

T.C.  
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**ETOMİDAT İLE ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA, MİDAZOLAM VE  
DEKSMEDETOMİDİN KO-İNDÜKSİYONUNUN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Selcen YÜKSEL ÖZBEK

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa CENGİZ

Şanlıurfa  
2006

## TEŞEKKÜR

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 04 Aralık 2000 tarihinde başladığım Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim sırasında her türlü desteği esirgemeyen 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Uzm. Dr. Sibel OBA'ya, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Uzm. Dr. Ayşe Hancı'ya, şef yardımcısı Uzm. Dr. Birsen Ekşioğlu'na, Uzm. Dr. İnci Paksoy, Uzm. Dr. Ayda Başgöl'e teşekkür ederim.

Eşimin tayini nedeniyle eğitimimin kalan kısmını Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapmamı sağlayan ve bu süreç içinde uzmanlık tezimi hazırlamada, klinik becerilerimin gelişmesinde katkılarından dolayı tez hocam Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanımız sayın Yrd.Doç. Dr. Mustafa CENGİZ'e ve Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI'ya teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesindeki katkılarından dolayı, Uzman. Dr. Zeynep BAYSAL'a, Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hasan KAFALI'ya, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Ali UZUNKÖY'e, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Ercan YENİ'ye, istatistiklerimin tamamlanmasında bana destek olan biyokimya bölümü yüksek lisans öğrencisi Dr. Hakim Çelik'e, ihtisasım süresince her iki hastanede birlikte çalıştığım değerli asistan, anestezi teknisyeni, tüm ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Varlıkları ile bana güç ve destek veren, uzmanlık eğitimim boyunca yardımını esirgemeyen, eşim Nuri'ye ve biricik prensesim kızım Nazlı'ya teşekkür ederim.

Dr. Selcen Yüksel Özbek

ŞANLIURFA-2006

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Genel Anestezi.....	3
2.2.Genel Anestezi İndüksiyonu.....	4
2.3.Ko-indüksiyon.....	5
2.4.Deksmedetomidine.....	6
2.5.Etomidat.....	13
2.6.Alfentanil.....	16
2.7.Sevofluran.....	18
2.8.Midazolam.....	20
3.MATERYAL VE METOD.....	22
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ.....	38
7.KAYNAKLAR.....	39

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ASA .....	American Society of Anesthesiologists
VKİ.....	Vücut kitle indeksi
ACTH.....	Adrenokortikotropikhormon
CO <sub>2</sub> .....	Karbondioksit
DAB.....	Diastolik arter basıncı
EKG.....	Elektrokardiyografi
EEG.....	Elektroensefalografi
E <sub>T</sub> CO <sub>2</sub> .....	End tidal karbondioksit basıncı
EKG.....	Elektrokardiografi
F.....	Flor
GABA.....	Gama amino bütirik asit
İKB .....	İntrakraniyal basınç
İM .....	İntramüsküler
İV.....	İntravenöz
MIR.....	Minimum infüzyon hızı
MİC.....	Minimum iv konsantrasyon
MAK.....	Minimum alveolar konsantrasyon
mmHg .....	Milimetre civa
OAB.....	Ortalama arter basıncı
O <sub>2</sub> .....	Oksijen
Pk.....	İyonizasyon sabiti
PaCO <sub>2</sub> .....	Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı
SAB.....	Sistolik arter basıncı
s.....	Saniye
SpO <sub>2</sub> .....	Transdermal oksijen saturasyonu
SSS.....	Santral sinir sistemi
T <sub>1/2</sub> .....	Eliminasyon yarı ömrü
TOF.....	Train of four

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
I	Ramsey sedasyon skalası .....	22
II	Aldrete derlenme skorlaması sistemi .....	25
III	Gruplar demografik verileri .....	26
IV	Ko-indüksiyon sonrası sedasyon değerleri.....	26
V	Ko-indüksiyon sonrası oryantasyon değerleri.....	26
VI	İndüksiyon kriterlerinin gruplar arasında karşılaştırılması .....	27
VII	Hastaların ameliyat sonrası derlenme özellikleri.....	31
VIII	Preoperatif ve postoperatif ACTH ve kortizol değerleri.....	31

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil		Sayfa
1	Deksmedetomidinin kimyasal formülü.....	6
2	Alfa-1 ve alfa -2 adrenoseptörlerin şematik yapısı.....	6
3	Etomidatın kimyasal formülü .....	13
4	Alfentanilin kimyasal formülü .....	16
5	Sevofluranın kimyasal formülü.....	18
6	Midazolamın kimyasal formülü .....	20
7	Hatırlama testi için kullanılan hayvan resimleri.....	23
8	Kalp Atım hızı değerlerinin karşılaştırılması .....	28
9	Ortalama arter basıncı değerlerinin karşılaştırılması .....	29
10	Transdermal Oksijen Saturasyonu değerlerinin karşılaştırılması.....	30

## ÖZET

Genel anestezi, geçici bilinç kaybı ile birlikte duyu fonksiyonlarının ortadan kalkmasıdır. Ko-indüksiyon iki veya daha fazla ilacın intravenöz yoldan genel anestezi indüksiyonu amacıyla kullanılmasıdır. Bu çalışmada indüksiyon öncesi uygulanan midazolam ve deksmedetomidinin etomidat indüksiyonuna etkilerini araştırılması amaçlandı.

Alt batın cerrahisi geçirecek 18-60 yaş arası ASA I-II 59 hasta çift-kör, plasebo kontrollü bu çalışmaya dahil edildi. Anestezi indüksiyonundan 15 dak. önce Grup I için intravenöz serum fizyolojik, Grup II için intravenöz 0.05 mg/kg midazolam, Grup III için 2 mcg/kg intravenöz deksmedetomidin 5 dak. içerisinde uygulandı. Preoperatif dönemde hastaların oryantasyonları, sedasyon değerleri kaydedildi, görsel amnezi testi amacıyla 5 adet hayvan resmi hastalara gösterildi. Hemodinamik ve solunumsal değerlerin takibi yapıldı. Anestezi indüksiyonu 50 µg/kg alfentanil ve kirpik refleksi kaybolana kadar etomidat ile intravenöz olarak yapıldı. Kas gevşemesi amacıyla 0.5 mg/kg rokuronyum intravenöz verildi. İndüksiyon sırasında kirpik refleksi kaybolma süresi, miyoklonik hareketler ve kullanılan etomidat dozları kaydedildi. Anestezi idamesi sevofluran ve alfentanil infüzyonu ile sağlandı. Postoperatif dönemde hastaların spontan göz açma süreleri, ekstübasyon ve oryantasyon zamanları ile Aldrete skorlarının 9'a ulaşma süresi kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif dönemde plazma ACTH ve kortizol düzeyleri kaydedildi.

Çalışmanın sonucunda, deksmedetomidin grubunda anestezi indüksiyonda kirpik refleksi kaybolma süresi ve etomidat doz gereksinimi daha az bulundu. Post-operatif derlenme özellikleri gruplar arasında benzerdi. Deksmetomidin grubunda preoperatif dönemde kalp atım hızı, diğer gruplara göre düşük bulundu.

