



1993  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**OOSİT ASPİRASYONU UYGULANAN HASTALARDA  
SEDOANALJEZİ AMACIYLA KULLANILAN  
REMİFENTANİL VE DEKSMEDETOMİDİN'İN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aslı KARSLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Şule AKIN**

**ADANA - 2016**

## TEŞEKKÜR

Hayat denklemi, sahip olduğumuz bilgi, beceri, eğitim ve olanakların çarpımlarından oluşmakla birlikte, şans faktörünün etkisi yadsınamaz. Uzmanlık düzeyine henüz ulaşmakla birlikte bu başarıyı Sayın Prof. Dr. Anış ARİBOĞAN Hocamı tanıma şansıyla olmuştur. Muhatabı insan olan zor ama sanat dolu mesleğimi edinmem için eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Hocama teşekkürlerimi sunarım. Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL Hocamıza, Başkent Üniversitesi Adana uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürümüz Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut NOYAN Hocamıza sağladıkları imkanlardan dolayı teşekkürlerimi bir borç bilirim. Başkent Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı kurucumuz Sayın Prof. Dr. Gülnaz ARSLAN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep KAYHAN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlayarak, fikir, yardım ve desteği ile beni onurlandıran, tez danışmanlığımı üstlenen, gerek uzmanlık eğitim sürecinde, gerekse de tezimin tüm aşamalarında hoşgörü ile bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Şule AKIN'a, tezimin oluşmasında ve şekillenmesinde yardım ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Oya YALÇIN ÇOK'a ve Yrd. Doç. Dr. Pınar ERGENOĞLU'na, Eğitimini almaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Mesut ŞENER'e, Doç. Dr. Esra ÇALIŞKAN'a, Doç. Dr. Nesrin BOZDOĞAN ÖZYILKAN'a, Doç. Dr. Evren EKER'e, Öğr. Gör. Dr. M. Hacer ÜLGER'e, Öğr. Gör. Dr. Çağla BALI ETİKE'ye, Öğr. Gör. Dr. Özlem ÖZMETE'ye, Öğr. Gör. Dr. Meltem KIRPI'ye, Uzm. Dr. Ferhat ŞAMLI'ya teşekkür ederim. Ayrıca emekli olarak aramızdan ayrılan Sayın Yrd. Doç. Dr. Perran POYRAZ'a, ayrıca Doç. Dr. Aysu İNAN KOÇUM'a eğitimimdeki katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Başkent Üniversitesi bünyesinde rotasyon yapabileceğim şansına eriştiğim Ankara ve Konya Hastanelerimizin değerli öğretim üyelerine, değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerindeki tüm anestezi teknikeri, hemşire, ameliyathane sekreterleri ve tüm personelimize teşekkürlerimi sunarım. Tezimin gerçekleşmesinde güler yüzle yardım ve destek sağlayan Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği bölüm ve Kışla Tüp Bebek ve İnfertilite Merkezi sorumlusu Sayın Prof. Dr. Esra BULGAN KILIÇDAĞ'a ve şahsında tüm öğretim üyelerine, Kışla İnfertilite ve Tüp Bebek Merkezi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmamda katkıda bulunan

Seyhan, Yüreğir hastanelerimiz ameliyathanelerinin çok kıymetli anestezi baş teknikerlerine ve tüm anestezi teknikeri arkadaşlarıma, özellikle tez çalışmalarımı birlikte yürüttüğüm Sn. Bülent KOÇAK'a teşekkür ederim. Cerrahi Yoğun Bakım ve Reanimasyon'da görevli doktor arkadaşlarım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum; zorlu nöbetleri ve yoğun mesailerde güzel anılar biriktirdiğim yoğun bakım sorumlu hemşirelerimiz ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tüm eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Aslı KARSLI**  
**Adana, 2016**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	III
TABLO LİSTESİ .....	V
ŞEKİL LİSTESİ .....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İnfertilite .....	2
2.2. Oosit Aspirasyonu .....	2
2.2.1. OPU Kimlere Yapılır? .....	4
2.2.2. İşleme Bağlı Komplikasyonlar .....	5
2.3. Oosit Aspirasyonunda Kullanılan Anestezi ve Amaçları .....	6
2.3.1. Folliküler Aspirasyon ve Oosit Toplama İşleminde Kullanılan Anestezi Yöntemleri .....	7
2.3.1.1. Genel Anestezi .....	7
2.3.1.2. Rejyonel Anestezi .....	8
2.5.1.3. Sedasyon .....	8
2.4. Deksmetomidin .....	11
2.4.1. İlaç Bilgisi, Sedasyonda Kullanımı, Oosit Aspirasyonunda Kullanımı .....	11
2.4.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri .....	11
2.4.1.2. Metabolizması ve Farmakokinetikleri .....	11
2.4.1.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri .....	12
2.4.1.4. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri .....	13
2.4.1.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri .....	13
2.4.1.6. Deksmetomidin ile Sedasyon .....	15
2.4.1.7. Anestezinin İdamesi .....	16
2.5. İntravenöz Opioidler .....	16
2.5.1. Remifentanil .....	18

2.5.1.1. İlaç Bilgisi, Sedasyonda Kullanımı, Oosit Aspirasyonunda Kullanımı .....	18
2.5.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri.....	18
2.5.1.3. Remifentanilin Analjezik Etkisi.....	19
2.5.1.4. Metabolizması ve Farmakokinetikleri .....	19
2.5.1.5. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri .....	20
2.5.1.6. Anestezinin İdamesi.....	22
2.6. Propofol .....	23
2.6.1. İlaç Bilgisi, Sedasyonda Kullanımı, Oosit Aspirasyonundaki Yeri .....	23
2.6.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	23
2.6.1.2. Metabolizması ve Farmakokinetikleri .....	24
2.6.1.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	25
2.6.1.4. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	25
2.6.1.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri .....	26
2.6.1.6. Diğer Etkileri .....	26
2.6.1.7. Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi .....	27
2.6.1.8. Sedasyon .....	27
2.6.1.9. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları .....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	29
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ÖZGEÇMİŞ.....	57

## TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	ASA'nın Sedasyon/Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı.....	10
Tablo 3.1.	Ramsey Sedasyon Skalası .....	30
Tablo 3.2.	Hasta Memnuniyeti Skalası.....	30
Tablo 3.3.	Cerrah Memnuniyeti Skalası.....	31
Tablo 4.1.	Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı .....	32
Tablo 4.2.	Gruplar Arasında ASA Sınıflamalarının Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.3.	Grup R ve Grup D Arasında Sistolik Arter Basınçlarının (SAB) Karşılaştırılması .....	33
Tablo 4.4.	Grup R ve Grup D Arasında Diyastolik Arter Basınçlarının (DAB) Karşılaştırılması .....	34
Tablo 4.5.	Grup R ve Grup D Arasında Ortalama Arter Basınçlarının (OAB) Karşılaştırılması .....	35
Tablo 4.6.	Grup R ve Grup D Arasında Kalp Atım Hızlarının (KAH) Karşılaştırılması	36
Tablo 4.7.	Grup R ve Grup D Arasında Periferik Oksijen Saturasyonlarının (SpO <sub>2</sub> ) Karşılaştırılması .....	37
Tablo 4.8.	Grupların Postoperatif Ramsey Sedasyon Skalası puanları .....	38
Tablo 4.9.	Gruplarda Ek Propofol İhtiyacı, Derlenme, Taburculuk Sürelerinin Karşılaştırılması .....	38
Tablo 4.10.	Grup R ve Grup D Arasında Cerrahi Memnuniyetlerin Karşılaştırılması .....	39
Tablo 4.11.	Grup R ve Grup D'de Hasta Memnuniyetlerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.12.	Grup R ve Grup D'de Operasyon Sırasındaki ve Postoperatif Dönemdeki Yan Etkilerin Karşılaştırılması .....	40
Tablo 4.13.	Grup R ve Grup D Arasında OPU Sonrası Analjezik İhtiyaçlarının Karşılaştırılması .....	40

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Transvajinal yol ile ultrasonografi eşliğinde follikül aspirasyonu .....	5
Şekil 2.2. Deksmetomidin'in kimyasal yapısı .....	11
Şekil 2.3. Remifentanil'in kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.4. Propofol'ün kimyasal yapısı.....	23
Şekil 4.1. Grup R ve Grup D'de ortalama SAB dağılımı .....	33
Şekil 4.2. Grup R ve Grup D'de ortalama DAB dağılımı .....	34
Şekil 4.3. Grup R ve Grup D'de ortalama OAB dağılımı .....	35
Şekil 4.4. Grup R ve Grup D'de ortalama KAH dağılımı .....	36
Şekil 4.5. Grup R ve Grup D'de ortalama SpO <sub>2</sub> dağılımı .....	37



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AFOI</b>	: Uyanık fiberoptik oratrakeal entübasyon
<b>ARDS</b>	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
<b>ASA</b>	: Amerikan Anesteziyologlar Derneği
<b>DAB</b>	: Diyastolik arter basıncı
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>İM</b>	: İntramusküler
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>İVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>KAH</b>	: Kalp atım hızı
<b>KB</b>	: Kan basıncı
<b>MAK</b>	: Minimum alveolar konsantrasyon
<b>OAB</b>	: Ortalama arter basıncı
<b>OPU</b>	: Oosit toplama
<b>pKa</b>	: Asidik iyonlaşma sabitesinin negatif logaritması
<b>RAS</b>	: Retiküler aktivasyon sistemi
<b>RSS</b>	: Ramsey sedasyon skalası
<b>SAB</b>	: Sistolik arter basıncı
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik oksijen saturasyonu
<b>SSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>TCI</b>	: Hedef kontrollü infüzyon



## ÖZET

**Amaç:** Transvajinal ultrasonografi eşliğinde oosit toplama (oocyte pick up -OPU) günübürlük olarak uygulanan bir işlem olup analjezi ve hareketsizliğin sağlanması işlem başarısı için önemlidir. İşlem sırasında sedoanaljezi sağlayacak uygun anestezi ajanlarının seçimi önem taşımaktadır. Bu çalışmada oosit aspirasyonu uygulanan hastalarda sedoanaljezi amacıyla kullanılan remifentanil ile deksmedetomidinin analjezik etki, sedasyon düzeyi, yan etki profili, derlenme süresi açısından karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun izni ile planlanan prospektif, randomize, çift kör çalışmada 30-40 yaş arasında değişen 140 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Olgular deksmedetomidin (Grup D) veya remifentanil (Grup R) uygulanmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar nabız oksimetresi, EKG ve noninvaziv kan basıncı aleti ile monitörize edildi. Sedasyon yükleme dozu olarak 0.5 mg/kg iv bolus propofol verilmesinin ardından, Grup R'ye 0.05 ml/kg iv remifentanil bolus uygulandı ve 0.1-0.5 ml/kg/st idame infüzyon uygulandı. Grup D'ye ise 0.05 ml/kg deksmedetomidin iv bolus uygulanıp 0.1-0.5 ml/kg/st infüzyon yapılarak sedasyon idamesi işlemin bitimine kadar sağlandı. Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) 4 olunca OPU işlemine başlandı. Gerekteğinde ek propofol dozu uygulandı. İşlemden önce, işlem başlangıcında, 1. dakikada ve her 5 dakikada bir ve işlem sonrasında hemodinamik parametreler (SAB, DAB, OAB, KAH, SpO<sub>2</sub>), RSS, derlenme süresi ve yan etkiler değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki grup demografik özellikler ve ASA sınıflaması bakımından benzer özellikteydi. Her iki grup için de KB değerleri işlem başlangıcına göre azalmakla birlikte Grup D'de postoperatif SAB istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ ). KAH değerleri 0.5 dakikalarda ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak Grup D'de anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). SpO<sub>2</sub> değerleri Grup D'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0.05$ ). RSS skoru, postoperatif derlenme süresi, ek propofol kullanımı açısından karşılaştırıldığında Grup D'deki bulgular istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grup R'nin tümünde, Grup D'deki hastaların %15.7'sinde analjezik ihtiyaçları oldu ( $p=0.001$ ). Grupların taburculuk süreleri ve yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** OPU uygulamalarında, sedatif, analjezik ve anksiyolitik ajan olan deksmedetomidinin sistemik etkilerinin az oluşu ve solunum depresyonu yapmaması ile

yeterli anestezi güvenliği ve konforu sağlayarak remifentanile alternatif ajan olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Oosit aspirasyonu, Deksmetomidin, Remifentanil, Sedasyon



## ABSTRACT

**Objective:** Trans-vaginal ultrasound guided oocyte retrieval (oocytepick-up-OPU) is an outpatient procedure during which analgesia and immobility are essential for the success of the intervention. During the procedure, the preference of appropriate anaesthetic agents for sedoanalgesia is essential. In this study, we compared the effects of sedation with remifentanyl and dexmedetomidine on analgesia, sedation level, recovery time and adverse events in patients undergoing OPU.

**Materials and Methods:** After approval of Başkent University, School of Medicine Clinical Ethics and Research Committee, 140 female patients, aged between 30-40 years, were scheduled for this prospective, randomized double-blind study. All patients were enrolled into two groups either to receive dexmedetomidine (Group D) or remifentanyl (Group R). All patients were monitored by pulseoxymeter, ECG and non-invasive blood pressure. Following a bolus dose of propofol 0.5mg/kg iv to all patients, the patients in group R received 0.05 µg/kg iv remifentanyl bolus followed by 0.1–0.5 µg/kg/h maintenance infusion of remifentanyl. Group D received 0.2 µg/kg iv dexmedetomidine bolus followed by 0.4–2.0µg/kg/h maintenance infusion of dexmedetomidine. OPU procedure was started when the patients attained the sedation level of 4 according to Ramsey Sedation Scale (RSS). If required, additional propofol was administered. Hemodynamic parameters (SAP, DAP, MAP, HR, SpO<sub>2</sub>) and RSS at time points such as pre-procedure, at first minute and every five minutes afterwards were recorded. The recovery time and adverse events were also noted.

**Results:** Both groups were comparable regarding demographic features and ASA classification. BP values in both groups decreased in comparison to baseline records, however this decrease was statistically more in Group D at the postoperative measurement ( $p < 0.001$ ). HR values at baseline, 5th minutes and postoperative measurements were significantly lower in Group D ( $p < 0.05$ ). SpO<sub>2</sub> values were significantly higher in Group D ( $p < 0.05$ ). Regarding RSS scores, postoperative recovery time and additional propofol consumption, Group D had significantly higher values. All patients in Group R and 15.7% of patients in Group D required analgesic drugs postoperatively ( $p = 0.001$ ). There was no significant difference in time to discharge from the hospital and adverse events between groups ( $p < 0.005$ ).

**Conclusion:** We suggested that dexmedetomidine may provide sufficient anaesthetic safety and comfort with its less systemic and no respiratory depression effects and may present as a valuable alternative to remifentanil during OPU procedures.

**Key Words:** Oocyteretrieval, Dexmedetomidine, Remifentanil, Sedation



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnvitro Fertilizasyon (İVF) merkezleri günümüzde çocuk sahibi olmak isteyen çiftler için popülaritesi gittikçe artan bir uygulamadır. İVF uygulama basamaklarından olan oosit toplama işlemi (OPU) ilk kez Susan Lenz tarafından 1984 yılında yapılmaya başlanan ve günümüzde de altın standart olarak kabul edilen bir yöntem olup ultrasonografi eşliğinde transvajinal yolla yapılmaktadır (1-3).

Laparoskopi gerekmemesi, ulaşım kolaylığı, komplikasyon ve morbidite oranının düşük olması yanında ayaktan yapılabilmesi ile; artan başarı oranları OPU'nun transvajinal yol ile uygulanmasını önemli bir seçenek haline getirmiştir (3-5).

Ağrılı bir müdahale olan OPU işlemi boyunca hastaların hareketsiz olması işlem başarısı açısından çok önemlidir. Dolayısı ile bu süreçte sedoanaljezi sağlayacak uygun anestezi ajanlarının seçimi önem taşımaktadır (6-8). OPU uygulamalarındaki gibi ayaktan tedavi anesteziinde seçilecek ideal ajanın; etkisi çabuk başlamalı, işlem bittikten sonra etkisi en kısa sürede kaybolmalı, yeterli uyku derinliği, analjezi ve hareketsizlik sağlayabilmeli ve yan etki profili düşük olmalıdır (6,9,10). Remifentanil, 1996 yılında kliniklerde kullanılmaya başlanmış olan kısa etkili, kanda ve dokularda plazma esterazları ile yıkıma uğrayan, böylece metabolitlerinin vücutta birikmesine bağlı yan etkileri gözlenmeyen bir mü opioid agonistidir (11-14). Sedatif, analjezik, anksiyolitik özelliğe sahip selektif  $\alpha_2$ -agonist olan deksmedetomidin ise solunum depresyonuna neden olmaksızın sedasyon özelliğinden dolayı lokal anestezi uygulanan hastalarda, premedikasyonda, mekanik ventilasyon desteğindeki yoğun bakım hastalarında ve genel anestezi uygulamalarında adjuvan ilaç olarak kullanılmaktadır (15,16,20).

Bu çalışmada, İVF tedavisi basamaklarından olan OPU yapılan 30-40 yaş grubu hastalarda sedoanaljezi için kullanılan remifentanil ve deksmedetomidin infüzyonlarının analjezik etkileri, oluşturdukları sedasyon düzeyleri, hemodinamik yansımaları, yan etki profilleri ve anestezi sonrası derlenme süreleri açısından karşılaştırılarak değerlendirilmeleri amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnfertilite

İnfertilite bir yıllık korunmasız cinsel ilişki sağlanıyor olmasına rağmen gebeliğin oluşmadığı durumları ifade eder. Kadın yaşı 35'in üzerinde olduğu durumlarda bu sürenin altı ay olarak belirlenmesi önerilmiştir. Dolayısıyla infertilite terminoloji olarak kadın yaşını ve dolayısıyla yumurtalık rezervini dikkate alan bir tanımdır (1).

Pek çok bilinen ve şüphesiz bilinmeyen faktör reproduktif sistemi etkiler. Bilinen bazı faktörlerin bir kısmı değiştirilebilir, bu yolla gebelik şansı artırılabilir, bazıları ise değiştirilemez. Over yaşlanması 37 yaşından sonra rezervin azalmasıyla hızlanır. Kadınlar gibi erkekler de ileri yaşla beraber gonadal fonksiyonlarında azalma yaşamaktadır (18,19). Önceki kontrasepsiyon, mesleki riskler ve maruz kalınan etkenler, diyet, sigara, kafein, alkol, stres ve anksiyete de fertilitayı etkileyen etkenlerdir (19). Yaratılışın doğasında bulunan üremenin gerçekleşebilmesi için infertil çiftlerde çok sayıda tedavi yöntemi denenmiştir.

### 2.2. Oosit Aspirasyonu

Oosit aspirasyonu işlemi (OPU) günümüzde modern tüp bebek İn vitro Fertilizasyon (İVF) uygulamalarında önemli bir yere sahiptir. OPU, infertil olduğu tespit edilen kadında kontrollü ovaryan hiperstimülasyon yöntemiyle geliştirilen oositlerin, hCG ile final matürasyonlarının sağlanmasından sonra batin içerisinde yerleşik bulunan overlerden folliküler sıvıların transvajinal ultrasonografi rehberliğinde aspire edilmesi ile gerçekleştirilir. İşlem sırasında aspire edilen follikül sayısı, 14mm ve üzerinde büyümüş olan follikül sayısını yansıtmaktadır (3).

Embriyonik kök hücrelerin elde edilmesi ve bunun tedavi dışında kullanılması konusundaki ilk çalışmalarda bulunan Dr. Robert Edwards, 1965'te ovaryan dokunun biyopsilerle elde edileceğini saptamış ve insan oositlerinin dış ortamda olgunlaştırılması konusundaki çalışmaları sonrasında insan oositlerinin ortalama 37 saatte olgunlaştırabildiğini, sonuç olarak olgun oosite 35-40 saat sonrasında yapılan inseminasyonun başarılı olabileceğini tespit etmiştir (21,23).

İnfertilite tedavisinde kullanılan yöntemlerden olan İn vitro Fertilizasyon (İVF) işlemi genel olarak ovaryan stimülasyon, oosit toplama işlemi, sperm hazırlama, fertilizasyon ve embriyo transferi basamaklarından oluşur (19). İlk uygulamalarda oositlerin toplanması abdominal yoldan laparoskopik olarak genel anestezi altında

yapılarak başlamakla birlikte günümüzde oosit toplama işlemi genellikle transvajinal ultrasonografi rehberliğinde uygulanmaktadır. İşlem için farklı anestezi uygulamaları tercih edilebilmekte, ancak günümüzde en çok tercih edilen sedoanaljezi yöntemi standart olarak kullanılmaktadır (3).

