 2–32 Hz) uygulandı. EAU izole sıçan torasik aorta ringlerinde frekansa bağımlı kasılmalar oluşturdu. Bu kasılmalar deksmedetomidin varlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı.

Sonuç olarak; Bu tez çalışmasında intravenöz anestezipler olan ketamin, tiyopental, midazolam ve propofol izole sıçan aortası düz kaslarında çeşitli mekanizmalarla konsantrasyona bağlı gevşeme oluşturdu. İntravenöz anestezipler ajanların oluşturduğu gevşetici etki, direkt etkisi olmayan konsantrasyonda (10^{-8} M) deksmedetomidin ilavesiyle arttı. Deksmetomidin intravenöz anesteziplerin direkt kas üzerinden vazodilatasyon yapıcı etkisini yine direkt etkiyle potansiyelize etti.

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, Torasik Aorta, İntravenöz Anestezipler

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effects of IV anesthetics; propofol, thiopenthal sodium, midazolam, ketamine on rat's aorta with or without dexmedetomidine.

After the approval of animal ethical committee, thoracic aorta rings obtained from the 200-220 g of 20 adult rats were used. Then they were applied with 80 mM KCL in an organ bath before using them. At the end of the resting period, contraction responses depending on concentration (10^{-8} - 10^{-3} M) were received with dexmedetomidine. In thoracic aorta rings of the rats contracted sub-maximally by phenylefrin, in cumulative concentrations, ketamine, thiopenthal sodium, midazolam and propofol relaxing responses were determined in the presence of dexmedetomidine or not. Furthermore, ketamine in the presence of 4-aminopyridine, thiopenthal and midazolam in the presence of verapamil and contracting with CaCl_2 , midazolam in the presence of flumazenil, propofol in the presence and absence of TEA were repeated. These Intravenous anesthetics formed a relaxation depend on the concentration and these relaxations increased significantly in the presence of dexmedetomidine and decreased by ketamine-4-AP. Midazolam and thiopenthal formed concentration dependent relaxation at rat's thoracic aorta rings contracted with CaCl_2 . The isolated thoracic aorta rings of the rats relaxed completely by the usage of verapamil. Additionally, it was not changed at midazolam in the presence of flumazenil and decreased at propofol with TEA. After the addition of atropine, L-NAME and indometacine to the bath environment, EFS (50V, 0.2 ms, 2-32 Hz) was applied to the tissues with or without dexmedetomidine. EFS formed frequency dependent contractions in the thoracic aorta rings of the rats. These contractions decreased significantly in the presence of dexmedetomidine.

Finally; in this study, propofol, thiopenthal sodium, midazolam, and ketamine IV anesthetics formed concentration dependent relaxations in rat's aorta smooth muscle of by different mechanisms. The relaxing effect formed by the IV anesthetic agents was increased by the addition of dexmedetomidine at the concentration (10^{-8} M) which is not directly effective. Dexmedetomidine, potentialized the vasodilation effects of IV anesthetics through the muscle by direct effect.

Key words; Intravenous anesthetics, thoracic aorta, dexmedetomidine.

SİMGELER ve KISALTMALAR

A	Agonist ilacın molar konsantrasyonu
ASA	Amerikan Anesteziyoloji Derneği
CO	Kardiyak output
Deks	Deksmedetomidin
EAU	Elektriksel Alan Uyarısı
EC ₅₀	maksimum yanıtın %50'sini oluşturmak için gereken konsantrasyon
ED ₅₀	% 50 etkin doz
ED ₉₅	% 95 etkin doz
E _{maks}	Agonist ilacın oluşturduğu maksimum etki
GABA	Gama amino bütirik asit
Hz	Herz
İKB	İntra kraniyal basınç
İM	İntramuskuler
İV	İntravenöz
KB	Kan Basıncı
KH	Kalp Hızı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
L-NAME	N-nitro-L-Arjinin Metil Ester
M	Molar
MAC	Minimum Alveolar Konsantrasyon
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
OAB	Ortalama Arteriyel Basınç
P _{aCO2}	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SVR	Sistemik Vaskuler Rezistans
pD ₂	Maksimum yanıtın % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonunun negatif logaritması (ilacın gücünü gösterir)
TEA	Tetraetilamonyum
V	Volt
4-AP	4-aminopiridin

TABLÖLAR

	<u>SAYFA</u>
Tablo 4.1. İzole sıçan torasik aorta ringlerinde Emax ve pD2 değerleri	41

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 4.1. İzole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidinin (10^{-8} – 10^{-3} M) konsantrasyona bağımlı kasılma yanıtları	33
Şekil 4.2. İzole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidinin (10^{-8} – 10^{-3} M) konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları	34
Şekil 4.3. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) ve 4-AP (10^{-5} M) varlığında ve yokluğunda ketamin (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları	35
Şekil 4.4. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda tiyopental (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları	36
Şekil 4.5. CaCl ₂ (2.5 mM) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde tiyopental (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları	37
Şekil 4.6. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) ve flumazenil (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda midazolam (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları	38
Şekil 4.7. CaCl ₂ (2.5 mM) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde midazolam (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları	38
Şekil 4.8. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) ve TEA (10^{-5} M) varlığında ve yokluğunda propofol (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları	39
Şekil 4.9. Deksmetomidin (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda Elektriksel Alan Uyarısına bağımlı kasılma yanıtları	40

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tam anlamıyla ideal tek bir intravenöz anestezi yoktur. Genel olarak çalışmalar ve uygulamalar ideali yakalamak üzerinedir. Bu ideal anestezi etkiye ulaşmak için çeşitli kombinasyonlar kullanılmaktadır. İlaç kombinasyonları ilaçların birbirinin etkisini artırmak, ilaç tüketimini azaltmak ve birbirinin yan etkilerini azaltmak için kullanılır. Aynı zamanda laringoskopi, entübasyon ve cerrahiye stres cevapları etkin şekilde baskılamak, oksijen tüketimini azaltmak ve analjezik etkiyi artırmak için de kullanılmaktadır (1,2,3,4).

Anestezi kardiovasküler sistemi doğrudan veya otonom sistem aracılığıyla dolaylı olarak çeşitli şekillerde etkilemektedir. Otonom sistem aracılığıyla kalp hızı, ritmi, miyokard kontraktilitesi ve damar tonusunu değiştirebilirler. Doğrudan miyokard depresyonu yapabilirler. Bütün genel anestezikler doza bağımlı olarak miyokardial kontraktiliteyi deprese ederler. Tiyopental indüksiyon dozunda, miyokardial depresyon ve vazodilatasyon ile kan basıncını ve kardiyak outputu düşürür. Kalp hızını artırır. Propofolde benzer etki yapar ve etkisi daha belirgindir. Ketaminin kendisi direkt miyokardial depresan olduğu halde kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak outputu artırması plazma katekolamin düzeylerini artırmasına bağlıdır. Midazolam ise indüksiyon dozunda hipotansiyon ve kalp hızı artışına neden olur (5).

Laringoskopi ve cerrahiye stres yanıtı baskılamak, genel anestezi tüketimini azaltmak, analjezik etkiyi artırmak ve opioid tüketimini azaltmak için anksiyolitik, sedatif, hipnotik ve analjezik etkisi olan deksmedetomidin de anestezi pratiğinde yerini almıştır. Birçok çalışmada deksmedetomidinin hipotansiyona yol açtığı gösterilmiştir (6). İstisnaları olmakla beraber intravenöz anestezi ajanlarının hipotansif etkilerinin olduğu bilinmektedir (1,2,7). Son zamanlarda İV anestezikler, deksmedetomidin ile birlikte sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Dolayısıyla İV anestezikler ve deksmedetomidinin interaktif hemodinamik etkilerinin bilinmesi önemlidir.

Bu çalışmada intravenöz genel anesteziklerden tiyopental sodyum, propofol, midazolam ve ketaminin izole rat aortası üzerine tek başlarına ve deksmedetomidin varlığındaki direkt etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Arteriyel Basınç

Bütün damarların gerilebilir olması vasküler sistemin önemli bir karakteristiğidir. Arterlerin fonksiyonu kanı dokulara yüksek basınç altında taşımaktır. Bu nedenle güçlü bir damar çeperine sahiptirler. Anatomik olarak arterlerin duvarı venlerinkinden daha kalındır. Arterler venlerden 8 kat daha az gerilebilir. Arterlerin esnek yapısı kalbin kanı pulsatil olarak pompalamasına izin verecek yapıdadır. Arteriyel kan basıncı kanın arter duvarına yaptığı basınç ile oluşur. Kalpte yüksek, kalpten uzaklaştıkça azalır. Arteriyel kan basıncı, kardiyak output ve periferik direnç tarafından belirlenir. Arteriyel kan basıncını belirleyen en önemli etken arteriyol duvarındaki düz kasların tonusu olmaktadır (8).

Sistemik kan akımı kalbin siklik aktivitesi nedeniyle büyük arterlerde pulsatildir. Kan sistemik kapillere ulaştığında ise akım sürekli (laminer) hale döner. Normalde 95mmHg olan büyük arterlerdeki ortalama basınç, kanı kalbe getiren büyük sistemik venlerde hemen hemen sifira iner, en büyük düşüş % 50 ile SVR (sistemik vasküler rezistans)'ın büyük kısmında sorumlu olan arteriyollerden geçişte oluşur. Arteriyel kan akımına en büyük direnç arteriyoller tarafından gösterilir. OAB(ortalama arteriyel basınç), SVR x CO (kardiyak output) sonucuyla orantılıdır. Hipotansiyon SVR, CO veya her ikisinin birden düşmesi ile gelişir. Arteriyel kan basıncının korunması için birisindeki düşmenin diğerindeki yükselme ile dengelenmesi gereklidir. Arteriyel kan basıncındaki düşme sempatik tonusu yükseltir, epinefrinin adrenal salgılanışını artırır ve vagal aktiviteyi baskılar. Sonuçta oluşan sistemik vazokonstriksiyon, kalp hızı yükselişi ve kardiyak kontraktilite artışı kan basıncının yükseltir. Tersine, hipertansiyon sempatik outputu azaltır ve vagal tonusu azaltır (9).

Kan akımı deyimi basitce dolaşımın belirli bir noktasından belirli bir zamanda geçen kan miktarı anlamına gelir. Kan akımını damardaki mutlak basınç değil, damarın iki ucu arasındaki basınç farkı belirler. Sempatik stimülasyonun inhibisyonu damarları çok genişleterek kan akımını iki kat ya da daha fazla artırabilir. Tersine çok kuvvetli sempatik stimülasyon damarları o kadar daraltabilir ki kan akımı bazen yüksek arteriyel basınca rağmen sifira kadar inebilir (8).

2.2. Anesteziklerin Hemodinamik Etkileri

Anestezi sırasında kan basıncındaki değişiklikler düşürülmesi ve yükseltilmesi şeklinde olabilir. Kan kaybını azaltmak, kemik protezi girişimlerinde kemik üzerindeki kan miktarını azaltarak kemik-çimento yapışmasını kolaylaştırmak, cerrahi görüşü iyileştirmek, serebral anevrizma cerrahisi sırasında cerrahi alanda intravasküler basıncı azaltmak, vasküler cerrahi sırasında anastomoz kaçağı olasılığını azaltmak, aort klemplenmesinden sonra gelişecek akut basınç yükselmesini tolere etmek, miyokardın oksijen tüketimini azaltmak üzere kan basıncını düşürmek. Karotid ve serebral cerrahi sırasında olduğu gibi kan akımının azaldığı bölgelerde perfüzyonu sürdürmek, aort klempinin kladirılmasından sonra kan basıncının akut olarak düşmesini önlemek, istemli hipotansiyondan sonra hemostazı değerlendirmek, bölgesel anestezi ile gelişen değişikliği düzeltmek, akut sepsiste gelişen değişiklikleri düzeltmek üzere de kan basıncını yükseltmek gerekebilir (5).

Kardiak output kalbin bir dakika içinde attığı kan miktarı olup, atım hacmi (stroke volume) ile kalp hızı tarafından belirlenir. Atım hacmi kalbe dönen venöz kan (preload), miyokardial kontraktilite, afterload ve duvar hareketleri ile belirlenir. Anestezik ilaçlar bu parametrelerin her birini etkileyerek kardiyak output'u değiştirebilir (5).

Anestezi kardiovasküler sistemi doğrudan veya otonom sistem aracılığıyla dolaylı olarak çeşitli şekillerde etkilemektedir. Otonom sistem aracılığıyla kalp hızı, ritmi, miyokard kontraktilitesi ve damar tonusunu değiştirebilirler. Doğrudan miyokard depresyonu yapabilirler. Bütün genel anestezikler doza bağımlı olarak miyokardial kontraktiliteyi deprese ederler. Tiopental indüksiyon dozunda, miyokardial depresyon ve vazodilatasyon ile kan basıncını ve kardiyak outputu düşürür. Kalp hızını artırır. Propofolde benzer etki yapar ve etkisi daha belirgindir. Ketaminin kendisi direkt miyokardial depresan olduğu halde kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak outputu artırması, plazma katekolamin düzeylerini artırmasına bağlıdır. Midazolam ise indüksiyon dozunda hipotansiyon ve kalp hızı artışına neden olur (5).

Arterler tüm organları besleyen yüksek basınçlı kanallardır. Kan hacminin büyük kısmı sistemik dolaşımda özellikle sistemik venlerin içindedir. Sistemik venöz

tonustaki değişiklikler, bu damarların kan için bir depo fonksiyonu görmelerini sağlar. Venöz tonusun sempatik kontrolü kalbe venöz dönüşün önemli bir belirleyicisidir. Bu tonusun anestezi indüksiyonunu takiben kaybolması sıklıkla hipotansiyona katkıda bulunmaktadır (9).

Sistemik vasküler yapının otonomik kontrolü hem sempatik hem de parasempatik sistem üzerinden olur. Dolaşımın otonomik kontrolü esas olarak sempatiktir. Sempatik lifler kapillerler dışında vasküler yapının her bölümünü inerve ederler. Temel fonksiyonları vasküler tonusu regüle etmektir. Arteriyel vasküler tonustaki değişiklikler kan basıncının spinal kordun dışına regülasyonu ve kan akımının değişik organlara dağıtılmasına hizmet ederken, venöz tonustaki değişiklikler kalbe venöz dönüşü değiştirirler. Sempatik sistem normal olarak vasküler ağaçta tonik vazokonstriksiyonu idame ettirir. Bu tonusun anestezi indüksiyonu veya sempatektomiye takiben ortadan kalkması sıklıkla perioperatif hipotansiyona katkıda yapar (9)

2.3. İntravenöz Anestezikler

Modern intravenöz (İV) anesteziklerin ilki tiyopental olarak kabul edilmektedir. Tiyopental ilk kez 1934'te klinik kullanıma girmiştir (1,2).

İdeal bir İV anestezik; solüsyon halindeyken stabil olmalı, enjeksiyon sırasında ağrı (venöz irritasyon) veya ekstrasvazasyonuna bağlı doku hasarı oluşturmamalı, histamin salınımına yol açma olasılığı düşük olmalı, etkisi hızlı başlamalı, hızla inaktif metabolitlerine dönüşmeli, etkili klirens ve redistribüsyon mekanizması olmalı, benign kardiyovasküler ve/veya solunumsal etkilere sahip olmalı, serebral kan akımını ve metabolizmasını azaltmalı, bilinci hızla ve tam olarak geri döndürmeli, istenmeyen postoperatif etkileri olmamalı (bulantı, kusma, deliryum, baş ağrısı v.s.) (1,2,3,4).

İV anestezikler kimyasal yapıları, solüsyonlarının şekli, etki şekli ya da etki hızlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Etki şekli ve kimyasal yapılarına göre; İV opioid anestezikler ve İV nonopioid anestezikler şeklinde ayrılır. Propofol, tiyopental sodyum, midazolam, ketamin ve deksmedetomidin İV nonopioid anestezikler grubundadır (1,2,4).

2.4. Propofol

Propofol bugün oldukça sık kullanılan intravenöz anesteziiktir. 1970'li yılların başlarında fenolün hipnotik türevi olarak üretilmiş ve ilk klinik uygulama 1977 yılında Kay ve Rolly tarafından yapılmıştır. Ancak Cremophor EL içindeki solüsyonunun anaflaktoid reaksiyonlara yol açmasından dolayı terkedilmiştir ve sonra ilaç emülsiyon olarak tekrar formüle edilmiştir (1).

Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesinde, amaliyathane içi ve dışı sedasyonda kullanılır (1).

2.4.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri

Propofol hipnotik özelliği olan alkilfenol grubunun bir üyesidir. Kimyasal yapısı; 2,6 diizopropilfenolfenoldür (1,2,10). Formülü %1 propofol, %10 soya yağı, % 2.25 gliserol, %1,2 pürifiye yumurta fosfatidi içerir. Emülsiyona bakteriyel gelişimi önlemek için %0.005 disodyum asetat eklenmiştir. Formülün pH'sı 7, hafif viskoz ve süt beyazı rengindedir. Oda ısısında stabildir ve ışığa hassas değildir(1).

2.4.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Propofol karaciğerde konjugasyon ile hızlıca metabolize olur ve suda çözünen bileşikler olan glukronid ve sülfata dönüşür ve böbreklerden atılır. Propofolun %1 den azı değişmeden idrarla atılır ve sadece %2 si feçesle atılır. Metabolitleri aktif değildir. Plazma proteinlerine % 98 oranında bağlanır. İntravenöz verilen dozun yalnızca %20'si kanda değişmeden kalır. Propofol vücut klirensinin, hepatik kan akımı değerlerinin üzerinde olması, ekstra hepatik mekanizmaların metabolik klirens katkıda bulunduğunu, propofolün karaciğer dışında da metabolize olduğunu veya atıldığını göstermektedir. Bu organ muhtemelen akciğerdir. Hızlı metabolizma ve yüksek klirens oranı çabuk uyanmayı açıklamaktadır (1,2,10).

Propofolun farmakokinetiği sayısız araştırmacı tarafından, sürekli infüzyonu sonrası geniş bir doz aralığında incelenmiştir. Hem iki hemde üç kompartmanlı modeller ortaya konmuştur. Tek bolus injeksiyondan sonra kan propofol düzeyi hızlıca azalır, redistribüsyon ve eliminasyon ile sonuçlanır. Propofolün başlangıç

dağılım yarı ömrü 2-8 dk'dır. İki kompartman modelini kullanan çalışmalarda eliminasyon yarı ömrü 1–3 saat arası değişmektedir (1).

Çalışmalar propofolün yer değiştirmesini en iyi üç kompartmanlı modelle ortaya koymuşlardır, başlangıç ve yavaş dağılım yarı ömrü 1–8 dk ve 30–70 dk ve eliminasyon yarı ömrü 4–23.5 saattir. Bu uzun eliminasyon zamanı derin kompartmanlardaki sınırlı perfüzyonla propofolün santral kompartmana yavaş geri dönüşü nedeniyledir (1,11).