Etomidat öncesi uygulanan deksmedetomidin veya midazolamın güvenli ve etkili bir ko-indüksiyon kombinasyonu oluşturduğu kanaatine varıldı.

*Anahtar kelimeler: ko-indüksiyon, deksmedetomidine, midazolam, etomidat, ACTH, kortizol*

## SUMMARY

Induction of anaesthesia is cease to be function of sense together with temporary loss of consciousness. As far co-induction is use together two or more drugs with intravenous application to achieve general anaesthesia. In this study; our purposed was to find out the effect of midazolam and dexmedetomidine pre-induction to etomidate induction.

ASA I-II risk 60 patient who were 18-60 years old and who were undergoing for lower abdominal operation enrolled in this a double-blind, placebo-controlled study. Fifteen minutes before the induction of anaesthesia: Group I recieved intravenous % 0,9 saline, Group II recieved 0,05 mg/kg midazolam intravenously, Group III recieved 2 µg/kg dexmedetomidine intravenously in 5 minutes. Sedation and orientation values are recorded five animal picture were showed to patient for visual amnesia test. Heamodynamic and respirator values were observed. For anaesthesia induction 50 µg/kg alfentanil and for muscle relaxtation 0,5 mg/kg rocuronium were applied. As long as loss of eyelash reflex occured etomidate infosion have been continued. During the induction period time to loss of eyelash reflex, miyoklonik movements, etomidate dose recorded. For anesthesia maintenance; sevoflurane and alfentanil infusion were used. During the postoperative period; the time of opening eyes, extubation, orientation duration and the time recieved to Aldrete scores 9 were recorded. Plasma levels of ACTH and cortisol were recorded in preoperative and postoperative period.

Finally; time to loss of eyelash reflex and requirement of etomidate dose was lower in anaesthesia induction with dexmedetomidine group. Postoperative recovery properties were similar between groups. Heart rate was lower in dexmedetomidine group during preoperative period.

For our opinion the application of dexmedetomidine or midazolam these before etomidate are safely and effective.

*Key words: Co-induction, midazolam, dexmedetomidine, etomidate, ACTH, cortisol*



## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Geçici bilinç kaybı ile birlikte duyu fonksiyonlarının da ortadan kalkması olan genel anestezinin başlangıç safhasına indüksiyon denir. Kişilerin hatırlayabileceği tek dönem olan anestezi indüksiyonu, daha sonraki anestezi uygulamaları için belirli bir deneyim oluşturur ve kötü bir indüksiyon hasta için ürkütücü olabilir. Bu dönemin hasta için mümkün olduğunca rahat ve hoş gidecek şekilde olması gerekir. Psikolojik istenmeyen etkiler dışında, solunum ve kardiyovasküler sistemde hayatı tehdit eden, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, laringospazm ve bronkospazm gibi ciddi etkiler oluşabilir. İstenmeyen etkiler yakından izlenmeli ve bunların önlenmesine gayret edilmelidir [1].

Anestezi indüksiyonu yetişkinlerde sıklıkla intravenöz yol ile sağlanmaktadır. Ancak özellikle yenidoğanlarda ve bebeklerde inhalasyon yolu ile indüksiyon daha sık kullanılmaktadır. Ayrıca intramuskuler, rektal, intranazal ve oral yollar da genel anestezi indüksiyonunda kullanılabilir. İdeal bir intravenöz indüksiyon ajanının; hızlı ve güvenilir bir uyku uyanma sağlaması ve yaşamsal fonksiyonlar üzerine minimal etkilerinin olması arzulanır. Ancak bu özelliklerde ideal bir intravenöz anestezi madde henüz yoktur [1].

Son yıllarda çeşitli ilaçların sedasyon, amnezi ve bilinç yitimi üzerine olan etkilerinden ayrı ayrı yararlanılarak oluşturulan kombinasyonlar, anestezi indüksiyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Ko-indüksiyon denen bu yöntemde, iki veya daha fazla anestezi ilaç intravenöz yoldan genel anestezi indüksiyonu amacıyla verilir. Ko-indüksiyon yöntemiyle, anestezi ilaçların hem birincil etkilerinden, hem de sinerjik etkilerinden faydalanılmaktadır. Bu yöntemle, anestezi ilaçların dozlarında belirgin düşmeler ve buna bağlı olarak yan etkilerinde ve maliyetlerinde de belirgin azalmalar oluşur. Ko-indüksiyon yöntemi için, midazolam, fentanil, alfentanil, klonidin gibi bir çok anestezi ilaç kullanılmıştır [2-9].

Deksmedetomidin, sedatif, anksiyolitik ve analjezik özellikleri olan yeni bir alfa-2, adrenerjik agonisttir. Yapılan çalışmalarda sevofluran ve izofluran ile ko-indüksiyon amacıyla kullanılan deksmedetomidinin bu gazların minimal alveoler konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca deksmedetomidinin propofol indüksiyon dozunu ve total intravenöz anestezi için kullanılan propofol gereksinimini azalttığı bildirilmiştir [10].

Etomidat; bir intravenöz genel anestezi ajanıdır. Kardiyovasküler sistem, periferik vasküler rezistans ve arter basıncı üzerine etkisi minimaldir [1].

Midazolam; ko-indüksiyon, indüksiyon ve sedasyon amacıyla kullanılan benzodiazepin grubu intravenöz anestezi maddesidir. Hızlı etki başlangıçlı, kısa etki sürelidir. Anterograd amnezi etkisinin olması önemli avantajlarından [1].

Bu uzmanlık tezi çalışmasında; alt batin cerrahisi geçirecek ASA I-II anestezi risk grubunda, 18–60 yaşları arasındaki 60 hastada; etomidat ile sağlanan anestezi indüksiyonunda, deksmedetomidin ve midazolam ko-indüksiyonu tekniklerinin indüksiyon özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1 Genel Anestezi

Genel anestezi, yaşamsal bulgularda değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterize durumdur. Genel anestezi uygulamasında organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına minimum zarar verecek koşulların sağlanması amaçlanır. İndüksiyon, idame, derlenme adı altında üç fazdan oluşan genel anestezi; inhalasyon, intravenöz, intramuskuler veya rektal yollarla sağlanabilir [1].

#### 2.1.1 İnhalasyon anestezi

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar, alveollere buradan da kana geçer. Kan yoluyla beyne ulaşan anestezi madde miktarı belli seviyeye geldiğinde genel anestezi meydana gelir. İnhalasyon anesteziklerinin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, bu maddelerin beyindeki parsiyel basınçlarına bağlıdır. Eter, N<sub>2</sub>O, halotan, izofluran, enfluran, sevofluran ve desfluran inhalasyon anestezikleridir. Erişkinler ve çocuklarda inhalasyon indüksiyonu uygulaması mevcut olmakla birlikte en yaygın uygulama alanları anestezi idamesinde kullanılmalarıdır [1].