İlk İVF işlemi 1972 yılında De Kretser ve arkadaşları tarafından OPU işlemi şeklinde laparotomi ile uygulanmıştır. İVF sonrasında gebelik düşükle sonuçlanmıştır. 1978 yılında ilk İVF bebek olan Louise Brown'un doğumu Patrick Steptoe ve Robert Edwards OPU işlemini laporoskopik olarak başarılı uygulamasıyla başlamıştır. 1980'li yılların başlarına kadar OPU işlemi laporoskopik yöntemle yapılırken, Susan Lenz tarafından transvajinal ultrasonografi eşliğinde yapılmaya başlanmıştır (1984) (2).

Oosit toplamadaki amaç en kısa süre içerisinde olabildiğince çok oositin toplanması ve oositlerin fizyolojik olmayan şartlarla karşılaşmasının en aza indirgenmesidir. Toplama işlemi sırasında oositler üzerine etkili en önemli faktörler ısı, osmolarite, pH değişimidir ve ortamdaki fiziksel ve kimyasal değişimler oositlerin normal olarak fertilize olmasını ve embriyo gelişimini olumsuz etkilemektedir (4).

Oosit toplanması önceleri genel anestezi ve hastanede yatış gerektirirken, ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması ile transvajinal yöntem ön plana çıkmıştır. Ultrasonografi eşliğinde vajen yan duvarından her bir overe girilerek gerçekleştirilmektedir. İşlem günübirlik hasta statüsünde sedoanaljezi yöntemiyle sağlanmaktadır (5,6).

Oosit toplanması sırasındaki ağrı iğne ile vajinal duvarın ve over yüzeyinin delinmesi ve iğnenin oosit içerisindeki hareketliliği nedeniyle oluşmaktadır (6). Aspire edilen over alanını mümkün olduğunca sınırlamak hastanın rahatsızlık hissini azaltırken, batından bastırarak overi sabitlemek hastaya rahatsızlık hissi vermekle birlikte travma ihtimalini düşürmektedir. Bazı uygulayıcılar follikül aspirasyonu sonrasında follikül içerisine tekrar tekrar sıvı vererek aspirasyon yaparlar. Çift lümenli 16-17 G'lik iğne kullanılarak uygulanan bu durumun avantajının olmadığı gibi hastanın analjezik ihtiyacını arttırdığı da gösterilmiştir (3).

Günümüzde en çok tercih edilen OPU yöntemi, sedoanaljezi eşliğinde vajinal ultrasonografi ile tek kullanımlık 17 G tek veya 16.5 G çift/tek lümenli iğne ile vajen arka duvarından girilerek 134-135 mmHg (<150 mmHg) emiş gücüyle folliküllerin aspire edilmesidir. Özel olarak ısıtılmış tüplere toplanan aspirat tercihen cam bölme ya da kapı ile bağlantılı olan embriyoloji laboratuvarında hastanın sorumlu embriyologu tarafından işlem bitmeden mikroskop altında incelenmeye ve follikül sıvısı içerisindeki oositler sesli olarak

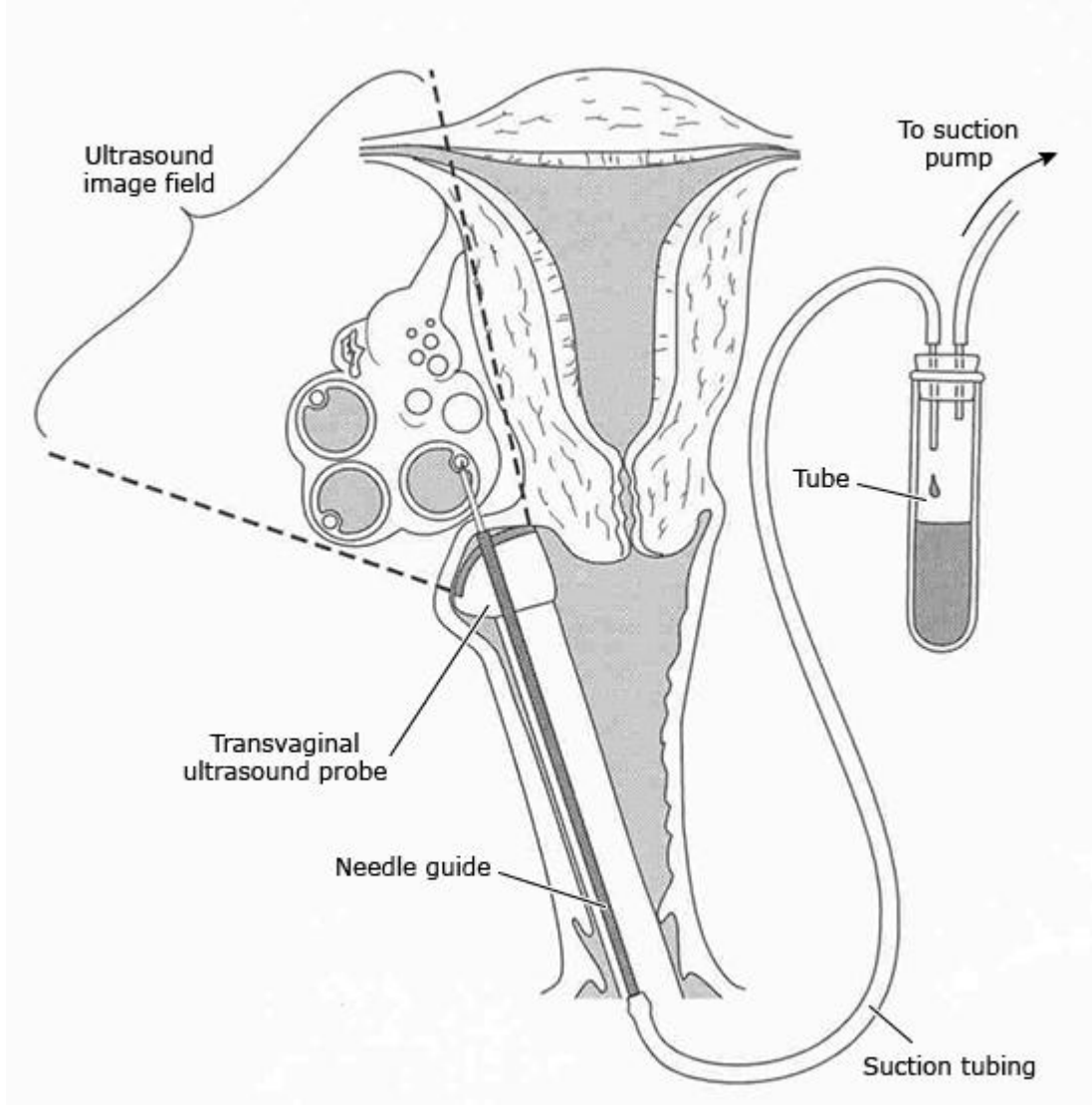
sayılmaya başlanır. Her iki overdeki tüm folliküller vajinal ultrason eşliğinde aspire edilip bittiğinde hastanın tekrar muayenesi ultrasonografi ile yapıldıktan sonra işlem sonlandırılır. Toplanan oositler içlerinde besi ortamları olan kültür kaplarına konularak inkübatör içerisine yerleştirilir. Profilaktik antibiyotik gerekli durumlarda kullanılır (4). Yumurta toplama işlemi sonrasındaki basamaklar oosit dölleni ve embriyo transferi olarak devam etmektedir (23).

Operasyon odasına alınan hastanın hazırlanması ve oosit toplama işlemini yapacak olan doktorun işleme başlamadan önce laboratuvar hazırlığını tamamlamış olması gerekmektedir. OPU işlemi sonunda kayıt formları doldurulmalıdır (4).

### **2.2.1. OPU Kimlere Yapılır?**

IVF tedavisinin ilk uygulamaları tubal sorunlar nedeniyle başlamış olup günümüzde açıklanamayan infertilite, erkek faktörü, endometriyozis, servikal faktörler ve ovulasyon yardımıyla dirençli over işlemi bozukluğunda tedavi şansı oluşturmaktadır. Tıbbi zorunluluk hallerinde kemoterapi ve radyoterapi öncesi üreme hücrelerine zarar verilmeden tedavi öncesinde, üreme fonksiyonunun kaybedilmesine yol açacak olan ameliyatlara (overlerin alınması gibi) öncesinde, düşük over rezervi olup henüz doğurmamış veya aile öyküsünde erken menopoz hikayesinin üç uzman hekimden oluşan sağlık kurulu raporuyla belgelendirilmesi durumunda evli olmalarına bakılmaksızın yasal olarak oosit toplama ve dondurma işlemi yapılmaktadır (22). Hastanın hCG enjeksiyonundan 35-36 saat sonrasında ovülasyon olmadan folliküllerin toplanması için kliniğe yatışı yapılmış olmalıdır (2,23).





Şekil 2.1. Transvajinal yol ile ultrasonografi eşliğinde follikül aspirasyonu (24).

### 2.2.2. İşleme Bağlı Komplikasyonlar

OPU işlemine bağlı olarak görülebilen komplikasyonlar basit olabileceği gibi ölümcül de seyrebilen nitelikte olabilir (25).

#### 1. Kanamalar

- Vajinal kanama
- Hemoperitoneum
- Damarsal yapılarda kanama (iliak damarlar)
- Ekstraperitoneal kanama
- Rektus kılıfı hematomu

## **2. İnfeksiyon**

- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Tuba-ovaryen abse

## **3. Pelvik organlarda hasarlanma**

- Barsak perforasyonu
- Mesane perforasyonu
- Uterus perforasyonu
- Üreter yaralanması, obstrüksiyonu, fistül oluşumu
- Endometrium rüptürü

## **4. Nadir görülebilen komplikasyonlar**

- Lumbosakral osteomyelit
- Rüptüre dermoid kist
- Sakral ven laserasyonu
- Damarsal yapılarda psödoanevrizma

### **2.3. Oosit Aspirasyonunda Kullanılan Anestezi ve Amaçları**

OPU için seçilen anestezi yöntemi ve kullanılan anestezi ilaçları gününbirlik işlem için gelen hastanın hastanede yatış durumunu değiştirebildiğinden önem arz etmektedir. Daha önemlisi embriyo gelişimini etkilememesi açısından oosit toplanması sırasında folliküller sıvıda birikmeyen, oositler ve embriyo için toksik olmayan anestezi ajan seçimine dikkat edilmelidir. Ayrıca ilaç birikiminin sınırlandırılması için işlemin mümkün olduğunca kısa tutulması için de azami özen gösterilmelidir (5,6,8).

Hastaların oosit toplanması anestezi eşliğinde yapılmakla birlikte yardımla üreme tekniklerinde hastaların çok stresli olduğu ve hasta memnuniyetinin bu basamaktaki ağrı duymama durumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,9) .

Planlanan anestezi yöntemi etkin, hızlı başlangıçlı, güvenli ve kolay olmalı, kullanılan ajanlar kısa etkili ve geri dönüşümü mümkün olmalıdır. Havayolu güvenliğini tehlikeye atmadan yeterli analjezinin sağlanması, en az yan etkiyle hastanın ve uygulayıcının memnuniyetiyle işlemin başarıyla tamamlanmış olması diğer hedefler arasındadır (6,11).

### **2.3.1. Folliküler Aspirasyon ve Oosit Toplama İşleminde Kullanılan Anestezi Yöntemleri**

- a. Genel Anestezi
- b. Bölgesel (Rejyonel) Anestezi
  - Epidural Anestezi
  - Spinal Anestezi
  - Paraservikal blok
- c. Sedasyon
- d. Alternatif Tedavi: Elektro-akupunktur
- e. Yöntemlerin kombinasyonu (17).

İdeal anestezi ajanının uygulaması kolay olmalı, etkileri monitörize edilebilmeli, kısa etki süreli olmalıdır. Ağrı kontrolü hastanın işlem sırasında hareketsizliğinin sağlanması ve aynı zamanda oluşabilecek komşu organ ve damarların hasarlanması riskini engellemesi açısından önemlidir. Verilen anestezi ajanının folliküler sıvıya ulaştığı bilindiğinden follikül sıvısından toplanan oositte toksik etkilerinin olmaması ve oosit fertilizasyonu ve sonrasında embriyo üzerine olumsuz etkilerinin olmaması gerekmektedir (8,23).

#### **2.3.1.1. Genel Anestezi**

Intravenöz ve/veya inhalasyon ajanlarıyla endotrakeal entübasyon veya laringeal maske aracılığıyla mekanik ventilatör desteğinde uygulanabilir. Volatil anesteziğin OPU işlemi sonrasında derlenme süresini uzatması, bulantı, kusma sıklığında artış yaratması, prolaktinin artışına yol açması nedeniyle “corpus luteum”dan progesteron üzerinde baskılanma ile olumsuz katkıları olabilmektedir. Özellikle halotana karşı enfluran karşılaştırıldığında düşük gebelik oranları elde edilmiştir. Sevofluran kullanımında ise üretilen yan madde olan bileşik A maddesinin yumurta hücrelerine genotoksik olduğu bulunmuştur. Volatil ajanların seçiminde dikkatli olunmalıdır. Nitröz oksit metionin sentetaz aktivasyonunu azaltarak DNA sentezini olumsuz etkilediği ve hayvanlarda ve insanlarda mitotik işlev fonksiyonunu bozduğu bilinmektedir. Nitröz oksite maruz bırakılmış 2-hücreli fare embriyolarında kritik embriyo bölünme aşamaları sırasında gelişimsel gecikmeler gözlenmiştir (26).

### **2.3.1.2. Rejyonel Anestezi**

Spinal veya epidural anestezinin L2 vertebra düzeyi altından yapılması güvenlidir. Deneyimli uzmanlar tarafından uygun pozisyon ve sterilite kurallarına uyularak özel iğnelerle uygulanır. Spinal kord beyni saran zarların devamı olan duramater, araknoid ve pia materden meydana gelir. Duranın alt sınırı S2 vertebra hizasıdır. Duramater ile araknoid arasındaki aralığa epidural aralık, araknoid ile pia mater arasındaki aralığa subaraknoid aralık denilmektedir. İçerisinde BOS ve spinal sinirler bulunur. Spinal anestezi ile subaraknoid aralığa lokal anestezi enjeksiyonu sonrasında vücudun alt kısmında tüm duyu bloke olması sağlanır. Lokal anestezi ilaç spinal kordun terk eden sinir kökleri ve dorsal kök ganglionları üzerine etki gösterir. Etkisinin hızlı başlaması nedeniyle epidural anesteziden üstün kabul edilmektedir. Spinal blok süresi kullanılan lokal anestezige göre 1,5-4 saat arasında değişmektedir. Litotomi pozisyonunda yapılan oosit toplama işlemi için T10-L2 düzeyine kadar (uterus ve overleri kapsamış şekilde) olan blok uygundur (27).

Epidural aralık, dural kılıfın üstte foramen magnumla periostun kaynaştığı alan ile altta sakrokoksigeal alana uzanan potansiyel boşluk ve içerisinde areolar doku, yağ dokusu, spinal sinir, damar ve lenfatikleri içerir. Touhy iğnesi ile uygulanan lokal anestezi 20-30 dakikada etkisini gösterir. Etki süresi seçilen ajana göre değişir. Tek doz yapılacağı gibi istenirse kateter ile devamlı epidural anestezi sağlanabilir. Sistemik dolaşıma geçiş minimal olduğundan dolayı follikül sıvısında birikimin minimal olması beklenir (27).

Paraservikal Blok, vajinal duvarın delinmesi sırasında ağrıyı önler; fakat over kaynaklı ağrılı uyarı (afferent splanknik sinirler aracılığı ile) önleyemez. Transvajinal ultrasonografi rehberliğinde lokal anestezi ile yapılan OPU çoğu hasta tarafından kabul edilebilen hızlı ve doğru işlemdir. Paraservikal blok işleme iyi hazırlanmış hastalarda ağrı kontrolü sağlasa da ek olarak intravenöz sedatif ajan çoğu zaman gerekebilir (28).

### **2.5.1.3. Sedasyon**

Anksiyete, içten ve dıştan gelebilecek tehlike beklentisinin neden olduğu endişe durumudur. Ajitasyon ise yoğun kaygı, huzursuzluk, motor ve sözel aktivitede artma halidir. Sedasyon mental ve fiziksel gerginliği azaltmak için farklı yöntemler ve ajanlar kullanılarak hastanın santral sinir sisteminin (SSS) baskılanması sonucu çevreyle ilişkisinin azaltılması, dolayısıyla anksiyete ve ajitasyonun ortadan kaldırılmasıdır (29).

İVF kliniğine başvuran hastaların sosyal ve psikolojik stres ve yüksek düzeyde anksiyete içinde olması anesteziyolog için önemli bir sorundur. Hastaların büyük çoğunluğu otuzlu yaşlarını geçmiş, aile baskısı altında, depresyonda olması muhtemel duyarlı bir gruptur. Bunların yanısıra işlem boyunca hormonal tedaviler devam etmektedir. Dolayısıyla hastaya rahat bir ortam sağlanması ve tüm bu olumsuzluklardan hastanın arındırılması önemlidir. İşlem sırasında sağlanabilen ağrı kontrolüyle birlikte hastanın hareketsizliği işlem başarısı için önemlidir (17).

Hafif sedasyonda havayolu depresyondan uzak, bilinci korunmuş, sakin ve rahatlamış olan hasta cerrahla iletişim halinde olmaktadır. Derin seviyede sedasyonda ise havayolu kontrolünün, dolayısıyla koruyucu reflekslerinin ve bilincin zayıfladığı durum söz konusudur. Spontan sözlü yanıt kaybolur. Derin sedasyondaki hasta genel anesteziye yakınlaşır (30).

Bilinç ve uyanıklık durumu retiküler aktive edici sistem (RAS) olarak adlandırılan beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan uyanıklara bağlıdır. Korteks, RAS ve subkortikal merkezler anesteziyelerden etkilenen bölgelerdir. Santral sinir sisteminin çeşitli derecede etkilenmesine bağlı olarak hafif sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezi durumları ortaya çıkar (31).

Korku ve anksiyete kontrolü, psikolojik ve farmakolojik yollar ile sağlanabilir. Psikolojik yöntemler yetersiz olduğunda, sedatif ilaçların kullanımı ile sedasyon sağlanması akla ilk gelen çözüm olmaktadır. Sedasyon için sıklıkla benzodiazepinler, opioidler, barbitüratlar, ketamin, propofol, deksmedetomidin gibi intravenöz ajanlar kullanılmakta, bunun yanı sıra sevofluran, izofluran, azot protoksit gibi volatil anesteziyeler de tercih edilebilmektedir (29).

Sedasyon sırasında kullanılan ideal ilacın etkisi hızlı ve yumuşak başlamalı, sedasyonun süresi ve derinliği kontrol edilebilir olmalı, metabolitleri inaktif olmalı, renal ve hepatik fonksiyonlarda azalma yapmamalı, kusma refleksini azaltabilmeli, doz ayarı kolayca yapılabilmesi, hızlı derlenme sağlamalı ve derlenme odasından ayrılışı geciktirmemelidir (29,31,32).

Hastaya uygulanan sedasyon ve analjezinin mutlaka bir skala ile izlenmesi gerekmektedir. Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) tarafından oluşturulan sedasyon/analjezi düzeyleri ile genel anestezinin tanımı Tablo 2.1’de sunulmaktadır (33).

**Tablo 2.1. ASA'nın Sedasyon/Analjezi ve Genel Anestezi Tanımı**

	<b>Minimal Sedasyon (Anksiyoliz)</b>	<b>İlmli Sedasyon/Analjezi (Bilinçli Sedasyon)</b>	<b>Derin Sedasyon/Analjezi</b>	<b>Genel Anestezi</b>
<b>Yanıt verme</b>	Sözlü uyarana normal yanıt	Sözlü veya taktik uyarana maksatlı yanıt	Tekrarlayan sözel veya ağrılı uyarana maksatlı yanıt	Ağrılı uyarana bile uyandırılmaz
<b>Havayolu</b>	Etkilenmemiş	Müdahale gerekmez	Müdahale gerekebilir	Müdahale genellikle gerekli
<b>Spontan ventilasyon</b>	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
<b>Kardiyovasküler fonksiyon</b>	Etkilenmemiş	Genellikle korunur	Genellikle korunur	Bozulmuş olabilir

**Minimal Sedasyon (Anksiyoliz):** Hastaların sözel uyarılara yanıt verdiği farmakolojik olarak oluşturulmuş bir düzeydir. Bilişsel fonksiyonlar ve koordinasyon azalabilir ancak solunum ve kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle etkilenmez (33).