Propofolle anestezi ve sedasyondan sonra uyanma aşamasında dozu azaltmak gerekir (genellikle % 50 den aşağı). İnfüzyonun kesilmesinden sonra 30 dakika içerisinde hasta yardımsız ayakta durabilir. Uzamış infüzyondan sonra dahi propofolden iyileşme hızlıdır. Propofol klirensi oldukça yüksektir 1,5–2,2 L/dk. Propofolün farmakokinetiği çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bunlar; cinsiyet, ağırlık, önceden var olan hastalık, yaş, birlikte olan tedavidir. Kadınlarda daha geniş dağılım volümü ve daha hızlı klirensi varken; eliminasyon yarı ömrü erkeklerle aynıdır. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır fakat santral kompartman volümü daha düşüktür. Çocuklarda ise klirens hızlı olduğundan daha büyük doz gereksinimi vardır. Hepatik hastalıklarda klirensi değişmez fakat eliminasyon yarı ömrü uzar (1,11).

2.4.3. Kardiyovasküler Etkiler

En belirgin etkisi anestezi indüksiyonu sırasında arter kan basıncında düşmedir. 2–2,5 mg/kg indüksiyon dozuyla sistolik kan basıncında %25–40 azalma oluşur. Ortalama ve diastolik kan basıncında da benzer değişiklikler görülür. Arteriyel basınçta düşme; kardiyak output / kardiyak indeks (%15), atım volümünde (%20) ve sistemik vasküler rezistansta azalmaya (%15–20) bağlıdır (12). Sol ventrikül atım işi indeksi de azalmıştır (%30). Sağ ventriküle bakıldığında ise propofol sağ ventrikül endsistolik basınç-volüm ilişkisi eğrisinde anlamlı bir azalmaya neden olur. Propofol indüksiyon dozundan sonra oluşan hipotansiyon vazodilatasyona ve belki de miyokardiyal depresyona bağlıdır. Direkt miyokardiyal depresyon etkisi tartışmalıdır. Klinik olarak miyokardiyal depresyon etkisi ve vazodilatasyon doz ve plazma konsantrasyonunun ikisine de bağlı gibi görünmektedir. Vazodilatör etkisi sempatik aktivitede azalmaya, intrasellüler düz kas

kalsiyum mobilizasyonu üzerine direkt etkisine, endotel hücrelerinde prostosiklin sentezinin inhibisyonuna, Anjiotensin-II aracılıklı Ca^{+} girişinde azalmaya, K^{+} bağımlı ATP kanallarında aktivasyona ve nitrik oksid stimülasyonuna bağlı gibi görünmektedir. Nitrik oksid stimülasyonu propofolden ziyade intralipid ile değiştirilebilir. Propofol indüksiyonundan sonra kalp hızında anlamlı değişiklik olmaz. Propofol baroreseptör refleksi engeller ya da inhibe eder. Böylece hipotansiyona taşikardi cevabını baskılamış olur. Oluşturduğu sedasyonla orantılı olarak kardiyak parasempatik tonusu azaltır. Sinoatrial düğüm fonksiyonu ya da normal atriyoventriküler ve aksesuar yan yol iletimi üzerine minimal direkt etkisi vardır. Doza bağımlı olarak atropine kalp hızı cevabını baskılar. Propofol infüzyonuyla anestezi idamesinde sistolik basınç indüksiyon öncesi değerlerinin %20–30 altında seyreder. 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ hızında sürekli propofol infüzyonu alan hastalara oda havası solutulduğunda sistemik vasküler rezistansta %30 azalma oluşur. Ama kardiyak indeks ve strok indeks değişmez. Karşıt olarak 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ve 108 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon hızında propofol ile birlikte narkotik premedikasyonu ve nitroz oksid alan hastalarda sistemik vasküler rezistans anlamlı olarak değişmez ama kardiyak output ve strok volüm azalmıştır. Bu etkiler propofol infüzyonunun sempatik sinir aktivitesinde doza bağımlı etki oluşturması şeklinde açıklanır. Bu şekilde hipotansiyona refleks cevap azalır. Hiperkapni varlığında refleks sempatik yanıtlar daha iyi korunur. Bolus dozdan sonraki pik plazma konsantrasyonları sürekli infüzyonundan sonra görülenlerden yüksektir. Vazodilatatör ve miyokardiyal depresyon etkileri doza bağımlı olduğundan propofole bağlı kan basıncı düşmesi infüzyon fazında indüksiyondaki bolus dozla görülenden daha azdır. (1,2).

Anestezi idamesinde propofol kullanıldığında kalp hızı artabilir, azalabilir ya da değişmez. Propofol infüzyonu hem miyokardiyal kan akımı hem de miyokardiyal O_2 tüketiminde anlamlı azalmayla sonuçlanır (1,2).

2.4.4. Solunum Sistemine Etkileri

Propofolun indüksiyon dozundan sonra apne meydana gelir. Apnenin insidansı ve süresi doza, injeksiyon hızına, birlikte premedikasyon almasına bağlıdır. İndüksiyon dozundan sonra hastaların %25-30'unda apne gelişir. Propofolle uzamış apne (30sn üzerinde) görülür. Uzamış apne, propofole ek olarak premedikasyon ya

da indüksiyondan hemen önce opiyat yapılmasıyla daha sık gözlenir. Propofolun 2,5 mg/kg indüksiyon dozundan sonra solunum hızı 2 dk içinde belirgin olarak düşer ve dakika volumu 4 dk'nın üzerinde belirgin azalır. Propofolun İdame infüzyonu sonucu tidal volumde %40 azalma ve solunum hızında %20 artış görülmüştür. Propofol 1,5–2,5 mg/kg dozunda PaCO₂ akut yükselme ve pH da azalma ile sonuçlanır. PaO₂ belirgin olarak değişmez. Propofol (50–120µg/kg/dk) hipoksiye ventilatör cevabı baskılar. Propofol kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatasyon yapar (1,13).

2.4.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol primer olarak hipnotiktir ve etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. GABA bağımlı klor kanallarının aktivitesini artırarak inhibitör sinaptik geçişi artırdığı düşünülmektedir. GABA_A reseptörünün β -alt ünitesine bağlanır. Membran üzerindeki bu $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ alt üniteleri propofolün hipnotik etkisinde kritik rol oynar. α ve γ_1 alt üniteleride propofolün GABA reseptörleri üzerindeki modülasyonuna katkıda bulunur. Propofol hipokampusdaki GABA_A reseptörlerini etkilediğinde hipokampusda ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe eder. Bu propofolün sedatif etkisi için oldukça önemlidir. α_2 - adreno reseptör sistemi ise indirekt bir rol oynar. Propofol aynı zamanda glutamat reseptörünün alt tipi N-metil-D-Aspartatın (NMDA) kanal yapısını yaygın şekilde inhibe eder. Buda santral sinir sistemi etkilerini destekler. Çalışmalar propofolün spinal korddaki nöronlar üzerine direkt depresan etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Burada GABA_A ve glisin üzerinden etkir. Analjezik etkisi yoktur. Antiemetik etkisi vardır. Bu etkisini area postremadaki serotonin düzeyine azaltarak yaptığı bildirilmiştir (1,14,15,16,17).

Propofol 2,5 mg/kg dozunda hızlıca hipnoz oluşturur. Pik etkisi 90–100 sn dir. Bilinç kaybı için median efektif doz (ED₅₀) 1–1,5 mg/kg bolustur. Hipnozün süresi doza bağlıdır. 2–2.5mg/kg'lık doz 5–10 dk hipnoz oluşturur. Yaş artıkça bilinç kaybı oluşturmak için kullanılan dozu azaltmak gerekir. Subhipnotik dozda propofol amnezi ve sedasyon sağlar (1).

Propofol intrakranial basıncı (İKB) normal ve artmış hastaların herikisinde de basıncı düşürür. İntrakranial basıncı normal hastada; İKB'yi %30 ve serebral perfüzyon basıncını %10 düşürür. İntrakranial basıncı artmış hastada; İKB'yi %30–

50 ve serebral perfüzyon basıncını belirgin düşürür. Propofol serebral metabolik oksijen tüketim hızını azaltır (1,18).

Propofol uygulaması sonrası halüsinasyon, seksüel fantezi, opistotonus bildirilmiştir (19). Propofol intraokuler basıncı akut %30–40 düşürür (20,21).

2.4.6. Diğer Etkiler

Propofol nondepolarizan ve depolarizan nöromusküler blokerlerle oluşan nöromusküler blokajı potansiyalize etmez. Yalnız kullanıldığında iyi entübasyon koşulları sağladığı bildirilmektedir. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez ve belki de bu durumdaki hastalarda seçilecek anesteziktir. Propofol tek doz ya da uzamış infüzyon sonrası kortikosteroid sentezini etkilemez. ACTH stimülasyonuna normal cevabı değiştirmez. Emülsiyon formundaki propofol hepatik, hematolojik ya da fibrinolitik fonksiyonu değiştirmez. Ama lipid emülsiyonu, in vitro platelet agregasyonunu azaltır. İntralipid içindeki propofol histamin salınımını tetiklemez. (1,22).

Propofolün düşük dozlarda önemli bir antiemetik aktivitesi vardır. 10 mg bolus dozunda postoperatif bulantı tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca postoperatif refrakter bulantı ve kusmanın tedavisinde de kullanılır. 10-20mg yükleme dozundan sonra 10 µg/kg/dk infüzyonuyla bu kan konsantrasyonuna ulaşılabilir. Göğüs cerrahisinde anestezinin idamesi için kullanıldığında postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde 4 mg ondansetron profilaksisinden daha etkili olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada sürekli propofol infüzyonunun, işlemin sonunda propofol uygulanmasına üstün olduğu gösterilmiştir (sandviç tekniği). Propofol antikanser kemoterapisinden sonra 1mg/kg/sa hızında uygulandığında mükemmel bir antiemetik etkinlik sağlar (1,23,24).

2.4.7. Kullanım Alanları

Propofol anestezinin hem induksiyon hem de idamesinde uygun bir ilaçtır. Nörolojik ve kardiyak anestezide kullanımı ayrıca tavsiye edilmektedir. İndüksiyon dozu 1–2,5 mg/kg arasında değişir. İndüksiyon dozunu en iyi belirleyen fizyolojik karakteristikler; yaş, vücut kitlesi ve santral kan volümüdür. Opioid, benzodiazepin

ya da her ikisiyle birden premedikasyon uygulanması induksiyon dozunu anlamlı olarak azaltır. 60 yaş üstündeki hastalarda induksiyon amacıyla premedikasyonla birlikte 1 mg/kg, premedikasyonsuz 1,75 mg/kg dozlarında kullanımı önerilmektedir. Kardiyak cerrahi uygulanan ya da kritik hastalarda hipotansiyonu önlemek için tolere edilebileceği kadar sıvı yüklenmeli ve şuur kaybı olana kadar minimal olarak artan dozlarda uygulanmalıdır. Farmakokinetik farklardan dolayı çocuklarda induksiyon için ED₉₅ artmıştır (2 mg/kg'dan 3 mg/kg'a). Olası antiemetik özelliğinden dolayı diğer induksiyon ajanlarına göre bulantı ve kusma sıklığı düşüktür (1).

Propofol anestezi idamesinde aralıklı bolus dozlarda ya da sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Yeterli induksiyon dozundan sonra anestezinin idamesi için birkaç dakikada bir 10–30 mg dozlar gereklidir. Bu dozların sıkça uygulanması gerektiğinden sürekli infüzyon şeklinde uygulanması daha uygundur. Genellikle induksiyon dozundan sonra 100–200 µg/kg/dk hızda infüzyonu gereklidir. Daha sonra infüzyonun hızı bireysel ihtiyaca ve cerrahi uyarıya göre ayarlanabilir (1).

Propofol cerrahi işlem sırasında ve yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastaların sedasyonunda kullanılmaktadır. İnfüzyon süresinden bağımsız olarak, infüzyon sonlandırıldığında hızlı derlenme oluşturur. Sağlıklı bireylerde rejyonel anesteziyi desteklemek için gerekli sedasyon dozları genel anestezide gerekenin yarısı ya da daha azıdır (30–60µg/kg/dk). 65 yaş üstünde ve daha ağır hastalarda gerekli infüzyon dozları anlamlı olarak düşüktür. Propofol çocuklarda MRI çekimlerinde etkin sedasyon sağlamıştır. (25,26,27,28).

2.4.8. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Propofolle anestezi induksiyonunun pek çok yan etkisi vardır; Enjeksiyon sırasında ağrı, myoklonus, apne, arter kan basıncında azalma ve nadiren enjekte edilen venede tromboflebit oluşabilir. Daha geniş venlerin kullanımı, enjeksiyona lidokain eklenmesi ve el sırtındaki venlerin kullanılmaması gibi önlemlerle ağrı azaltılabilir. Propofolün 30 saniyeden daha uzun süreli apne oluşturma sıklığı daha fazladır. Opioid eklenmesi apne sıklığını özellikle de uzamış apne sıklığını artırır. İndüksiyondaki en önemli yan etkisi sistemik kan basıncında azalmadır. İndüksiyondan hemen önce opioid eklenmesi arter kan basıncındaki azalmayı artırır.

Yavaş uygulama ve uygun hidrate edilmiş hastalarda daha düşük dozlar arter kan basıncındaki düşüşü azaltır (1).

Propofol infüzyon sendromu; propofolün $\geq 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ ya da >48 saat uygulanmasıyla ortaya çıkan nadir ama ölümcül bir sendromdur. Klinik bulgular akut kardiyak yetmezlikle birlikte miyopati, metabolik asidoz, iskeletal miyopati, hiperkalemi, hepatomegali ve lipemidir. Yeni bulgular göstermektedir ki bu sendrom serbest yağ asidlerinin mitokondri içine girişinin inhibisyonu nedeniyle serbest yağ asidi metabolizmasında azalma ve mitokondriyal solunum zinciri yetmezliğinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (1).

2.5. Tiyopental Sodyum

2.5.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2. karbondaki oksijen atomunun yerini bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlar (4,29).

2.5.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Tiyopentalin intravenöz uygulanmasını takiben santral sinir sistemindeki etkisinin başlangıç zamanı, fizikokimyasal özellikleri ile özellikle yüksek lipid eriyebilirliği ve pKa değeriyle ilgilidir. Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise dozla ilgilidir. Yüksek doz etki süresini uzatabilir. Tiyopentalin 3–5 mg/kg dozda uygulanması, 10–15 dakika süren bilinç kaybı ve 5–10 dakika süren bir anestetik devre oluşturur. Tiyopentalin etkisinin kısa olmasının nedeni ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımıdır. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır. Tiyopentalin karaciğerde metabolize edilir, majör metabolizma yolu oksidasyondur, metabolitleri çoğunlukla inaktiftir ve suda çözünür, idrarla atılır (4,30).

Barbitüratlar esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Santral sinir sisteminde spesifik sinapslarda iki tip etki oluştururlar; inhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır veya artırır. GABA'nın etkisi ile açılan Cl

iyon kanallarının uzun süre açık durumda kalmasına neden olarak ve kanalların içini tıkayarak etki ederler. Eksitator nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe eder. Tüm bu bulgular barbitüratların santral sinir sistemindeki etkilerinin spesifik barbitürat reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu düşündürmektedir (2,4,31).

2.5.3. Kardiyovasküler Etkileri

İntravenöz olarak uygulanan indüksiyon dozları kan basıncında düşüğe ve kalp hızında artışa neden olur. Medüller vazomotor merkezin depresyonu periferik kapasitans venlerini dilate ederek kanın periferik göllenmesini artırır ve sağ atriuma venöz dönüşü azaltır. Taşikardi muhtemelen santral vagolitik bir etkiye bağlıdır. Kalp debisi sıklıkla kalp hızındaki bir yükselme ve kompensatuar baroreseptör refleksiyle artan miyokardial kontraktilite ile sağlanır. Resistans damarların sempatik yolla uyarılan vazokonstriksiyonu, periferik vasküler rezistansı arttırabilir. Bununla birlikte yeterli baroreseptör yanıt yokluğunda (hipovolemi, KKY, β -adrenerjik blokaj) kompanse olmayan periferik göllenme ve maskelenmemiş direkt miyokardial depresyona bağlı olarak, kalp debisi ve arterial kan basıncı dramatik olarak düşebilir (4).

Tiyopental miyokarda yaptığı direkt depresif etki ile kan basıncında geçici düşme ve atım hacminde azalmaya neden olur. Hipovolemi, sepsis, toksemi ve şoktaki hastalarda bu etki çok belirgindir. Özellikle hızlı enjeksiyonla normal dozdaki tiyopental hipotansiyon, dolaşım kollapsı, hatta kardiyak arreste neden olabilir. Bu nedenle 30–45 saniye en uygun enjeksiyon süresidir Aynı zamanda koroner kan akımı, kalp hızı ve miyokardın oksijen tüketimini artırır ve kan basıncı, kardiyak output ve stroke volümü düşürür. Damarlarda, direkt olarak damar düz kasını etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonüsü azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur. Histamin salınımına neden olur ve hipotansiyon, ürtiker, allerjik reaksiyon oluşturabilirler (2,4,32,33).

2.5.4. Solunum Sistemi Etkileri

Tiyopental doza bağımlı olarak, medullar depresyonla solunumu hem sayı hemde derinlik olarak azaltır. Solunum merkezinin karbondioksite cevap verme

yeteneğini baskılar. Laringeal reflekslerin duyarlılığı artığından, üst solunum yolunda tükürük, mukus ve yabancı cisim bulunması, anestezi yüzeyel olduğunda, laringospazm ve bronkospazma yol açabilir.(2, 4, 10, 29)

2.5.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Tiyopental yüksek anestezi dozlarında, Beynin oksijen tüketimini azaltır, beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürür. Beyin metabolizma hızındaki azalma beyin kan akımı gereksiniminde azalmaya neden olur, bu beyin damarlarında vazokonstriksiyon oluşması ile sağlanır. Beyin kan akımındaki azalma, beyin kan volümünde ve intrakraniyal basınçta düşmeye neden olur. Beyin metabolizması üzerindeki bu etki beynin hem hasara uğrayan hem de perfüze olan sağlam bölgelerini korur. Tiyopental, beynin kan akımını azaltması, perfüzyon basıncını artırması, metabolizma hızını düşürmesi nedeniyle kafa içi basınç artışı olan hastaların induksiyonunda çok yararlı bir ajandır (34).

Hipnoz, sedasyon ve bilinç kaybı yapar. Antikonvülzif etkisi vardır. Düşük dozlarda ağrı eşliğini düşürür. Bundan dolayı antianaljezik veya hiperanaljezik etki gösterir. Yüksek dozlarda da cerrahi anestezi oluşturmaz, aksine kardiyovasküler ve solunum depresyonu oluşturur. Analjezik etkisi yoktur (2,29).