#### 2.1.2 İntravenöz anestezi

Birçok ilaç tek başına veya kombine olarak, anestezi sağlamak için intravenöz olarak kullanılmaktadır. İntravenöz anesteziklerin alışılmış kullanım şekli; anestezi indüksiyonunda, tek doz bolus şeklinde kullanılmalarıdır. Daha az olarak da, tek başlarına tekrarlanan dozlarıyla, kısa süreli girişimler için kullanılırlar. Son yıllarda total intravenöz anestezi şeklinde uygulamalar da giderek artmaktadır. Ancak narkotik analjezikler dışında, bu ilaçların antagonistinin olmayışı ve uzun süreli uygulamalarda birikici etki göstermeleri, dozaj ve uygulamanın dikkatle yapılmasını gerektirmektedir. Ayrıca; ilaçların çeşitliliği; bunların hipnotik, analjezik, amnezik etkinliklerinin, sistemlere etkilerinin ve komplikasyonlarının da farklı oluşu ilaç seçimine ayrı bir önem kazandırmaktadır. İntravenöz anestezinin en önemli dezavantajlarından biri olan doz ayarlamasındaki güçlüğü giderilmesi konusunda çalışmalar sürmektedir. Yakın bir tarihte, iv anesteziklerin otomatik infüzyon sistemleri ile ve hastadan alınan yanıtı veya kan düzeylerine göre verilebileceği ve inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi iv ajanlar için de **minimum iv konsantrasyon (MIC)** ve **minimum infüzyon hızı (MIR)** kavramlarının kullanılmaya başlanabileceği tahmin edilmektedir [1].

İdeal bir iv anestezi ajanının; hızlı, düzgün ve güvenilir bir hipnoz ve derlenme sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine minimal etkisinin olması; analjezik etkisi olması; birikici etki göstermemesi; inaktif metabolitlere yıkılması; hipersensitivite, enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihen sudaki solüsyonun bulunması istenir. Ancak henüz böyle ideal bir iv anestezi madde yoktur. Bu ilaçlara karşı gelişen istenmeyen etkilerin bir kısmı, ilacın kendine ait ve beklenen reaksiyonlar iken bir kısmı da beklenmedik şekilde ve şiddette ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir [1].

## **2.2 Genel Anestezi İndüksiyonu**

Tam uyanıklık halinden, anestetize hale geçiş dönemidir. Anestezinin başlangıç safhası olup, hasta için mümkün olduğunca rahat ve sorunsuz bir şekilde yapılması gerekir. Hastanın hatırlayabileceği tek safha olarak, daha sonraki uygulamalar için belirli bir deneyim oluşturur ve kötü bir indüksiyon hasta için ürkütücü olabilir. İndüksiyon, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde de akut ve dramatik değişiklikler meydana getirdiğinde dolayı önemlidir. Bu istenmeyen değişikliklerin, yakından izlenmesi ve en aza indirilmesine gayret edilmelidir [1].

İndüksiyonun üç komponenti vardır: Hipnoz, analjezi, amnezi. Bu üç özelliği optimal düzeyde sağlayabilen ideal bir intavenöz veya inhalasyon ajanı yoktur. Bir çok ajanın kombine kullanılması ile bu üçlü etki sağlanabilir. Her bir ilaç sadece kendisinden beklenen etkiyle kalmayıp, diğer bir ilacın farklı komponentini de destekleyebilir [2, 3, 11, 12].

Genel anestezi indüksiyonu, yetişkinlerde sıklıkla intravenöz yol ile sağlanırken yenidoğanlarda ve bebeklerde inhalasyon tekniği tercih edilir. Daha seyrek olarak da intramusküler, oral, nazal veya rektal yollarda kullanılabilir [1].

### **2.2.1 İntravenöz Genel Anestezi İndüksiyonu**

Anestezi indüksiyonunda kullanılan mevcut IV ajanların tümü doza, uygulama hızına ve hastanın duyarlılığına bağlı olarak değişen derecelerde arzu edilmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Buna karşın hiçbirisi tek başına anestezi indüksiyonunun ideal şartları olan, hipnoz, analjezi ve amnezi özelliklerini sağlamaz. Son yıllarda çeşitli ilaçların sedasyon, amnezi ve hipnotik etkilerinden yararlanılarak oluşturulan kombinasyonlar sıklıkla kullanılmaktadır. Tek bir ilacın kullanılmasına göre daha az yan etki, daha güçlü anestetik etki ve daha düşük anestezi maliyetine sahip olan bu ko-indüksiyon çalışmaları giderek daha sık olarak kullanılmaktadır [2, 3, 11-13].

### **2.3 Ko-indüksiyon**

Ko-indüksiyon; iki veya daha fazla ilacın intravenöz yoldan genel anestezi indüksiyonu amacıyla kullanılmasıdır. Bu terim 1986 yılından beri anestezi uygulamalarına girmiştir. Amaç, anestezinin kalitesini artırmak, ilaçların primer etkilerinden yararlanmakla beraber birbirleri üzerindeki sinerjik etkilerinden de faydalanmaktır. Böylece kullanılan her ilacın miktarında belirgin düşmeyle birlikte, buna bağlı olarak yan etkilerinde ve maliyette de belirgin azalma olmaktadır [13, 14].

Ko-indüksiyon, anestezinin tüm fazlarına çok iyi bir destek sağlar [9]. Gelişen teknikler ile yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar sonucunda eğer ilaçların plazmada pik yaptıkları süreler çakıştırılırsa sinerjik etki maksimum olmaktadır. Bu nedenle ko-indüksiyonda zamanlama ve sıralama önemlidir [15].

#### **2.3.1 Ko-indüksiyonun avantajları**

İki ilaç birlikte kullanıldığı zaman daha iyi bir terapötik indeks elde edilir ve her iki komponentin gerekli dozlarını azaltmak mümkün olur. Bu sayede de daha az ilaç kullanılır ve toksisite ortaya çıkma riski azalır, santral sinir sistemi toksisitesi insidansı düşer. Daha hızlı bir derlenme sağlanır. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon görülme sıklığı azalır [2].

Yeni kısa etkili intravenöz indüksiyon ajanları ile analjeziklerin indüksiyonda ve idamede kullanılması kas gevşetici kullanım varlığında ameliyat içinde uyanıklık ve ameliyatı hatırlama sorununu doğurabilir. Hastalar genel anestezi sırasında cerrahi uygulamanın ve çevresindeki olayların farkına varabilir ve hatırlayabilir. İndüksiyon sırasında midazolamın kullanılmasıyla anterograd amnezi etkisi nedeniyle hatırlama azalacaktır [16].