**İlmli Sedasyon/Analjezi (Bilinçli Sedasyon):** Hastaların sadece sözel uyarılarla ya da hafif ağrılı uyarılarla birlikte maksatlı (ağrılı uyarılarla birlikte refleksi geri çekme maksatlı yanıt olarak kabul edilmemektedir) yanıt oluşturduğu farmakolojik bilinç düzeyi depresyonudur. Spontan solunum yeterlidir ve hava yolu açıklığını sağlamak için girişim gerekmez. Kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle korunmuştur (33).

**Derin Sedasyon/Analjezi:** Hastaların kolay uyandırılmadığı, tekrarlayan sözel ya da ağrılı uyarılarla maksatlı yanıt oluşturduğu farmakolojik bilinç düzeyi depresyonudur. Solunum fonksiyonunu bağımsız sürdürme yeteneği azalabilir. Spontan solunum yetersiz olabilir. Hava yolu açıklığının devamını sağlamak için manipülasyon gerekebilir. Kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle korunmuştur (33).

**Genel Anestezi:** Hastaların ağrılı uyarılarla bile uyandırılmadığı farmakolojik bilinçsizlik durumudur. Genellikle solunum fonksiyonunu bağımsız sürdürme yeteneği bozulmuştur. Hava yolu açıklığının devamını sağlamak için genellikle manipülasyon gerekir. Spontan solunumun depresyonu ya da farmakolojik nöromusküler disfonksiyona bağlı olarak pozitif basınçli ventilasyon desteği gerekebilir. Kardiyovasküler fonksiyonlar bozulabilir (33).

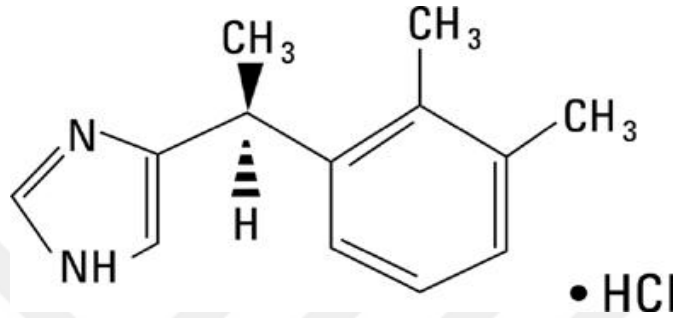
Sedasyon için; oral, inhalasyonel, intramusküler (im), intravenöz (iv), sublingual, rektal, intranasal veya submukozal gibi birçok uygulama yolundan yararlanılır. Derin sedasyon ve genel anestezi indüksiyonunda, genellikle intravenöz yol kullanılmakla beraber uygulama yolu sedasyon derinliği ile eşdeğer değildir. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın, uygulanan ajanın dozuna veya ajanların kombinasyonuna bağlı olarak istenilen bilinç durumuna (bilinçli veya derin) ulaşılabilmektedir (34).

## 2.4. Deksmetomidin

### 2.4.1. İlaç Bilgisi, Sedasyonda Kullanımı, Oosit Aspirasyonunda Kullanımı

#### 2.4.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmetomidin, farmakolojik olarak yüksek spesifik ve selektif aktif olan alfa-2 adrenoseptör agonistinin stereoizomeri olan medetomidin'in bir imidazol bileşiğidir. Parenteral kullanıma uygun bir formudur (20,39).



Şekil 2.2. Deksmetomidin'in kimyasal yapısı (42)

#### 2.4.1.2. Metabolizması ve Farmakokinetikleri

Yüksek lipofilik alfa-2 metilol derivesi olan deksetomidinin yarılanma süresi 2-3 saat olup klonidinden kısa sedatif, analjezik ve peri-operatif dönemde kardiyovasküler yanıtı baskılayan sempatotolitik etkili ajandır. Sedatif ve analjezik etkilerini lokus sereleus ve spinal kord'daki alfa-2 reseptörlerin etkileşimi ile oluşturur (15).

Etkisinin başlama süresi 5 ile 10 dakika olup bolus dozundan sonra toplam etki süresi 60-120 dakikadır. Maksimum etkinin başlama süresi 15 ile 30 dakika ve eliminasyon yarı ömrü sağlıklı erişkinlerde 2 saattir. Bradikardi ve hipotansiyon gibi belli başlı alfa-2 agonistlerin sempatotolitik özellikleri görülmektedir. Proteinlere % 94 oranında bağlanır. Standart infüzyonları uygulandığında geçici bir artış ve ardından %10-20 arası düşüş gözlenebilir. Diğer sedatiflerin aksine klinik pratikte solunumu inhibe ettiği doz bilinmemektedir (35). Deksetomidinin önerilen dozu 10 dk boyunca 1 µg/kg yükleme dozunu takiben 0.2-0.7 µg/kg/saattir. Yirmidört saate kadar iv infüzyonu ile ilgili doğrusal kinetik sergiler. Klirens karaciğer ve böbrek yetmezliği olan kişilerde normal kişilere göre daha düşüktür, doz azaltılması gerekebilir (15,36). Deksetomidin hızlı yayılan ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilen hem idrar (%95) hem de feçesle (%5) atılan bir ilaçtır; %41 oranında konjugasyon, %21 oranında N-metilasyon veya konjugasyonu takiben hidroksilasyona tabi tutulur. Deksetomidinin tüm kan ve plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır (20,36).

Oral biyoyararlanım karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması nedeniyle kötüdür. Ancak dil altı ve burun yoluyla biyoyararlanımı yüksek (%84) olduğundan pediyatrik sedasyon ve premedikasyon potansiyeli bulunmaktadır (37).

Kardiyovasküler parametreler üzerine olan yoğun etkileri farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir. Yüksek dozlarda görülen belirgin vazokonstriksiyon ilacın dağılım hacmini azaltabilir. Bu nedenle deksmedetomidin üç kompartman modeliyle tarif edilen lineer olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir. Farmakokinetik parametreleri yaş, kilo ve renal yetmezlikle ile değişmez (20,38). İntraoperatif uygulandığında deksmedetomidin intravenöz ya da inhalasyon anestezi ve postoperatif analjezik ve sedatif gereksinimini azaltmaktadır (15).

Hastada sedasyonunu önemli derecede solunum depresyonu yapmadan oluşturan deksmedetomidin yoğun bakım ünitelerinde ve anestezi sonrasında tercih sebebi olmuştur. Deksmetomidinin opioid kullanımı sonrasında solunum depresyonu ve bağımlılık yapmadığı bilinmektedir (15,16). Hızlı uygulama kan basıncını yükseltebilir, fakat devam eden tedavi sırasında hipotansiyon ve bradikardi oluşabilir (15).

#### **2.4.1.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Alfa-2 agonistler sedatif-hipnotik etkilerini lokus sereleus'daki, analjezik etkilerini spinal kord'daki alfa-2 reseptörlerini etkileyerek yaparlar ve bunu endojen uyku oluşturan yolakları etkileyerek gösterirler. Lokus sereleus'ta venterolateral preoptik nükleusa olan projeksiyon aktivitesinde azalmaya neden olurlar. Alfa-2 agonistler L-veya P- tipi kalsiyum kanallarındaki iyon iletimini inhibe ederek voltaj sinyalli kalsiyum ile aktivite olan potasyum kanallarındaki iletimi uyararak etkilerini gösterirler (15,20).

Alfa-2 agonistlerin bir avantajı da etkilerinin alfa-2 antagonistlerle antagonize edilebilmesidir. Diğer adrenerjik reseptörlerde olduğu gibi uzun süreli uygulamalar sonrasında alfa-2 agonistlere karşı tolerans gelişebilir. Fakat deksmedetomidin kısa süreli sedasyon için uygun görüldüğünden tolerans ve bağımlılık ile karşılaşılmaktadır (20).

Etki mekanizması günümüzde kullanılan ağrı kesicilerin mekanizmalarından, bir alfa-2 agonist olan klonidin de dahil olmak üzere farklıdır. Beyin ve omurilik (spinal kord) reseptörlerinin aktivasyonu nöronal iletimi inhibe ederek, hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerinin aktivasyonu ile tükürük salgısı azalması, gastrointestinal sistemde sekresyonların ve bağırsak motilitesinin azalması, vasküler ve diğer düz kas kasılması, renin salınımı inhibisyonu, glomerüler



süzmenin ve böbrekte sodyum ve su salgılanmasının artması, göz içi basıncının azalması, pankreas insülin salınımının azalması gözlenir (39).

Deksmedetomidin bağımlılık potansiyeli olan ilaçların aşırı dozunda veya ilaçların kesilmesi sonrasında psikomimetik bozukluklar ve sempatik aşırı hiperreaktivite gösteren hastaların semptomlarını kontrol etmek için başarılı şekilde kullanılmaktadır. Yoğun bakım hastalarının deliryumunun tedavisinde de yeri bulunmaktadır (40).

İnkomplet serebral iskemi ve reperfüzyon olan hayvan modellerinde deksmedetomidinin serebral nekrozu azalttığı ve nörolojik sonuçlarda gelişmeler gösterdiği kaydedilmektedir. Transkraniyal doppler ultrasonografi ile ölçülen serebral kan akım hızı, deksmedetomidin konsantrasyonunun artırılmasıyla, ortalama arter basıncındaki azalma ve arteriyel karbondioksit basıncında artışa paralel olarak azalmaktadır. Düşük ve yüksek konsantrasyonlardaki deksmedetomidin tüm beyin kan akımında %30'luk bir azalmaya neden olmaktadır. Daha önceki bulgularla saptandığı gibi santral noradrenerjik iletiminin inhibe edilmesinin nöbet ataklarını uyardığı bilinmekle birlikte şu ana kadar insanlarda oluşan bir nöbet bildirilmemiştir. Deksmedetomidin, yüksek doz opioid uygulanması sonrası oluşabilen kas rijiditesini de azaltır. Deksmedetomidin doz bağımlı olarak büyüme hormonunu artırırken diğer pitüiter hormonlara etkisi yoktur (20).

#### **2.4.1.4. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri**

Deksmedetomidin belirgin sedasyon yapıcı dozlarda dakika ventilasyonunda azalma yapar ancak artan karbondioksite karşı solunumsal cevabı korumaya çalışır. Ventilasyondaki değişiklikler uyuma sırasında gözlenenlere benzemektedir. Solunumdaki ana değişiklik solunum frekansıyla birlikte tidal volümde azalmadır (20).

#### **2.4.1.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki primer etkileri, kalp hızında azalma, sistemik vasküler dirençte azalma ve indirekt olarak miyokardiyal kasılmada, kardiyak outputta ve sistemik kan basıncında azalmadır. İnsanlarda deksmedetomidinin bolus uygulamasından sonra oluşan hemodinamik etkiler bifazik yanıt gösterir. 2 µg/kg dozunda intravenöz uygulamadan 5 dakika sonra kan basıncında başlangıçta %22 bir artış ve kalp hızında %27'lik bir azalma meydana gelir. Kan basıncında başlangıçta oluşan bu artış muhtemelen deksmedetomidinin periferik alfa-2 reseptörler üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Kalp hızı 15 dakika içerisinde eski haline dönerken, kan basıncı 1 saat içinde tedrici olarak bazal seviyenin %15'ine tekabül edecek şekilde düşer. Aynı dozlar

intramusküler olarak uygulandığında başlangıçta izlenen kan basıncı artışı gözlenmezken kalp hızı ve kan basıncı bazal değerlerin %10'luk sınırlarında kalır. İntravenöz ve intramusküler uygulamaları içeren birçok çalışmada deksmedetomidin derin bradikardi oluşturmuş ve hastaların küçük bir kısmında sinüs arresti ya da duraksaması yapmıştır. Bu epizodlar herhangi yan etki oluşturmadan antikolinerjiklerle veya kendiliğinden düzelmiştir. Bu nedenlerden dolayı deksmedetomidin iskemik miyokardiyum için yararlı olabilir. Hayvan modellerinde deksmedetomidinin akut oklüzyon sonrası koroner kan akımının iskemik olmayan alanlardan iskemik alanlara yeniden dağılımını sağlayarak ve oksijen tüketimini azaltarak iskemik kalpte olumlu etkiler yaptığı gösterilmiştir. Köpeklerde yapılan bir koroner iskemi modelinde deksmedetomidin serum laktat seviyesini düşürmüştü ve buna kalp hızında ve ölçülebilen katekolaminlerin düzeyinde azalma eşlik etmiştir. Buna ek olarak endokardiyal ve epikardiyal kan akımı oranında %35'lik artış oluşturmuştur (20).

Perioperatif dönemde stres kaynaklı yüksek sempatik aktivite nedeniyle taşikardi ve hipertansiyon görülür. Sempatik aracılı hiperdinamik yanıtların perioperatif dönemde alfa-2 adrenoseptör agonistlerinin uygulanması ile azaldığı ve hemodinamik profilin iyileştiği bilinmektedir. Alfa-2 adrenoseptör agonistlerinin perioperatif dönemde uygulanması miyokardiyal iskemi ataklarında azalmaya yol açar (41). Cerrahi stimülasyon ve postoperatif stres genel sempatik stimülasyon, epinefrin ve norepinefrin düzeylerinde dolayısıyla kan basıncı ve kalp hızında artma, hiperkoagulapati hali ve termal düzensizliği uyandırabilir. Bütün bunlar artmış miyokard oksijen tüketimi ve postoperatif komplikasyonların insidansında artış ile ilişkilidir. Hiperdinamik değişiklikler, özellikle koroner kan akımında azalma ve kısıtlı rezervi olan hastalarda miyokarda iskemiye yatkınlık oluşturur. Perioperatif iskemi sonrasında postoperatif kardiyak ölüm riskinin 9 kat arttığı bilinmekte olup ölümcül olmayan miyokard infarktüsü (MI) ya da anstabil anjina görülebilir. Alfa-2 adrenoseptör agonistleri ameliyat ve iyileşme döneminde hemodinamik değişkenliği sabit tutar ve perioperatif dönemde iskemiden korur, aynı zamanda erken dönem iskemik olayları yüksek oranda azaltır (39,43,44).

Deksmedetomidin de diğer alfa-2 adrenoseptör agonistleri gibi sedasyon, analjezi ve anksiyoliz sağlar. Derin yatıştırıcı özelliklerine rağmen sınırlı solunum etkilerinden dolayı geniş günlük marjına sahiptir. İlginç bir şekilde deksmedetomidin kaynaklı sedasyonda doğal uykuya benzerlik gözlenmiştir. Deksmedetomidinin amnestik özellikleri belirsizliğini korumaktadır. Deksmedetomidinin sempatolitik etkileri yoğun bakım ünitelerindeki kullanımı sırasında ya da perioperatif farkındalığa neden olabilir (41).

Diğer ilaçlardan farklı olarak deksmedetomidinin anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılma endikasyonu yoktur. Yirmidört saatten kısa sürecek olan postoperatif sedasyonlarda kullanılır. Bilinç kaybının eşlik ettiği sedasyon işlemleri sırasında hipnotik ve opioid ihtiyacını azaltmak için adjuvan olarak kullanılabilir. Buna ek olarak miyokardiyal iskemi için yüksek risk taşıyan hastalar için perioperatif kullanımı düşünülebilir (20).

#### **2.4.1.6. Deksmetomidin ile Sedasyon**

Cerrahiden önce 0,33-0,67 µg/kg intravenöz dozlarda premedikasyon olarak uygulanan deksmedetomidin hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler yan etkileri azaltır. Bu doz aralığında kısa işlemler sırasında volatil anestezi ve tiyopental ihtiyacını azaltır. 2 µg/kg fentanil dozuyla kıyaslandığında endotrakeal entübasyona sekonder gelişen hemodinamik yanıtı azaltmada daha etkindir. Deksmetomidin cerrahiden 45-90 dakika önce 2.5 µg/kg dozunda intramusküler yolla verilebilir. Bu rejimde, intramusküler midazolam+fentanil ile karşılaştırıldığında; eşit miktarda anksiyoliz, entübasyona azalmış bir yanıt, daha az volatil anestezi ihtiyacı ve daha az postoperatif titreme insidansı saptanırken yüksek insidanda bradikardi oluşmuştur (20).

Atipazemol selektif bir alfa-2 antagonistidir ve 50 µg/kg dozunda intramusküler olarak uygulanan deksmedetomidinin (2 µg/kg) sedatif etkisini antagonize eder (20).

Yapılan birçok çalışmada mekanik olarak ventile edilen postoperatif hastada Ramsey sedasyon skoru ile eşit sedasyonlarda değerlendirildiğinde propofole göre avantajlı olarak deksmedetomidinle daha az alfentanil ihtiyacı görülmüştür. Deksmetomidin grubunda kalp atım hızı daha düşükken ortalama arter basıncı yakın saptanmıştır. Bununla birlikte PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı deksmedetomidin grubunda daha yüksek bulunmuştur. “Weaning” sırasında daha stabil bir hemodinami sağlanabildiğini ortaya çıkaran yayınlar mevcuttur. Düşük infüzyon dozlarında çok ciddi bradikardi ve hemodinamik düzensizlikler ortaya çıkmamaktadır. İntraoperatif sedasyonda deksmedetomidin kullanıldığında propofolden yavaş bir etki başlangıcı gözlenir. Cerrahiden 30-90 dakika önce 3-5 µg/kg dozunda oral yoldan verilen klonidin benzer şekilde potent volatil anesteziklerin MAC değerini, opioid ihtiyacını, entübasyona gelişen hemodinamik yanıtı azaltırken, intraoperatif dönemde daha kararlı hemodinamik parametrelere neden olur. İndüksiyon ve sonrasında dikkat edilmesi gereken bradikardi ve hipotansiyon gelişmektedir. Anestezi gereksinimindeki azalma cerrahi sonrası hastanın daha hızlı uyanmasını sağlar. Dekmedetomidin intraoküler basıncı, perioperatif

katekolamin düzeyini ve postoperatif analjezik gereksinimini azaltırken, aortokoroner bypass sonrası genellikle bozulan böbrek fonksiyonlarını korumaktadır (20).

#### **2.4.1.7. Anestezinin İdamesi**

Deksmedetomidin erişkin hastalar için 10 dakika içinde 1 µg/kg'lık bir yükleme dozu ile başlanır ve 0.2-0.7 mcg/kg/saat sınırları arasında kalan bir idame infüzyonu ile anestezi idamesinde de kullanılır. Tiyopentalle indüksiyon sonrası ve %70 nitroz oksitle beraber deksmedetomidin kullanımı izofluran ihtiyacını kontrol grubuna göre %90 oranında azaltmaktadır (20).

Alfa-2 agonistler, anestezi dozlarında hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler etkileri nedeniyle adjuvan olarak kullanılırlar. Deksmedetomidinin premedikasyon ve intravenöz adjuvan etki oluşturmak amacıyla kullanımı uygundur. Yoğun bakım hastalarında solunuma minimal etkileri, analjezik etkinliği ve oluşturduğu hemodinamik profil dolayısıyla etkin ilaçtır. Uzun süreli sedasyonlarda deksmedetomidin kullanımı için daha ileri araştırmaya gerek vardır (20).

Bu ajanlar adrenerjik olsalar da, sempatetik deşarjı azalttıklarından sempatolitik olarak da düşünülürler. Uzun kullanımı, reseptörlerde aşırı duyarlılığa ve sayılarının artmasına yol açar; bu ilaçların ani olarak kesilmesi bir hipertansif kriz şeklinde görülebilen akut çekilme sendromu meydana getirebilir. Kırksekiz saatlik kullanım sonrasında kesilse bile hastalarda akut çekilme sendromu görülebilir. Deksmedetomidin bolus uygulama için 5-10 µg/mL dozlarında dilüe edilmelidir (15).

#### **2.5. İntravenöz Opioidler**

Opium kelimesi Latince 'su' anlamına gelmekte olup, opium gelinciği olarak adlandırılan "papaver somniferum" suyunu ifade eder. M.Ö. 3. yüzyılda Theophrastus'a ait yazıtlarda yer alan opiumun ortaçağda pekçok alanda kullanıldığı bilinmektedir. Opium 20'den fazla alkaloid içerir. 1806'da düşler tanrısı olarak bilinen 'Morpheus'tan esinlenerek afyonun içindeki saf maddeye morfin adı verilmiştir (45).

### **Opioidlerin Temel Olarak Sınıflaması:**

#### **Opiumlardan doğal olarak üretilenler:**

Fenatrenler (morfin, kodein)

Benzilizokinolinler (papaverin)

Tebain

#### **Yarı sentetik opioidler birkaç değişiklik yapılmış morfinden üretilmiştir:**

Eroin

Tebain deriveleri

Dihidromorfon/morfinon

#### **Sentetik opioidler kendi içinde 4 gruba ayrılır:**

Morfin türevleri (levorfanol)

Difenil veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)

Benzomorfanlar (fenazosin, pentazosin)

Fenilpiperidin türevleri (meperidin, fentanil, alfentanil, sulfentanil ve remifentanil) (45).