2.5.6. Diğer Etkileri

Tiyopental induksiyon dozlarında (3–5 mg/kg) karaciger fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda hepatik fonksiyonda geçici değişikliklere neden olabilir. Ancak bu değişikliklerin klinik olarak önemi yoktur. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımı hepatik enzim fonksiyonunu indükleyebilir (4).

Tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak renal kan akımı ile ilgilidir. Kardiyovasküler depresyon renal kan akımında azalma ve böylece böbrek fonksiyonunun düşmesine neden olur (4,29).

Tiyopental gebe uterus üzerinde çok az etkili olmasına karşılık, plasentadan fötüse geçerek depresyona neden olabilir (2).

2.5.7. Kullanım Alanları

Tiyopental klinik anestezi pratiğinde; premedikasyonda, indüksiyonda ve anestezi idamesinde kullanılmaktadır. İnkomplet iskemide beyni korumak amaçlıda kullanılmaktadır. Tiyopental İV indüksiyon ajanı olarak kullanılan mükemmel bir hipnotiktir. Tiyopental 15–30 sn'de etki ederek yumşak bir indüksiyon sağlar. Tiyopentalin indüksiyon dozu 3–4 mg/kg' dır (30).

2.5.8. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar

Tiyopental kullanılmasından sonra derlenme uzun sürer. Tiyopentalden sonra hastalar 24 saat araba kullanmamalıdır. Tiyopentalin % 2,5 konsantrasyonda intravenöz olarak enjeksiyonu çok nadiren venöz irritasyon veya tromboza neden olur (29).

Akut intermitant porfiryra, varyete porfiryra ve herediter koproporfiryra kontrendikedir. İnfantlar, yenidoğanlar ve yaşlı hastalar, kardiyak rezervi sınırlı hastalar (mitral stenozu, kardiyak tamponat, hipovolemi), karaciger, böbrek yetmezliği ve endokrin bozuklukları bulunan hastalarda kullanılması rölatif olarak kontrendikedir (10,30).

2.6. Midazolam

2.6.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri

Walser tarafından 1976'de sentezlenmiştir (35,36). İmidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevidir; maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solüsyonunun pH'sı 3,5-4'tür. İntrevenöz enjeksiyondan sonra dolaşıma girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer (10,36).

2.6.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine (%94 oranında albumine) bağlanır. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezik etkisi

intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30–100 saniye) başlar. Oral verildiğinde gastrointestinal kanaldan çabuk absorbe edilir, karaciğerde % 50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar (2,10). Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti en etkin türevidir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması vardır ve bu metabolitlerin önemsiz sedatif özelliği vardır. Değişmeden atılan % 0,5'i dışında tamamen yakın karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. Benzodiazepinler inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirik asitin (GABA) etkilerini potansiyelize ederler. GABA birikimi ve benzodiazepin reseptörlerinin tutulması ile etkilerini oluştururlar (36,37,38).

2.6.3. Kardiovasküler Sistem Etkileri

Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestezi ajanlardan daha az deprese eder. 0.15 mg/kg İV midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistemik sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncını hafifçe düşürmüştür. Arteriyel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dk süreyle sabit kalır. Kalp hızı, enjeksiyondan 1 dk sonra 13 atım/dk kadar artar ve normale dönmeden önce, 5 dk bu hızda kalır. Bu, sistemik arteriyel basınçta benzodiazepin ile oluşturulan mütevazı düşüşe, baroreseptör aracılığıyla verilen cevabı göstermektedir. Kan basıncında ve periferik vasküler rezistansta hafif düşmeye sebep olur (39).

Midazolamın uyku dozları sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncında bir miktar azalma yaparken, nabız basıncında belirgin bir değişime yol açmaz. Strok volüm indeksini ve kardiyak indeksi sırasıyla % 15 ve % 10 oranında azaltır. Sistemik vasküler rezistansta değişiklik yapmaz. Miyokardiyal oksijen gereksinimini belirgin olarak azaltır (yaklaşık % 34). Miyokardiyal kontraktilitede değişikliğe yol açmaz. Azalmış preloadı yansıtan sol ventriküler end-diastolik basıncı da azaltır. Bu muhtemelen venöz kapasitanstaki azalmayla ilgilidir. Koroner vasküler rezistans değişmez. Diastolik arter basıncında düşmeyi yansıtan koroner perfüzyon basıncı azalırken, koroner sinüs oksijen basıncı yaklaşık % 15 oranında artmıştır. Bu veriler midazolamın etkisiyle miyokardiyal oksijen gereksiniminin azaldığını gösterir (40,41).

2.6.4.Solunum Sistemine Etkileri

Benzodiazepinler, doza bağılı olarak santral respiratuvar sistem depresyonu yapar. Midazolam kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda göze çarpan ve daha uzun süren solunum depresyonuna yol açar. Midazolam tiyopentalde daha uzun ventilatör depresyona neden olur. Benzodiazepinlerle oluşan apne ve solunum depresyonu insidansını, başka respiratuvar depresyon yapan ilaç almak, ileri yaş, düşkün bırakıcı hastalığı olmak artırır (35).

2.6.5.Santral Sinir Sistemi Etkileri

Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. EEG'de beyin sapı ve retiküler sistem aktivitesini bloke eder. İntravenöz verildiğinde anterograd amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağılı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Midazolamın anksiyeteyi azalttığı çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (42).

2.6.6. Kullanım Alanları

Midazolam preoperatif, intraoperatif ve postoperatif sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. Etkisi hızlı başlar, anksiyoliz ve amnezi sağlar. İV, İM, oral, rektal, intranasal yollarla kullanılmaktadır. Özellikle çocuk hastalarda premedikasyon amaçlı kullanılmaktadır. Oral 0,5 mg/kg uygulamadan sonra hızlı etkir, 10 dk sonra amnezi oluşur ve anestezi indüksiyonu için efektif sedasyon sağlar (2, 35,36).

Midazolam hızlı etki başlangıcı ve venöz komplikasyonlara neden olmaması nedeniyle, genel anestezi indüksiyonunda tercih edilir. Midazolamın analjezik özelliği yoktur. Analjezi sağlayan diğer anesteziklerle birlikte kullanılmalıdır. Opioidlerin eklenmesi solunum ve dolaşım depresyonunu artırır. Anestezi idamesinde kullanılır amnezi ve hipnoz sağlar. Opiyat gereksinimini azaltır. İnhalasyon anesteziklerinin MAC değerini düşürür (35,36).

Midazolam, premedikasyonda 0.07 mg/kg (İM), 0.5mg/kg(oral)-0.05mg/kg (İV), sedasyonda 0.15 mg/kg (İV), indüksiyon 0.2-0,3 mg/kg (İV) dozlarda kullanılmaktadır (2,35).

2.6.7. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar

Midazolamla ilgili en önemli problem solunum depresyonu yapmasıdır. Enjeksiyon sırasında yanma hissine ve tromboflebite yol açabilir, bu midazolamda çok düşüktür. Bazen yeterli dozda verildiği halde ekstasyon, agregasyon, davranış bozuklukları ile karakterize paradoksal veya disinhibitör reaksiyona neden olabilir (35).

2.7. Ketamin

Ketamin 1962'de Stevens tarafından sentez edilmiştir ve insanlarda ilk olarak 1965'de Corssen ve Domino tarafından kullanılmıştır. Ketamin diğer anesteziik indüksiyon ajanlarından farklıdır. Ketaminin belirgin analjezik etkisi vardır. Ketaminin iki stereoizomeri vardır; S-(+) ve R-(-) dir. S-(+) isomer daha potenttir (43).

2.7.1. Fiziko-kimyasal Özellikleri

Ketaminin moleküler ağırlığı 238kd'dur. Kısmen suda çözünebilir, berrak renksiz, asit iyonizasyon katsayısı pKa 7,5 'dir. Lipid çözünlüğü tiyopentalden 5–10 kat daha yüksektir. Ketamin hafif asidik (pH=3,5–5,5) solusyon olarak hazırlanır. Her bir mililitre sodyum klorid solusyonu 10–50-100mg ketamin içerir ve koruyucu olarak benzethonium klorid bulunmaktadır. Ticari rasemik karışım iki optik izomerin eşit miktarda karışımıdır. S-(+)-ketamin 5 ve 25 mg/ml konsantrasyonlardadır (43).

2.7.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Ketamin hepatik mikrosomal enzimlerce metabolize edilir. Önce N-demetilasyona uğrar ve norketamine dönüşür ve sonra hidroksilasyona uğrar ve hidroksinorketamin oluşur. Bu ürünler konjugasyona uğrar ve suda çözünebilir derivelere dönüşür ve idrarla atılır. Norketamin belirgin düşük aktivite göstermekle birlikte asıl aktif metabolit ketamindir (43).

Ketaminin yüksek lipid çözünlüğünden dolayı geniş bir dağılım hacmi vardır ve yaklaşık olarak 3 L/kg. Eliminasyon yarı ömrü 2–4 saattir (44). Ortalama tüm vücut klirensi (1.4L/dk) hemen hemen karaciğer kan akımına eşittir.

Ketaminin iki izomerinde farmakokinetiği farklıdır. S-(+)-ketamin, R-(+)-ketaminden daha geniş dağılım hacmi ve daha geniş eliminasyon klirensine sahiptir (45).

2.7.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Ketamin kardiyovasküler sistemi uyarır ve kan basıncı, kalp hızı, kardiyak output artar. Bunun sonucu miyokardın iş yükü ve oksijen tüketimi artar. Kan basıncı ve kalp hızında enjeksiyonu izleyen 3–4 dk içinde ortaya çıkan ve 10–20 dk sonra geçen bir artış olur (10, 43, 44).

2.7.4. Solunum Sistemine Etkileri

Ketaminin indüksiyon dozunun (2mg/kg İV) bolus uygulamasından sonra dakika ventilasyonunda geçici bir azalma gözlenebilir. Ketamin bronş düz kaslarını gevşetir. Reaktif hava yolu hastalığında ve bronkospazmda pulmoner kompliyansı iyileştirir. Bronkodilatasyonu halotan kadar etkilidir (43).

Ketamin uygulamasından sonra potansiyel bir problemde, özellikle çocuklarda sekresyon artışıdır. Sekresyonlar üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (43,44,46).

2.7.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Ketamin doza bağlı olarak bilinçsizlik ve analjezi sağlar. Yaptığı anesteziye disosiyatif anestezi denilmektedir. Yüksek lipid çözünürlüğünden dolayı kan beyin bariyerini hızlıca geçer. Ketaminin Uygulanmasından 30sn sonra etki başlar ve maksimum etki 1dk'da oluşur. Ketamin verildikten sonra kataleptik bir durum oluşur, anestezinin diğer evreleri normal uykuya benzer, hastanın gözleri açılır, pupiller dilate olur, horizontal veya vertikal nistagmus görülür. Korneal, öksürük, yutkunma refleksleri devam eder. Sekresyon artışı olur, iskelet kas tonusu artar, baş, kollar, bacaklar, gövdede amaçsız hareketler görülebilir. Tek genel anestezi doz (2mg/kg İV) ketamin uygulamasından sonra etki süresi 10–15 dk'dır. Tam oryantasyon (yer, zaman, kişi) 15–30 dk sürer. Ketamin anestezisinin süresi doza bağlı hesaplanmaktadır. Genel uygulamada birlikte kullanılan benzodiazepin, ketaminin etki süresini uzatabilir. Ketamin önemli derecede postoperatif analjezi

sağlar. Ketamin preemtif olarak kullanıldığında postoperatif opiyat gereksinimini azaltır (47). Ketamin SSS'de primer olarak talamokortikal sisteme etkir. Limbik sistemi aktive eder. Ketamin spinal kord ile beynin yüksek merkezleri arasında emosyonel komponentlerin geçişinde önemli olan medial medüller retiküler formasyona impuls geçişini baskılar (43).

Ketamin serebral kan akımını, oksijen tüketimini, intra kraniyal basıncı artırır (2,44).

2.7.6. Kullanım Alanları

Ketamin premedikasyon, sedasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesi amacıyla kullanılabilir (43,44,46).

Ketamin genel anestezi indüksiyonunda; 0.5–2 mg/kg (İV), 4-6mg/kg (İM), idamesinde; 0.5–1 mg/kg (İV), %50 N₂O ve O₂ 15–45 µg/kg (İV), %50–70 N₂O ve O₂, 30–90 µg/kg (İV), N₂O'suz, sedasyon ve analjezide; 0.2–0.8 mg/kg (İV), 2–3 dakikada 2–4 mg/kg (İM), preemtif analjezide; 0.15–0.25 mg/kg (İV) dozlarında kullanılmaktadır (43).

Ketamin, midazolam veya diazepam ile kombine edilerek iskemik ve valvuler kalp hastalığı olan hastaların anesteziinde infüzyon yoluyla kullanılmaktadır. Ketamin düşük dozlarda toraks cerrahisi sonrası analjezik olarak kullanılmaktadır (48). Preoperatif olarak küçük dozlarda uygulanan ketamin postoperatif analjezik tüketimini azaltır. Epidural ve kaudal olarak kullanılabilir fakat koruyucu madde içeren karışım potansiyel nörotoksiktir. Koruyucu içermeyen S-(+)-ketamin güvenli olabilir. Ketamin, pediatrik girişimlerde (kardiyak kataterizasyon, radyasyon tedavisi, pansuman, radyolojik ve dental girişimler) güvenli ve etkin sedasyon sağlar (46).

Ketamin, İV, İM, oral, nasal, rektal, ve koruyucu içermeyen solusyon epidural yolla kullanılabilir. Ketamin pik etkisine İV uygulamadan 30–60 sn sonra ulaşır, etki 5–10 dk sürer. İM uygulamadan 20 dk sonra pik etki oluşur, etki 10–20 dk sürer. Oral (3-10mg/kg) uygulamada sedatif etki 20–45 dk'da oluşur. Ketamin, propofolle birlikte kullanılırsa aditif etki gösterir (43).

2.7.7. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar

Ketamin İntrakraniyal basıncı artırdığı için, intrakraniyal kitlesi olan hastalarda verilmemelidir. Açık göz yaralanmaları ve diğer oftalmolojik yetersizliklerde göz içi basıncının artışı induklemediği için kontraendikedir. Kontrol edilmemiş hipertansiyonda kontraendikedir. İskemik kalp hastalıklarında temel anestezi olarak kullanılması kontraendikedir. Çünkü hipertansiyon ve taşikardiye neden olur buda miyokardiyal oksijen tüketimini artırır (43,44).

Ketaminin koruyucu maddesi olan klorobutanol nörotoksiktir ve subaraknoid uygulama kontraendikedir. Psikiyatrik bozukluklar ve epilepside kontraendikedir (43,44).

Psikomimetik etkiler, ilacın dozu, veriliş şekli, hastanın yaşı, cinsiyeti ve kişiliğine göre değişen sıklık ve şiddette olup, ketamin kullanımını sınırlayan en önemli etkilerdendir (10).

2.8. Deksmetomidin

2.8.1. Fizikokimyasal Özellikler

Deksmetomidin respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır (49,50,51,52).

Medetomidin yüksek selektiviteye sahip bir α_2 agonisttir. Deksmetomidin ise bunun parantal kullanılabilen steroisomeridir. Deksmetomidin bir imidazol derivativesidir. Tam adreno reseptör agonistik etkili olup, alfa-2 adreno reseptörlere olan ilgisi alfa-1 adreno reseptörlere göre oldukça fazladır (selektivite oranı 1620/1). Alfa-2 adreno reseptörlerin de alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C olmak üzere 3 tipi vardır. Santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan alfa-2A adreno reseptörleridir. Deksmetomidin daha çok bu reseptör üzerinden etki gösterir (49,51).

2.8.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Deksmetomidinin İV, İM, transdermal, peroral, bukkal, epidural kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. İV ve İM kullanımda yarılanma ömrü 1,5-3 saat

iken, transdermal kullanımında 5,6 saattir. Bukkal yararlanımı %82 den fazla olup serum maksimum konsantrasyonuna 1,5 saatte ulaşmaktadır. Bunun tersine peroral kullanımında ise biyoyararlanımı zayıf olup %16'dır. Bu da olasılıkla ilk geçiş etkisine bağlıdır.

Deksmedetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Deksmetomidin hızlı dağılım gösterir, karaciğerde metabolize olarak idrar ve feçesle atılır. %41 konjugasyon, %21 N-metilasyona uğrar, konjugasyonu hidroksilasyon izler. Eliminasyon yarı ömrü 2–3 saattir (49,51).

2.8.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

α_2 -agonistlerin temel etkileri kalp hızında azalma, sistemik vasküler resistansta azalma, indirekt olarak miyokardiyal kontraktilitede, kardiyak outputta, sistemik kan basıncında azalmadır (49,50).

Deksmedetomidin bolusunun hemodinamik etkileri bifazik cevap gösterir. 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenöz 5 dk injeksiyonu sonucu başlangıçta kan basıncında artış (%22) ve kalp hızında azalma (%27) görülür. Bu başlangıçtaki kan basıncı artışı deksmedetomidinin periferik α_2 -reseptörlerine etkisine bağlıdır. Kalp hızı 15 dk sonra basale döner ve kan basıncı 1 saat sonra basalin %15 altına düşer. Aynı doz intramusküler injeksiyondan sonra başlangıç kan basıncı artışı görülmez ve hem kalp hızı hemde kan basıncı basalin %10 'nunda kalır (53).

Deksmedetomidinin kardiovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmetomidinin sempatotik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Deksmetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (54), kalp hızı ve kan basıncın da doza bağımlı olarak azaltır (55). Bir çalışmada deksmedetomidin 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dk uygulanmış, kalp hızında % 17 ve kan basıncına % 23'lük anlamlı maksimal bir azalma meydana gelmiştir (56). Diğer bir çalışmada infüzyon uygulaması sırasında 0,2 ile 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{st}$ deksmedetomidin infüzyonu alan hastalarda kan basıncı ve kalp hızında; plasebo alanlardan a daha fazla düşüş gözlenmiştir. İnfüzyon kesildikten sonra başlangıç düzeylerine dönüş, belli bir geri

çekilme belirtisi olmadan 6 saat içinde olmuştur (57). Deksmetomidinin 37 sağlıklı erkekde hızlı enjeksiyonu (2 µg/kg/st) sonucu; muhtemelen vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik α-2 adrenoreseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturmuştur (54).

Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını; etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (57, 58).

Bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; hastalar plasebo veya 0.15, 0.30 veya 0.45 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu oluşturacak şekilde indüksiyondan bir saat önceden postoperatif 48. saate kadar deksmedetomidin infüzyonunu almışlardır. Deksmetomidin alan hastalarda, plasebo alanlara oranla preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür. Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazoaaktif ilaca gerek duyulmuştur (59). Devamlı holter monitorizasyon sonuçları; deksmedetomidin uygulanan hastalarda ciddi perioperatif iskemide doza bağlı azalışı desteklemektedir. Yapılan diğer bir çalışmada ise koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda perioperatif adrenerjik stabilite deksmedetomidin ile sağlanmış ve perioperatif miyokard infarktüsü gözlenme insidansı azalmıştır (60). Aantaa ve arkadaşları çalışmalarında 0,5 µg/kg 'dan düşük doz deksmedetomidin alan ASA-I sınıfı kadın hastalarda, kan basıncı ve kalp hızında azalma görülmüştür. Ketamin/ N₂O/O₂ anestezisinden 45 dk. önce uygulanan 2,5 µg/kg i.m deksmedetomidin, ketaminin kardiyostimulan etkisini önemli düzeyde azaltmış ve intraoperatif ve postoperatif bradikardi sıklığını artırmıştır. Perioperatif i.v düşük doz deksmedetomidin uygulanan koroner arter veya damar hastalarında, muhtemelen santral sinir sisteminde sempatik deşarjın azalmasına bağlı olarak preoperatif kalp hızı ve sistemik kan basıncı ve postoperatif taşikardi azalmıştır (61).

Hem intravenöz hemde intramuskuler çeşitli çalışmalarda Deksmetomidinin derin bradikardiye (<40 atım/dk) , bazen sinus arrestine neden olduğu ve bu hastaların yüzdelerinin düşük olduğu bildirilmektedir. Bu durumlar genellikle kendiliğinden ya da antikolinergik tedavi ile geçmektedir (62).

Deksmetomidin artan konsantrasyonları sonucunda sedasyon ve analjezide progresive artma, kalp hızı, kardiyak output ve hafızada azalmaya neden olmuştur (63).

2.8.4. Solunum Sistemine Etkileri

Deksmetomidin başlıca solunum hızında minimal değişiklikle birlikte, tidal volumde azalmaya neden olur. Çok yüksek dozlarda P_{aCO_2} 'yi %20 oranında yükseltir. Solunum hızını artan konsantrasyonlarda 14 ten 25 solunum/dk' ya kadar artırabilir. Deksmetomidin 1–2 $\mu\text{g/kg}$ dozunda P_{aCO_2} 'de küçük bir artış ve karbondioksit cevap eğrisini baskılar ve sağa kaydırır (49,52).

2.8.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Santral sinir sisteminde aktive olduklarında ise sedasyona, sempatik tonüste azalmaya kardiyak-vagal aktivitede güçlenmeye neden olurlar. Alfa–2 adreno reseptörler santral, periferel sinir sisteminde, pre ve post sinaptik otonomik ganglionlarda bulunmaktadır. Sempatik sinir sonlanmalarındaki presinaptik reseptörlerin uyarılması norepinefrin salınımını inhibe ederken, santral postsinaptik reseptör uyarılması sempatik aktiviteyi inhibe etmektedir. Bu etkiler kan basıncını ve kalp hızını azaltıp, sedasyonu artırmaktadır (49,50,51,64).

α_2 -agonistler sedatif hipnotik etkilerini locus seruleusdaki, analjezik etkilerini locus seruleus ve spinal kordaki α_2 - reseptörleri üzerinden yaparlar. Locus serelousun ventromedial nukleusunda aktivite azalması sağlar. Buda tuberomamillar nukleustan GABA ve galanin salınımını artırır sonuçta kortikal ve subkortikal histamin salınımını azaltırlar. α_2 -agonistler iyon tipi L- ve P- tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder ve voltaj bağımlı kalsiyumla aktive edilen potasyum kanalından geçişi kolaylaştırır. Spinal kordda alfa–2 adreno reseptörlerin uyarılması analjezi sağlamaktadır. Serebrospinal sıvıdaki alfa–2 agonist konsantrasyonu spinal analjezik etkinin başlamasını ve süresini belirler (49,50,62,65).

α_2 -agonistlerin bir avantajıda etkileri atipamezol gibi α_2 -antagonistler kolayca geri döndürülebilir. Diğer adrenerjik reseptörlere benzer olarak α_2 -agonistler uzamış uygulamalarından sonra tolerans gelişebilir, bununla birlikte kısa dönem sedasyon,

tolerans, bağımlılık, ya da ek bir problem gözlenmez. Deksmetomidin yüksek doz opioid uygulamasından sonra olan kas rijiditesini azaltabilmektedir (66,67)

2.8.6. Diğer Etkiler

Deksmetomidinin yan etkileri; hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon, hipoksi ve çeşitli atrioventriküler bloklardır. Bunlar genellikle ilacın bolus doz verilmesinden sonra ortaya çıkar. Oldukça sık olan bir yan etkisi dudak kurumasıdır. Deksmetomidin sağlıklı gönüllülerin %70'inde ilaç uygulandıktan sonra dakikalar içinde tükürük sekresyonunu azaltmıştır. Gastrik motiliteyi de azaltabilir. (49,50,66).

Alfa2 agonistler titremenin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilirler. Postoperatif titremenin, Deksmetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür. 1mg/kg dozunda İV uygulanan deksmetomidin postanestetik titremeyi azaltmıştır. Bu etkinin mekanizması doza bağlı olarak termoregülatör kontrolü zayıflatmasına bağlanmaktadır. Deksmetomidin kullanılmayan hastalarda titreme 36 °C'da başlarken, 0,8 ng/ml Deksmetomidin kullanılan hastalarda bu 34 °C'a düşmüştür. Sonuç olarak titreme eşiğini düşürdüğü görülmüştür (49,50,68).

Deksmetomidin trakeal entübasyona sekonder göz içi basınç artışını azaltmıştır. Göziçi basınç değeri preoperatif kontrol değerinin altında kalmıştır. Tek intravenöz uygulamadan sonra göz içi basıncını %34 azaltmış. Yaşlı hastalarda Deksmetomidin 1µg/kg uygulanması sonucu göz içi basıncında maksimum % 35 azalma olmuş. Rejyonel periokuler anestezi altında katarakt cerrahisi uygulanacak hastalarda; cerrahiden 45 dk önce Deksmetomidin (2 µg/kg im) uygulanmış, intraokuler basınçta %32 azalma sağlanmıştır. Bu hastalarda sadece kısa etkili sedasyon, minimal kardiyovasküler değişiklikler gözlenmiştir. Bunlardan dolayı Deksmetomidin oftalmolojik cerrahi anestezi rejiminde dikkate değer bir alternatiftir (50,51,69).

İstirahat halindeki gönüllülerde doza bağımlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu, plazma renin aktivitesi ve prolaktin sekresyonunu etkilemeden arttırmıştır (49,50).

2.8.7. Kullanım Alanları

Deksmedetomidin anksiyolitik, sedatif, analjezik ve sempatolitikdir. Premedikasyon amacıyla 0.33–0.67 µg/kg dozunda cerrahiden 15 dk önce intravenöz olarak uygulanır. Bu doz aralığında kısa girişimlerde tiyopental gereksinimini (%30) azaltır, ayrıca volatil anestetik gereksinimide (%25) azaltır ve 2 µg/kg fentanille oranla entübasyona hemodinamik cevabı daha efektif azaltır (49,67).

Deksmedetomidinin intramuskuler enjeksiyonunda değerlendirilmiş, cerrahiden 45–90 dk önce fentanille veya fentanilsiz olarak uygulanmıştır. Bu rejim intramuskuler midazolam + fentanil ile karşılaştırılmış eşit anksiyolizis, entübasyona cevapta azalma, düşük volatil anestezi gereksinimi, düşük postoperatif titreme insidansı, yüksek bradikardi insidansı sağladığı bulunmuş (70).

Anestezi indüksiyonundan hemen önce uygulanan single doz İV deksmedetomidinin post-operatif morfin tüketimini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (71).

Alfa₂ reseptör antagonisti olan; yohimbin, tolazolin, idazoksan ve atipamezol, alfa₂ reseptör agonistlerinin yaptığı sedasyon, lokomotor aktivitede azalma, şartlı refleksleri baskılama, kan basıncı ve kalp hızında azalma, sempatoadrenal aktiviteyi azaltma etkilerini tamamen geri çevirir. Atipamezol selektif α₂-antagonistidir, küçük cerrahi girişimlerde sedasyon sağlamak için kullanılan intramuskuler 2 µg/kg deksmedetomidini, 50µg/kg atipamezol etkin şekilde geri çevirir (66,72,63,73,74).

Ayrıca postoperatif mekanik ventilatördeki hastalarda sedasyon amacıyla deksmedetomidin kullanımının, propofolden daha avantajlı olduğunu ortaya koyulmuştur. Bir çok çalışmada sedasyon için deksmedetomidin kullanılan hastaların Weaning süresince daha stabil hemodinami gösterdiklerini ortaya koymuştur (74, 75,76,77).

İntraoperatif sedasyon amaçlı kullanıldığında deksmedetomidinin (1 µg/kg - 10 dakikalık peryotda) sonuçları propofolden (75 µg/kg 10 dakikalık peryotda) daha yavaş oturur, fakat eşit sedasyonla titre edildiğinde benzer kardiyo-respiratuvar etkiler görülmüştür (78,79).

Deksmetomidin MRI çekimlerinde 1–7 yaş çocukların büyük çoğunluğunda hemodinamik ve respiratuvar yan etkilere neden olmadan uygun sedasyon sağlamıştır.(80)

Deksmetomidinin anestezi idamesinde kullanılması, cerrahi boyunca hemodinamik stabilite sağlar, düşük doz anestetik ve opioid kullanılmasına yol açar, anesteziden hızlı iyileşme sağlar, postoperatif ağrı kesici ihtiyacını azaltır, hastanede kalış süresini kısaltır. İntraoperatif peryotta 0,2–0,7 µg/kg/st dozunda kullanılmaktadır (67,79).

2.9. Düz Kas Fizyolojisi

Düz kaslar çok birimli ve üniter olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kan damarlarında üniter düz kas vardır (81).

Tipik bir düz kas dokusu uyarıldıktan 50–100 milisaniye kadar sonra kasılmaya başlar, yaklaşık ½ sn sonra tam kasılmaya ulaşır ve sonraki 1–2 sn sonra kasılma gücü düşer, dolayısıyla total kasılma süresi 1–3 sn'dir. Düz kaslar çok çeşitlidir, dolayısıyla bazı tiplerin kasılması 0,2 sn iken bazılarının uzun olup 30 sn kadardır.(81).

İskelet kasında olduğu gibi, çoğu düz kasta da kasılma intraselüler kalsiyum iyonlarındaki artış ile başlar. Kalsiyum artışı düz kas lifinin sinirsel, hormonal yolla uyarılması, lifin gerilmesi veya lifin kimyasal çevresindeki değişikliklerden kaynaklanabilir. Düz kas hücreleri, kalmodulin denen bir düzenleyici protein içerirler. Aktivasyon ve kasılma, kalsiyum kalmoduline bağlanır, sonra bu kompleks fosforile edici bir enzim olan myozin kinaz ile birleşerek onu aktive eder. Myozin başının düzenleyici zincir denen hafif zincirlerinden biri miyozin kinaza yanıt olarak fosforile olur. Regülatör zincir fosforile olduğunda baş aktin filamentleri ile bağlanma ve sonra bütün döngüsel işlemlerden geçme, dolayısıyla kas kasılmasını sağlama kapasitesine sahiptir. Kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik bir değerin altına düştüğünde, miyozin başının fosforilasyonu dışında diğer bütün olaylar otomatik olarak tersine döner. Düz kas hücre sıvısında bulunan miyozin fosfataz adlı enzim düzenleyici hafif zincirden fosfatı ayırır ve döngü durur, kasılma kesilir (81).

Düz kas sinir sinyalleri, hormonal uyarı, kasın gerilmesi ve bazı başka yollar gibi birçok sinyal tarafından uyarılabilir. Düz kası inerve den otonom sinir lifleri genellikle bir kas lifi tabakasının üstünde diffüz olarak dallanır. Çoğu zaman bu lifler düz kas lifleri ile direkt temas etmezler, onun yerine yaygın kavşaklar transmitter maddeleri birkaç nanometreden birkaç mikrometreye varan uzaklıktan düz kası çevreleyen matrikse salgırlar; daha sonra transmitter, hücreye diffüze olur. Ayrıca birçok kas hücresi tabakasının olduğu yerlerde, sinir lifleri genellikle sadece dış tabakayı inerve eder ve uyarı daha sonra bu dış tabakadan iç katlara doğru aksiyon potansiyelinin iletimi veya transmitter maddenin difüzyonu ile yayılır. Düz kası inerve eden otonomik sinirler tarafından salgılanan transmitter maddeler asetilkolin ve norepinefrindir, fakat hiçbir zaman ikisi aynı sinir lifinden salgılanmaz. Asetilkolin bazı organlarda düz kas lifleri için eksitatör, diğerlerinde inhibitördür. Bir kas lifini asetilkolin eksite ediyorsa, kural olarak norepinefrin inhibe eder. Normal istirahat halinde membran potansiyeli genellikle (-50) – (-60) milivolttur. Lokal doku faktörlerine bağlıda düz kas kasılabilir. Dokuda lokal oksijen eksikliği düz kasta gevşemeye ve dolayısıyla vazodilatasyona eden olur. Aşırı karbondioksit vazodilatasyona sebep olur. Hidrojen iyon konsantrasyonunun artmasında vazodilatasyonu artırır. Adenozin, laktik asit, potasyum iyonlarının artması, kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalması ve vucut ısısının azalması gibi faktörler vazodilatasyona neden olur. Vucutta dolaşan hormonların çoğu düz kas kasılmasını bir dereceye kadar etkiler ve bazılarının etkileri belirgindir. Kasılmayı etkileyen en önemli kan kaynaklı hormonlar norepinefrin, epinefrin, asetilkolin, anjiyotensin, vazopressin, oksitosin, serotonin ve histamindir. Düz kas membranında bazı hormon reseptörleri sodyum veya kalsiyum iyon kanallarını açarlar ve sinir uyarısındaki gibi membranı depolarize eder. Bazen aksiyon potansiyelleri oluşur veya meydana gelmiş olan ritmik aksiyon potansiyelleri kuvvetlendirilir. Çoğunlukla aksiyon potansiyeli olmadan depolarizasyon meydana gelir; bu depolarizasyon, kasılmayı meydana getiren kalsiyum iyon girişi ile birlikte. Bazen hormonlarla, membran potansiyeli değişmeden de kasılma veya inhibisyon başlatılır. Bu durumlarda, hormon membranda hiçbir kanalı açmayan, onun yerine kas lifinde sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınımı gibi bir internal değişikliğe neden olan reseptörü aktive eder; kalsiyum daha sonra kalsiyum kasılmayı indükler. Hücre membranında adenilat siklaz veya guanilat siklazı uyararak kasılmayı inhibe eden

başka reseptör mekanizmaları bilinmektedir; bu enzimler hücre içinde ikinci haberciler olan siklik adenozin monofosfat (cAMP) veya siklik guanozin monofosfatı (cGMP) oluştururlar. cAMP veya cGMP'ın indirekt olarak kasılmayı inhibe eden bazı enzimlerin fosforilasyon derecesini değiştirmek gibi etkileri vardır. Özellikle kalsiyum iyonlarını sarkoplazmadan sarkoplazmik retikuluma pompalayan pompa ve hücreden dışarı çıkaran hücre membran pompası aktive edilir; bu etkiler hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu düşürerek kasılmayı inhibe eder. Birçok düz kas tipinde kasılmaya neden olan kalsiyum iyonlarının hemen hepsi aksiyon potansiyeli veya diğer uyarılarla ekstraselüler sıvıdan kas hücresine girer. Kalsiyum hormonla aktive edilen kalsiyum kanalları ile de düz kas lifine girip kasılmaya neden olabilir. Kasılma kanallar açık kaldığı sürece devam eder, çünkü kasılmaya neden olan membran potansiyel değişikliği değil, kalsiyumdur. Ekstraselüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu düşük bir düzeye indiği zaman düz kas kasılması genellikle tamamen durur. Dolayısıyla düz kas kasılmasının gücü büyük oranda ekstraselüler sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonuna bağlıdır. Düz kasın gevşemesi için kalsiyum iyonlarını aktin ve miyozin filamentlerini çevreleyen intraselüler sıvıdan uzaklaştırmak gerekir. Bunu kalsiyum iyonlarını düz kas lifinden geri ekstraselüler sıvıya veya sarkoplazmik retikuluma pompalayan kalsiyum pompaları yapar (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen, 200–220 g ağırlığında 20 adet erişkin Wistar Albino tipi sıçan kullanıldı. Deneklere yapılacak işlemler konusunda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulunun 04.05.2006 tarih ve 76 sayılı onayı alındı. Deneyler Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.2. Torasik Aorta Dokularının Alınması ve İn Vitro Deneylere Hazırlanışı

Tiyopental Sodyum (100 mg i.p.) anestezisini takiben servikal dislokasyonla öldürülen sıçanların torasik aortaları çıkarılarak besleyici solüsyon içerisinde Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirildi. Sıçanlardan alınan torasik aorta preparatları uygun şekilde çevre dokularından temizlenip 3–4 mm uzunluğunda ringlere bölünerek 10 ml'lik su ısıtmalı organ banyolarına yerleştirildi. Ringler, eşit boyda olmak üzere 37°C'da ısıtılan, Krebs-Henseleit solüsyonu içinde bir ucu cam organ askısına, diğer ucu ise 4/0 ipek ile Grass-FT 03 Force Displacement güç çevirgecine bağlandı. Dokular kasılma ve gevşeme yanıtları alınmadan önce 1 gramlık ön gerilim altında her 15 dakikada bir yeni solüsyon ile yıkanarak, 1 saatlik dengelenmeye bırakıldı.

3.3. KCl Kasılma Yanıtları

İzole sıçan torasik aorta ringleri ilaçlar verilmeden önce, 80 mM KCl ile organ banyosunda muamele edildi. Elde edilen KCl yanıtları kasılma yanıtlarının grafiklenmesinde kullanıldı.

3.4. Deksmetomidin Kasılma Yanıtları

Dinlenme süresinin sonunda, izole sıçan torasik aorta ringlerinde, deksmedetomidinin (10^{-8} – 10^{-3} M) konsantrasyona bağımlı kasılma yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki kasılma yanıtı dengeye ulaştıktan sonra bir üst

konsantrasyona geçildi. Kasılma sonuçları 80 mM KCl kasılmasının %'si olarak grafikleildi.

3.5. Deksmetomidin Gevşeme Yanıtları

Sıçanlardan elde edilen izole torasik aorta ringleri fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda deksmedetomidinin (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye ulaştıktan sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Gevşeme sonuçları fenilefrinin (10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafikleildi.