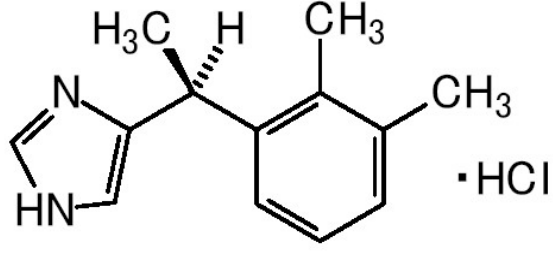
Ko-indüksiyon antinosisepsiyon, amnezi, hemodinamik stabilite ve reflekslerin kontrolü gibi anestezinin hipnoz dışındaki diğer kısımlarını da monoterapiye oranla daha iyi sağlar. Trakeal entübasyon gibi nosiseptif bir stimulusun kontrolü yüksek dozlarda hipnotikten ziyade, spesifik bir ajanın kullanılması ile mümkün olabilir. Böyle bir sinerjizm arayışında önemli bir nokta da ilaç uygulamalarının zamanlamasıdır [11].

Anestezi indüksiyonu amaçlı sinerjistik etkili ilaçlar kombinasyon halinde verildiklerinde, uygulanma zamanları ilaçların plazmada pik etkilerinin kesişmesi ve sinerjistik etkinin güçlenmesi yönünden önemlidir [15].

#### **2.3.2 Ko-indüksiyonda kullanılan temel ilaçlar:**

Intravenöz indüksiyon ajanları: Tiopental, metoksiton, etomidat, propofol, midazolam, ketamin opioidlerden; fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, nalbufin, morfin, petidin ve alfa-2 agonistlerden klonidin, deksmedetomidine'dir.

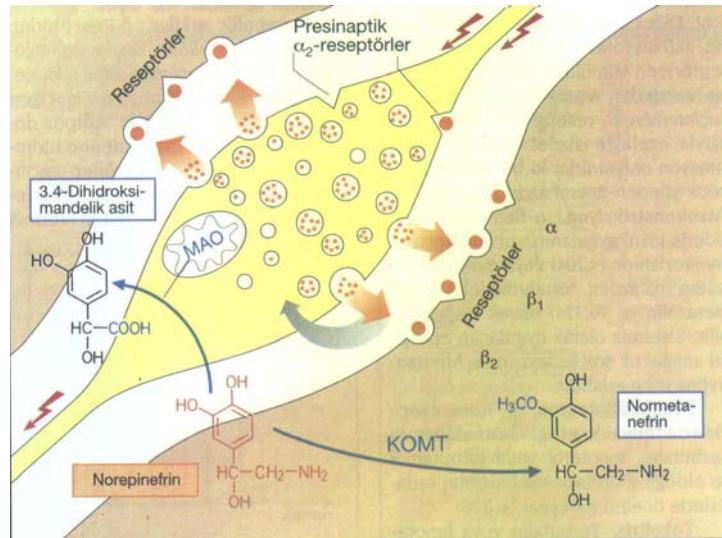
## 2-4 DEKSMEDETOMİDİN



Şekil 1. Deksmetomidinin kimyasal formülü

Deksmetomidin, alfa-2-reseptörlere klonidenden daha yüksek afinitesi olan lipofilik yeni bir  $\alpha$ -metilol derivesidir. Anesteziye premedikasyonda, ko-indüksiyonda, rejyonel anesteziye ve yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. Perioperatif dönemde görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik, anksiyolitik ve sempatotik etkileri vardır. İndüksiyon öncesi deksetomidin kullanımı, sevofluran ve izofluranın minimal alveoler konsantrasyonları, ayrıca propofolün indüksiyon dozunu aynı zamanda operasyon süresince verilen total propofol miktarını azaltır. Deksetomidin intraoperatif dönemde analjezik ihtiyacını azaltır, hemodinamik ve sempatik stabiliteyi bozmaz. İntraoperatif olarak uygulandığında iv ve volatil anestezi gereksinimini azaltır. Postoperatif kullanıldığında, uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini düşürür. Yoğun bakım ünitelerinde yapay ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olarak kullanılmaktadır. Yoğun bakımda hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçer [10, 17].

### 2.4.1 Alfa-1 ve alfa-2 adreseptörler:



Şekil 2. Alfa-1 ve alfa -2 adreseptörlerin şematik görünümü

Adrenerjik reseptörler norepinefrin, epinefrin ve birkaç sentetik adrenerjik agonistin aktivitelerini kontrol ederler. Alfa-1-adrenoreseptörler beyin, kalp, düz kas, karaciğer ve dalak dokularında bulunur. Alfa-adrenoreseptörler bütün vücutta yerleşmişlerdir. Nöroeffektör bileşkede alfa-1 adrenoreseptör agonistlerinin bağlanması; vazokonstriksiyon, glikojenoliz ve kalp hızında artış ile sonuçlanabilir. Sempatik sinir uçlarındaki alfa-2 adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu bir katekolamin olan noradrenalinin salınımını engellenir. Santral sinir sistemindeki alfa-2 adrenoreseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Sedasyon ve anksiyoliz de oluşur. Ek olarak spinal korddaki alfa-2 adrenoreseptörlere agonistlerin bağlanması aracılığı ile analjezi oluşur [17-20].

Deksmedetomidin alfa-1 adrenoreseptörlere kıyasla, spesifik ve selektif olarak 1600:1 oranında alfa-2 adrenoreseptörler üzerinde etki yapmaktadır. Bu oran deksmedetomidinin santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki potent selektif etkisini doğrular [21, 22].

Deksmedetomidin; dopamin ve serotonin reseptörleri gibi diğer nörotransmitter reseptörlere bağlanmamasından dolayı, alfa-2 adrenoreseptörler için yüksek spesifiteye de sahiptir. Deksmedetomidinin sedatif etkileri, santral sinir sisteminde uyanıklığın anahtar modülatörü olarak hizmet eden ve beyin baskın noradrenerjik nükleusu olan lokus sereus'taki postsinaptik alfa-2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile sağlanmaktadır. Deksmedetomidin uygulamasına analjezik yanıt, alfa-2 agonistlerin nosiseptif yoldaki substans-P'nin salınımını bloke ettiği dorsal kök nöron düzeyinde oluşmaktadır. Bu sedatif ve analjezik etkilerin, potasyum kanalları aracılığı ile iletimi artıran inhibitör pertussis toksinine hassas G proteini üzerindeki deksmedetomidin'in etki mekanizması aracılığı ile olduğuna inanılmaktadır [17, 18, 22, 23].

#### **2.4.2 Deksmedetomidinin Fizikokimyasal Özellikleri**

Deksmedetomidin, sulandırıldıktan sonra infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmedetomidin HCl kimyasal olarak ([+]-4-[1-[2,3-dimethylphenyl]-ethyl]-1H-imidazole)monoklorid şeklindedir. Molekül ağırlığı 236.7'dir; Ampirik formülü  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$  şeklindedir. Beyazımsı bir toz olan deksmedetomidin hidroklorid, sulandırıldığında, pH'ı 4.5-7.0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyon haline gelir. İyonizasyon sabiti (pK):7.1 dir. Deksmedetomidin'in her 1mL'si, 118 mcg'lık deksmedetomidin HCl (100 µg baz deksmedetomidine eşdeğer) ve 9 mg sodyum klorid içermektedir. Bu solüsyonda koruyucu bulunmamaktadır ve solüsyon kimyasal stabilizatör içermez. Deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir. Medetomidin alfa-2-adrenoreseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. Alfa-2-adrenoreseptörler uyarıldığında noradrenalin salınımını engeller, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır ve sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar [17, 18, 20].