Opioid reseptörleri 4 farklı tiptedir. Farmakolojik olarak tanımlanan mü, kappa, sigma; 4. ise nosiseptin (orfanin) olarak bilinen FQ endojen agonist bir peptit olan opioid ailesindedir. Mü reseptörler beyinde ve spinal kordda bulunurlar. Endojen opioid peptitler olan enkefalin, beta endorfin, dynorfin sırasıyla sigma, mü, kappa opioid reseptörleri için endojen agonistler olarak tanımlanmışlardır (45).

Opioidler zayıf bazlardır. Çözündükleri pH ve pKa'ya bağlı rölatif olarak protanlanmışlardır. Serbest olarak baz fraksiyonlarına ayrılırlar; bu da fazla oranda yağda çözünmesini sağlamaktadır. Lipit çözünürlüğü opioidin etki alanına rahatça taşınmasını sağlar. Tüm opioidler belli oranda albümin ve alfa-1 asit glikoproteinleri başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Opioidin etkisinin başlangıç hızı proteinlere bağlanması ve lipit çözünürlüğüne bağlıdır (46).

Güçlü kısa etkili opioidler grubundan olan Fenilpiperidin türevi olan bu ilaçların gravimetrik olarak güçleri morfin ve meperidinle kıyaslandığında çok daha yüksek, etki süresi olarak daha kısadır. Morfinin etki gücü 1 olarak kabul edilip kıyaslandığında Meperidin 0.1, Alfentanil 15, Fentanil 100, Remifentanil 300, sufentanil 1000'dir. Etki süresi açısından kıyaslandığında Fentanil 30 dakika, Alfentanil 20 dakika, Sufentanil 15 dakika, Remifentanil 10 dakika olarak sıralanabilir. Çok uzun süre infüzyon alımı sonrasında vücutta birikirler ve infüzyon kesildikten sonra dahi metabolizması uzamaktadır. İçlerinden en az uzama remifentanilde görülür. Bu ilaçların etki süresi

anestezi indüksiyonu olarak kullanılan tiyopental ile hemen hemen eş bazen biraz daha uzundur. Fentanilin etki süresi doza bağlı olarak değişmekle birlikte 30 dakika-2 saat arasında değişir. Damar içine uygulanmasından sonra maksimum analjezik etkileri alfentanil için 1-2 dakikada, diğerleri içinse 10 dakikada ortaya çıkmaktadır (47).

Opioidlerin genellikle iki önemli yan etkileri mevcuttur: Hızlı verilmeleri durumunda çizgili kaslarda kas tonusunun artması ve ventilasyonun bozulması solunum merkezinde inhibisyon sonucu olarak apneye kadar gidebilen yardımcı ya da aletli olarak ventilasyonun rahatça yapılabileceği duruma neden olabilir. Diğer olumsuz etkileri ise sempatik tonusun azalmasına bağlı olarak hipotansiyon ve vagal sitümülasyona bağlı olarak gelişen bradikardi, bulantı ve kusmadır (47).

Güçlü kısa etkili opioidler benzer farmakolojik özellikler paylaşırken, içlerinden remifentanil en yeni, en özgün ve en çok odaklanması gereken ilaçtır (13).

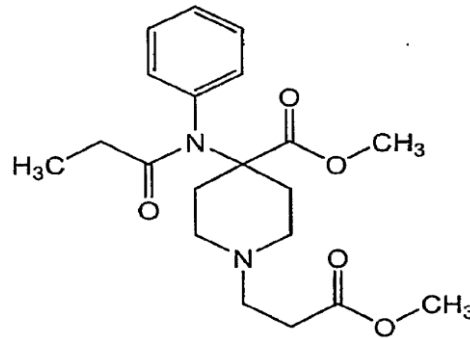
## 2.5.1. Remifentanil

### 2.5.1.1. İlaç Bilgisi, Sedasyonda Kullanımı, Oosit Aspirasyonunda Kullanımı

### 2.5.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Remifentanil 1996 yılında genel anestezi sırasında ilk defa sınıfının farmakodinamik özelliklerini koruyan güçlü seçici opioid reseptör agonist olarak tanıtılan analjezik ajandır. Alfentanil, sufentanil ve fentanil gibi remifentanil de 4-anilidopiperidin (meperidin, piperidin) türevidir ve opioidlerin analjezi, santral sinir sistemi ve solunum depresyonu gibi aynı farmakodinamik özelliklerini gösterirler (11).

Tüm 4 - anilidopiperidin türevi gibi remifentanil de mü reseptörleri üzerinden etki eder. 3-(4- methokskarbonik- 4 - [(L-oksopropil) – fenilaminol – L - piperidin) propionikasit metil esterinin hidroklorür tuzudur. Tek bir formda bulunan remifentanilin (GI87084B) molekül ağırlığı 412.9 daltondur (49,50,53).



Şekil 2.3. Remifentanil'in kimyasal yapısı (51)

### 2.5.1.3. Remifentanilin Analjezik Etkisi

Adenilat siklazın opioid reseptörlerinin aktivasyonu sonucu inhibisyonu hücresel C-amp miktarında azalmaya neden olur. Voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarının inhibe olması ve opioid reseptörleri ile içeri doğru  $K^{+}$  kanallarının aktivasyonu ile analjezik etki olmaktadır (12).

Remifentanil, sınıfının farmakodinamik özelliklerini koruyan güçlü bir mü-agonistidir (analjezi, solunum depresyonu, kas sertliği, bulantı ve kusma, kaşıntı vb.). Eşsiz bir farmakokinetik profil ile infüzyon süresinden bağımsız kısa sürede başlangıç ve hızlı bitiş özelliklerini birleştirir (12).

Benzersiz titrasyon edilebilirliğini sunan etkileri hızla görülen veya sonlandırmak için sürekli infüzyon sağlayan hedef kontrollü infüzyon ve beklenen postoperatif ağrı tedavisi gibi durumlar için belirli ilaç dağıtım şemaları gerektirir (13).

### 2.5.1.4. Metabolizması ve Farmakokinetikleri

Remifentanil özellikli farmakolojik özelliklere sahip ultra-kısa etkili opioiddir. Çok hızlı başlangıçlıdır ve kısa bir etki süresi vardır. Kan ve dokuda bulunan non-spesifik esterazlarla metabolize edilir. Plazma ve efektifite konsantrasyonu arasındaki denge dakika mesafesindedir. Remifentanilin sürekli infüzyonu kesildikten sonra, bu etki ne olursa olsun, infüzyon süresi 3-10 dakika içinde kaybolur. Oldukça nadiren tek sedatif ajan olarak kullanılır (14).

Remifentanil dışındaki tüm opioidler esas olarak karaciğer biyotransformasyonuna bağımlıdır ve sitokrom P sistemi, karaciğerde konjugasyon veya her ikisi tarafından metabolize edilir (47,52). Santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin sona ermesi redistribüsyonla uzaklaştırılmasıyla gerçekleşir (14).

Remifentanil postoperatif ventilasyon gereksinimi ile ilişkili kaygılar olmaksızın derin düzeylerde opioid analjezisine olanak sağlar. Remifentanilin ester yapısı onu kırmızı kan hücreleri ve dokudaki non-spesifik esterazlar tarafından hidrolize hassas hale getirir, eliminasyon yarılanma ömrü 10 dakikadan azdır. Remifentanilin biyotransformasyonu hızlıdır ve remifentanilin infüzyon süresinin uyanma zamanına etkisi çok azdır. Konteks duyarlı (infüzyon kapattıktan sonra ilacın dağılımı) yarılanma ömrü doz ve infüzyon süresinden bağımsız olarak yaklaşık 3-10 dakikadır (14,52).

Remifentanil birikiminin olmaması nedeniyle kullanımda olan diğer opioidlerden farklıdır. Karaciğer yetmezliği remifentanil dozunda ayarlanma gerektirmez. Psödokolinesteraz eksikliğinde remifentanile olan yanıt normaldir. Remifentanilin

metaboliti böbrekten atılır ve az potenttir ve bu yüzden herhangi bir klinik opioid etki oluşturması olası değildir (61).

Şimdiye kadar remifentanilin metabolizmasını azaltan herhangi bir hastalık ya da organ yetmezliği bildirilmemiştir. Remifentanilin metabolizması sonrasında oluşan metabolitinin çoğunluğu kendisinden 800-2000 kat daha az potent (güçlü) olan remifentanil asittir. Renal veya hepatik hastalıklar remifentanilin klirensini etkilemez. Karaciğer yetmezliği olan hastalar için opioidlere daha fazla hassasiyet ve dolayısıyla daha düşük bir doz gerektirir; böbrek yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz değişikliği gerekli değildir. Remifentanil 30 µg/kg dozlarına kadar histamin salınımı yapmaz. Remifentanilin kan-beyin dengelenme zamanı 1-1.5 dakika kadardır. Remifentanil bağlamduyarlı yarılanma süresi, remifentanil kan plazma konsantrasyonunda %50 azalma için gereken süre, sürekli bir infüzyon sonrasında 3-5 dakikadır. Sürenin kısalığı remifentanilin farmakokinetik özgünlüğünü kanıtlar. Bu durum klinik açıdan remifentanili diğer opioidlerden ayıran özelliktir. Diğer opioidlerin perfüzyon süresi yarılanma ömrüne bağlıdır. Bu durumda remifentanil birikim korkusu olmadan, uzun süreli infüzyon olarak kullanılır ve postoperatif uyanıklığı ertelemeyebilir. Uzamış süreden dolayı hasta risk altında değildir. Remifentanilin hızlı elimine olması sonucu olarak analjezik etkisi de süratle kalkar. Hızlı başlangıçlı ve hızlı sonlanması klinik olarak kolay kullanımını ve titrasyonunu sağlar. Major cerrahilerde kullanımı operasyon sonrası hızlı ekstübasyon ve yoğun bakımdan hızlı çıkış için kullanılır (11).

### **2.5.1.5. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri**

Remifentanil kimyasal olarak fentanil türevleri gibi olmalarına rağmen ester bağlarından dolayı yapısal olarak farklıdır. Bu yapısından dolayı hızlı metabolizması ile sonuçlanan, kan ve doku non-spesifik doku esterazları ile hidrolizine imkan sağlar. Remifentanil genel anesteziyi destekleyici olarak kullanılan ilk çok kısa etkili opioiddir. Farmakokinetik özellikleri 3 kompartman modeliyle açıklanır. pKa'sı 7.07 olan zayıf bir bazdır. Yüksek oranda yağda çözünür. Yüksek oranda plazma proteinlerine, çoğunlukla da alfa-1 asit glikoproteine bağlanmaktadır. Remifentanil serbest bazlı glisin ile birlikte solüsyon olarak formüle edilir, bu nedenle de spinal ve epidural kullanım için uygun değildir. Remifentanil primer metabolizmasının ürünü kendinden çok daha az güçlü olan karboksilik asit metabolitini, G190291'i oluşturan deesterifikasyonudur (46).

G190291 düşük in vivo etkisi, zayıf beyin penetrasyonu ve mü reseptörüne düşük affinitesi ile izah edilebilir. G190291 atılımı renal yolla olur. Farmakokinetiği renal ve



hepatik yetmezlikten etkilenmemektedir. Kanda başlıca eritrositler tarafından metabolize edilmekte, psödokolinesterazlar için substrat olmadığı için psödokolinesteraz eksikliği ya da defektinden etkilenmemektedir. İlaçların belli bir konsantrasyonda tutacak şekilde ve farklı sürelerde devamlı infüzyon tekniği ile uygulanması sonrasında ilaç konsantrasyonunda %50 azaltma elde etmek için gerekli süre, koşullara duyarlı yarılanma süresidir. Remifentanilin koşullara duyarlı yarılanma ömrü, infüzyon süresinden bağımsızdır (46).

**Opioid potensi:** Deri insizyonunda hareketsizliği sağlamak için erken MAK'ın azalması, opioid potensinin değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte EEG'de potensi klinik olarak güvenilir olarak belirlenir. Yaş, santral volümün dağılımı, klirens ve remifentanil potensi ile ters orantılıdır. Doz ayarı yapılırken ideal vücut ağırlığı baz alınmalıdır. Remifentanil farmakokinetiği karaciğer hastalığından hiç etkilenmez. Karaciğer transplantasyonunun anhepatik fazında kinetiği değişmez. Hemorajik şokta santral ve ikinci dağılım volümlerinin düşmesi nedeniyle farmakokinetiği değiştiğinden hedef plazma konsantrasyonuna ulaşmak için daha az remifentanil gerekmektedir (46).

Remifentanil dengeli anestezide hastanın anesteziden hızlı çıkışını sağlar. Postoperatif solunum depresyonu yapmadan hızlı derlenen hastaların anestezisi sonrasında derlenme öncesinde ek analjezik ihtiyacı vardır. Kardiyak cerrahide “fast-track” uygulama için tercih edilebilir (46).

Opioidlere bağlı kas rijiditesi, bilincin kaybolduğunda veya hemen sonrasında ilerleyici kas tonusu artışı ve bazen de şiddetli katılık oluşumu ile karakterizedir. Rijidite yeterli ventilasyon sağlanamadığı için hiperkarbi, hipoksi ve kafa içi basınç yükselmesine neden olabilir. Balon maske valv ile ventilasyonun güçlüğünün nedeninin vokal kord kapanması olduğu belirtilmiştir (48). Nöroeksitör olarak remifentanil için jenarilize tonik klonik aktiviteler bildirilmiştir (45). Pupil çapında parasempatik sinirlerin uyarılması sonrasında Edinger Westphal çekirdeğinde kortikal inhibisyon yaparak pupiller konstriksiyon yaparlar (48-50).

Opioidlerin en ciddi yan etkileri tüm mü reseptör agonistlerinde olduğu gibi doza bağımlı olarak direkt beyin sapı solunum merkezini etkileyerek solunum depresyonu oluşturmalarıdır (45,49,53). Diğer opioidlerin aksine, remifentanil solunumu deprese edici etkisi uygulama süresinin artmasıyla değişmemektedir. Genel anestezisi sırasında solunumu deprese eden ve analjezi sağlayan dozlarda kullanılırken, solunumu kontrol altında mekanik ventilasyonda devam eden hastalar infüzyon kesilmesi sonrasında 10 dakika içerisinde kendiliğinden solumaya başlarlar. Yine remifentanil infüzyonu sırasında

hastanın solunumunun deprese olduğu fark edilince infüzyon kesilerek ya da azaltılarak solunum dürtüsünün 3 dakika gibi sürede tekrar geldiği görülebilir. Gerektiğinde de remifentanilin solunum depresyonu yapan etkilerinin geri çevrilmesi için Naloksan kullanılabilir (54).

#### **2.5.1.6. Anestezinin İdamesi**

Remifentanilin başlangıç yükleme infüzyonu 0.5 µg/kg/dk'dır. Yaşlılarda etki süresi iki kat uzadığından ileri yaştaki hastalarda bu doz yarı yarıya azaltılmalıdır (13). İnfüzyona 0.1-0.3 µg/kg/dk dozu ile devam edilmelidir. Kardiyak olmayan cerrahilerde volatil anestezipler veya propofol ile beraber kullanıldığında 0.05-0.2 µg/kg/dk dozu yeterlidir. İnfüzyonun cerrahi bitiminden 5-10 dakika önce kesilmesi gereklidir. Postoperatif analjezi için infüzyon kesilmeden hastaya analjezik bir ajan kullanılabilir. Kardiyak cerrahide ise 1 µg/kg/dk stres yanıtı baskılayarak başarı oluşturur. İnfüzyona 0.5 µg/kg/dk ile propofol veya inhalasyon anestezipleri eşliğinde devam edilir (12).

Remifentanil gibi kısa etkili opioidler daha yüksek dozlarda sürekli uygulandığında özellikle akut opioid toleransı ve hiperanaljeziye neden olabilir. Postoperatif titreme, akut toleransın neden olduğu opioid yoksunluğuna işaret eder. Sufentanil ile ilişkili titreme insidansı remifentanile benzer iken remifentanil, fentanil ve alfentanil ile karşılaştırıldığında postoperatif titreme insidansında artış gösterilmiştir. Postoperatif titreme insidansını azaltmak için remifentanil kullanırken farmakolojik ve farmakolojik olmayan önleyici tedbirler de eklenebilir (55).

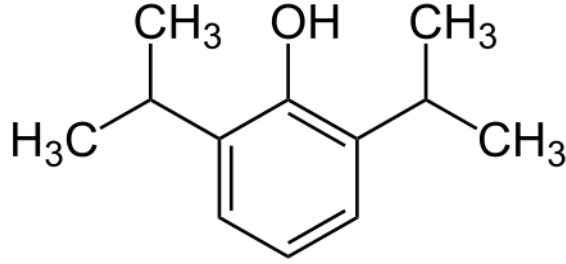
Remifentanil genel anestezi boyunca ağrının kontrolünü sağlayan güçlü ve seçici bir mü reseptör agonistidir. Remifentanil fentanil ve diğer opioidlere mekanistik olarak benzer olsa da, eşsiz farmakokinetik profili çok sayıda potansiyel avantajları sunabilir. Remifentanil 60 saniye gibi ultra hızlı bir etki başlangıcı gösteren ve infüzyon süresi ne olursa olsun, 10 dakikadan daha az yarılanma ömrü olan bir ajandır. Diğer opioidlerin aksine, remifentanilin metabolizması sonrası sadece inaktif metabolitler oluşur. Kısa yarılanma ömrü ve öngörülebilir metabolizması nörolojik hasar değlendirilmesi için önemli role sahip olabilir (56).

## 2.6. Propofol

### 2.6.1. İlaç Bilgisi, Sedasyonda Kullanımı, Oosit Aspirasyonundaki Yeri

#### 2.6.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Günümüzde propofol yaygın olarak anestezi induksiyonu ve idamesinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda ameliyathane içi ve dışı sedasyon gerektiren işlemlerde oldukça başarıyla kullanılan intravenöz anestetik bir ilaçtır (57). Kimyasal olarak 2,6-diizopropilfenol olup fiziksel nitelik olarak sıvı bir yağdır. %1 'lik emülsiyon formu anestezide sadece intravenöz yoldan uygulanarak kullanılır (58).



Şekil 2.4. Propofol'ün kimyasal yapısı (59)

Klinik olarak 1977 yılında kullanılmaya başlanan ilacın yaygın kullanımı uygulama yerindeki ağrının azaltılması için 1983 yılında formülasyonunun %10'luk soya yağı içindeki %1'lik emülsiyon olarak değiştirilmesi sonrasında 2,6-diizopropilfenol yani propofol kullanımı ile başlamıştır. Karaciğerde konjugasyon ve oksidasyon sonrasında inaktif metabolitleri oluşur. Etkisi hızlı başlar. Kol beyin zamanı kadar sürede 2-2.5 mg/kg lık dozu bilinç kaybına neden olan nötral pH'lı (pH=7) emülsiyon ajan oda ısısında saklanabilir. Analjezik özelliği olan, uyanması ve derlenmesi hızlı bir hipnotiktir. Metabolitleri idrarla atılır (60).

Lipit içerisinde çözünebilen fakat sıvı içinde çözünmeyen, oda ısısında yağ formunda bulunan bir ilaçtır. İçeriğinde %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 putrifiye yumurta fosfotidi ve bakteri üremesini engellemeyen ama geciktiren % 0.005'lik disodyum asetat bulunur (61). EDTA içeriği iki değerli metal iyonları bağlanan bir şelatlayıcı madde ve bakteri üremesi, çoğaltma ve hücre duvarı bütünlüğünün korunması durumunu azaltır. Bununla birlikte kazara kontaminasyon durumunda 12 saat boyunca mikrobiyal büyümeyi geciktirmek için tek başına konsantrasyonu (% 0.005) yeterlidir. ABD tarafından üretilen propofol ürünü, bir koruyucu madde olarak sodyum metabisülfid içermekle birlikte mevcut jenerik ürünlerden İngiltere ve Kanada'da üretilen propofol hiçbir koruyucu içermez. Bu

durumda üreticinin talimatlarına uygun olarak tüm propofol ürünleri, mikrobik kontaminasyonu önlemek için sıkı aseptik şartlara uygun hazırlanmalı ve infüzyon enjektörleri ve intravenöz hatları 6-12 saat aralıklarla yenilenmelidir. Klinik zorunluluk halinde propofol infüzyonuna mikrobiyolojik filtre takılabilir. Filtrenin gözenek boyutunun  $\geq 5$  mikrometrelik olması, emülsiyon akışını kısıtlamaması veya kırmaması ve emülsiyonun parçalanmaması için gerekmektedir. Su içerisinde bir yağ emülsiyonu olan propofol bu nedenle beyaz görünümündedir ve potansiyel besiyeridir (62). pH'sı 7 olan emülsiyon oda ısısında bozulmaz ve ışıktan etkilenmez. Dilüe hazırlanması gerektiği durumlarda % 5 dekstroz ile seyreltilebilir (61).