3.6. Ketamin Gevşeme Yanıtları

Sıçanlardan elde edilen izole torasik aorta ringleri fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda ketamin (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye ulaştıktan sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Aynı gevşeme yanıtları deksmedetomidin (10^{-8} M) ve voltaj bağımlı potasyum kanal blokörü 4-aminopiridin (4-AP) (10^{-5} M) varlığında tekrarlandı. Gevşeme sonuçları fenilefrinin (10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafikleildi.

3.7. Tiyopental Gevşeme Yanıtları

Sıçanlardan elde edilen izole torasik aorta ringleri fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda tiyopental (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye ulaştıktan sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Aynı gevşeme yanıtları deksmedetomidin (10^{-8} M) varlığında tekrarlandı. Gevşeme sonuçları fenilefrinin (10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafikleildi.

Tiyopentalin kalsiyum antagonisti özelliğinin olup olmadığını test etmek için şu protokol uygulandı. Dokular önce kalsiyumsuz 80 mM KCl içeren solüsyona yerleştirildi daha sonra tiyopental (10^{-7} – 10^{-3} M) eklenen dokular 30 dakika sonra CaCl_2 (2.5 mM) ile kastırıldı. Deneylerin sonunda maksimum gevşeme yanıtını elde etmek için ortama verapamil (10^{-4} M) ilave edildi.

3.8. Midazolam Gevşeme Yanıtları

Sıçanlardan elde edilen izole torasik aorta ringleri fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda midazolam (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye ulaşıldıktan sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Aynı gevşeme yanıtları deksmedetomidin (10^{-8} M) ve benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil (10^{-6} M) varlığında tekrarlandı. Gevşeme sonuçları fenilefrinin (10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafiklendi.

Midazolamın kalsiyum antagonisti özelliğinin olup olmadığını test etmek için şu protokol uygulandı. Dokular önce kalsiyumsuz 80 mM KCl içeren solüsyona yerleştirildi daha sonra midazolam (10^{-8} – 10^{-3} M) eklenen dokular 30 dakika sonra CaCl_2 (2.5 mM) ile kastırıldı. Deneylerin sonunda maksimum gevşeme yanıtını elde etmek için ortama verapamil (10^{-4} M) ilave edildi.

3.9. Propofol Gevşeme Yanıtları

Sıçanlardan elde edilen izole torasik aorta ringleri fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda propofol (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Her bir konsantrasyondaki gevşeme yanıtı dengeye ulaşıldıktan sonra bir üst konsantrasyona geçildi. Aynı gevşeme yanıtları deksmedetomidin (10^{-8} M) ve kalsiyum duyarlı potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum (TEA) (10^{-5} M) varlığında tekrarlandı. Gevşeme sonuçları fenilefrinin (10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafiklendi.

3.10. Elektriksel Alan Uyarısı (EAU) Yanıtları

Banyo ortamına atropin (10^{-6} M), L-NAME (3×10^{-5} M) ve indometazin (10^{-5} M) ilave edildikten sonra dokulara deksmedetomidin (10^{-8} M) varlığında ve yokluğunda EAU (50 V, 0.2 msn, 2-32 Hz) uygulandı. Böylece EAU sırasında parasempatik ve nonadrenerjik, nonkolinerjik yanıtların ortadan kaldırılması amaçlandı. Elde edilen kasılmalar 80 mM KCl kasılmasının %'si olarak grafiklendi.

3.11. Deneyde Kullanılan Besleyici Solüsyon ve İlaçlar

Deneylerde kullanılan besleyici Krebs-Henseleit solüsyonunun içeriği: NaCl: 118 mM/L, KCl: 4,7 mM/L, CaCl₂: 2,5 mM/L, NaHCO₃: 5 mM/L, MgSO₄: 1,3 mM/L, KH₂PO₄: 1,2 mM/L, glukoz: 11 mM/L'dir.

Deneylerde kullanılan ilaçlar: Pentobarbital, fenilefrin, ketamin, tiyopental sodyum, midazolam, propofol, deksmedetomidin, atropin, L-NAME, indometazin, TEA, flumazenil (Sigma)

İndometazin hariç tüm ilaçlar suda çözüldü ve her deney için günlük hazırlandı, indometazin dimetil sülfoksitte çözüldü.

3.12. İstatistiksel Yöntem

İzole sıçan torasik aorta ringlerinin kasılma ve gevşeme yanıtlarının istatistiksel analizi için aritmetik ortalama \pm standart hata olarak sunuldu. İkili karşılaştırmalarda Student-T Testi, grup içinde konsantrasyona bağlı fark olup olmadığı ANOVA testi ile test edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Scheffe F testi ile araştırıldı ve p değerinin 0.05'den küçük olması halinde fark anlamlı kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum yanıtın %50'sini oluşturmak için gereken konsantrasyon (EC₅₀) her bir deneyin log-konsantrasyon yanıt eğrilerinden elde edildi ve aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi.

pD₂ değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$pD_2 = \log A - \log(E_{maks}/E_A - 1)$$

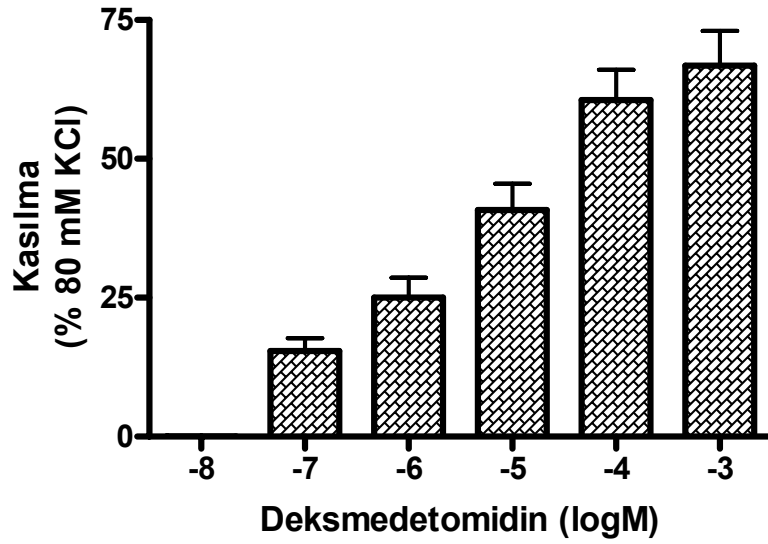
A=Agonist ilacın molar konsantrasyonu

E_{maks}=Agonist ilacın oluşturduğu maksimum etki

4. BULGULAR

4.1. Deksmetomidin Kasılma Yanıtları

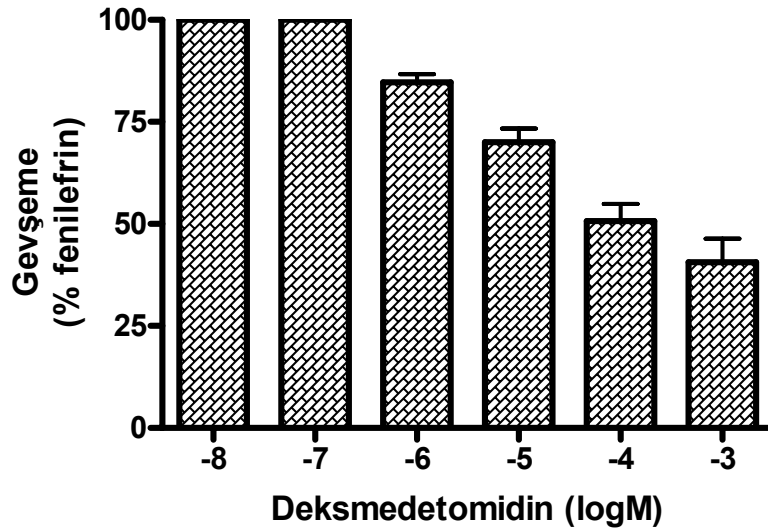
Dinlenme süresinin sonunda, izole sıçan torasik aorta ringlerinde, deksetomidinin ($10^{-8} - 10^{-3}$ M) konsantrasyona bağımlı kasılma yanıtları alındı. Kasılma sonuçları 80 mM KCl kasılmasının %'si olarak grafiklendi. Kasılmalar Emaks ve pD₂ üzerinden değerlendirildi. Deksetomidin izole sıçan torasik aorta ringlerinde konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu.



Şekil 4.1. İzole sıçan torasik aorta ringlerinde deksetomidinin ($10^{-8} - 10^{-3}$ M) konsantrasyona bağımlı kasılma yanıtları (n=8)

4.2. Deksmetomidin Gevşeme Yanıtları

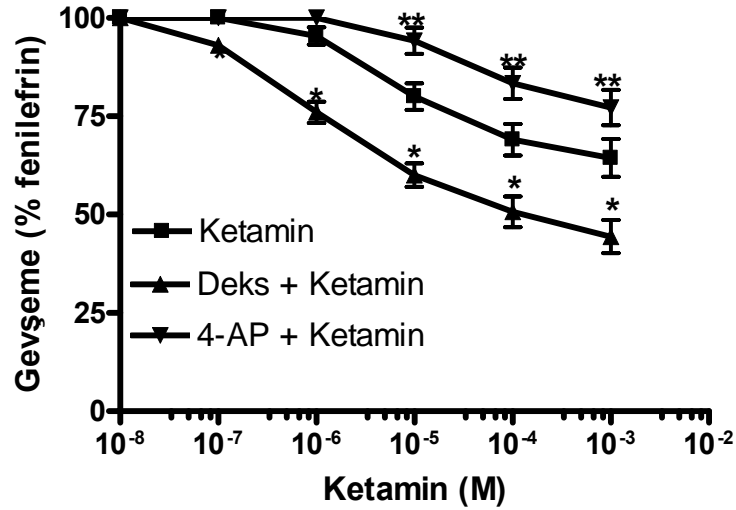
Sıçanlardan elde edilen izole torasik aorta ringleri fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra artan konsantrasyonlarda deksetomidinin (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Gevşeme sonuçları fenilefrinin (10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtı üzerinden % olarak grafiklendi. Gevşemeler Emaks ve pD2 üzerinden değerlendirildi. Deksetomidin izole sıçan torasik aorta ringlerinde konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu.



Şekil 4.2. İzole sıçan torasik aorta ringlerinde deksetomidinin (10^{-8} – 10^{-3} M) konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları (n=8)

4.3. Ketamin Gevşeme Yanıtları

İzole sıçan torasik aorta ringlerinde fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra deksmedetomidin (10^{-8} M) ve voltaj bağımlı potasyum kanal blokörü 4-AP (10^{-5} M) varlığında ve yokluğunda kümülatif konsantrasyonlarda ketamin (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler E_{max} ve pD_2 üzerinden değerlendirildi. Ketamin konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu ve bu gevşemeler deksmedetomidin varlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı, 4-AP (10^{-5} M) varlığında ise azaldı ($p < 0.05$). Ketaminin izole sıçan torasik aorta ringlerindeki pD_2 değerleri deksmedetomidin ve 4-AP varlığında değişmedi (Şekil 4.3. Tablo 4.1.)



Şekil 4.3. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) ve 4-AP (10^{-5} M) varlığında ve yokluğunda ketamin (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları (n=8)

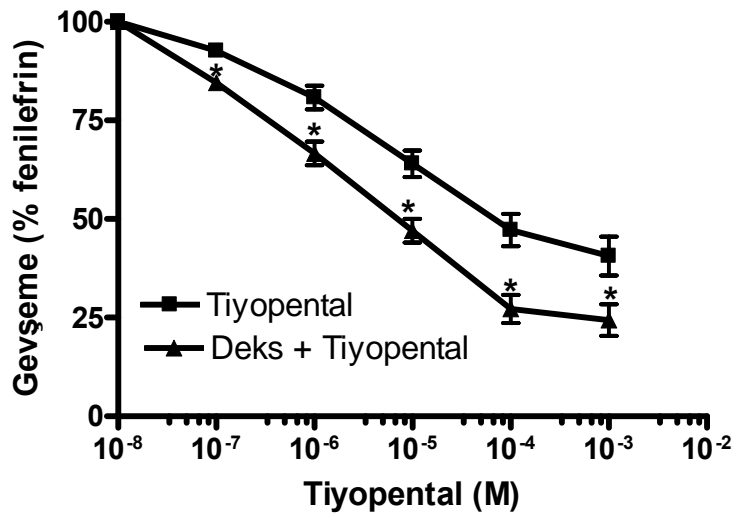
*, Ketaminin tek başına oluşturduğu gevşemeye göre istatistiksel olarak daha fazla ($p < 0.05$)

**, Ketaminin tek başına oluşturduğu gevşemeye göre istatistiksel olarak daha az ($p < 0.05$)

4.4. Tiyopental Gevşeme Yanıtları

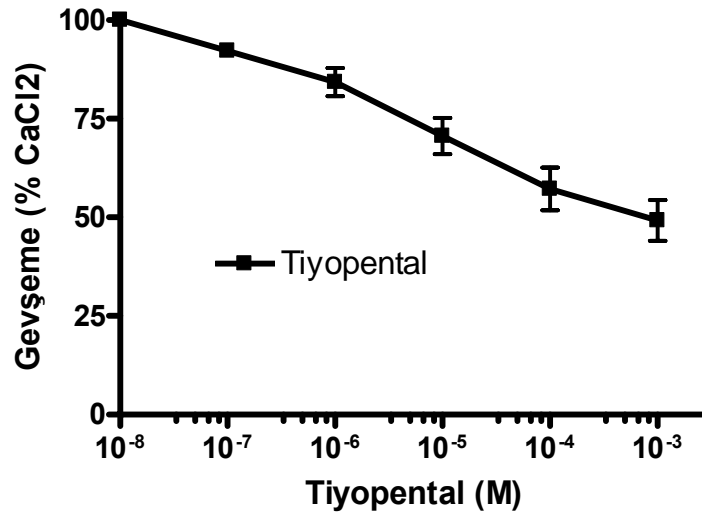
İzole sıçan torasik aorta ringlerinde fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra deksmedetomidin (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda kümülatif konsantrasyonlarda tiyopental (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler E_{max} ve pD_2 üzerinden değerlendirildi. Tiyopental konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu ve bu gevşemeler deksmedetomidin varlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı ($p < 0.05$). Tiyopentalin izole sıçan torasik aorta ringlerindeki pD_2 değerleri deksmedetomidin varlığında değişmedi (Şekil 4.4, Tablo 4.1).

CaCl₂ (2.5 mM) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde tiyopental (10^{-8} – 10^{-3} M) konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu ($\% 50.2 \pm 5.2$). Verapamil (10^{-4} M) uygulaması ile izole sıçan torasik aorta ringleri tamamen gevşedi (Şekil 4.5.).



Şekil 4.4. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda tiyopental (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları (n=8)

*, Tiyopentalin tek başına oluşturduğu gevşemeye göre istatistiksel olarak daha fazla ($p < 0.05$)

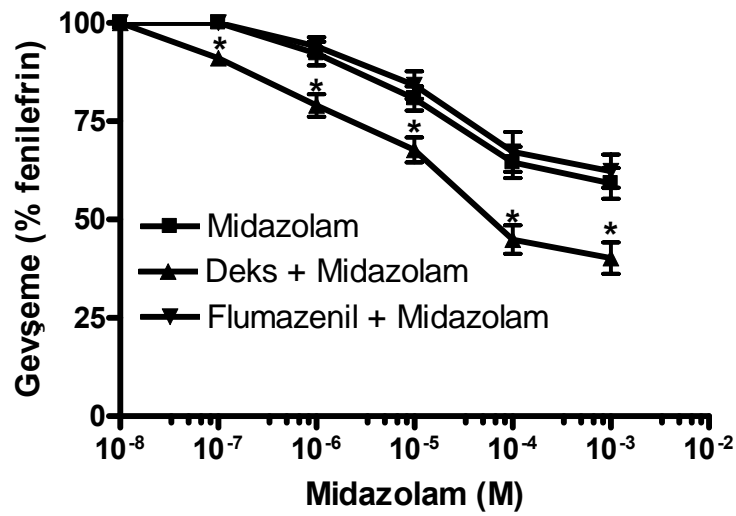


Şekil 4.5. CaCl₂ (2.5 mM) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde tiyopental (10⁻⁸ – 10⁻³ M) gevşeme yanıtları (n=8)

4.5. Midazolam Gevşeme Yanıtları

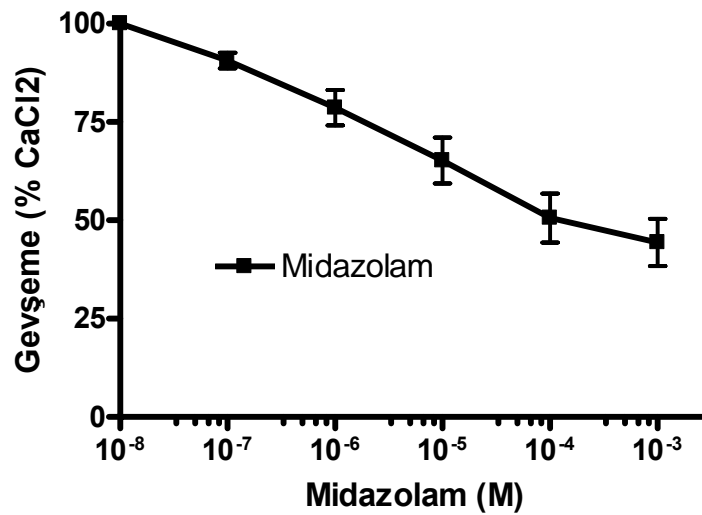
İzole sıçan torasik aorta ringlerinde fenilefrin (10⁻⁵ M) ile submaksimal olarak kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra deksmedetomidin (10⁻⁶ M) ve benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil (10⁻⁶ M) varlığında ve yokluğunda kümülatif konsantrasyonlarda midazolam (10⁻⁸ – 10⁻³ M) gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler E_{max} ve pD₂ üzerinden değerlendirildi. Midazolam konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu ve bu gevşemeler deksmedetomidin varlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (p<0.05), flumazenil, midazolamın oluşturduğu gevşemeleri değiştirmede (p>0.05). Midazolamın izole sıçan torasik aorta ringlerindeki pD₂ değerleri deksmedetomidin ve flumazenil varlığında değişmedi (Şekil 4.6, Tablo 4.1.)

CaCl₂ (2.5 mM) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde midazolam (10⁻⁸ – 10⁻³ M) konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu (% 55.6 ± 6.0). Verapamil (10⁻⁴ M) uygulaması ile izole sıçan torasik aorta ringleri tamamen gevşedi (Şekil 4.7.).