Faz III sedasyon çalışmaları deksmedetomidinin analjezik özelliklere sahip bir Alfa-2 agonist sedatif olduğunu göstermiştir. Deksmetomidin intravenöz infüzyonla uygulandığında solunum depresyonu olduğuna dair kanıt yoktur. Ek olarak klinik çalışmalar deksmedetomidin sedasyonunun sıklıkla hasta uyandırılabilirliği birlikte olduğunu göstermiştir; bu da hastaların uyarıldığında kolayca yanıt verebildiği anlamına gelmektedir. Deksmetomidin kullanımı hafif ve tahmin edilebilir hemodinamik değişikliklere eşlik eder [24].

### **2.4.3 Deksmetomidin Farmakokinetiği**

Dağılım:

Deksmetomidin, infüzyonu takiben hızlı bir dağılım fazı gösterir. Dağılım yarı ömrü 6 dakika'dır. Sabit durum dağılım hacmi yaklaşık olarak 118 L'dir. Ortalama proteine bağlanma oranı % 93.7' dir. Cinsiyet ve renal bozukluğun proteine bağlanmada etkisi yoktur. Karaciğer bozukluğu olanlarda proteine bağlanmada değişiklikler oluşabilir ve düşük klirens nedeniyle olur[25].

Eliminasyon:

Deksmetomidin karaciğerde yoğun biyotransformasyona uğrar. İdrarla % 95 ve feçesle % 4 oranında atılır. Temel metabolitler N-glukuronitler (G-DEX-1 ve G-DEX-2) ve N-metil-O-glukronittir. Termal eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) yaklaşık 2 saattir. Toplam vücut klirensi tahminen 39 L/saattir. Bu klirens eşlik eden ortalama vücut ağırlığı 72 kg'dır. Bilinen aktif metaboliti yoktur ve inaktif levo-enantiomer olan deksmedetomidinin dönüşümü minimaldir ve klinik önemi yoktur. Deksmetomidin hızlı bir sedasyon başlangıcı sağlamaktadır, bu etki infüzyonların süresi boyunca sabittir. Uygulanan doz ile ulaşılan konsantrasyon sabit ve yaklaşık olarak doğrusaldır [25].

Farmakokinetik ve metabolik özellikleri hayvanlarda (sıçan, köpek, tavşan) ve insanlarda araştırılmıştır. İlacın fazla miktarda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça azdır. Subkutan veya im verilmiş sonrasında deksmedetomidin hızla absorbe edilir. Artan dozlarla orantılı olarak pik plazma konsantrasyonu artmakla birlikte farmokokinetiğinde doğrusal olmayan bir biçimde doz-konsantrasyon eğrisi vardır. Tek doz im verilmiş sonrası biyoyararlanım iv dozun yaklaşık %60 'dır. Dağılım yarı-ömrü kısadır (6 dk) ve 118 litrelik bir kararlı-durum dağılım hacmi mevcuttur. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 0.68–1.31 saattir ve yüksek im dozlarda artma eğilimi göstermektedir. Deksmetomidine serum albumin ve  $\alpha_1$ -glikoproteine %95 oranında sıkı bağlanır. Proteine bağlanma kadın ve erkeklerde benzerdir. Plazma proteinlerine bağlanan deksmedetomidin hidroklorür fraksiyonu hepatik yetmezliği olan hastalarda sağlıklı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmamıştır [25].

Deksmetomidin bağlanma yerine fentanil, ketorolak, teofilin, digoksin ve lidokain geçme olasılığı in vitro olarak araştırılmış ve deksmedetomidin plazma proteinlerine bağlanmasında önemsiz bir değişim olduğu gösterilmiştir [25].



#### 2.4.5 Deksmetomidin Farmakodinamiği

Alfa-2 adreseptörler, santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonomik gangliyonlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle innerve edilen dokular başta olmak üzere vücudun tüm bölgelerine yayılmışlardır. Postsinaptik alfa-2 adreseptörler vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunmaktadır. Moleküler, biyolojik ve radyonükleik binding teknikleri kullanılarak yapılan araştırmalarda  $\alpha_2$ -adreseptörlerin üç ana tipi tanımlanmıştır. Bunlar alfa<sub>2A</sub>, alfa<sub>2B</sub>, alfa<sub>2C</sub> reseptörleridir. Bu üç subtip G-proteine bağlı reseptörlerdir. Bu reseptörlerin inhibisyonu veya aktivasyonu, adenilat siklaz ve cAMP ile kalsiyum kanallarını inhibe, potasyum kanallarını hiperpolarize ederek oluşmaktadır. Norepinefrin salınımının düzenlenmesinden alfa<sub>2A</sub> subtipi sorumlu tutulmaktadır [25].

İn situ hibridizasyon tekniği kullanılarak santral sinir sisteminde alfa2-adreseptör subtipleri araştırılmıştır. Alfa<sub>2B</sub> reseptörleri talamusta, alfa<sub>2A</sub>, alfa<sub>2C</sub> subtipleri beyinde geniş alanlara yayılmış, alfa<sub>2A</sub> subtipi de locus ceruleusta yüksek oranda bulunmuştur. Bu reseptörler, lokalize oldukları alanlarda nonadrenerjik aktivite gösteren hücreleri inhibe etmektedirler. Alfa<sub>2A</sub> reseptörleri hem presinaptik hem postsinaptik nöronal uyarılabilirliği ve norepinefrin salınımını inhibe ederler [25].

Deksmetomidine anestezik gereksinimini azalttığı gözlenmiştir. Örneğin deksmetomidine 0.6 ng/l plazma konsantrasyonunda izofluran MAC'ını % 47 oranında azaltmaktadır. Bu durum noradrenerjik sistemin aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipotezine uygundur [25].

Periferdeki alfa<sub>2B</sub> reseptörleri orta boy kan damarlarının vasküler düz kaslarında bulunmaktadır. Deksmetomidine gibi nonselektif alfa<sub>2A</sub>/alfa<sub>2B</sub> agonistlerin iv hızlı enjeksiyonu sistemik vasküler resistansın artmasına ve bununla birlikte bradikardi ile kan basıncında artışa neden olur. Bu etki kan-beyin bariyerini agonist ajanın geçmesi ile son bulur [25].

İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvıların sekresyonu kısmen  $\alpha_2$ -adreseptörler tarafından düzenlenmektedirler. Bu reseptörlerin uyarılması sodyum ve sıvı salınımını artırır. Bu etki diürezis, hemostazis ve sıvı dengesinide içeren  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistlerin etkilerinden biridir. Bu etkiler; renin inhibisyonu, antidiüretik hormon salınımının inhibisyonu, atriyal natriüretik faktör salınımının uyarılması, adrenal steroid sentezinin engellenmesi ile birlikte [25].