### **2.6.1.2. Metabolizması ve Farmakokinetikleri**

Ultra hızlı etkili intravenöz anestezi ajanı olan Propofol özellikle karaciğerde metabolize olup aktif olmayan metabolitleri ise idrarla atılmaktadır. Metabolitlerinin inaktif olduğu düşünülmektedir (62). Propofol karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjugasyon reaksiyonuyla suda çözünür. Ekstrahepatik metabolizmada en önemli rolü akciğer üstlenmektedir. İn vitro çalışmalarda, Propofol, konsantrasyonuyla orantılı olarak insan sitokrom P450 enziminde inhibisyona yol açar ve bu enzimle ilişkisi olan ilaçların metabolizması değiştirir (61,63).

Propofolün tek bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonu nedeniyle hızla kan düzeyleri düşer. Propofol farmakokinetiği iki bölmeli model esas alınarak tarif edilmiştir. Propofolün vücutta hızlı dağılımı, dağılım hacim genişliği ve hızlı eliminasyonu nedeniyle farmakokinetik açıdan iyi kontrol edilebilen intravenöz hipnotik olmasını sağlar. Üç bölmeli modelin propofölü daha iyi tarif edilebileceği bildirilmiştir. (64). Bu üç kompartmanlı modelde ilk başlangıç ve yavaş dağılım yarı ömürleri sırasıyla 1-8 dk ve 30-70 dk'dır. Eliminasyon yarı ömrü ise 4-23 saat olarak belirlenmiştir. Pik etkisi 95-100. saniyelerde görülür (61). Propofol yaş, cinsiyet, ağırlık, daha önce geçirilen hastalıklar ve aynı anda verilen diğer ilaçlardan etkilenmektedir (61). Hepatik kan akımını azaltarak klirensini bozmaktadır. Artmış kardiyak output plazma konsantrasyonunu düşürmektedir (61,63).

Kadınlarda daha büyük dağılım hacmi ve klirens olmakla birlikte eliminasyon yarı ömrü bakımından farklılık yoktur. Çocuklar daha büyük santral kompartman hacmine sahiptirler ve klirensleri hızlıdır. Yaşı 3 ve altındaki çocuklarda kilolarıyla orantısız bir farmakokinetik göstermekle birlikte büyük çocuklarla kıyaslandıklarında daha fazla santral kompartman ve klirensi nedeniyle daha fazla doz gereksinimi ortaya çıkmaktadır.

Yaşlıların ise klirens hızları daha düşüktür. Hepatik hastalıklarda propofolün kararlı durum ve santral kompartman volümleri artar, eliminasyon yarı ömrü uzar, ancak klirens değişmemektedir. Renal hastalıklarda propofolün farmakokinetiği değişmemektedir (63).

#### **2.6.1.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Propofol hipnotik bir ajan olup etkisini GABA-A reseptörünün beta alt ünitesine bağlanarak, klorid akımını potansiyalize ederek oluşturur. Membrandan geçişte Beta1, Beta2, Beta3 alt ünitelerinde hipnotik etkide rolü vardır. Hipokampusta bulunan GABA-A reseptörleri üzerine olan etkiyle hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını inhibe etmektedir. Bu olay propofolün sedatif etkisinde dolaylı rol oynamaktadır. Propofolün indirekt sedatif etkisinde alfa-2 reseptör sistemi rol oynamaktadır. Propofolün glutamat reseptörlerinin bir subtipi olan NMDA reseptörleri üzerinde olan yaygın inhibisyonu, ilacın santral sinir sistemi üzerine olan etkilerine katkıda bulunmaktadır. Çalışmalar, propofolün spinal korda direkt olarak depresan etkilerini göstermiştir. Propofol barbitüratların tersine antianaljezik etkiye sahip değildir. Subhipnotik dozlarda propofol nöropatik ağrılarda geçerli olmamakla birlikte santral kaynaklı ağrılarının tanı ve tedavisine yardımcı olur (63).

Propofol diğer anesteziik maddeler ile karşılaştırıldığında daha az postoperatif kusma ile sonuçlanan bir anti-emetik etkiye sahiptir (63,65). Kemoterapi ile ilgili bulantı ve kusmayı önlemede katkıda bulunmaktadır (66,67). Bu özellik area postrema'daki serotonin miktarının azaltılması ve böylece GABA reseptörleri üzerine yapmış olduğu etkiyle açıklanmaktadır (61). İstenmeyen hemodinamik değişikliklerin insidansı düşüktür. Propofol serebral kan akımını ve serebral metabolizmayı azaltarak kafa içi basıncının düşük ve sabit kalmasını sağlar (62).

#### **2.6.1.4. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri**

Solunumda 30-60 sn süre ile apneler oluşturabilir ve laringeal refleksleri deprese edebilir. Endotrakeal entübasyon opioidlerle birlikte uygulandığında hemodinamik yanıtı da baskılamaktadır (60). Bu durumun sıklığı ve süresi verilen doza, injeksiyon hızına ve beraberinde uygulanan tedaviye bağlıdır. İndüksiyon dozunda %30 oranında apne yapmaktadır. Apnenin başlangıcı takipne ile kendini belli eder. Karbondioksite karşı oluşan solunumsal yanıt propofol infüzyonu sırasında azalır. Propofolün idame infüzyonları sırasında arteriyel karbondioksit miktarı artar. Hipoksiye karşı solunumsal yanıtı baskılar. KOAH'lı hastalarda propofolün bronkodilatatör etkisi vardır. Propofol

düşük dozlarda vagal, yüksek dozlarda ise metakolin ile indüklenen bronkokonstriksiyonu azaltır. Burada propofol içine eklenen koruyucu madde olan sodyum metabisülfidin de önemli bir rolü vardır. Propofol'ün ARDS'li hastalarda da pulmoner patoloji üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Septik endotoksemide katalizlenen lipit peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu yararlı etkiler henüz insanlarda gösterilememiştir. Tedavi edici dozlarda propofolün fare makrofajlarını nitrik oksit ile indüklenen apoptozis ve hücre ölümünden koruduğu izlenmiştir. Propofol hipoksik pulmoner vazokonstriktif yanıtını da azaltmaktadır (61).

#### **2.6.1.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Propofol kardiyovasküler sistemi deprese ederek, kardiyak output ve kan basıncında azalma oluşturmaktadır. Sempatik sistemi baskımlarken vagal sistemin etkinliğini artırır; dolayısıyla nabızda düşme görülür (60). Anestezi indüksiyonu sırasındaki kardiyak output azalmasının nedeni kardiyak depresyona değil, sistemik vasküler rezistansın azalmasına bağlanmaktadır. Propofolün venöz düz kas sistem üzerine etkileri olan venodilatasyon ve venöz kapasitansda artma, kardiyak output ve ortalama arteriyel basınç azalmasına yol açan azalmış venöz dönüş ve atım hacmi yıllar önce gösterilmiştir. Kardiyak outputun düşmesine venöz sistemden çok ortalama sistemik arteriyel basınç düşmesi neden olmaktadır (69). Propofolün miyokardiyal depresan etkisinin doğrudan olmadığı yapılan invitro çalışmalarda kesinleşmiştir. Propofol indüksiyonu sonrasında kalp hızı belirgin olarak değişmez. Propofolün hipotansiyona karşı gelişen taşikardiyi, barorefleks yanıtı inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir (61).

#### **2.6.1.6. Diğer Etkileri**

Göz içi basıncını düşürmektedir. Postoperatif bulantı ve kusma ihtimali düşüktür (60). Propofol'ün anti-prüritik, anksiyolitik, bronkodilatör, kas gevşetici ve anti-epileptik özellikleri de bulunmaktadır. Anti-prüritik ve antiemetik özellikleri gününbirlik cerrahiler için tercih nedenidir. İndüksiyon sırasında kas seyirmesi, ani hareketler, hıçkırık gibi eksitatör durumlar oluşmakla birlikte status epileptikus gibi durumların sonlandırılması nedeniyle de antikonvülzan özelliğinin de olduğu bilinmektedir (68,70,71).

Propofol tiyopentale benzer şekilde, non-depolarizan ve depolarizan kas gevşeticilerin yaptığı nöromusküler blokajı potansiyalize etmez. Propofol malign hiperpireksiye etkilemez (61).

Plazma kortizol konsantrasyonları propofol kullanımı sırasında azalmış olmasına rağmen, ACTH'ya adrenal yanıt, etomidat ile görülen adrenal duyarlılığının depresyonunun aksine etkilenmemiştir. Propofol gününbirlik cerrahilerde üstün çalışma koşulları sağlaması ve postoperatif dönemde hızlı bir derlenme, düşük insidansta bulantı ve kusma oluşturması nedeniyle uygun bulunmuştur (72). Propofol polimorfonükleer lökosit kemotaksisini azaltırken yapışma, fagositoz ve öldürme fonksiyonlarını azaltmaz. Bu etkisi, kemotaktik yanıtın tüm basamaklarını inhibe eden tiyopentalden farklıdır (61).

#### **2.6.1.7. Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi**

Propofol hem anestezi indüksiyonu hem de idamesinde kullanımı uygun olan bir anestezi ajanı olup nörolojik ve kardiyak anestezide kullanımı onaylanmıştır. İndüksiyon dozu 1-2.5 mg/kg arasında değişmekte olup yaş, yağsız vücut kitlesi ve santral kan volümüne bağlıdır. Opioid veya benzodiyazepinle premedikasyon indüksiyon sırasında propofol gereksinimini azaltır. Altmış yaşından büyük hastalarda premedikasyonla 1 mg/kg, premedikasyonsuz 1,75 mg/kg indüksiyon dozu anestezi oluşturmak için yeterlidir. Hipotansiyonu önlemek amacıyla ve kardiyak cerrahi yapılacak hastalarda propofol tedrici artışlarla bilinç kaybı oluşana kadar dikkatli bir şekilde verilmelidir. Anestezi indüksiyonunda kullanıldığında tiyopental ve metoheksitale göre daha hızlı uyanmanın görülmesi farmakokinetik özelliklerinin bir sonucudur. Hızlı uyanmayı sağlaması nedeniyle anestezinin idamesinde barbitüratlardan üstündür. Propofol anestezi idamesi amacıyla aralıklı dozlarla veya devamlı infüzyon şeklinde kullanılabilir. İnfüzyon hızı kişiye özgü olarak, ihtiyaca ve cerrahi uyarana göre titre edilebilir. Opioidler yeterli anestezi için gerekli olan propofol konsantrasyonunu değiştirdiklerinden opioid ve propofolün birbirine göre rölatif dozları ilaç etkilerinin sonlanmasını ve uyanma süresini etkiler (61).

#### **2.6.1.8. Sedasyon**

Propofol cerrahi prosedürler ve yoğun bakım ünitesinde mekanik olarak ventile edilen hastalarda sedasyon amacıyla kullanılmıştır. Yoğun bakım hastalarındaki avantajları arasında hızlı derlenmeye imkan sağlaması ve antioksidan etkileri yer alır. Propofole karşı tolerans gelişimi çok nadirdir. Midazolam ile karşılaştırıldığında sedasyonun idamesinde daha iyi kontrol ve hızla uyanma sağlar. Mekanik olarak ventile edilen hastalarda infüzyonu sonlandırıldığında hızlı ekstübasyona izin verir. Gününbirlik cerrahileri için uygulanan sedasyonda ve bilinçli sedasyon uygulamalarında önemli yere sahip olan bir

ilaçtır. Propofol aynı zamanda hasta kontrollü sedasyon işlemlerinde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (61).

#### **2.6.1.9. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları**

Propofol indüksiyon sırasında ağrı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme oluşturabilir, nadiren de enjekte edildiği vendede tromboflebit gelişebilir (61). Yumurta, soya veya yer fıstığı allerjisi olanlarda propofolden kaçınılmalıdır (73). Ağrı oluşumu daha geniş ven kullanımı ve propofol solüsyonu içine lidokain eklenmesiyle giderilebilir (61). Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrıyı önlemenin en iyi yolu bilinmemekle birlikte propofol enjeksiyonundan 30-120 saniye önce turnike takılmış önkoldan lidokain (0.5 mg/kg) verilmesi sonrasında hastaların %60'nın ağrısının önlendiği ortaya konulmuştur (74). Kritik hastalarda özellikle nörocerrahilerde uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımla nadir olsa da görülebilen ve "propofol infüzyon sendromu" olarak adlandırılan durum lipemi, metabolik asidoz, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, rabdomyolizisle karakterize ve hatta ölüme sonlanabilen istenilmeyen bir tablodur (61,68,75,76).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun KA15/196 no'lu izni ile planlanan "Oosit aspirasyonu uygulanan hastalarda sedoanaljezi amacıyla kullanılan remifentanil ve deksmedetomidinin karşılaştırılması" başlıklı çalışmamızda Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne bağlı İnfertilite Merkezi'ne başvuran ve transvajinal yolla oosit aspirasyonu yapılan ASA skoru I-II, 30-40 yaş arası olgularda farklı sedoanaljezi yöntemlerinin karşılaştırılması planlandı. Beşten daha az yumurta sayısı olan veya ilaçlara bilinen allerjisi olan hastalar ile dekompanse solunum ve kalp yetmezliği, hipotansiyonu (SKB <90 mm Hg) olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Kliniğimizde işlem odasında rutin monitörizasyon yöntemleri ile (EKG, SpO<sub>2</sub>, noninvaziv kan basıncı) monitörize edilen tüm çalışma hastalarına litotomi pozisyonu verildi. Yüz maskesi ile oksijen (8-10lt/dk) uygulanmaya başlandı. Her iki gruba intravenöz yol ile 0.5 mg/kg propofol (Pofol, Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş. Kocaeli) uygulandı ve Ramsay Sedasyon Skalası 4 puan (Uykulu fakat glabellar taktil uyarılara hemen cevap verir, Tablo 3.1) oluncaya kadar 0.3 mg/kg propofol ek doz olarak yapıldı ve ek doz miktarı kaydedildi. Daha sonra çift-kör yöntemle randomize edilen olgular iki gruba ayrıldı. Remifentanil (10 µg/ml, Ultiva, GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) uygulanan hastalar R Grup (n=70), Deksmetomidin (4 µg/ml, Precedex, Meditera İth. İhr. Ltd. Şti., İzmir) uygulanan hastalar D Grup (n=70) olarak değerlendirmeye alındı. Çalışma çift-kör randomize klinik çalışma olarak planlanmış olup bir anestezi uzmanı tarafından hazırlanan ilaçlar "Basit Rastgele Örneklem" yöntemi ile seçildi ve ilaç hakkında bilgisi olmayan hastalara, hangi ilacın kullanıldığını bilmeyen farklı anestezi uzmanı tarafından uygulandı. İşlemi uygulayan operatöre de ilaçlar hakkında bilgi verilmedi. Enjektörlere hazırlanan ilaçlardan her ikisi de (0.05 ml/kg) her iki grup için bolus olarak 60 saniye içinde yavaşça uygulandı. Daha sonra idame planı olarak R grubuna Remifentanil infüzyonu (0.1-0.5 ml/kg/st), D grubuna Deksmetomidin infüzyonu (0.1-0.5 ml/kg/st) başlandı.

Hastaların demografik bulguları (vücut ağırlığı, yaş), ASA sınıflamaları, operasyon süreleri, işlem sırasındaki hemodinamik bulguları [preoperatif, ilaç uygulamadan hemen sonraki, 1. dk, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk'larda Sistolik, Diyastolik ve Ortalama Arter Basıncıları (SAB, DAB, OAB), Kalp Atım Hızları (KAH)], SpO<sub>2</sub> değerleri ile ek olarak

uygulanan propofol dozları kaydedildi. İşlem sonrasında Ramsey Sedasyon Skalası, derlenme süresi (işlem bittikten odaya alınana kadar geçen süre), Hasta ve Cerrahi Memnuniyeti Skalası (Tablo 3.2, Tablo 3.3.) anestezi takip formuna, operasyon sırasında gelişen yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu, takipne, bulantı, kusma gibi) kritik olay bildirim formuna kaydedildi. Ayrıca taburcu olana kadar geçen süre ile bu sürede gelişebilecek komplikasyonlar not edildi.

**İstatistiksel Metod:** Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Gruplara gerekli hasta sayısı olan 61'e ek olarak her gruba olası veri kayıplarını karşılamak amacı ile 70'er hasta alındı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, normal dağılım gösteren parametreler için Bağımsız Grup T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi kullanıldı. SAB, DAB gibi tekrarlı ölçüm karşılaştırılmalarında Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı. Grafikselleştirimlerde çizgi grafiklerinden faydalandı.

**Tablo 3.1. Ramsey Sedasyon Skalası (91)**

<b>Puan</b>	<b>Klinik</b>
1 puan	Uyanık, huzursuz ve/veya ağlıyor
2 puan	Uyanık, sakin, çevresini izliyor
3 puan	Uykulu fakat sözlü uyaranlara cevap verir
4 puan	Uykulu fakat glabellartaktil uyaranlara hemen cevap verir
5 puan	Uykulu fakat glabellartaktil uyaranlara yavaş yanıt verir
6 puan	Uyarılara yanıt vermez

**Tablo 3.2. Hasta Memnuniyeti Skalası (91)**

<b>Puan</b>	<b>Değerlendirme</b>
1	Çok Kötü
2	Kötü
3	Orta
4	İyi
5	Çok İyi

**Tablo 3.3. Cerrah Memnuniyeti Skalası (91)**

<b>Puan</b>	<b>Değerlendirme</b>
1	Çok Kötü
2	Kötü
3	Orta
4	İyi
5	Çok İyi



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30-40 yaş arası 140 kadın hastanın yaş ortalaması  $34.42 \pm 2.89$  yıl, vücut ağırlığı ortalaması  $67.43 \pm 11.98$  kg, folikül sayısı  $11 \pm 6.53$  olup operasyon süresi  $6.07 \pm 2.75$  dakika olarak saptandı. Çalışmaya alınan iki grup arasında demografik olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı (ort±SD)**

	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	P
Yaş (yıl)	$34.43 \pm 2.976$	$34.41 \pm 2.841$	0.977
Vücut Ağırlığı (kg)	$68.19 \pm 12.249$	$66.67 \pm 11.754$	0.457
Folikül Sayısı (adet)	$11.29 \pm 7.145$	$10.71 \pm 5.903$	0.607
Operasyon Süresi (dakika)	$6.00 \pm 2.265$	$6.14 \pm 3.182$	0.760

Demografik olarak benzer olan Grup R ve Grup D grupların ASA sınıflamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.2. Gruplar Arasında ASA Sınıflamalarının Karşılaştırılması**

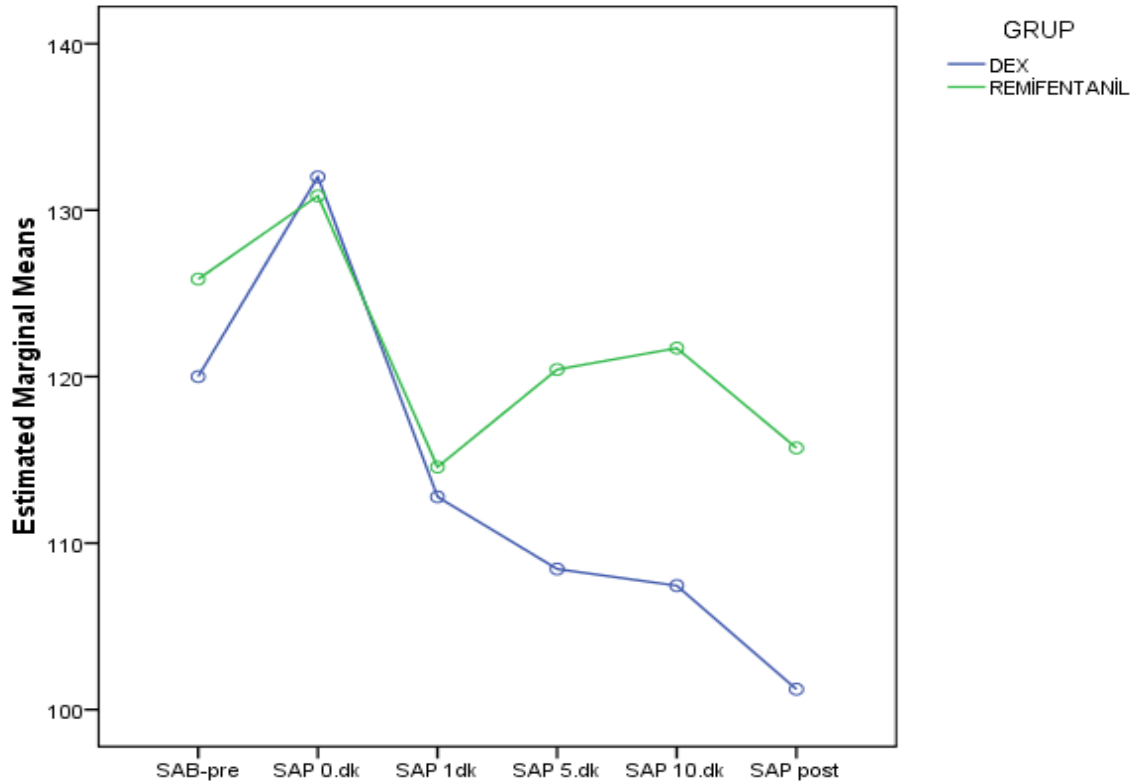
	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	Toplam	P
ASA 1	61	63	124	$p > 0.05$
ASA 2	9	7	16	$p > 0.05$

Grup R ve Grup D karşılaştırıldığında işlem başlangıcından itibaren Grup D’de sistolik arter basınçları (SAB) düşme seyrinde olmasına rağmen SAB preoperatif ve postoperatif dönemdeki ölçümlerde Grup D’de Grup R’ye göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.001).