Şekil 4.6. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) ve flumazenil (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda midazolam (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları (n=8)

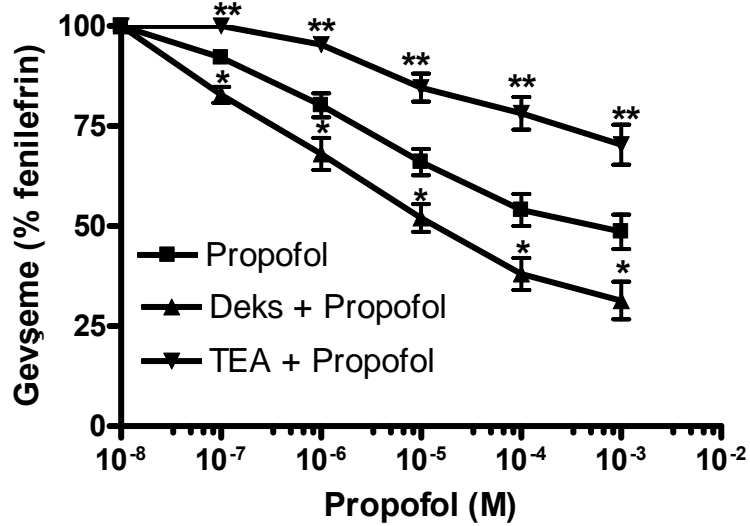
*, Midazolamın tek başına oluşturduğu gevşemeye göre istatistiksel olarak daha fazla ($p < 0.05$)



Şekil 4.7. CaCl₂ (2.5 mM) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde midazolam (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları (n=8)

4.6. Propofol Gevşeme Yanıtları

İzole sıçan torasik aorta ringlerinde fenilefrin (10^{-5} M) ile submaksimal olarak kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra deksmedetomidin (10^{-6} M) ve kalsiyum duyarlı potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum (TEA) (10^{-5} M) varlığında ve yokluğunda kümülatif konsantrasyonlarda propofol (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları alındı. Gevşemeler Emaks ve pD2 üzerinden değerlendirildi. Propofol konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu ve bu gevşemeler deksmedetomidin varlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı, TEA varlığında ise azaldı ($p < 0.05$). Propofolün izole sıçan torasik aorta ringlerindeki pD2 değerleri deksmedetomidin ve TEA varlığında değişmedi (Şekil 4.8, Tablo 4.1.)



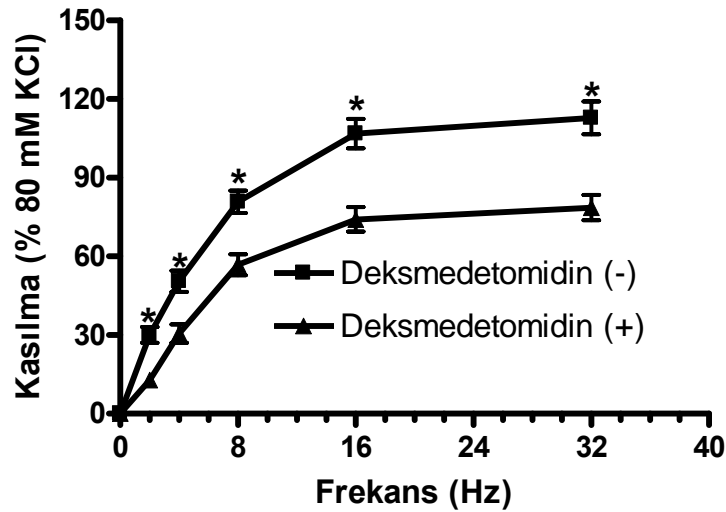
Şekil 4.8. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılan izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin (10^{-6} M) ve TEA (10^{-5} M) varlığında ve yokluğunda propofol (10^{-8} – 10^{-3} M) gevşeme yanıtları (n=8)

*, Propofolün tek başına oluşturduğu gevşemeye göre istatistiksel olarak daha fazla ($p < 0.05$)

** , Propofolün tek başına oluşturduğu gevşemeye göre istatistiksel olarak daha az ($p < 0.05$)

4.7. EAU Kasılma Yanıtları

Banyo ortamına atropin (10^{-6} M), L-NAME (3×10^{-5} M) ve indometazin (10^{-5} M) ilave edildikten sonra dokulara deksmedetomidin (10^{-8} M) varlığında ve yokluğunda EAU (50 V, 0.2 msn, 2-32 Hz) uygulandı. Böylece EAU sırasında parasempatik ve nonadrenerjik, nonkolinerjik yanıtların ortadan kaldırılması amaçlandı. Elde edilen kasılmalar 80 mM KCl kasılmasının %'si olarak grafiklendi. EAU'ya bağımlı kasılmaların sinirsel uyarıma bağlı olup olmadığı tetrodotoksin (10^{-7} M) ile test edildi. EAU izole sıçan torasik aorta ringlerinde frekansa bağımlı kasılmalar oluştu. Bu kasılmalar deksmedetomidin (10^{-8} M) varlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı ($p < 0.05$) (Şekil 4.9, Tablo 4.1.).



Şekil 4.9. Deksmedetomidin (10^{-6} M) varlığında ve yokluğunda Elektriksel Alan Uyarısına bağlı kasılma yanıtları (n=8)

*, Deksmedetomidin verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

Tablo 4.1. İzole sıçan torasik aorta ringlerinde Emax ve pD2 değerleri

pD2: Maksimum yanıtın % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonunun negatif logaritması (ilacın gücünü gösterir)

*, İlacın tek başına yaptığı gevşemeye göre ($p < 0.05$)

**, Ketamin, tiyopental ve propofole göre istatistiksel olarak daha az gevşeme ($p < 0.05$) -

İlaç	Emaks (%)	pD2
Deksmetomidin (Kasılma)	66.8 ± 6.2	5.48 ± 0.10
Deksmetomidin(Gevşeme)	59.4 ± 5.8	5.02 ± 0.09
Ketamin	35.6 ± 4.8	5.20 ± 0.08
Deks + Ketamin	55.6 ± 4.2*	5.16 ± 0.07
4-AP+ Ketamin	22.8 ± 4.5*	5.12 ± 0.08
Tiyopental	59.4 ± 4.9	5.32 ± 0.10
Deks + Tiyopental	73.6 ± 4.0*	5.20 ± 0.08
Midazolam	40.8 ± 3.9**	5.18 ± 0.06
Deks + Midazolam	59.8 ± 4.0*	5.08 ± 0.09
Flumazenil + Midazolam	37.7 ± 4.2	5.14 ± 0.11
Propofol	51.4 ± 4.3	5.27 ± 0.07
Deks + Propofol	68.6 ± 4.7*	5.24 ± 0.10
TEA + Propofol	39.6 ± 5.0*	5.20 ± 0.08
EAU	112.8 ± 6.2	
Deks + EAU	78.6 ± 4.8*	

5. TARTIŞMA

Tam anlamıyla ideal tek bir intravenöz anestezi yoktur. Genel olarak çalışmalar ve uygulamalar ideali yakalamak üzerinedir. Bu ideal anestezi etkiye ulaşmak için çeşitli kombinasyonlar (iv anestezi + iv anestezi, iv anestezi + volatil anestezi, iv anestezi + opioid v.s.) kullanılmaktadır. İlaç kombinasyonları ilaçların birbirinin etkisini artırmak (additif, sinerjistik etki), ilaç tüketimini azaltmak ve birbirinin yan etkilerini azaltmak için kullanılır. Aynı zamanda laringoskopi, entübasyon ve cerrahiye stres cevapları etkin şekilde baskılamak, oksijen tüketimini azaltmak ve analjezik etkiyi artırmak için de kullanılmaktadır (1,2,3,4,82,83)

İndüksiyonda kullanılan intravenöz anestezikler ve inhalasyon anesteziklerinin dozlarını azaltmak için benzodiazepin ve opioid kullanımı yaygın bir uygulamadır (1,2). Göz içi basıncını azaltmak, laringoskopi ve cerrahiye stres yanıtı azaltmak için de intravenöz indüksiyon ajanları ile benzodiazepin ve opioidler birlikte kullanılmaktadır (84). Opioidler ve benzodiazepinler aynı zamanda ketaminin neden olduğu kardiyostimülan etkileri baskılamak amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmışlardır (85).

Laringoskopi ve cerrahiye stres yanıtı baskılamak, genel anestezi tüketimini azaltmak, analjezik etkiyi artırmak ve opioid tüketimini azaltmak için anksiyolitik, sedatif, hipnotik ve analjezik etkisi olan deksmedetomidin de anestezi pratiğinde yerini almıştır. Birçok çalışmada deksmedetomidinin hipotansiyona yol açtığı gösterilmiştir (6). İstisnaları olmakla beraber intravenöz anestezi ajanlarının hipotansif etkilerinin olduğu bilinmektedir (1,2,7). Bu çalışmada intravenöz genel anestezi olan tiyopental sodyum, propofol, midazolam ve ketaminin izole rat aortası düz kasları üzerine tek başlarına ve deksmedetomidin varlığındaki etkileri araştırılmıştır.

Anestezi indüksiyonu ve idamesinde görülen hipotansiyon kardiyak outputun yanı sıra sistemik vasküler rezistansın (SVR) azalmasına da bağlıdır (86,87,88,89). Sistemik vasküler rezistans vasküler tonus ile ilgilidir. Anestezi ajanları vasküler tonusu azaltarak sistemik vasküler rezistansı azaltırlar. Birçok çalışmada anestezi ilaç kombinasyonlarıyla hipotansif etkinin arttığı gösterilmiştir. Buna en iyi örnek

midazolam-opioid kombinasyonlarıdır (89,90). Artan hipotansif etki yine SVR'deki azalmaya bağlanmıştır(90).

Bu çalışmada tiyopental sodyum, propofol, midazolam ve ketaminin tek başına ve deksmedetomidin varlığında vasküler tonus üzerine etkileri in vitro ortamda araştırılmıştır. Böylece intravenöz anesteziplerle deksmedetomidinin arteriyel tonus, dolayısıyla SVR üzerinden hemodinamiye etkisi deneysel olarak ortaya konacaktır.

Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin alfa-2 agonistler ile aktivasyonu sempatotik etki ile kan basıncını azaltır (91). Periferik yapılardaki sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik alfa-2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu da norepinefrin salınımını inhibe ederek vasküler tonusun, dolayısıyla kan basıncının azalmasına katkıda bulunur. Ancak presinaptik yerleşimli alfa-2 reseptörler sınırlı miktardadır. Daha baskın olarak bulunan vasküler (periferik) postsinaptik yerleşimli alfa-2 reseptörler ise vazokonstrüksiyona yol açarak ters yönde etkiye neden olur (92). Alfa-2 adrenoreseptörlerin 2A, 2B ve 2C olmak üzere 3 subtipi olduğu belirlenmiştir. Alfa-2A reseptörler anestezi ve sempatotik etkiden sorumlu iken, alfa-2B periferik yerleşimli olup vazokonstrüksiyondan sorumludur (76).

Alfa-2 reseptörlere yüksek sektivitesi olan deksmedetomidinin hemodinamik etkileri santral ve periferik mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Vasküler postsinaptik alfa-2 reseptörlerinin uyarılmasıyla ortaya çıkan vazokonstriktif etkiyle kıyaslandığında santral postsinaptik alfa-2 reseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan sempatotik etki daha baskın olduğu için deksmedetomidinin klinik konsantrasyonlarda kullanımında periferik vazokonstriktif etki maskelenmektedir. Neticede klinik konsantrasyonlarda görülen net hemodinamik etki kan basıncının azalması şeklindedir (93,94).

Bu çalışmada deksmedetomidin izole sıçan torasik aorta ringlerinde konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu. Ortaya çıkan etki izole vasküler yapıdaki presinaptik ve postsinaptik alfa-2 adrenoreseptör etkiye bağlıdır. Her ne kadar presinaptik alfa-2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu noradrenalin salınımını azaltarak gevşeme oluşturmaktaysa da, vasküler yapılarda postsinaptik alfa-2 reseptörlerin dominant olarak bulunması izole sıçan artasında kasılma oluşturur (92).

Bu çalışma izole vasküler dokuda yapıldığından santral postsinaptik alfa-2 reseptörlerin sempatolitik etkisi görülmeyecektir.

Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer olarak alfa-2 agonistlerin vazokonstriktif etkisini klinik olarak da gösteren raporlar mevcuttur. Masuki ve arkadaşları (95) 10 yetişkine propranolol ile β adrenerjik blokaj ve prazosin ile alfa-1 adrenerjik blokaj yaptıktan sonra ön kol kan akımını ölçerek yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin ve klonidinin vazokonstriktif etkisini göstermişlerdir. Talke ve arkadaşları da (96) 8 yetişkin gönüllüde brakial pleksus anestezisi ile sempatik blokaj yaptıktan sonra ön kol arteriel kan basıncı ve pletismografik ölçüm yaptıkları çalışmada klonidinin vazokonstriktif etkisi ortaya konmuştur. Talke ve arkadaşları(97) 26 gönüllüde yaptıkları bir başka in vivo çalışmada deksmedetomidinin konsantrasyona bağlı vazokonstriksiyona neden olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada 80 mM KCL ile muamele edilmiş izole sıçan torasik aorta ringlerinde deksmedetomidin 10^{-8} M konsantrasyonda bir etki oluşturmazken, 10^{-7} M konsantrasyondan itibaren konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu. Benzer olarak Hamasaki ve arkadaşları (98) endoteli alınan ve K^+ ile indüklenen izole insan gastroepiploik arterlerinde 10^{-7} M ve daha geniş konsantrasyonda vasküler tonusta artış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca deksmedetomidinin oluşturduğu vasküler tonus artışının alfa-2 adrenerjik antagonist olan yohombin tarafından önlendiğini bildirmişlerdir. Kasılmanın alfa-2 adrenerjik antagonist tarafından bloke edilmesi kasılmanın deksmedetomidin tarafından oluştuğunu destekler. Vasküler düz kaslarda K^+ 'un indüklediği kasılmalar L tipi voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının aktivasyonu ile membran depolarizasyonuna neden olur. Membran depolarizasyonu Ca^{++} girişi ve neticede kontraktıl yanıt ile sonuçlanır (99). Bir başka çalışmada da alfa-2 agonistlerin rat safen ven düz kaslarında membran depolarizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (100).

Alfa-2 agonist olan klonidin K^+ ile indüklenmemiş istirahat halindeki damar düz kaslarında yüksek konsantrasyonlarda kasılma yanıtına yol açtığı gösterilmiştir (101, 102). Bu kasılma yanıtının alfa-1 antagonist prazosin ile engellenmesi yüksek konsantrasyonlarda klonidinin oluşturduğu kasılmanın alfa-1 reseptör uyarılmasına bağlı olduğunu göstermektedir. Hamasaki ve arkadaşları ise klonidinin istirahat halinde neden olduğu kasılmaları deksmedetomidinin

oluşturmadığını bildirmişlerdir. Bu durum klonidinin alfa-2 reseptörlere selektivitesinin daha az olmasıyla açıklanabilir. Deksmetomidinin alfa-2 reseptörlere yüksek selektivitesi olsada alfa-1 reseptörleri de etkileyebilmektedir (103). Dolayısıyla kasılma yanıtlarının oluşmasında kısmen alfa-1 reseptörleri rol oynamış olabilir. Bu çalışmada yapılmadı ancak, prazosin gibi alfa-1 reseptör antagonisti kullanılsaydı deksmedetomidinin neden olduğu konstrüktör etkide alfa-1 reseptörlerinin etkisinin olup olmadığı ortaya konabilirdi. Bununla beraber geniş arterlerde alfa-1 ve alfa-2 reseptörlerin her ikisinin de bulunmasına karşın, küçük arterlerde alfa-2 hakimiyetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir(104). Bu çalışma geniş bir arter olan aorta üzerinde yapılmıştır. Eğer küçük bir arterde yapılsaydı kasılma yanıtları daha az olabilirdi. Çalışmanın nispeten daha fazla alfa-1 reseptörlere sahip aortada yapılması kasılma yanıtlarına etkisi olabilir.

Pekka ve arkadaşları (105) deksmedetomidinin yüksek konsantrasyonlarda periferik vasküler rezistansı artırdığını bildirmişlerdir. Snapir ve arkadaşları (106) da 12 sağlıklı genç erkek üzerinde yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin düşük konsantrasyonlarda SVR ve kan basıncında azalmaya, yüksek konsantrasyonlarda ise artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Snapir ve arkadaşları düşük konsantrasyonlarda santral ve periferik sempatolitik etkinin hakim olduğunu ancak yüksek konsantrasyonlarda ilave sempatolitik etkinin (yaklaşık sadece %10) postsinaptik alfa-2 etkiyle oluşan vazokonstrüktör etkiyi karşılayamadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada da deksmedetomidinin K^+ ile indüklenmiş düz kaslarda konsantrasyona bağlı kasılma yanıtlarında artışa neden olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma in vitro yapıldığı için sempatolitik etkinin yüksek konsantrasyonlarda ilave artışı bilinemez ancak, artan konsantrasyonlarla korele olarak kasılma yanıtlarında artış olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada deksmedetomidin fenilefrinle kasılmış izole sıçan torasik aorta ringlerinde konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Hamasaki (98) ve arkadaşları da noradrenalin ve fenilefrinle kasılmış izole insan gastroepiploik arterlerinde deksmedetomidinin konsantrasyona bağlı gevşemeye neden olduğunu göstermişlerdir. Alfa-1 agonist olan fenilefrinle kasılmış damar düz kaslarında deksmedetomidinin gevşetici etkisi deksmedetomidinin alfa-1 antagonist etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçları ile benzer olarak Figueroa

ve arkadaşları da fenilefrinle kasılmış rat mezenterik arterlerinde klonidinin doza bağlı gevşemeler oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu gevşemelerin endotelial nitrik oksit (NO) salınımına bağlı olduğunu dolayısıyla klonidinin antihipertansif etkisinin endotelial NO salınımı ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı şekilde başka araştırmacılar da klonidinin antihipertansif etkisinde endotelial NO salınımının katkısının olduğunu rapor etmişlerdir (107,108,109). Fauaz ve arkadaşları da (110) BaCl₂ ile kasılmış rat aorta düz kaslarında alfa-2 adrenoseptör agonisti UK 14304 ve klonidinin gevşetici etkisini ortaya koymuşlardır. Ancak Fauaz ve arkadaşları (110) bu gevşemenin yohimbin ve glibenklamid ile inhibe olduğunu, NO sentaz inhibitörü L-NNA'nın ise bu yanıtları değiştirmedeğini göstermişlerdir. Yani alfa-2 adrenerjik agonistlerin rat aortasında oluşturduğu gevşemede NO'nun etkisinin olmadığını, ATP duyarlı K⁺ kanallarının etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise alfa-2 agonistlerin vazodilatatör etkisinde presinaptik alfa-2 adrenoseptörlerin uyarılmasıyla noradrenalin salınımındaki azalmanın dolayısıyla lokal salınan katekolaminlerin azalmasının katkısının olabileceğini ileri sürmüşlerdir (111,112).