#### 2.4.6 Deksmetomidinin klinik etkileri

Deksmetomidine prelinik olarak potent, nonselektif  $\alpha_2$ -adreseptör agonisti ilaç olarak tanımlanmıştır. Klonidinle karşılaştırıldığında, 1300 kat  $\alpha_2$ -reseptörlere  $\alpha_1$ -reseptörlere oranla daha selektiftir. Klonidinin parsiyel agonistik etkilerine rağmen deksmetomidine tam agonistik aktiviteye sahiptir [25].

### **Kardiyovasküler sistem etkileri**

Plazma norepinefrin konsatrasyonları periferik sinir sonlanmalarında salınan transmitterlerin indirek göstergesidir. Deksmetomidin sempatotik etkileri plazma norepinefrin konsatrasyonları ölçülerek değerlendirilmiştir. Deksmetomidin plazma norepinefrin konsatrasyonunu doza bağlı olarak azaltır ve doza bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncını azaltır. Bununla birlikte deksmedetomidin hızlı iv verilmesi kan basıncında geçici bir artış oluşturur. Bu etki muhtemelen vasküler düz kasta bulunan periferik  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerin aktivasyonunun tetiklediği vazokonstriksiyona bağlı olabilir. Kan basıncındaki bu artış kalp hızında %25 oranında azalması ile birlikte [25].

Deksmetomidin katekolaminlerin etkilerine duyarsızlık oluşturarak, anesteziden derlenme, cerrahi stres ve endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı baskılar. Bir çalışmada, koroner arter hastalığı riski olan veya bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada anestezi indüksiyonundan bir saat önce ve postoperatif 48 saat süresince plazma konsantrasyonu 0.15, 0.30, 0.45 ng/ml olacak şekilde deksmedetomidin infüzyonu uygulanmıştır. Plasebo kontrollü bu çalışmada deksmedetomidine alan grupta preoperatif kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşük olduğu ve postoperatif dönemde daha az taşikardi olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, intraoperatif vazoaaktif ilaç gereksinimi önceden tespit edilen ortalama kan basıncı temel alındığında daha fazla bulunmuştur. Sürekli holter monitorizasyon sonuçları deksmedetomidin verilen hastalarda doza bağlı olarak perioperatif iskeminin azaldığı görülmüştür. Farklı yayınlarda koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif adrenerjik stabilite oluşturduğu gözlenmesine rağmen perioperatif miyokard infarktüs sıklığında azalma görülmemiştir [25].

### **Sedatif ve anestezi gereksinimi azaltıcı etkileri**

Deksmetomidin stabil, uyandırılabilir bir sakinlik sağlar. Plasebo kontrollü bir çalışmada, deksmedetomidin 0.5-1  $\mu\text{g kg}^{-1}$  iv verilmesinden sonra doza bağlı sedasyon artışı subjektif ve objektif testlerle gösterilmiştir. Sedatif etkileri ilaç uygulamasından sonra 5 dakika içinde başlar ve en az 15 dakika en fazla 1,5-2 saat sürer. Günümüzde deksmedetomidin hipnotik ve sedatif etkilerinin bir inhibitör pertussis toksin duyarlı G proteini ve potasyum kanalları boyunca iletim artışını içeren postsinaptik  $\alpha_2$ -adrenoseptör aracılı etkileşim sonucu olduğuna inanılmaktadır. Deksmetomidinin hipnotik ve sedatif etkileri predominant noradrenerjik nükleus ve uyanıklığın önemli düzenleyicisi olan locus coeruleus'a olan etkisine bağlanmaktadır [17].

Birçok klinik çalışmada deksmedetomidinin anestetik ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir [17].

### **Analjezik etkileri**

Bir çok çalışmada deksmedetomidine ve medetomidinin doza bağımlı analjezi oluşturdukları gösterilmiştir. Deksmetomidin sistemik ve intratekal verilmesi sonucu oluşan analjezik etkileri  $\alpha_2$ -antagonist atipamezol tarafından tamamen geri döndürülmektedir. Bu bulgular spinotalamik dorsal kök nöronlarında deksmedetomidin ve medetomidinin sistemik ve intratekal uygulanması sonucu oluşan nosiseptif cevapların inhibisyonunun elektrofizyolojik olarak gösterilmesi ile kuvvetlendirilmiştir. Bununla birlikte  $\alpha_2$ -adrenoseptörlerin uyarılmasının spinal kord seviyesinde analjezi yaptıklarına ilişkin güçlü deliller bulunsa da, deksmedetomidinin opioid bağımlı etkileriyle de ilişkili olabilir [17, 25].

### **Solunum sistemine etkileri**

Deksmetomidinin ilginç bir özelliği de benzodiyazepin veya opioidler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında minimal solunum depresyonu oluşturmasıdır. Deksmetomidin spontan soluyan sedatize hayvanlarda solunum üzerine etkisizdir veya çok az etki etmektedir. Uyanık köpeklerde iv 1.25-5 mcg/kg deksmedetomidin arterial kan gazlarında bir değişiklik oluşturmaksızın solunum hızında orta derecede bir azalma yapar. Yalnızca % 1.5 end-tidal isofluranla beraber 20 mcg/kg üzerindeki dozlarda hiperkapnik yanıtlarda anlamlı baskılanmaya neden olur. Sağlıklı gönüllülerde intravenöz deksmedetomidinin 1-2  $\mu$ g/kg uygulanması; hiperkapnik cevabı deprese eder ve PaCO<sub>2</sub>'de küçük fakat anlamlı bir azalmaya neden olur [17].

### **Diğer sistemlere etkileri**

Deksmetomidin gönüllülerde yapılan bir çalışmada transkranyal doppler ile serebral kan akımını doza bağılı olarak azalttığı görülmüştür. Bu özelliği ile iskemik yaralanmalardan koruyucu olabilirler. Deneysel modellerde nöroprotektif etkileri rapor edilmesine rağmen geçici global iskemi atağı sonrasında eksitator aminoasit artışını önlememiştir [25].

Deksmetomidin postoperatif dönemde terleme sıklığını azalttığı görülmüştür. Ayrıca deksmedetomidin lokal anestezi ile katarakt cerrahisi geçirecek hastalara operasyondan 45 dk önce 2  $\mu$ g/kg im deksmedetomidin verilmesinin intraoküler basıncı %35 oranında düşürdüğü bulunmuştur. Bu çalışmada kısa etki süreli sedasyon ve minimal kardiyovasküler yanıtlar gözlenmiştir [25].

Deksmetomidin sıklıkla salivasyonu azaltır. Doza bağılı olarak büyüme hormonu sekresyonunu, plazma renin aktivasyonunu ve prolaktin seviyesini etkilemeksizin arttırmıştır. Teorik olarak  $\alpha_2$ -agonistler plateletlerin agregasyonunu artırır. Klinikte buna ilişkin delillere rastlanmamıştır [25].