**Tablo 4.3. Grup R ve Grup D Arasında Sistolik Arter Basınçlarının (SAB) Karşılaştırılması**

	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	p
SAB (Preoperatif)	119.46±19.283	112.50±11.788	0.011*
SAB (0. dakika)	124.97±15.708	125.26±18.400	0.921
SAB (1. dakika)	110.29±13.772	107.24±15.350	0.219
SAB (5. dakika)	111.38±13.143	108.28±14.894	0.258
SAB (10. dakika)	121.71±20.139	107.44±17.271	0.149
SAB (Postoperatif)	108.93±12.915	102.57±9.872	0.001*

\*: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



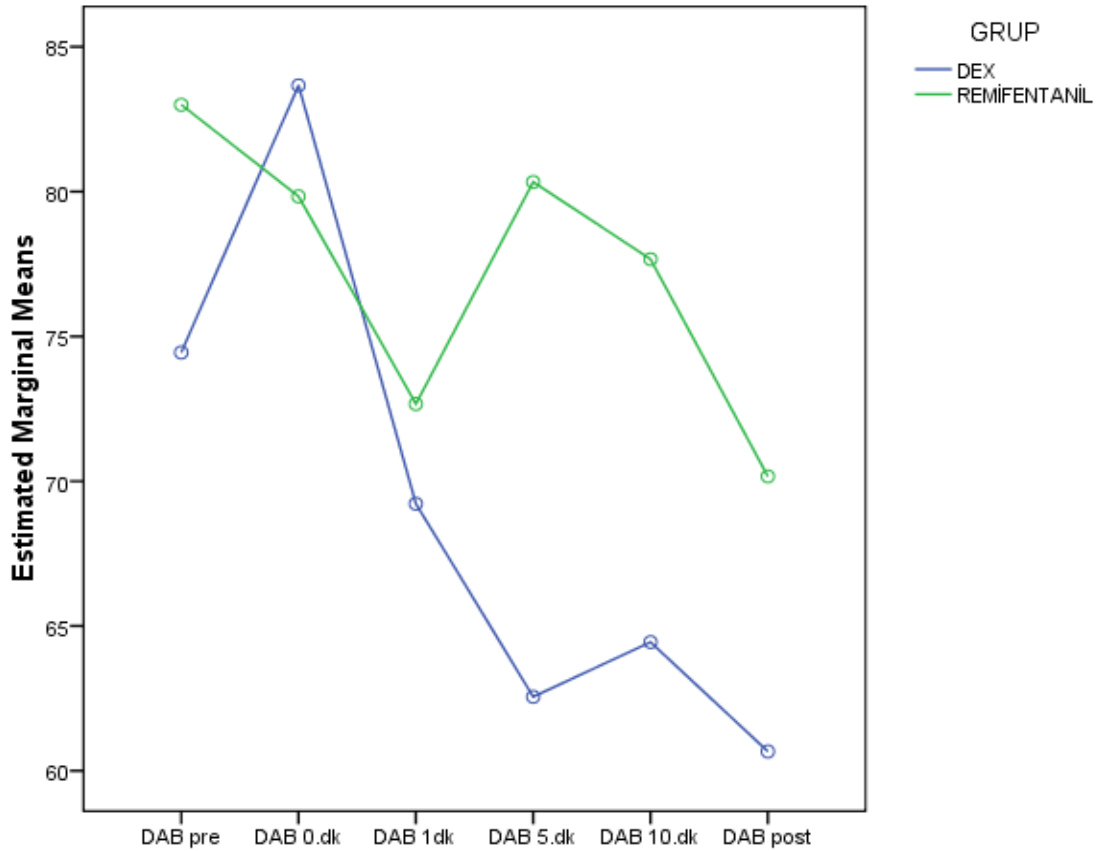
**Şekil 4.1. Grup R ve Grup D’de ortalama SAB dağılımı**

Diyastolik kan basıncı (DAB) değerlendirildiğinde, 5. dakika ve postoperatif DAB değerleri Grup D’de Grup R’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.027, p=0.004).

**Tablo 4.4. Grup R ve Grup D Arasında Diyastolik Arter Basınçlarının (DAB) Karşılaştırılması**

	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	p
DAB (Preoperatif)	73.57±13.195	70.41±8.739	0.097
DAB (0. dakika)	74.41±13.299	75.16±11.609	0.725
DAB (1. dakika)	66.80±12.321	65.57±13.797	0.579
DAB (5. dakika)	70.56±12.041	65.59±10.738	0.027*
DAB (10. dakika)	77.67±20.047	64.44±8.278	0.097
SAB (Postoperatif)	66.14±11.202	61.44±7.328	0.004*

\*: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



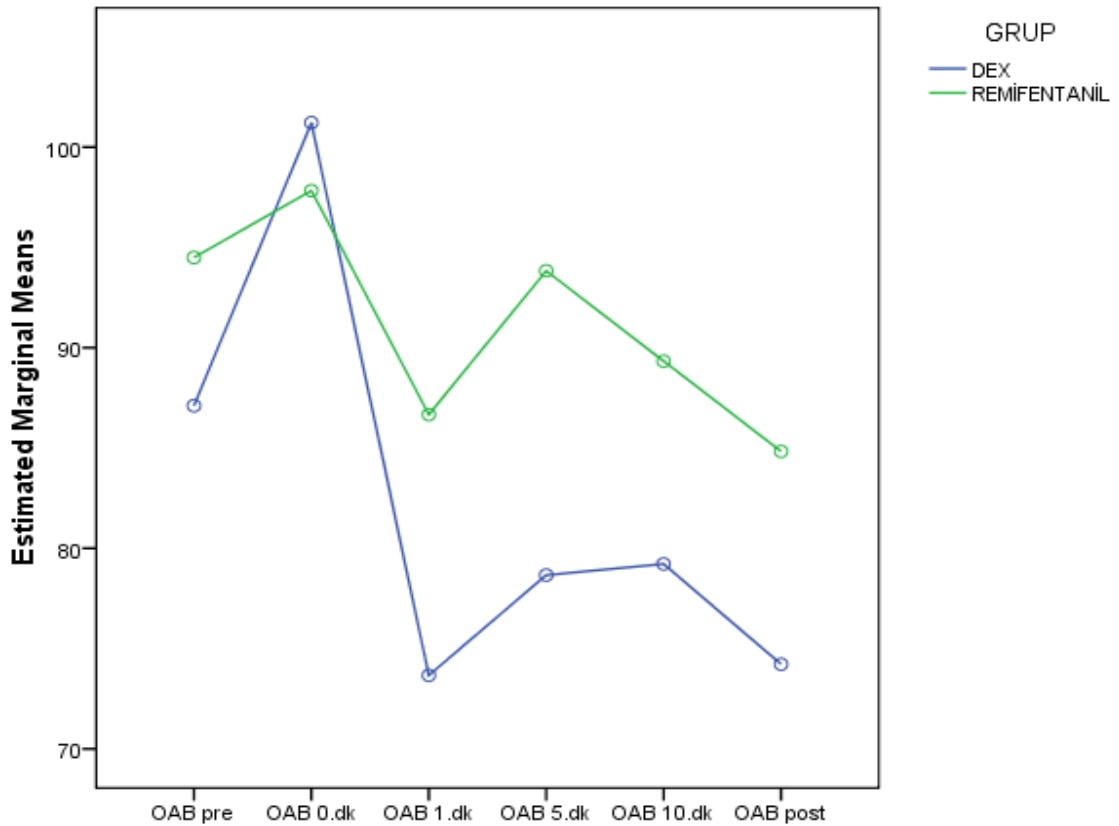
**Şekil 4.2. Grup R ve Grup D’de ortalama DAB dağılımı**

Ortalama arter basıncı (OAB) değerlendirildiğinde preoperatif dönemde, 5. dakika ve postoperatif dönemlerde Grup D’de GrupR’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.5. Grup R ve Grup D Arasında Ortalama Arter Basınçlarının (OAB) Karşılaştırılması**

	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	p
OAB (Preoperatif)	88.61±14.340	83.89±8.590	0.019*
OAB (0. dakika)	91.50±13.409	91.77±15.057	0.910
OAB (1. dakika)	81.59±13.220	77.24±14.720	0.068
OAB (5. dakika)	84.63±13.049	79.31±12.731	0.037*
OAB (10. dakika)	89.33±21.961	79.22±9.271	0.236
OAB (Postoperatif)	79.51±10.716	74.97±7.635	0.004*

\*:  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



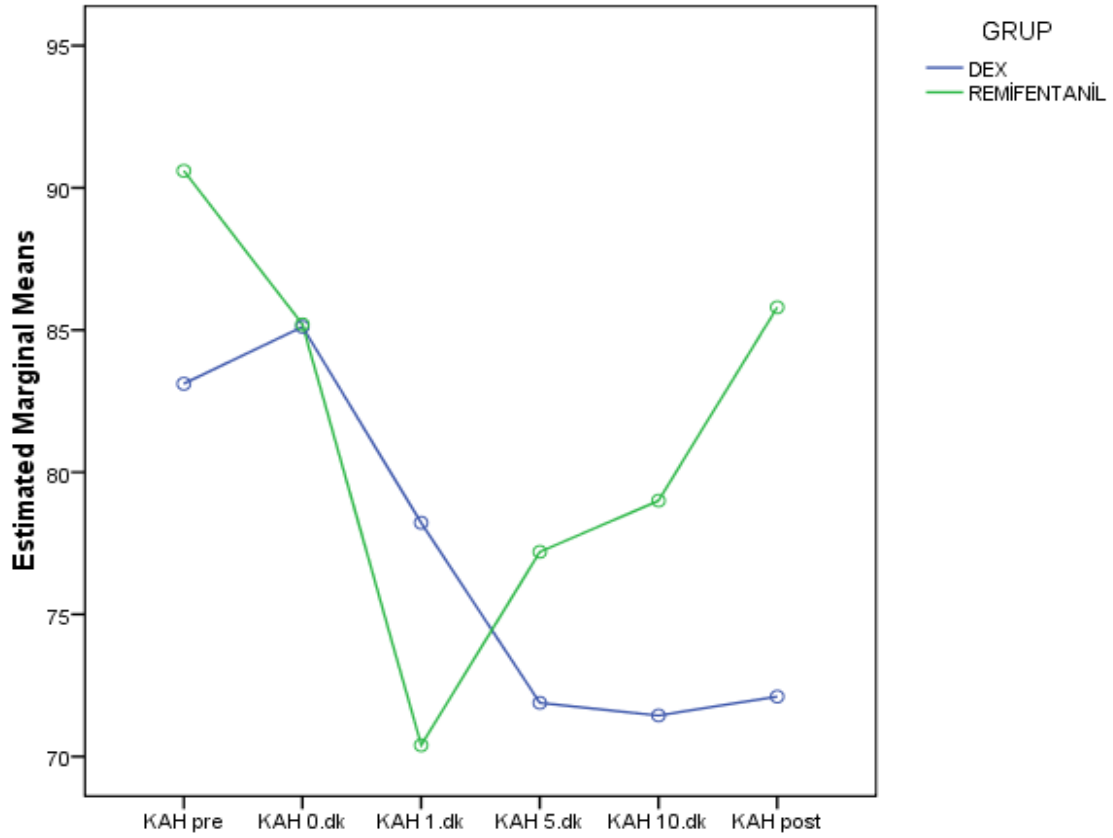
**Şekil 4.3. Grup R ve Grup D’de ortalama OAB dağılımı**

Kalp atım hızları (KAH) değerlendirildiğinde preoperatif, 0.dakika, 5. dakika ve postoperatif dönemdeki değerler Grup D'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.6. Grup R ve Grup D Arasında Kalp Atım Hızlarının (KAH) Karşılaştırılması**

	Grup R	Grup D	P
KAH (Preoperatif)	86.44±11.723	82.00±12.556	0.032*
KAH (0. dakika)	83.43±12.819	76.41±12.746	0.001*
KAH (1. dakika)	74.97±10.374	73.11±11.316	0.313
KAH (5. dakika)	75.00±8.990	71.13±9.656	0.035*
KAH (10. dakika)	79.00±14.883	71.44±10.442	0.285
KAH (Postoperatif)	79.77±10.432	73.09±9.655	0.000*

\*:  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



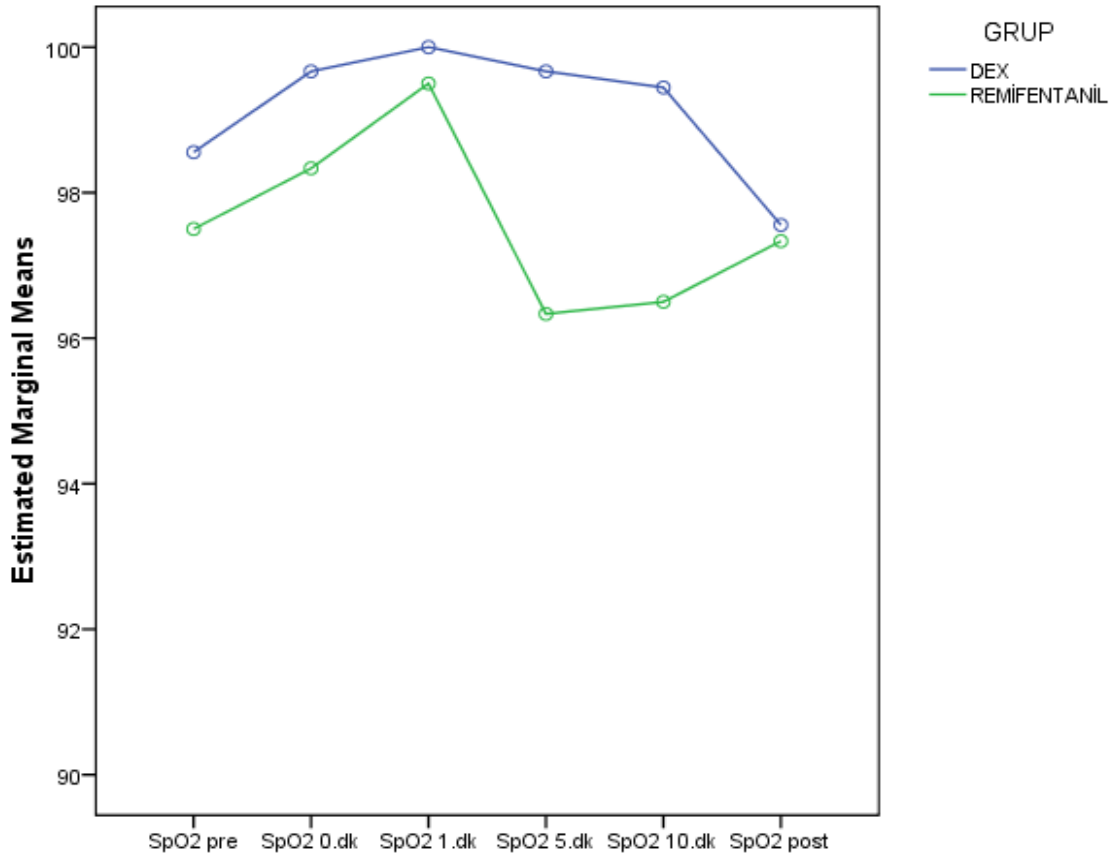
**Şekil 4.4. Grup R ve Grup D'de ortalama KAH dağılımı**



Periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>) değerlendirildiğinde 1. dakika ve 5. dakika değerleri Grup D’de Grup R’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.015, p=0.008).

**Tablo 4.7. Grup R ve Grup D Arasında Periferik Oksijen Saturasyonlarının (SpO<sub>2</sub>) Karşılaştırılması**

	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	p
SpO <sub>2</sub> (Preoperatif)	98.31±0.956	98.17±1.049	0.401
SpO <sub>2</sub> (0. dakika)	99.04±1.221	99.40±1.055	0.066
SpO <sub>2</sub> (1. dakika)	97.79±4.520	99.20±1.621	0.015*
SpO <sub>2</sub> (5. dakika)	98.33±3.161	99.54±0.840	0.008*
SpO <sub>2</sub> (10. dakika)	96.5±5.357	99.44±1.333	0.133
SpO <sub>2</sub> (Postoperatif)	97.49±1.775	97.43±1.519	0.838



**Şekil 4.5. Grup R ve Grup D’de ortalama SpO<sub>2</sub> dağılımı**

Hastaların postoperatif Ramsey Sedasyon Skalası puanları karşılaştırıldığında Grup D hastalarının sedasyon derinliğinin Grup R hastalarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (p= 0.004).

**Tablo 4.8. Grupların Postoperatif Ramsey Sedasyon Skalası Puanları**

Ramsey Sedasyon Skalası	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	Toplam
1	0	0	0
2	41	23	64
3	28	47	75
4	1	0	1
5	0	0	0
			140

Ek propofol ihtiyacı Grup D’de Grup R’ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0.001). Grup R’de ek propofol ihtiyacı 37.43±22.63 mg iken, Grup D’de 149.71±56.747 mg olarak hesaplandı.

OPU sonrası derlenme süresi Grup R’de Grup D göre anlamlı olarak kısaydı (p< 0.001). Derlenme süresi saniye olarak karşılaştırılmış olup Remifentanil grubunda ortalama 9.10±17.726 saniye iken Deksmetomidin grubunda 328.29±200.882 saniye olarak (6.3±3.34 dakika) hesaplandı.

Hastaların OPU işlemi sonrasında her iki grupta da hastaneden sorunsuz olarak taburculukları yapılmıştır. Gruplar arasında taburculuk süreleri açısından istatistiksel fark bulunamamıştır (p>0.05).

**Tablo 4.9. Gruplarda Ek Propofol İhtiyacı, Derlenme, Taburculuk Sürelerinin Karşılaştırılması**

	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	p
Ek propofol (mg)	37.43±22.63	149.71±56.747	0.000*
OPU sonrası derlenme süresi (sn)	19.10±17.726	328.29±200.882	0.000*
Taburculuk süresi (dakika)	114.16±10.369	115.66±14.154	0.476

Gruplar arasında cerrahi memnuniyetler karşılaştırıldığında Grup R'nin Grup D'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu ( $p=0.019$ ).

**Tablo 4.10. Grup R ve Grup D Arasında Cerrahi Memnuniyetlerin Karşılaştırılması**

Cerrahi Memnuniyet	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	Toplam (n=140)	%
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	2	10	12	8.6
4	25	15	40	28.6
5	43	45	88	62.8

Hastaların işlem sonrasında ve işlem sırasındaki memnuniyetleri değerlendirildiğinde Grup D'nin tamamında “çok memnun” olmakla birlikte her iki grupta benzer olarak yüksek bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0.245$ ).

**Tablo 4.11. Grup R ve Grup D'de Hasta Memnuniyetlerinin Karşılaştırılması**

Hasta Memnuniyeti	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	Total (n=140)	%
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	3	0	3	2.1
5	67	70	137	97.9

Gruplarda operasyon sırasında ve postoperatif dönemde karşılaşılan yan etkiler (bulantı, kusma, desatürasyon, bradikardi, taşikardi vb.) benzerdi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktur ( $p=0.841$ ,  $p=0.562$ ). Remifentanil grubunda operasyon sırasında 7 hastada desatürasyon ( $SpO_2<\%90$ ) görülmüşken deksmedetomidin grubunda desatürasyona rastlanmadı. Grup D’de bradikardi izlenen bir hastada bulgular 0.5 mg atropin kullanımı ile düzeldi.