Hamasaki (98) ve arkadaşlarının çalışmasında ve bu çalışmada deksmedetomidinin klinik konsantrasyonlarda (10⁻⁷ M'dan düşük) gevşetici ya da kasıcı etkisinin olmadığı görülmektedir. Halbuki deksmedetomidinin sedatif etkisi kan konsantrasyonu 10⁻⁹ M olduğunda ortaya çıkmaktadır (111). Yani klinik konsantrasyonlarda deksmedetomidinin vasküler düz kas üzerine direkt etkisinin olmadığı söylenebilir. Bu durumda klinik konsantrasyonlarda görülen hemodinamik değişiklikler santral postsinaptik alfa-2 adrenoseptör ve presinaptik alfa-2 adrenoseptörlerin neden olduğu sempatolitik etkiye bağlıdır.

Bu çalışmada ketamin rat aorta düz kaslarında konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Ketamin düşük konsantrasyonlarda gevşeme oluşturmazken, yüksek konsantrasyonlarda anlamlı gevşeme yanıtları oluşturdu. Gevşeme yanıtlarının 4-Aminopridin varlığında azalması ketaminin oluşturduğu gevşemenin kısmen Ca⁺⁺ kanallarının inhibisyonuna bağlı Ca⁺⁺ girişindeki azalmaya bağlı olduğu söylenebilir. Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer olarak Akata ve arkadaşları (113) ketaminin rat aortası düz kaslarında endoteliumdan bağımsız olarak konsantrasyona bağlı relaksasyon oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu relaksasyonun voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının inhibisyonuna bağlı Ca⁺⁺ girişindeki azalmaya bağlı

olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Ratz ve arkadaşları (114) da ketaminin tavşan femoral arterlerinde gevşeme oluşturduğunu, bu gevşemenin ise ketaminin Ca^{++} kanal aktivitesini azaltmasına bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. Kang ve arkadaşları da (115) hem endoteli sağlam ve hem de endoteli denue tavşan aortası düz kaslarında noradrenalinin neden olduğu kasılmaların ketamin tarafından konsantrasyona bağlı olarak azaltıldığını göstermişlerdir. Bu relaksan etkinin Ca^{++} girişindeki azalmaya bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Başka araştırmacılar da ketaminin vasküler düz kaslarda direkt gevşetici etkisini ve bu etkinin intraselüler Ca^{++} azalmasına bağlı olduğunu göstermişlerdir (116,117). Bununla beraber Akata ve arkadaşları (113) endoteli sağlam dokularda düşük doz ketaminin vazokonstriktör etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Miyawaki ve arkadaşları (118) da ketaminin endotelde bulunan nitrik oksit sinyal yolağını bloke ederek vazokonstriktif etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada Akata ve Miyawaki'nin bildirdiği gibi düşük konsantrasyonlarda her ne kadar kasılma yanıtları oluşmadıysa da gevşeme yanıtları da gözlenmemiştir. Dojo ve arkadaşları (119) izole vasküler düz kaslardaki gevşemenin ketamin tarafından azaltıldığını, ancak bunu ATP duyarlı K^+ kanalları üzerinden gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir. Dolayısıyla Ketaminin oluşturduğu vazokonstriktör yanıtta sempatik stimülasyon dışında nitrik oksit ve ATP duyarlı K^+ kanal inhibisyonunun da (vasküler düz kasa direkt etki) katkısı bulunabilir.

Ketamin anestezisi sırasında kan basıncının, kardiyak outputun ve kalp hızının arttığı bilinir. Ketaminin bu kardiyovasküler etkisi sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu kardiyostimülan etkiye sempatik sinir uçlarından noradrenalin geri alınmasının inhibisyonu, baroreseptör refleks aktivitenin depresyonu ve adrenokortikal aktivitenin uyarılmasının da katkısının olduğu bildirilmektedir (120–124). Sempatik sinir sistemi inhibe olan, katekolamin depoları tükenen genel durumu bozuk hastalarda ketaminin direkt vazodilatatör etkisi ön plana çıkarak hipotansiyona yol açacaktır. Bununla beraber sempatik sinir sistemi inhibe olmamış, katekolamin depoları normal hipovolemik hastalarda klinik konsantrasyonlarda kullanılan ketaminin vazokonstriktif etkisi avantaj olacaktır (4).

Bu çalışmada fenilefrinle kastırılmış izole sıçan aorta düz kaslarında tiyopental konsantrasyona bağlı gevşeme oluşturdu. Tiyopental $CaCl_2$ ile kastırılmış izole sıçan aorta düz kaslarında da konsantrasyona bağlı gevşeme oluşturdu ve Ca^{++}

kanal blokeri verapamil dokuların tamamen gevşemesine neden oldu. Bu sonuçlar tiyopentalin sıçan vasküler yapısındaki relaksan etkisinde voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının bir rolü olduğunu göstermektedir. Tiyopentalin oluşturduğu gevşetici etki tamamen Ca^{++} kanallarına bağlı değildir. Çünkü daha sonra ilave edilen verapamil dokuyu tam olarak gevşetti. Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer olarak tiyopentalin vasküler düz kaslar üzerinde voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları aracılığı ile gevşetici etkisi gösterilmiştir (125,126). Altura ve arkadaşları da (127) vasküler düz kas yapılarında Ca^{++} kanallarını bloke ederek gevşetici etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca sıçan aortası ve köpek mezenterik arterlerinde yapılan çalışmalarda barbituratların ekstraselüler Ca^{++} girişine bağlı kasılmaları (intraselüler Ca^{++} salınmasını engelleyerek) deprese ettikleri gösterilmiştir (128,129). Olele ve arkadaşları da (130) noradrenelin ve yüksek K^+ ile kastırılmış insan izole epigastrik arterlerinde tiyopentalin konsantrasyona bağlı olarak kasılma yanıtlarını azalttığını bildirmişlerdir. Bu vazorelaksan etkinin intraselüler ve ekstraselüler Ca^{++} hareketinin inhibisyonuyla oluştuğunu belirtmişlerdir.

Bu tez çalışmasında olduğu gibi birçok çalışmada da tiyopentalin vasküler düz kas dokularında relaksan etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı yazarlar tiyopentalin aynı zamanda vazokonstriktif etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir. Mousa ve arkadaşları (131) tiyopentalin vasküler düz kaslarda kasıcı etkiye neden olduğunu, bu etkinin sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Kinoshita ve arkadaşları da (132) sıçan torasik aortalarında tiyopentalin kasılma oluşturduğunu, bu kasılmaların ise ATP duyarlı K^+ kanallarının aracılık ettiğini bildirmişlerdir.

Tiyopental sodyum ile anestezi indüksiyonunda kardiyovasküler depresif etki sıkça görülür. Arteriyel kan basıncında görülen düşüşte sempatik tonus ve myokardiyal kontraktilitenin azalması önemli rol oynamaktadır. Bununla beraber kan basıncındaki düşüşte tiyopental sodyumun direkt relaksan etkisinin de olabileceği söylenebilir.

Bu tez çalışmasında aynı tiyopentalde olduğu gibi fenilefrin ve $CaCl_2$ ile kastırılmış izole sıçan aorta düz kaslarında midazolam konsantrasyona bağlı gevşeme oluşturdu. $CaCl_2$ ile kastırılmış vasküler dokularda Ca^{++} kanal blokeri verapamil dokularda tam gevşeme sağladı. Bu sonuçlar midazolamın sıçan vasküler yapısındaki

relaksan etkisinde voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının rolü olduğunu göstermektedir. midazolamın oluşturduğu gevşetici etki tamamen Ca^{++} kanallarına bağlı değildir. Çünkü daha sonra ilave edilen verapamil dokuyu tam olarak gevşetti. Benzodiazepin reseptör antagonisti flumazanil midazolamın oluşturduğu gevşemeleri etkilemedi. Midazolamın oluşturduğu gevşetici etkinin benzodiazepin reseptörleri üzerinden olmadığını gösterir. Yamaguchi ve arkadaşları da (133) noradrenalin ve K^{+} ile kastırılmış tavşan mezenterik arterlerinde konsantrasyona bağlı gevşeme tespit etmişlerdir. Bu gevşeme yanıtlarının voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının aracılığı ile Ca^{++} girişinde azalma ve Ca^{++} salınmasında inhibisyon olduğunu belirtmişlerdir. Chang ve arkadaşları (134) sıçan torasik aortasında yaptıkları çalışmada midazolamın doza bağlı vazorelaksan etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Chang ve arkadaşları midazolamın oluşturduğu gevşemede sadece voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının değil aynı zamanda endotelden salınan nitrik oksit de etkisinin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Endotelden salınan nitrik oksit ve prostosiklinin güçlü vazodilatatör etkisi vardır.

French ve arkadaşları (135) damar düz kaslarında periferik tipte benzodiazepin reseptörlerinin olduğunu, benzodiazepinlerin oluşturduğu gevşemede kısmen bu reseptörlerin etkili olduğunu iddia etmişlerdir. Yamaguchi ve arkadaşları da (133) French ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya atıfta bulunarak tavşan mezenterik arterlerinde midazolamın neden olduğu gevşemede benzodiazepin reseptörlerinin katkısının olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Farklı olarak bu tez çalışmasında benzodiazepin reseptörlerinin gevşeme üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Çünkü benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil midazolamın oluşturduğu gevşemeleri değiştirmemiştir.

Midazolam preoperatif olarak ve anestezi indüksiyonunda kullanıldığında geçici hipotansiyona yol açar. Bu kardiovasküler etki santral sinir sisteminin depresyonu neticesi sempatik aktivasyonda azalmaya bağlanmaktadır. Myokardiyal kontraktilite ve sistemik vasküler rezistans üzerine depresif etkisinin de hipotansif etkisine katkısının olduğu bildirilmektedir (136–141). Bu şekilde çalışmada midazolamın vasküler düz kas üzerine direkt depresif etkisi ortaya konmuştur. Bu etki in vivo ortamda sistemik vasküler rezistasta azalmayla sonuçlanacaktır.

Bu çalışmada propofol izole sıçan aorta preparatlarında konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Gevşemeleri kalsiyum duyarlı potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum (TEA) kısmen antogonize etti. Bu durum propofolun sıçan aortası düz kaslarındaki vazorelaksan etkisinde kalsiyum duyarlı potasyum kanallarının katkısının olduğunu gösterir. Benzer olarak Wallerstedt ve arkadaşları da (142) insan omental arter ve venlerinde yaptıkları çalışmada propofolun konsantrasyona bağımlı gevşemeye yol açtığını göstermişlerdir. Bu gevşemelerin de TEA tarafından azaltıldığını ve neticede propofolun bu etkisinin kalsiyum duyarlı potasyum kanallarının aktivasyonuna bağımlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışkan ve arkadaşları da (143) izole insan umbrikal damarlarında propofolun relaksan etki oluşturduğunu bu etkinin tetraetilamonyum tarafından deprese edildiğini bildirmişlerdir. Çalışkan ve arkadaşları propofolun vasküler gevşetici etkisinde kalsiyum duyarlı potasyum kanallarının aktivasyonunun da rolü olduğunu rapor etmişlerdir.

Imura ve arkadaşları (144) propofolun tavşan mezenterik arterlerinde vazorelaksan etkisinin olduğunu, bu etkinin de voltaj bağımlı kalsiyum kanalları üzerinden kalsiyum girişinin engellenmesine ve ayrıca kalsiyum salınmasının inhibisyonuna bağlamışlardır. Chang ve arkadaşları da (145) propofolun izole sıçan aorta preparatlarında voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığı ile vazodilatör etki oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Farklı olarak Mimaroglu ve arkadaşları (146) ise izole sıçan aortasında propofolun sadece yüksek konsantrasyonlarda relaksan etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca propofolun endotel kaynaklı relaksasyonu azalttığını belirtmişlerdir. Horibe ve arkadaşları da (147) propofolun köpek pulmoner arter preparatlarında NO sentaz inhibisyonuyla vazodilatör etkiyi azalttığını bildirmişlerdir.

Propofol anestezi indüksiyonunda hafif ve orta derecede hipotansiyona yol açar. Bu hipotansif etki kardiyak output ve sistemik vasküler rezistansta azalmaya bağlıdır (148,149,150). Propofolun sistemik vasküler rezistans üzerindeki etkisi sempatik sinir sisteminin inhibisyonuyla indirekt olabildiği gibi bu tez çalışmasının ve bazı çalışmaların sonuçlarında olduğu gibi direkt de olabilir. Dolayısıyla propofolun oluşturduğu hipotansif etkide hem santral sinir sisteminin hem de periferik etkilerin rolü vardır.

Bu çalışmada intravenöz anestezikler sıçan düz kaslarında vazodilatasyona neden oldu. Bu etki deksmedetomidin ile arttı. Deksmetomidinin bu etkisi potansiyalizasyonu göstermektedir. Çünkü izole vasküler yapılardaki ilave relaksan etki deksmedetomidinin vasküler düz kaslarda etkisinin olmadığı dozda gerçekleşmiştir.

Stres yanıtı, oksijen tüketimini, yan etkileri, analjezik gereksinimini ve anestezik gereksinimini azaltmak için kullanılan anestezik ilaç kombinasyonları potansiyalizasyon, sinerjizm ya da aditif etkiyle daha fazla kardiyovasküler depresif etkiye neden olabilir. Anestezi pratiğinde midazolam-opioid kombinasyonlarının sistemik vasküler rezistansı azaltarak daha belirgin hipotansif etki oluşturduğu bilinmektedir. Midazolam tek başına kullanıldığında belirgin kardiyovasküler depresan etkisi yok iken opioid ile birlikte kullanıldığında hipotansif etkisi artmaktadır (89). Taittonen ve arkadaşları (151) ketamin, ketamin-midazolam ve ketamin-klonidin kombinasyonlarını karşılaştırdıkları klinik çalışmada ketamin-midazolam ve ketamin-klonidin kombinasyonlarında tek başına ketamin uygulamasına göre kan basıncında anlamlı düşüş tespit etmişlerdir. Bunun yanında birçok çalışmada anestezi indüksiyonundan önce uygulanan alfa-2 agonist, benzodiazepin ve opioid gibi ajanların indüksiyonda kullanılan anesteziklerin negatif hemodinamik etkilerini arttırdıkları bilinmektedir (152). Çeşitli derecelerde ortaya çıkan bu hipotansif etkiler sempatik sinir sisteminin ve myokardiyal kontraktilitenin depresyonuna bağlı olmakla beraber, kombinasyonların direkt vasküler yapılar üzerinden de etkili olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak; Bu tez çalışmasında intravenöz anestezik olan ketamin, tiyopental, midazolam ve propofol izole sıçan aortası düz kaslarında çeşitli mekanizmalarla konsantrasyona bağlı gevşeme oluşturdu. İntravenöz anestezik ajanların oluşturduğu gevşetici etki, direkt etkisi olmayan konsantrasyonda (10^{-8} M) deksmedetomidin ilavesiyle arttı. Deksmetomidin intravenöz anesteziklerin direkt kas üzerinden vazodilatasyon yapıcı etkisini yine direkt etkiyle potansiyelize etti.

6. SONUÇLAR

1. Deksmetomidin KCL ile indüklenmiş izole sıçan torasik aorta ringlerinde konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu.
2. Deksmetomidin fenilefrinle kasılmış izole sıçan torasik aorta ringlerinde konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu.
3. Ketamin rat aorta düz kaslarında konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Bu gevşemeler 4-Aminopridin varlığında azaldı.
4. Tiyopental fenilefrin ve CaCl_2 ile kasılmış izole sıçan aortasında konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. CaCl_2 ile kasılan dokuda Ca^{++} kanal blokeri verapamil dokuların tamamen gevşemesine neden oldu.
5. Midazolam fenilefrin ve CaCl_2 ile kasılmış izole sıçan aortasında konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. CaCl_2 ile kasılan dokuda Ca^{++} kanal blokeri verapamil dokuların tamamen gevşemesine neden oldu. Flumazenil midazolamın etkisini değiştirmedii.
6. Propofol izole sıçan aorta preparatlarında konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Gevşemeleri kalsiyum duyarlı potasyum kanal blokörü tetraetilamonyum(TEA) kısmen antogonize etti.
7. Deksmetomidin intravenöz anesteziklerin direkt kas üzerinden vazodilatasyon yapıcı etkisini yine direkt etkiyle potansiyelize etti.

7. KAYNAKLAR

1. Miller RD. Miller's Anesthesia, Sixth Edition, Elsevier Inc. 2005; 317–326
2. Kayhan Z, Klinik Anestezi, 2. Baskı, Logos Yayıncılık Tic.A. Ş. 1997; 83–108.
3. Elar Z, Klinik Anestezi El Kitabı, Logos Yayıncılık Tic.A. Ş. 1999;103–114.
4. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Clinical Anesthesiology, third edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, 2002; 151–177.
5. Kayhan Z, Klinik Anestezi, 2. Baskı, Logos Yayıncılık Tic.A. Ş. 1997; 270–276.
6. Tobias JD, Berkenbosch JW, initial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. Paediatric Anaesth. 2002; 12:171–5
7. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, Bodian CA, Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. Anesth Analg 2005;101:622–8
8. Guyton AC, Hall JE, Medical physiology. eleventh edition, Elsevier Saunders, Pennsylvania 2006; 161–181.
9. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Clinical Anesthesiology, third edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies, 2002; 359–385.
10. Kayaalp SO, Tıbbi Farmakoloji, 11. baskı, Feryal Matbaacılık, 2005; 672–677.
11. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. Anesthesiology 1988; 69:348–356.
12. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. Anesthesiology 1988; 68:157–163.
13. Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M, Ventilatory effects of propofol during induction of anesthesia. Comparison with thiopentone. Anesthesiology 1986; 41:816–820.
14. Krasowski MD, Nishikawa K, Nikolaeva N, Methionin 286 in transmembrane domain 3 of the GABA_A receptor beta subunit controls a binding cavity for

propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology* 2001; 41:952–964.

15. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA_A receptor beta₃ subunit. *J. FASEB* 2003; 17:250–252.
16. Dong XP, Xu TL, The actions of propofol on gamma –aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Anesth. Analg.* 2002; 95:907–914.
17. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW, The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth. Analg.* 2001; 92:934–942.
18. Ravussin P, Guinard JP, Ralley P, Thorin D, Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 1988; 43:37–41.
19. Balasubramaniam B, Park GR, Sexual hallucinations during and after sedation and anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58:549–553.
20. Schafer R, Klett J, Auffarth G, Polarz H, Völcker HE, Martin E, Böttiger BW, Intraocular pressure more reduced during anesthesia with propofol than with sevoflurane: both combined with remifentanyl. *Acta Anaesthesiologica Scand.* 2002; 46:703–706.
21. Neel S, Deitch R, Moorthy SS, Dierdorf S, Yee R, Changes in intraocular pressure during low dose intravenous with propofol before cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79:1093–1097.
22. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth. Analg.* 1995; 80:573–576.
23. Soppitt AJ, Glass PSA, Howell S, Weatherwax K, Gan TJ, The use of propofol for its antiemetic effect: A survey of clinical practice in the United States. *J Clin Anesth.* 2000; 12:265–269.
24. Lundstrom S, Zachrisson U, Furst CJ, When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:570–577.

25. Venn RM, Grounds RM, Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinical perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87(5):684–690.
26. Newman LH, McDonald JC, Wallace PG, Ledingham IM, Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anesthesia* 1987; 42:929–937.
27. Koroglu A, Teksan H, Sagır Ö, Yücel A, Toprak Hİ, Ersoy O.M, A comparison of sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing Magnetic resonance imaging. *Anesth. Analg.* 2006; 103:63–67.
28. Cavanaugh C, Considerations for propofol use in the MRI. *J Radiol Nurs* 2006; 25:44–46.
29. Hemmings HC, Pharmacology of nonopioid intravenous anesthetics. In: Weinberg GL. *Basic Science Review of Anesthesiology*, 1. Ed, The McGraw-Hill Companies USA, 1997; 16–27.
30. Miller RD. *Miller's Anesthesia*, Sixth Edition, Elsevier Inc. 2005; 326–333.
31. Tomlinn SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP, Preparation barbiturate optical isomers and their effects on GABA_A receptors. *Anesthesiology* 1999; 90:1714–1722.
32. Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, Ramsey FM, Martyn AJ, Teplick RS, Davison JK, Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth. Analg.* 1982; 61:771–775.
33. Kissin I, Motomura S, Aultman DF, Reves JG, Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. *Anest. Analg.* 1983; 62:961–965.
34. Baugman V.L, Brain protection during neurosurgery. *Anesthesiol. Clin. North Am.* 2002; 20:315–327.
35. Miller RD. *Miller's Anesthesia*, Sixth Edition, Elsevier Inc. 2005; 334–342.
36. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR. Greenblatt DJ. Midazolam, Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;310–24.

37. Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:634–7.
38. Wong HY, Fragen RJ, Dunn K. Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675-9.
39. Fragen R, Funk D, Avram M, Costello C, Debrunne K. Midazolam versus hydroxyine as intramuscular premedicant. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1983; 30:136–41.
40. Larsen R, Rathberger 3, Bagdahn A, Lange H, Riecke H, Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. Comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988; 43:25–31.
41. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Gteenblat DJ. Midazolam Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310–324.
42. Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth* 1988; 61:611–6.
43. Miller RD. *Miller’s Anesthesia*, Sixth Edition, Elsevier Inc. 2005; 345–350
44. Cromhout A, Ketamine: its use in emergency department. *Emergency Medicine* 2003; 15:155–159.
45. Geisslinger G, Hering W, ThomannP, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993; 70:666–671.
46. Priestley SJ, Taylor J, McAdam CM, Francis P, Ketamine sedation for children in the emergency department. *Emerg Med.* 2001; 13:82–90.
47. Guignard B, Coste C, Costes H, Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small dose ketamin reduces perioperative opioid analgesic requirments. *Anest. Analg.* 2002; 95:103–108.
48. Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P, Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol scand.* 1992; 36:583–587.

49. Miller RD. Miller's Anesthesia, Sixth Edition, Elsevier Inc. 2005; 355–359.
50. Talke T, Pharmacodynamics of alpha₂-adrenoceptor agonists. *Baillieres Clin Anaesthesiol.* 2000; vol.14, No.2, 271–283.
51. Jaakola ML, Intra-operative use of alpha₂-adrenoceptor agonists. *Baillieres Clin Anaesthesiol.* 2000; vol.14, No.2, 335–345.
52. Mantz J, Alpha₂-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Baillieres Clin Anaesthesiol.* 2000; vol.14, No.2, 433–448.
53. Dyck J. B, Shafer SL, Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesthetic Pharmacology Review*, 1993; 1: 238–245.
54. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134–42.
55. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamaki O, Scheinin H. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 46(1):33–42.
56. Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine. 1999 mar 16–19.
57. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932–9.
58. Scheinin B, Lindgren L, Randell T. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126–31.
59. Talke P, Li J, Jain U. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620–33.
60. Talke P, Mangano DT, Li J. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients: A safety and dose escalation study. *Anesthesiology* 1993; 79(34): A60.

61. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al: dexmedetomidine, an alpha₂-adrenoreceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 320.
62. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonists. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drug of the Future* 1993; 18(1):49–56.
63. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD, The effect of increasing plasma concentration of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382–394.
64. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1992, 77:1125–33.
65. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M, Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anaesthesiology* 1996; 84:873–881.
66. Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M, Rapid reversal of alpha 2- adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clinical Pharmacol* 1991; 31(2):160–165.
67. Aho M, Erkola O, Kallio A, Comparison dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J. Clin Anaesth.* 1993; 5:194–203.
68. Bicer C, Esmoğlu A, Akin A, Boyacı A, Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *Eur J Anaesth* 2006; 23:149–153.
69. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M, Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anaesthesiology* 1996; 84:873–881.
70. Jaakola ML, Kanto J, Scheinin H, Kallio A, Intramuscular dexmedetomidine premedication an alternative to midazolam-fentanyl combination in elective hysterectomy? *Acta Anaesthesiologica Scand.* 1994; 38:238–243.
71. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G, The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative

- pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 386–391.
72. Talke P. Receptor specific reversible sedation: beginning of new era of anesthesia? *Anesthesiology* 1998, 89:561.
73. Aantaa R, Alpha2-adrenoceptor antagonists. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*, 2000; vol.14, No.2, 285–292.
74. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, Hakola P, Helminen A, Karhuvaara S, Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha₂-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89:560–1.
75. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM, Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54:1136–1142.
76. Kamibayashi T, Maze M, Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anaesthesiology* 2000; 93:1345–1349.
77. Venn RM, Karol MD, Grounds MR, Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 2002; 88(5):669–675.
78. Arain S.R, ebert T.J, The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth. Analg.* 2002; 95:461–466.
79. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila A, The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74(6):997–1002
80. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagır O, But AK, Ersoy MO, Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children

undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth* 2005; 94(6):821–824.

81. Guyton AC, Hall JE, Medical physiology. eleventh edition, Elsevier Saunders, Pennsylvania 2006; 92–99.
82. Botero CA, Smith CE, Holbrook C, Chavez AM, Snow NJ, Hagen JF, Pinchak AC, Total intravenous anesthesia with a propofol-ketamine combination during coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000; 14 (4) 409–415.
83. Ozkose Z, Demir FS, Pampal K, Yardım Ş, Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an α_2 -agonist, surgery in prone position. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 210: 153–160.
84. Disma N, Astuto M, Rizzo G, Rosano G, Naso P, April G, bonanno G, Russo A, Propofol sedation with fentanyl or midazolam during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Eur J Anaesth* 2005; 22:848–852.
85. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H, Dexmedetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:230–235.
86. Imura N, Shiraishi Y, Katsuya H, Itoh T. Effect of Propofol on Norepinephrine-induced Increases in $[Ca^{2+}]_i$ and Force in Smooth Muscle of the Rabbit Mesenteric Resistance Artery. *Anesthesiology* 1988; 88(6): 1566–1578.
87. Nakamura K, Hatano Y, Hirakata H, Nishiwada M. Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. *Br J Anaesth* 1992; 68: 193–197.
88. Robinson BJ, Ebert JT, Colino MD. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilatation in humans. *Anesthesiology* 1997; 86: 64–72.
89. West JM, Estrada S, Heerdt M. Sudden hypotension associated with midazolam and sufentanil. *Anesth Analg* 1987; 66: 693–694.
90. Yamaguchi S, Kanmura Y, Yoshimura N. Effects of Midazolam on Contractions in Smooth Muscle of the Rabbit Mesenteric Artery. *Anesth Analg* 1997;84:199–205.

91. MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. Central hypotensive effects of the alpha_{2a}-adrenergic receptor subtype. *Science*. 1996; 9;273(5276):801-3.
92. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, Barsh GS, Kobilka BK. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha₂-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*. 1996; 9;273(5276):803–5.
93. Timmermans PB, van Zwieten PA. Mini-review. The postsynaptic alpha₂-adrenoreceptor. *J Auton Pharmacol*. 1981; 1(2):171–83.
94. Flacke JW. Alpha₂-adrenergic agonists in cardiovascular anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992; 6(3):344–59.
95. Masuki S, Dinunno FA, Joyner MJ, Eisenach JH. Selective α_2 -adrenergic properties of dexmedetomidine over clonidine in the human forearm. *J Appl Physiol* 2005; 99: 587–592.
96. Talke PO, Lobo P, Brown R, Richardson CA. Clonidine-Induced Vasoconstriction in Awake Volunteers. *Anesth Analg* 2001; 93(2): 271–276.
97. Talke P, Lobo E, Brown R. Systemically Administered α_2 -Agonist-induced Peripheral Vasoconstriction in Humans. *Anesthesiology* 2003; 99:65–70.
98. Hamasaki J, Tsuneyoshi I, Katai R, Hidaka T, Boyle WA, Kanmura Y. Dual alpha₂-adrenergic agonist and alpha₁-adrenergic antagonist actions of dexmedetomidine on human isolated endothelium-denuded gastroepiploic arteries. *Anesth Analg*. 2002; 94(6):1434–40.
99. Nielsen H, Mortensen FV, Pilegaard HK, Hasenkam JM, Mulvany MJ. Calcium utilization coupled to stimulation of postjunctional alpha₁ and alpha₂ adrenoceptors in isolated human resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 260(2):637–43.
100. Cheung DW. An electrophysiological study of alpha-adrenoceptor mediated excitation-contraction coupling in the smooth muscle cells of the rat saphenous vein. *Br J Pharmacol*. 1985; 84(1):265–71.
101. Haefeli WE, Srivastava N, Kongpatanakul S, Blaschke TF, Hoffman BB. Lack of role of endothelium-derived relaxing factor in effects of alpha-

- adrenergic agonists in cutaneous veins in humans. *Am J Physiol.* 1993;264(2):364–9.
- 102.** Skrbic R, Chiba S. Dominant antagonistic action of α 2- adrenoceptor agonists on α 1-agonist-induced vasoconstriction. *Eur J Pharmacol* 1993;230:131–7.
- 103.** Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1988; 20;150(1–2):9–14.
- 104.** Flavahan NA, Cooke JP, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Human postjunctional alpha–1 and alpha–2 adrenoceptors: Differential distribution in arteries of the limbs. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241:361–5.
- 105.** Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, Kirkegaard-Nielsen H, Stafford M. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg.* 1999 Mar;88(3):633–9.
- 106.** Snapir A, Posti J, Kentala E, Koskenvuo J, Sundell J, Tuunanen H, Hakala K, Scheinin H, Knuuti J, Scheinin M. Effects of Low and High Plasma Concentrations of Dexmedetomidine on Myocardial Perfusion and Cardiac Function in Healthy Male Subjects. *Anesthesiology* 2006; 105:902–10.
- 107.** Yatomi Y, Hara S, Fukuzawa M, Ono N, Kuroda T. Influence of nitric oxide synthetase inhibitor on the blood pressure action of clonidine in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1998; 112:123–127.
- 108.** De Moura RS, Leao MC. Involvement of nitric oxide in the antihypertensive action of clonidine. *J Vasc Res* 1997; 34: 38
- 109.** Coughlan MG, Lee JG, Bosnjak ZJ, Schmeling WT, Kampine JP, Warltier DC. Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis. *Anesthesiology.* 1992; 77(5):998–1006.
- 110.** Fauaz G, Feres T, Borges ACR, Paiva TB. Alpha–2 adrenoceptors are present in rat aorta smooth muscle cells, and their action is mediated by ATP-sensitive K⁺ channels. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 788 – 794.

111. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*. 2000; 90(4):834–9.
112. Flacke JW. α 2-Adrenergic agonists in cardiovascular anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:344–59.
113. Akata T, Izumi K, Nakashima M. Mechanisms of Direct Inhibitory Action of Ketamine on Vascular Smooth Muscle in Mesenteric Resistance Arteries. *Anesthesiology* 2001; 95:452–62.
114. Ratz PH, Callahan PE, Lattanzio FA. Ketamine relaxes rabbit femoral arteries by reducing $[Ca^{2+}]_i$ and phospholipase C activity. *Eur J Pharmacol* 1993; 236: 433–41.
115. Kang BS, Lee YH, Nam TS, Yeon DS, Hwank SK, Park KS. Effects of ketamine on contractile responses in vascular smooth muscle. *Yonsei Medical Journal* 1990; 31: 325–332.
116. Kanmura Y, Yoshitake J, Casteels R. Ketamine-induced relaxation in intact and skinned smooth muscles of the rabbit ear artery. *Br J Pharmacol* 1989; 97:591–7.
117. Fukuda S, Murakami M, Takeshita H, Toda N: Direct effects of ketamine on isolated canine cerebral and mesenteric arteries. *Anesth Analg* 1983; 62:553–8.
118. Miyawaki I, Nakamura K, Terasako K, Toda H, Kakuyama M, Mori K. Modification of endothelium-dependent relaxation by propofol, ketamine, and midazolam. *Anesth Analg* 1995; 81:474–9.
119. Dojo M, Kinoshita H, Iranami H, Nakahata K, Kimoto Y, Hatano. Ketamine Stereoselectively Affects Vasorelaxation Mediated by ATP-sensitive K^+ Channels in the Rat Aorta. *Anesthesiology* 2002; 97:882–6.
120. Hemelrijck JV, White PF: Nonopioid intravenous anesthesia, *Clinical Anesthesia*. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 311–27.

121. Ivankovich AD, Miletich DJ, Reimann C, Albrecht RF, Zahed B: Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 1974; 53:924–33.
122. Stoelting RK: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia, Lippincott, 1991; 134–47.
123. Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ: Inhibition of neural and extraneural uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart. *Br J Anaesth* 1979; 51:835–8.
124. Oyama T, Matsumoto F, Kubo T: Effects of ketamine on adrenocortical function in man. *Anesth Analg* 1970; 1970:697–700.
125. Moriyama S, Nakamura K, Hatano Y, Harioka T, Mori K. Responses to barbiturates of isolated dog cerebral and mesenteric arteries contracted with KCl and prostaglandin F₂ alpha. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; 34(7):523–9.
126. Yakushiji T, Nakamura K, Hatano Y, Mori K. Comparison of the vasodilator effects of thiopentone and pentobarbitone. *Can J Anaesth*.1992; 39:604 –9.
127. Altura BA, Turlapaty PDMV, Altura BM. Pentobarbital sodium inhibits calcium uptake in vascular smooth muscle. *Biochim Biophys Acta*. 1980; 595: 309–312.
128. Nishiwada M, Nakamura K, Hatano Y, Mori K. The relaxing effects of barbiturates in vascular smooth muscle of rat aorta. *J Anesth*. 1991; 5: 380–387.
129. Nakamura K, Hatano Y, Nishiwada M, Mori K. The vasodilatator effect of thyamylal in dog mesenteric artery: contribution of intracellular action. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991; 69: 1163–67.
130. Olele NE, Ehigiegba AE, Ebeigbe AB. Vasorelaxant effect of thiopentone in isolated human epigastric arteries. *Exp Physiol* 1998;83:461–468.
131. Mousa WF, Enoki T, Fukuda K. Thiopental Induces Contraction of Rat Aortic Smooth Muscle Through Ca²⁺ Release from the Sarcoplasmic Reticulum. *Anesth Analg* 2000; 91:62–7.

132. Kinoshita H, Ishida K, Ishikawa T. Thiopental and propofol impair relaxation produced by ATP-sensitive potassium channel openers in rat aorta. *Br J Anaesth* 1998; 81: 766–770.
133. Yamaguchi S, Kanmura Y, Yoshimura N. Effects of midazolam on contractions in smooth muscle of the rabbit mesenteric artery. *Anesth Analg* 1997; 84:199–205.
134. Chang KS, Feng MG, Davis RF. Midazolam produces vasodilation by mixed endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Anesth Analg* 1994; 78:710–7.
135. French JF, Rapoport RM, Matlib MA. Possible mechanism of benzodiazepine-induced relaxation of vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14:405–411.
136. Matson AM, Thurlow AC. Hypotension and neurological sequelae following intramuscular midazolam. *Anaesthesia* 1988; 43:896.
137. Forster A, Gardaz JP, Suter I'M, Gemperle E. I.V. Midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980; 52:907–911.
138. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth*. 1991; 67(5):539–45.
139. Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, Ramsey FM, Martyn JA, Teplick RS, Davison JK. Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg*. 1982; 61(9):771–5.
140. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, Desmots JM. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg*. 1986; 65(2):113–9.
141. Shafer A, White PF, Urquhart ML. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989; 71:495.
142. Wallerstedt K, Törnebrandt K, Bodelsson M. Relaxant effects of propofol on human omental arteries and veins. *Br J Anaesth* 1998; 80: 655–659.

143. Caliskan E, Kayhan Z, Tufan H. Propofol inhibits potassium chloride induced contraction of isolated human umbilical vessels. *Eur J Anaesth* 2006; 23: 411–417.
144. Imura N, Shiraishi Y, Katsuya H, Itoh T. Effect of propofol on norepinephrine-induced increases in $[Ca^{2+}]_i$ and force in smooth muscle of the rabbit mesenteric resistance artery. *Anesthesiology* 1988; 88:1566–1578.
145. Chang KS, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca^{2+} channel blocker. *Anesth Analg.* 1993; 76(1):24–32.
146. Mimaroglu C, Utkan T, Kaya T, Kafali H, Sarioglu Y. Effect of propofol on vascular smooth muscle function in isolated rat aorta. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994; 16: 257–61.
147. Horibe M, Ogawa K, Sohn JT, Murray PA. Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation. *Anesthesiology* 2000; 93:447–55.
148. Fahy LT, Van Mourik GA, Utting JE: A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol (2,6-di-isopropylphenol). *Anaesthesia* 1985; 40:939–44.
149. Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith OHG: Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: A comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia* 1991; 46:99–105
150. Rouby JJ, Andreev A, Leger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E, Maistre G, Eurin J, Gandjbackh I, Viars P: Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 1991; 75:32–42
151. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. The effect of clonidine or midazolam premedication on perioperative responses during ketamine anesthesia. *Anesth Analg.* 1998; 87(1):161–7.
152. Cillo J, Finn R, Hemodynamics in elderly coronary artery disease patients undergoing propofol sedation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006, 64:1338–1342.