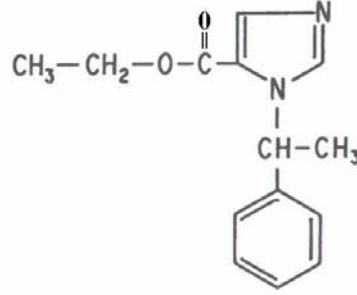
#### **2.4.7 Uygulama ve Dozaj**

Deksmedetomidine kontrollü infüzyon cihazı kullanılarak uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve arzulanan klinik etkiye göre titre edilmelidir. Yetişkin hastalar için 10 dk boyunca 1mcg/kg'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0.2-0.7 mcg/kg/sa'lik bir idame dozu verilmelidir. Deksmetomidine uygulama öncesi %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu ile dilüe edilmelidir. Dilüsyondan sonra hemen kullanılmalı ve 24 saat geçmişse atılmalıdır [26].

#### **2.4.8 Yan Etkileri**

Deksmedetomidine infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipertansiyon, hipotansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir. Deksmetomidine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmetomidine 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği açıklanmamıştır [26].

## 2.5 ETOMİDAT



Şekil 3. Etomidatın kimyasal formülü

**(R)-(+)-[1-(-metilbenzil)-imidazol-5-karboksilat]** Kapalı formülü:  $C_{14}H_{16}N_2O_2$

Etomidat genel anestezi indüksiyonunda sıklıkla kullanılan bir ajandır. Karboksile edilmiş bir imidazoldür (sadece dekstro izomeri anestetik aktivite gösterir). Yapısal olarak diğer iv anestetiklerle ilişkisi yoktur; fakat fizyolojik pH da midazolam gibi (midazolam da bir imidazol çekirdeği içerir) intramoleküler düzeyde bir ‘yeniden düzenlenme’ geçirmesi, yağda çözünürlüğü artmış kapalı bir halka yapısına dönüşmesi ile sonuçlanır. İmidazol halkası asit ortamda suda çözünürlüğünü fizyolojik pH’da yağda çözünürlüğünü sağlar [28].

Propilen glikolde eritilmiş solüsyonunun enjeksiyonu ağrılı olduğundan önceden lidokain verilmesi önerilir. Etomidat lipuro soya yağında eritilmiş olup bu sakıncası giderilmiştir. Sadece intravenöz uygulanır. Proteine yüksek oranda bağlanır. Fizyolojik pH’da yağda çabuk erimesi ve iyonize fraksiyonunun büyük olması nedeniyle etkisi çok çabuk başlar. Redistribüsyonu da aynı derecede hızlı olduğundan hasta çabuk uyanır. Hepatik mikrozomal enzimler ve plazma esterazı tarafından hızla hidrolize olur. Metabolitleri inaktiftir. Hidrolizin son ürünleri idrarla atılır. Etomidatın standart indüksiyon dozu (0.2-0.4 mg/kg iv) anestezinin hızla başlamasını (talamokortikal yollar üzerindeki inhibitör ve eksitator etkinin dengesinde bir değişim oluşmasına bağlı olarak gelişen myoklonik hareketler sık görülür) ve derlenme hızını artırarak (Karaciğerde kapsamlı ester hidrolizi ile suda çözünen inaktif metabolitler oluşması) [1,28].

Etomidat retiküler aktivasyon sistemini inhibe ederek etki gösterir. Gama-aminobütirik asidin (GABA) etkisine benzer etki gösterir. Barbitüratlardan farklı olarak, sinir sisteminin ekstrapiramidal motor aktiviteyi kontrol eden bölümünü inhibe etmez hatta aktive edebilir (fizyolojik diensefalik eksitator işlemlerin disinhibisyonu). İşte etomidat uygulaması sırasında ortaya çıkan miyokloni (%30-60) bu aktivasyonun sonucudur. Myoklonus sıklığı kullanılan premedikasyona ve opioid uygulama zamanına bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Etomidat-

lipuro uygulaması öncesi 0.1 mg fentanil kullanılan hastalarda myoklonus sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (%8) [28, 29].

Etomidat adrenal korteksi geçici olarak inhibe eder. Bu inhibisyon hem plazma kortizol düzeylerinde hem de plazma aldosteron konsantrasyonlarında geçici bir düşüşe neden olmaktadır. Plazma kortizol düzeyindeki düşüş 11- $\beta$ -hidroksilaz enzimi aktivitesindeki geçici inhibisyon ile açıklanır. Aldosteron düzeylerindeki supresyon daha belirgindir ve 24 saat sonra hala belirgin düzeylerde dir. Bununla birlikte aldosteron konsantrasyonlarındaki düşme, aldosteron prekürsörü olan 11-dezoksikortikosteron, aldosterondaki düşmeyi en azından kısmen kompanse edebidiğinden, klinik olarak anlamlı görünmemektedir [28].

Etomidat oda sıcaklığında beyaz, ince kristalli, kokusuz, suda çözünmeyen bir toz oluşturur. Erime noktası 66–69°C arasındadır. Etomidat lipuro steril su içinde yağ emülsiyonudur. Yağda çözünen etomidat soya fasulyesi yağı, orta zincirli trigliseriler, gliserol, yumurta lesitini ve sodyum oleattan oluşan bir emülsiyon içinde çözülmüştür. Bu emülsiyonun ozmolalitesi 390 mOsm/l pH:6.0-8.5 aralığındadır. Özgül yoğunluğu 20°C de 0.989'dur. Viskozitesi 25°C'de 2.36 mPa.s'dir. Etomidat lipuronun enerji içeriği 45 kJ'dür (~10kcal) [28].

**2.5.1 Stabilite ve geçimlilik:** Etomidat 25°C' yi geçmeyen sıcaklıkta saklanmalıdır. Emülsiyon hiçbir koşulda dondurulmamalıdır. Raf ömrü 2 yıldır [28].

**2.5.2 Toksikite:** Etomidatın ratlarda 3 hafta (en yüksek doz 5 mg/kg ) ve köpeklerde 2 hafta (en yüksek doz 1.5 mg/kg ) boyunca hergün kullanımından sonra EKG, kan basıncı, hematolojik incelemeler, idrar tahlili ve organ histopatolojisi bakımından ilaca bağlı hiçbir yan etki bulunmamıştır. Ratlarda ve tavşanlarda organogenez sırasında günde sırayla 5 ve 4.5 mg/kg/gün kadar dozlarda verildiğinde, etomidat teratojenik veya embriyojenik etkilerin hiçbirini göstermemiştir [28].

**2.5.3 Dağılım:** İntravenöz uygulamadan sonra etomidat lipuro çok hızlı etki eder ve redüstribüsyon ve parçalanma nedeni ile hipnotik etki süresi kısadır. Etomidatın toplam görünür dağılım hacmi aşırı derecede geniş olup 4.6 $\pm$ 2.2 L/dakikadır ve dokular tarafından alınımı belirgindir. Etomidatın yaklaşık % 76.5'i plazma proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanma oranı böbrek fonksiyon bozuklukları ve kronik karaciğer hasarında azalır. Fentanil etomidatın eliminasyonunu yavaşlatır. Plazma düzeyini arttırır, indüksiyondaki myokloniyi önler [28].