**Tablo 4.12. Grup R ve Grup D’de Operasyon Sırasındaki ve Postoperatif Dönemdeki Yan Etkilerin Karşılaştırılması**

Yan Etki		Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	p
Operasyon Sırasında	Yok (n)	53	55	0.841
	Var (n)	17	15	
Postoperatif	Yok (n)	62	65	0.562
	Var (n)	8	5	

Analjezik ihtiyacı açısından postoperatif dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark dikkati çekmiştir. Grup R’de tüm hastalarda postoperatif analjezik ihtiyacı olurken (%100); Grup D’de yalnızca 11 hastada (%15.7) analjezik kullanımı gerekmiştir ( $p=0.001$ ).

**Tablo 4.13. Grup R ve Grup D Arasında OPU Sonrası Analjezik İhtiyaçlarının Karşılaştırılması**

Analjezik Gereksinimi	Grup R (n=70)	Grup D (n=70)	Toplam (n=140)
Var (n, %)	70 (%100)	11 (%15.7)	81 (%57.9)
Yok (n, %)	0 (%0)	59 (%84.3)	59 (%42.1)

## 5. TARTIŞMA

Günübirlik cerrahi işlemler için uygulanan anestezi, hastanın işlem sırasında ağrı duymaması ve hareketsizliğinin sağlanabilmesi ve oluşabilecek olumsuzlukların önlenmesi için gereklidir. İşlem sonrasında hastanın hızlıca derlenip güvenli olarak evine gidebilmesi için anestezi maddenin etkisinin bitmiş, yıkılım ürünlerinin etkisinin inaktif hale gelmiş olması şarttır (8,10,77).

Overlerden oositlerin toplanması İVF tedavisinin temel adımıdır. Laparoskopik yaklaşıma göre daha az invaziv olan transvajinal oosit toplanması İVF tedavisi sırasında gerçekleştirilen en ağırlı prosedür olabilir. Transvajinal oosit toplanmasında ağrı ve hareket kontrolü amacıyla kullanılan anestezi seçenekleri bilinçli sedasyon ve/veya lokal, epidural, spinal ve genel anestezi olabilir. Anestezi planındaki birincil hedef, optimum cerrahi koşullarının ve hızlı postoperatif derlenmenin oluşturulmasıyla birlikte güvenli ve etkili analjezi sağlamaktır (11).

Yumurta toplama (OPU), infertilite tedavisi yöntemlerinden biri olup hasta ve cerrah için günümüzde en çok kabul gören intravenöz sedasyon altında ultrason aracılığı ile yapılan işlemdir (3). Biz çalışmamızda infertilite tedavisi için gelen 30-40 yaş arasında ve ASA risk sınıflandırmasına göre I-II grubunda olan 140 kadın hastada işlem sırasında hareketsizliği ve ağrı kontrolünü sağlamak amacıyla sedoanaljezi uyguladık. Bu yöntemi uygularken propofol ile birlikte remifentanil veya deksmedetomidinin bolus dozları ile sedoanaljezileri başlatılan hastaların idame planında remifentanil veya deksmedetomidin infüzyonları kullanıldı. Bizim yaptığımız çalışmada demografik açıdan karşılaştırılabilir bulunan her iki grup kadın hastanın, ASA değerlendirmesinde de iki grup arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.

Remifentanil benzersiz farmakolojik özelliklere sahip ultra-kısa etkili mü opioid türevidir (49,50,53). Remifentanilin çok hızlı başlangıcı ve kısa etki süresi vardır. Kan ve dokuda bulunan nonspesifik esterazlarla metabolize edilmektedir. Remifentanilin infüzyonu kesildikten sonra, etkisi 3-10 dakika içinde kaybolur. Bu özellikteki tek sedoanaljezik ajan olarak bilinir (14). Bu özellikleriyle potent analjezik olarak düşünülen ilacın günübirlik hasta grubu için erken derlenme de sağlayacağı öngörüldüğünden çalışmamızın bir grubu için tercih edilmiştir.

Yüksek lipofilik alfa-2 metilol derivesi olan deksmedetomidin sedatif, analjezik ve peroperatif dönemde kardiyovasküler yanıtı baskılayan sempatolitik etkili ajandır. Sedatif ve analjezik etkilerini lokus sereleus ve spinal korddaki alfa-2 reseptörlerinin etkileşimi ile

oluşturur (15). Etkisinin 5 ila 10 dakikada başladığı, eliminasyon yarı ömrünün sağlıklı erişkinlerde yaklaşık 2 saat olduğu bilinmektedir. Bradikardi ve hipotansiyon gibi belli başlı alfa-2 agonistlerin sempatotik özellikleri görülmektedir (35). Bu özellikleri ile deksmedetomidinin güvenli ve etkin bir sedatif alternatif olduğu düşünüülerek ikinci grup oluşturulmuştur.

Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesinde aynı zamanda sedasyonda oldukça başarı ile kullanılan intravenöz anestezi ilaçtır (57). Çalışmamızda da propofol ile sedasyon başlatılmış ve remifentanil veya deksmedetomidin sedasyon başlangıcında bolus dozları ile propofole ilave edilmiş ve devamında infüzyon olarak kullanılmış, her iki ilacın etkinliği karşılaştırılmıştır.

Sedasyon tamamen kişinin aktif durumda iken yanıt verebileceği düzeyden, bilincinin tamamen ortadan kaldırılması veya genel anesteziye kadar ulaşabilen pek çok farklı düzeylerde oluşturulabilir. Sedasyonun derinliğinin takibi, olabilecek riskler açısından önem arz eder. Sedasyonun izleminde kullanılan ölçeklerden birisi de Ramsey Sedasyon Skalası olup bizim çalışmamızda da remifentanil ve deksmedetomidin uygulanan grupların izleminde kullanılmıştır.

Erişkin katarakt cerrahisi geçirmiş hastalarda deksmedetomidin ve remifentanil uygulanan gruplarda sedasyon düzeyinin yeterli olduğu, deksmedetomidinin sedasyon düzeyinin remifentanile göre daha derin olduğu gösterilmiştir. Hastalar katarakt cerrahisi sırasındaki sedasyonda sözel komutlara uyacak derecede koopere olmuşlardır. İşlem esnasında herhangi bir hastada komplikasyon durumu oluşmamıştır. Gruplar arasında sedasyon derinleştirilmesi gerektiğinde propofol ilavesi yapılmıştır ve eklenen propofol ihtiyaçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ifade edilmiştir (78).

Takrouri ve ark. yoğun bakım ünitesinde sedasyon amacıyla yaptıkları 10 ASA 1 cerrahi hastada deksmedetomidin infüzyonunu Ramsey Sedasyon Skoru 2-3 arasında tutulacak düzeyde uygulamış ve çalışmalarında hastaların hemodinamik etkilerini incelenmişlerdir. Sonuç olarak deksmedetomidinin kardiyovasküler stabilitesinin olduğu ve solunum sistemi üzerine depresan etkilerinin olmadığı, iyi bir sedasyon, anksiyolizis, analjezik ihtiyacını azaltıcı etki ve cerrahi sonrası kolaylıkla uyandırılabilirlik bulunmuştur (79).

Judith ve ark.'nın sağlıklı gönüllülere yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çift kör çalışmada 10 dakika boyunca salin ya da 6 µg/kg deksmedetomidin infüzyonu uygulanan daha sonraki 50 dakika süresince 0.2 ya da 0.6 µg/kg'dan infüzyon uygulanan

hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışmada deksmedetomidinin iki düşük doz infüzyonunda sedasyon, analjezi, bilinç ve kardiyorespiratuvar fonksiyonlara etkisi değerlendirilmiştir. Her iki düşük dozun da 2 saat sonrasına kadar belirgin sedasyona neden olduğu görülmüştür. Her iki düşük dozda da hemodinamik değişiklikler, oksijen doygunluğu, end-tidal karbondioksit değeri ve solunum hızı infüzyon ve sonrasındaki dönemde korunmuştur. Düşük doz deksmedetomidin sedasyon, analjezi ve amnezi sağlamıştır. Bu özellikle ameliyathane ya da yoğun bakım ortamında faydalı olabilir şeklinde yorumlanmıştır. Sistemik arteriyel basınçta, kalp atım hızında, solunum hızında plasebo grubuna göre düşüş gözlenmiştir (80).

Diğer bir çalışmada uyanık fiberoptik orotrakeal entübasyon (AFOI) için ASA 1-2 risk grubundan 90 erişkin hastada yapılmış çalışmada zor hava yolu beklenen hastaların entübasyonlarında etkin sedasyonun karşılaştırılması amaçlanmıştır (81). Hastalar remifentanil (rem) ve deksmedetomidin (dex) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların hepsi uyanık olarak fiberoptik bronkoskopi ile orotrakeal olarak entübe edilmiştir. “Rem” grubuna: 0.75 µg/kg yükleme dozu sonrası 0.15 µg/kg/dk infüzyonu 5 dakika boyunca, devamında 0.1 µg/kg/dk infüzyonu devam etmiştir. “Dex” grubunda 1 µg/kg infüzyon dozunu 10 dakika boyunca yükleme dozu olarak uygulanıp sonrasında 0.3µg/kg/st infüzyon dozuyla devam etmiş ve RSS<2 olan hastalara 20 mg propofol gerektiğinde ek doz yapılmıştır. RSS 2 olduğunda fiberoptik entübasyon başlatılmış, her iki grupta sedasyon skalalarında, entübasyon sürelerinde ve hastaların endoskopi yerleştirilmesi sırasındaki reaksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir. Bu çalışmada “dex” grubundaki hastalarda rem grubuna göre gecikmiş bir entübasyon başlangıç zamanının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Deksmetomidin grubunda yeterli sedasyona ulaşmak için gerekli propofol dozu daha yüksekti. Bu durumun nedeni olarak 2 ajan için sedasyon mekanizmalarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Coşkun ve ark. yaptığı OPU çalışmasında, 69 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Tüm gruplara 1.5 µg/mL propofol başlanmış ve sırasıyla grup1, grup2 ve grup3’e remifentanil 1.5µg/mL, 2µg/mL, 2.5µg/mL olacak şekilde TCI infüzyon açılmıştır. Hasta gruplarının üçünde de hemodinamik parametrelerde değişiklik olmadığı, remifentanil ve propofol kombinasyonunun hızlı bir başlangıç, hızlı iyileşme ve anksiyoliz sağladığı gözlenmiştir. Hastaların ağrı skorları ve saturasyonları arasında farklı dozlar uygulanmasına rağmen anlamlı farklılık bulunamamıştır (82). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekleyen bulgular vardır. Çalışmamızda remifentanil grubunda etkinin hızlı başladığı, ek propofol

dozunun daha düşük oranlarda gerektiği, erken derlenmenin olduğu gözlenmiştir. Yedi hastamızda görülen desatürasyon için hızlı başlangıcın hava yolunun kontrolünün bozulmasına sebep olması neden olarak düşünülmüştür. Bu hastaların hiçbirinde müdahale gerektirecek bir havayolu kaybı olmamıştır.

Çalışmamızda spekulum takılması ve vajinal temizliğin ardından her iki vajen yan duvarını iğne aracılığıyla en az sayıda giriş ile geçen operatör, her iki over içerisindeki folliküllerin sayısında iğne ile tek tek folliküllere girmiş ve aspirasyon ile oositleri almaya başlamıştır. Cerrahın ağrı veren bu uyarısında hareketsizliğin de sağlanabilmesi için işlem verilen sedoanaljezik ilaçlar ile RSS 4 olduğunda başlatılmıştır. Çalışmamızdaki gruplarda Ramsey Sedasyon Skalası puanı deksmedetomidin grubunda remifentanil grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak kadar yüksek olarak dikkati çekmiştir ( $p=0.005$ ). Bu durum sonuçlarımıza hasta ve cerrah memnuniyeti olarak yansımıştır. Remifentanil uygulanan hastalarda dikkati çekecek derecede sedasyon skorunun daha hızlı yükseldiği ancak deksmedetomidinin özellikle OPU işleminin 5. dakikasından sonra sedasyonun derinleştiği, hemodinamik açıdan stabilleştiği gözlenmiştir. Hasta gruplarının Ramsey Sedasyon Skalası puanlarına paralel olarak, işlem sonrasındaki derlenme süreleri karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubu hastaların istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak kadar daha geç derlendiği dikkati çekmektedir. Bu durumun birinci nedeni deksmedetomidinin etki süresinin remifentanilden daha uzun olmasıdır. Hasta gruplarının propofol tüketimleri değerlendirildiğinde, deksmedetomidin grubunda total ek propofol kullanım miktarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak remifentanil grubundan çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastanın derlenmesinde ve Ramsey Sedasyon Skalasının istatistiksel anlamlı yüksekliğinde deksmedetomidinin etki süresi kadar ek propofol kullanımının klinik açıdan da anlamlı yüksekliğinin katkısının olabileceği düşünülmüştür.

Erişkin katarakt cerrahisinde sedoanaljezi amacıyla deksmedetomidin ve remifentanilin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada hastalar hemodinamik açıdan karşılaştırılmış her iki grupta da düşme saptanmıştır (78). Bu çalışmada arteriyel kan basıncında düşme deksmedetomidin grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Shehabi ve ark., yoğun bakım ünitesinde tedavi görmekte olan kritik 20 hastada 0.2-0.7µg/saat dozlarda uyguladıkları deksmedetomidin infüzyonu ile hemodinamik parametrelerin (SAB, DAB ve KAH) anlamlı olarak düştüğünü tespit etmişlerdir (83).

Çalışmamız ile bu bulguların desteklendiği görülmektedir. Her iki grupta da SAB, DAB ve OAB'de düşüş olmakla birlikte Grup D'de SAB'nin postoperatif dönemde, DAB



ve OAB'nin 5. Dakika ve postoperatif dönemde, KAH'nın 0. , 5. ve postoperatif dönemdeki düşüşleri anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Takrouri ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde 10 cerrahi hastada RSS 2-3 arasında tutulacak düzeyde uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun hemodinamik etkileri incelenmiş ve kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine depresan etkilerinin olmadığı, oldukça iyi bir sedasyon, anksiyolitik ve cerrahi sonrası kolaylıkla uyandırılabilirdiği bulunmuştur (79).

Posterior füzyon ameliyatı olan hastalarda, kullanılan bu ilaçların hipotansif etkilerinden yararlanarak kanama kontrolünün sağlanmasının amaçlandığı çalışmada deksmedetomidin grubunda remifentanile göre önemli intraoperatif kan basıncını, kalp hızını düşürücü etkisi anlamlı bulunmuştur (84).

Karotis endarterektomi (KEA) ameliyatları kognitif fonksiyonların sürekli olarak intraoperatif dönemde izlenebilmesi için solunum depresyonu yapmayan remifentanil ya da deksmedetomidin gibi intravenöz sedatif ilaçlar veya bölgesel anestezi gerektirir. 2004-2009 arasında yapılmış çalışmalar retrospektif değerlendirildiğinde, deksmedetomidinin, remifentanile göre daha az solunum depresyonu yaparak ve hemodinamik stabiliteyi sağlayarak, intraoperatif kognitif ve nörolojik fonksiyonları sürekli kontrol etmemize rejyonel anestezi uygulanmış hastalarda yardımcı olmuştur. Bu bulgularla deksmedetomidin bölgesel anestezi ile uyanık KEA yaparken sedasyonu için tercih edilen birincil ajan olarak değerlendirilmiştir (85).

Bizim çalışmamızda her iki grupta da hemodinamik değerlerde değişimler izlenmiştir. Arteriyel kan basıncı (SAB, DAB, OAB) değerleri her iki grupta ilacın verilmesinden ve işlem sonrası takip değerleri dahil karşılaştırıldığında değerlerde düşme yönünde izlenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda remifentanil grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı SAB, DAB, OAB, KAH'da düşüş olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmalarda her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı olarak deksmedetomidin grubunda SAB, DAB, OAB, KAH değerlerinde daha düşük düzeyde olduğu saptansanmışsa da klinik olarak ciddi hipotansif, ciddi hipertansif durum yaşanmamıştır. Kardiyovasküler değişime bağlı mortalite veya morbiditeye rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da hemodinamik olarak incelendiğinde, kardiyovasküler ve solunum sistemine kullanılan propofol dozu da göz önüne alındığında 1. ve 5. dakikalarda oksijen saturasyonunun deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Deksmetomidinin solunum sisteminde koruyucu olduğu, remifentanile göre hava yolu açıklığını daha başarılı olarak sağladığı düşünüldü.

Hastalarımızda ciddi bir desaturasyon olmamakla birlikte risk grubu olarak ASA I-II grup hastaların olmasının önemli olduğu ve klinik olarak desaturasyon olmaması nedeniyle aradaki farkın ihmal edilebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda Grup D’de bir hastada görülen bradikardi atropin (0.5 mg) ile kısa sürede tedavi edilmiş ve klinik bir yansıma görülmemiştir. Grup R’de kalp atım hızında olumsuz bir durum görülmemiştir.

Yapılan bir çalışmada posterior füzyon ameliyatı olan hastalarda cerrahlar deksmedetomidin grubundaki hastalarda alınan sonuçlardan remifentanil grubundaki hastalarla kıyaslandığında daha memnun olmuşlardır (84). Bizim çalışmamızda cerrahi memnuniyet açısından her iki grubu karşılaştırdığımızda remifentanil grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak düzeyde memnuniyet düzeyinin yüksekliği dikkati çekmiştir ( $p=0.019$ ). Cerrahi memnuniyetin daha yüksek olmasına remifentanilin daha potent analjezik etkisi nedeniyle hastaların spekulum yerleşimi ve işlem başlangıcında daha az ağrı duyarak hareket etmemeleri neden olmuş olabilir. Hastalara postoperatif dönemde OPU işleminden duydukları memnuniyet durumları sorgulandığında her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.005$ ). Her iki grupta da hastaların olayların farkında olmamaları, erken derlenmeleri ve ağrı duymamaları hasta memnuniyetini artırıcı nedenler olarak yorumlanmıştır.

Posteriyör füzyon çalışmasında hastaların taburculuk süreleri remifentanil grubunda deksmedetomidin grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (84). Coşkun ve ark.’nın yumurta toplama işleminde remifentanil kullanımında doz ile ilişkili olarak bulantı, kusma ve desaturasyon görülebilmektedir (82). Bizim çalışmamızda hastalarda işlem sırasında istatistiksel açıdan anlamlı yan etki (hemodinamik aşırı etkilenme, bulantı, kusma vb.) ve müdahaleyi gerektirecek durum oluşmadı. Hastalarımız OPU sonrası aktif olarak sedyelerine operasyon odasında uyanarak geçtiler ve tüm hastalarımızın analjezik ihtiyaçları oldu. Bizim çalışmamızda gerek operasyon sırasındaki yan etkiler gerekse postoperatif yan etkiler arasında bir farklılık saptanmamıştır. Hastalarımızda intraoperatif ya da postoperatif dönemde ciddi müdahale ve tedavi gerektirecek bir komplikasyon gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda her iki grubun taburculuk süresinin istatistiksel açıdan anlamlı farklı olmaması, işlem sonrası hastalara verilen eğitim hizmetleri ile ilişkilendirildi. Yaptığımız çalışmada OPU nedeniyle operasyon öncesi genellikle beklenti anksiyetesi içerisinde olan tüm hastalarımızda, deksmedetomidin grubunun işlem esnasında ve sonrasında daha rahat oldukları ve işlem sonunda fizyolojik uykudan uyanma şeklinde olmaları dikkati çekmiştir. Hastalarımızın anksiyete skalası ile postoperatif

değerlendirilmesi yapılmamış olup bu bir eksiklik olarak not edilebilir. Böyle bir çalışmayla anksiyetelerinin azaldığının gösterilmesi ile çalışma desteklenebilir.

Deksmedetomidin kullanılan spinal cerrahi hastalarında postoperatif daha düşük ağrı skoru saptanmıştır (84). Bu çalışmada remifentanil grubunun analjezik tedaviye ihtiyacı deksmedetomidine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Sun ve ark.'nın çalışmasında ise eşit sayıda hastada ağrı atağı olmuştur (86). Bizim çalışmamızda ise OPU sırasında deksmedetomidin uygulanan hastaların postoperatif ağrı dolayısıyla analjezik ihtiyaçları remifentanil alan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Deksmedetomidin ile işleme alınan hastaların postoperatif dönemde %15'inde ağrı mevcutken remifentanil grubunun % 100'ünde analjezik gereksinimi olmuştur. Deksmedetomidinin bu avantajlı durumu, remifentanil etkisinin ilaç kesildikten birkaç dakika sonra tamamen yok olması ve analjezik etkinin devam etmemesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızın sonuçları aynı ilaçlarla yapılmış farklı grup operasyonlar ile yapılmış çalışmalarla paralel bulunmuştur. Tek istisna durum olarak taburculuk süreleri tespit edilmiştir. Hastanemiz tüp bebek merkezinde hastaların ağrılarının tamamen kesmeden taburculuklarının uygun görülmemesi, yumurta toplama günü sonrasında aldıkları protokollere uygun takip eden gün içerisinde almaları gereken tedavilerin eğitimlerinin zaman alması, hastaların oral alımlarının gözlenmesi, hasta ve eşine özel durumların da olabilmesi nedeniyle hastalarımız beklenen zamanda taburcu edilememekte ve bu durum her hasta için standart olarak uygulanmaktadır. Bizim yürüttüğümüz çalışmamızda her iki grubun taburculuk süreleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın verilerini değerlendirdiğimizde, erişkin kadın hasta grubumuzda OPU işlemi için sedoanaljezi gerektiren durumda kullandığımız ajanların farklı üstünlükleri gözlenmiştir. Deksmetomidinin 0.2µg/kg yükleme sonrası 0.4-2µg/kg/st uygulanan infüzyonu ile remifentanilin 0.5µg/kg yükleme sonrası 1-5µg/kg/st uygulanan infüzyonunun intraoperatif ve postoperatif dönemlerde ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmanın sonunda deksmedetomidin infüzyonunun solunum depresyonu yapmadan, istenilen sedasyon ve analjezi sağlanması konusunda güvenli olarak kullanılabileceği; postoperatif olarak ağrı yönetiminde remifentanile göre üstün olduğu sonucuna vardık.



## 7. KAYNAKLAR

1. Fritz MA, Speroff L. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 8. Baskı 2014 Bölüm 27 Kadın İnfertilitesi, Çeviri Editör: Prof. Dr. Serdar GÜNALP, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2014; pp1137-1138.
2. <http://www.Ivf-Worldwide.com/Education/Egg-Collection.Html>, Oositlerin Değerlendirilmesi ve Manüplasyonu
3. Fritz MA, Speroff L. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 8. Baskı 2014 Bölüm 32 Yardımla Üreme Yardımla Üreme Tekniklerinin Gözden Geçirilmesi, Çeviri Editör: Prof. Dr. Serdar GÜNALP, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2014; pp 1351-1352 (1331-1382)
4. Vicdan K, Işık AZ. İn Vitro Fertilizasyon ve Mikromanuplasyon Uygulamalarında Laboratuvar 1. Baskı, 5 Bölüm 11 Oosit Toplama (Opu), İnseminasyon (IVF) ve Mikroenjeksiyon (ICSI) İşlemleri, Çağdaş Medikalkitapevi, Ankara, 1999; pp 111-120.
5. Coetsier T, Dhont M, De Sutter P, Merchiers EL, Verschelen And Rosseel MT. Propofol Anaesthesia For Ultrasound Guided Oocyte Retrieval: Accumulation of the Anaesthetic Agent İn Follicular Fluid Human Reproduction Vol.7 No.10 1992; pp.1422-1424
6. Trout SW, Vallerand AH, Kemmann E. Conscious sedation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 1998; 69(5):799-808.
7. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Conscious sedation and nalgesia for oocyte retrieval during IVF procedures: a Cochrane review. Hum Reprod. 2006; 21(7):1672-1679.
8. Soussis I, Boyd O, Paraschos T, Duffy S, Bower S, Troughton P, Lowe J, Grounds R Follicular Fluid Levels Of Midazolam, Fentanyl, And Alfentanil During Transvaginal Oocyte Retrieval. Fertil Steril. 1995 Nov;64(5):1003-7.
9. Ng Eh, Tang Os, Chui Dk, Ho Pc. Comparison Of Two Different Doses Of Lignocaine Used İn Paracervical Block During Oocyte Collection İn An Ivf Programme Hum Reprod. 2000 Oct;15(10): pp 2148-51.
10. Cerne A, Bergh C, Borg K, Ek I, Gejervall Al, Hillensjö T, Olofsson JI, Stener-Victorin E, Wood M, Westlander G. Pre-Ovarian Block Versus Paracervical Block For Oocyte Retrieval. Hum Reprod. 2006 Nov;21(11): 2916-21.

11. Del Blanco Narciso BB, Jimeno Fernandez C, Almendral Garrote J, Anadon Baselga MJ, Zaballos Garcia M. Effects of remifentanil on the cardiac conduction system. Our experience in the study of remifentanil electrophysiological properties. *Curr Pharm Des.* 2014;20(34):5489-96.
12. Batislam Y. Bölüm 10 İntravenöz Anestetikler ve Verilim Sistemleri Alfa Adrenerjik Agonistler: Opioidler, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, Editör: Filiz Tüzüner, MN ve Nobel Yayıncılık, Ankara, 2010; Sf:202- 214
13. Servin FS, Billard V. Remifentanil and other opioids. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(182):283-311.
14. Parashchanka A., Schelfout S., Coppens M. Role of novel drugs in sedation outside the operating room: dexmedetomidine, ketamine and remifentanil. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014 Aug;27(4):442-7.
15. John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick Bölüm 14 Adrenerjik Agonistler ve Antagonistler Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2015; pp239-246
16. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological Significance Of A<sub>2</sub>-Adrenergic Receptor Subtype Diversity: One Receptor Is Not Enough *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Aug; 283 (2): pp 287-95.
17. Jain D, Kohli A, Gupta L, Bhadoria P, Anand R. Anaesthesia for in vitro fertilisation. *Indian, J Anaesth.* 2009 Aug;53(4):408-13.
18. Hhabbema JDF, Collins, J, Leridon H Et Al. Towards Less Confusing Terminology İn Reproductive Medicine: A Proposal. *Hum Reprod* 2004, 19; pp 1497-501
19. Michael M. Alper, Alan S. Penzias. Boston IVF İnfertilite El Kitabı Steven R. Bayer, 1. Ünite İnfertiliteye Genel Bakış, Çeviri Editörleri: Doç. Dr. Zeki Işık, Doç. Dr. Kubilay Vicdan, İkinci Baskı Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2008; pp 7-9
20. Batislam Y. Bölüm 10 İntravenöz Anestetikler ve Verilim Sistemleri Alfa Adrenerjik Agonistler: Deksmetomidin Tüzüner Anestezi Yoğun Bakım Ağrı Editör: Filiz Tüzüner, MN ve Nobel Yayıncılık, Ankara, 2010; pp 199-201
21. David K. Gardner. In Vitro Fertilizasyon Pratik Yaklaşım David K. Gardner - Doğan Kitapevi Yayınları-3. 1. İn vitro Fertilizasyon: İlk Otuz Yıl, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Hasan Serdaroğlu, 2009; pp 2-4
22. Yirminci Maddenin 3. Fıkrasında Belirtildiği Üzere, 30 Eylül 2014

23. Michael M. Alper, Alan S. Penzias. Boston IVF İnfertilite El Kitabı Steven R. Bayer, 1. Ünite İnfertiliteye Genel Bakış, Çeviri Editörleri: Doç. Dr. Zeki Işık, Doç. Dr. Kubilay Vicdan, İkinci Baskı Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2008; pp 91-109
24. Paulson RJ, Sachs J. Rewinding Your Biological Clock: Motherhood Late in Life, Wh Freeman And Company, New York 1998.
25. Azem F, Wolf Y, Botchan A, Amit A, Lessing Jb, Kluger Y. 6.Massive Retroperitoneal Bleeding: A Complication Of Transvaginal Ultrasonography-Guided Oocyte Retrieval For İn Vitro Fertilization-Embryo Transfer. Fertil Steril. 2000 Aug;74(2): 405-406
26. Tsen LC. Anesthesia for assisted reproductive technologies. Int Anesthesiol Clin. 2007 Winter; 45(1): 99-113
27. Kayhan ZE. Klinik Anestezi Genişletilmiş 2. Baskı 20. Bölüm Lokal/Bölgesel Anestezi Yöntemleri Logos Yayıncılık-Eylül 1997, pp 477-499
28. Hammarberg K, Wikland M, Nilsson L, Enk L. Patients' Experience Of Transvaginal Follicle Aspiration Under Local Anesthesia. Ann N Y Acad Sci. 1988;541:134-7.
29. Ay S, Ozturk, M. Bilinçli Sedasyon. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2000; 3: 121-126
30. Mackenzie N. Sedation During Regional Anaesthesia, İndications, Advantages And Methods. European Society Of Regional Anaesthesia 1995; 226 -227
31. Erol E. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde İntravenöz Şuurlu Sedasyon Amacıyla Kullanılan Midazolamın Diazepam ve Plasebo İle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi İstanbul:1996, 1-5. Eur J Anaesthesiol. 1993 Jul;10(4):313-8.
32. Atanassoff PG, Alon E, Pasch T. Recovery After Propofol, Midazolam And Methohexitone As An Adjunct To Epidural Anaesthesia For Lower Abdominal Surgery. Eur J Anaesthesiol. 1993 Jul; 10(4):313-8.
33. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology. 2002 Apr; 96(4): 1004-17.
34. Tarıkcı E. Spinal Anestezi Altında Deksmetomidin İnfüzyonunun Sedasyon ve Hemodinami Uzerine Etkileri, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Edirne, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007
35. Malotte K, Walker K, Rosielle DA. Dexmedetomidine: Journal of Palliative Medicine. June 2014, Vol. 17, No. 6: 733-734

36. Naaz S. and Ozair E. Dexmedetomidine in Current Anaesthesia Practice- A Review J Clin Diagn Res. 2014 Oct; 8(10): Ge01–Ge04. Published Online 2014 Oct 20
37. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of Dexmedetomidine After Extravascular Doses In Healthy Subjects. Br J Clin Pharmacol. 2003 Dec;56(6):691-3.
38. J.G. Reves, Peter S.A. Glass, David A. Lubarsky ve Matthew D. McEvoy Bölüm 10 İntravenöz Opioid Olmayan Anestetikler Çeviri: Dr. Yeşim Ateş, Dr. Özlem Selvi Can, Miller Anestezi 6. Baskı 1. Cilt Editör Ronald D. Miller, pp 355-359
39. Ralph Gertler, Md, H. Cleighton Brown, Md, Donald H. Mitchell, Md, and Erin N. Silvius, Md. Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent Proc (Bayl Univ Med Cent). 2001 Jan; 14(1): 13–21pmcid: Pmc1291306
40. Upadhyay SP, Mallick PN, Elmatite WM, Jagia M, Taqi S. Dexmedetomidine infusion to facilitate opioid detoxification and withdrawal in a patient with chronic opioid abuse. Indian J Palliat Care. 2011 Sep;17(3):251-254.
41. Paris, A., Tonner, PH. Dexmedetomidine in Anaesthesia Curr Opin Anaesthesiol. 2005 Aug;18(4):412-8.
42. Reves JG. Peter SA. Glass. İntravenöz Opioid Olmayan Anestetikler, 10. Bölüm Çeviri: Dr. Yeşim Ateş, Dr. Selvi Can, Miller Anestezi 6. Baskı 1. Cilt Editör Ronald D. Miller, İzmir Güven Kitabevi, 2010; pp 356
43. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association Of Perioperative Myocardial İschemia With Cardiac Morbidity And Mortality İn Men Undergoing Noncardiac Surgery. The Study Of Perioperative İschemia Research Group. N Engl J Med. 1990;323:1781–1788.
44. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM. Long-Term Cardiac Prognosis Following Noncardiac Surgery. The Study Of Perioperative İschemia Research Group. Jama. 1992; 268:233–239.
45. Kazuhiko Fukuda Bölüm 11 İntravenöz Opioid Anestetikler Çeviri: Dr. Yüksel Erkin, Miller Anestezi 6. Baskı 1. Cilt Editör Ronald D. Miller, İzmir Güven Kitabevi, 2010; pp 379-381
46. Kazuhiko Fukuda Bölüm 11 İntravenöz Opioid Anestetikler Çeviri:Dr.Yüksel Erkin , Miller Anestezi 6. Baskı 1.cilt Editör Ronald D. Miller, İzmir Güven Kitabevi, 2010; pp 400-408,412-415
47. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 13. Baskı Pelikan Yayıncılık, pp 706



48. Kazuhiko Fukuda Bölüm 11 İntravenöz Opioid Anestetikler Çeviri: Dr. Yüksel Erkin, Miller Anestezi 6. Baskı 1.cilt Editör Ronald D. Miller, İzmir Güven Kitabevi, 2010; pp 390-391
49. Smith MA, Morgan M. Remifentanil Anaesthesia, 1997 Apr; 52(4):291-3.
50. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). Anesth Analg. 1993 Nov;77(5):1031-40
51. Kazuhiko Fukuda Bölüm 11 İntravenöz Opioid Anestetikler, Çeviri: Dr. Yüksel Erkin, Miller Anestezi 6. Baskı 1.cilt Editör Ronald D. Miller, İzmir Güven Kitabevi, 2010; pp 403
52. John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick Bölüm 10 Analjezik Ajanlar Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji 5. Baskı, 2015; pp 189-196
53. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster SV, Lahey AP, Lutz MW, Johnson MR, Leighton HJ. Synthesis, And Pharmacological Evaluation Of Ultrashort- To Long-Acting Opioid Analgetics. J Med Chem. 1991 Jul; 34(7): 2202-8. Design
54. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. J Pharmacol Exp Ther. 1995 Jul; 274(1): 34-9.
55. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, Nagasaka H. Incidence Of Postoperative Shivering Comparing Remifentanil With Other Opioids: A Meta-Analysis J Clin Anesth. 2015 Sep 29. pii: S0952-8180(15)00266-4.
56. Kerry M. Pharmd, Bcps; Jones, G. Morgan Pharmd, Bcps; Macdermott, Jennifer R. Ms, Rn, Acns-Bc, Np-C, Ccrn; Murphy, Claire V. Pharmd, Bcps Remifentanil, Ketamine, And Fospropofol: A Review Of Alterative Continuous Infusion Agents For Sedation in The Critically Illmohrien Crit Care Nurs Q. 2014 Apr-Jun;37(2):137-51
57. Petrie J, Glass P. Intravenous anesthetics Current Opinion in Anaesthesiology Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Volume 14(4), August 2001; pp 393-397
58. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 13. Baskı Pelikan Yayıncılık, pp 705
59. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 9. Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2000; pp 783

60. Kayhan ZE. 4. Genel Anestezi 18. İntravenöz Anestetikler Klinik Anestezi Genişletilmiş 2. Baskı Logos Yayıncılık-Eylül 1997; pp 102-104
61. Batislam Y. Bölüm 10 İntravenöz Anestetikler ve Verilim Sistemleri Nonopioid İntravenöz Anestetikler Anestezi Yoğun Bakım Ağrı Editör: Filiz Tüzüner, MN ve Nobel Yayıncılık, Ankara, 2010; pp 182-184
62. Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. Journal of Pain Symptom Management volume40. 2010 Sep;40(3): 466-70.
63. J.G. Reves, Peter S.A. Glass, David A.Lubarsky ve Matthew D. McEvoy Bölüm 10 İntravenöz Opioid Olmayan Anestetikler Çeviri: Dr. Yeşim Ateş, Dr. Özlem Selvi Can, Miller Anestezi 6. Baskı 1. Cilt Editör Ronald D. Miller, İzmir Güven Kitabevi, 2010; pp 318-326
64. Schüttler J, Ihmsen H. Population Pharmacokinetics of Propofol: A Multicenter Study. Anesthesiology. 2000 Mar;92(3):727-38.
65. DeBalli P. The use of propofol as an antiemetic. Int Anesthesiol Clin. 2003 Fall; 41(4): 67-77
66. C.S. Scher, D. Amar, R.H. Mcdowall, S.M. Barst Use Of Propofol For The Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis in Oncology Patients, Can J Anaesth. 1992 Feb;39(2):170-2.
67. D.F. Cechetto, T. Diab, C.J. Gibson, A.W. Gelbthe Effects Of Propofol in The Area Postrema Of Rats Anesth Analg, 92 (2001), Pp. 934–942
68. John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick 9. İntravenöz Anestezikler Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji 5. Baskı, Ankara, 2015; pp185-187
69. Green DW. Cardiac Output Decrease And Propofol: What is the Mechanism? Br J Anaesth. 2015 Jan;114(1):163-4.
70. García Peñas JJ, Molins A, Salas Puig J. Status Epilepticus: Evidence And Controversy Neurologist. 2007 Nov;13(6 Suppl 1):S62-73.
71. Meyer S, Grundmann U, Kegel B, Gortner L, Shamdeen G\_Propofol: Pro- Or Anticonvulsant Drug? Anesth Analg. 2009 Jun;108(6):1993-4; Author Reply 1994.
72. Mark S. Langley, Rennie C. Heel Propofol Drug Evaluation Drugs April 1988, Volume 35, Issue 4, Pp 334-372
73. Hofer KN, Mccarthy MW, Buck ML, Hendrick AE. Possible Anaphylaxis After Propofol in a Child with Food Allergy. Ann Pharmacother. 2003 Mar; 37(3): 398-401.

74. Picard P, Tramer MR. Prevention Of Pain On İnjection With Propofol: A Quantitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2000; 90:963-969
75. John Hopkins Anesteziyoloji El Kitabı Eugenia S. Heitmiller Deborah A. Schwengel Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Zeynep Kayhan, Prof. Dr. Anış Arıboğan, Yrd. Doç. Dr. Oya Yalçın Çok, Adana Nobel Tıp Kitabevi, 2012; pp 100-101.
76. Akın Ş. Propofol İnfüzyon Sendromu Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, *J Turk Soc Intens Care* 2011; pp 9.
77. Tanrıverdi, B. Ameliyathane Dışında Anestezi, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı, Editör: Filiz Tüzüner, MN Medikal ve Nobel, Ankara, 2010; pp1129-1130.
78. Kaya C. Katarakt Cerrahisinde Dexmedetomidin ve Remifentanilin İntraoperatif Sedasyonda Karşılaştırılması, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010
79. Takrouri, MS., Seraj, MA., Channa, AB., Thallage, A., Riad, W., Dexmedetomidine in İntensive Care Unit: A Study of Hemodynamic Changes, *Middle East J. Anesthesiol.*, 2002; pp 16, 587–595.
80. Judith, EH., Toni, DU., Jill, AB., Shahbaz, RA., Thomas, J. Sedative Amnestic And Analgesic Properties Of Small Dose Dexmedetomidine İnfusions *Anesthesia & Analgesia.*, 90, 699–705, 2000. *Exp Ther Med.* 2015 Apr; 9(4): 1259–1264.
81. Hui-hui LIU, Tao Zhou, Jian-QI wei, and Wu-Hua MA. Comparison between remifentanil and dexmedetomidine for sedation during modified awake fiberoptic intubation *Exp Ther Med.* 2015 Apr; 9(4):1259-1264.
82. Coskun D, Gunaydin B, Taş A, İnan G, Celebi H, Kaya K. A Comparison of Three Different Target-Controlled Remifentanil Infusion Rates During Target-Controlled Propofol İnfusion For Oocyte Retrieval Clinics (Sao Paulo). 2011; 66(5):811-5.
83. Shehabi, Y., Ruettimann, U., Adamson, H., Innes, R., Ickeringill, M., Dexmedetomidine İnfusion For More Than 24 Hours in Critically ill Patients: Sedative And Cardiovascular Effect, *Intensive Care Med.*, 2004; 30, 2188–2196.
84. Rahimzadeh P, Faiz SH, Alimian M, Mohammadian Erdi A. Remifentanil Versus Dexmedetomidine For Posterior Spinal Fusion Surgery, *Med J Islam Repub Iran.* 2015 Jun 6; 29:215.
85. Carter R, Richardson A, Santoro J, Beddows S, Mccarthy Ej. Is Dexmedetomidine More Effective Than Remifentanil For Neurologic Outcomes İn Patients Undergoing Cea Surgery Using Regional Anesthesia? 2014 Dec; 29(6): 466-74.

86. Sun Y, Liu C, Zhang Y, Luo B, She S, Xu L, Ruan X. Low-dose intramuscular dexmedetomidine as premedication: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2014 Dec; 18;20:2714-9.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Aslı KARSLI
- Doğum Tarihi ve Yeri** : 18.05.1977 - ADANA
- Adres** : Şehit Ahmet Toprak Cad. Yeni Mah No:53  
İncirlik/Sarıçam/ADANA
- Telefon** : 0 (532) 3064142
- E-mail** : akarsli84@outlook.com
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi- 2002 - VAN
- Mezuniyet Derecesi** : İyi
- Görev Yerleri** : T.C. Adelet Bakanlığı Muş E Tipi Kapalı Cezaevi  
Tabibi- MUŞ
- Başkent Üniversitesi Dr.Turgut NOYAN Adana  
Uygulama ve Araştırma Merkezi Cerrahi Yoğun  
Bakım Ünitesi - ADANA
- SSK-Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil  
Araştırma Görevlisi - İZMİR
- Yabancı Diller** : İngilizce