#### **2.5.4 Organ ve Sistemlere Etkileri:**

**Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:** Kardiyovasküler sisteme etkisi minimaldir. Periferik vasküler rezistans ve arter basıncındaki değişiklikler minimaldir. Myokard kontraktilitesi ve kalp debisi değişmez. Aort ve mitral kapak hastalarında ortalama arter basıncında çok az bir düşüş olur. Koroner arter hastalarında koroner kan akımı % 50 azalır, ancak O<sub>2</sub> tüketimi de azaldığı için sunum ile tüketim arasındaki denge bozulmaz [28].

**Solunum sistemine etkileri:** Etomidat solunumu barbitürat ve benzodiazepinler kadar etkilemez. Kısa bir apne döneminden sonra hiperventilasyona neden olur. CO<sub>2</sub>'e yanıtı hafif baskılar. Opioid verilmemişse apne olmaz. İndüksiyonda hıçkırık ve öksürüğe neden olur [28].

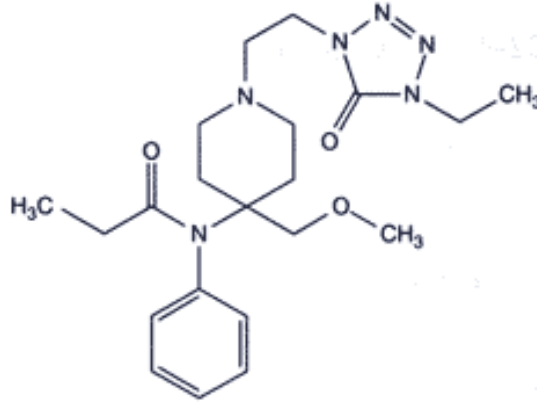
**Serebral etkileri:** Beyindeki metabolizma, intrakranial basıncı (İKB) ve kan akımı tiyopental kadar azaltır. Santral sinir sisteminin O<sub>2</sub> tüketimini % 45 oranında düşürür. Kardiyovasküler etkisinin minimal olması nedeniyle serebral perfüzyon azalmaz. Status epileptikusun sonlandırılmasında etkin bir antikonvülzan olmasına karşın etomidat aynı zamanda, nöbet odağının saptanmasına yönelik tetkikler sırasında EEG'de nöbet aktivitesine ait kanıtlar oluşmasına da yol açabilir. Etomidat, somatosensoryel uyarılmış potansiyellerin amplitüdünü anlamlı boyutta artırır ve sinyal kalitesinin zayıf olduğu durumlarda somatosensoryel uyarılmış potansiyellerin yorumlanmasını kolaylaştırmak amacıyla kullanılabilir [28,29].

**Endokrin Sisteme Etkileri:** İndüksiyon dozu, kortizon ve aldosteron salınımını geçici olarak inhibe eder ki bu etki 24 saatten kısa sürer (tek doz, 11-β-hidroksilazı 5-8 saat süreyle inhibe eder). Uzun süreli infüzyonu adrenokortikal supresyon yapar ve kritik durumdaki hastalarda mortaliteyi artırır. Bu etkinin mekanizması kortizol ve aldosteron yapımından sorumlu 11-β-hidroksilaz enzimini inhibe etmesidir. Histamin salınımına ve malign hipertermiye neden olmaz. Adrenokortikal sentez fonksiyonu üzerindeki inhibitör etkisi, artmış intrakraniyal basıncın uzun süreli sağaltımı için kullanımına sınırlama getirir [28].

**Diğer sistemlere etkileri:** Postoperatif bulantı ve kusma barbitüratlara oranla daha sık izlenir fakat antiemetik ilaçlarla önlenir. Göz içi basıncını % 30-60 oranında azaltır. Sedatif, hipnotiktir. Analjezi sağlamaksızın hipnoz oluşturur. Psödokolinesterazı inhibe eder [29].

**2.5.5 Uygulama ve doz:** Etomidatın standart indüksiyon dozu (0.2-0.4 mg/kg IV) anestezinin hızla başlamasını (talamokortikal yollar üzerindeki inhibitör ve eksitatör etkinin dengesinde bir değişim oluşmasına bağlı olarak gelişen myoklonik hareketler sık görülür). Derlenmenin süratle gerçekleşmesini sağlar (Karaciğerde kapsamlı ester hidrolizi ile suda çözünen inaktif metabolitler oluşması). İV uygulamadan sonra etomidat lipuro çok hızlı etki eder ve redistribüsyon ve parçalanma nedeni ile hipnotik etki süresi kısadır [28].

## 2.6 ALFENTANİL



Şekil 4. Alfentanilin kimyasal formülü

Bir  $\mu$ -opioid reseptör antagonisti olan alfentanil, morfinden yaklaşık on kez daha güçlüdür ve fentanilin  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{10}$ 'u kadar bir potense sahiptir. Fentanil ve sufentanilin aksine, çok yüksek dozlarının bile etki sürelerinin kısa olması, kalıcı bir etkinin arzu edildiği koşullarda sürekli infüzyon yoluyla uygulamayı gerektirir [1].

### 2.6.1 Alfentanilin dizpozisyon kinetiği

Alfentanilin farmakokinetiği pK yönünden fentanil ve sufentanilden farklıdır (Bu değer alfentanilde 6.5; diğer tüm opioidlerde 7.4'ün üzerindedir). Bu durum, 7.4 değerinde bir plazma pH'sında, alfentanilin plazmada bağlı olmayan bölümünün %90'ının iyonize olmaması ile sonuçlanır. Bu özelliği, orta dereceli lipit solubilitesi ile birlikte, alfentanilin kan-beyin bariyerini hızla geçmesini sağlar(kan-beyin dengelenmesine ilişkin yarı ömür; alfentanil için 1.1 dakika, fentanil ve sufentanil için 6 dakika üzerindedir) ve etkisinin hızlı başlıyor olmasına açıklık getirir [30].

Alfentanil distribüsyon volümü fentanilden daha azdır; bu durum, lipit solubilitésinin daha düşük, proteine bağlanmanın daha yüksek olmasının bir sonucudur (yaklaşık % 92'si, çoğunlukla  $\alpha_1$ -asit glikoproteine bağlanır) [30].

Hızlı doku distribüsyonuna bağlı olarak, plazma alfentanil konsantrasyonları süratle azalır(uygulanan dozun % 90'ı plazmayı 30 dakikada terk eder). Tek bir IV doz uygulamasını takiben, derlenmeyi belirleyen en önemli mekanizma distribüsyondur; buna karşın çok yüksek bir doz, tekrarlanan küçük dozlar veya sürekli infüzyon sonrasında, alfentanil etkilerinin süresinin belirlenmesinde en önemli etmen eliminasyondur [30].



Alfentanil klirensi, fentanilinkinin yarısı kadardır; zira, distribüsyon volümü fentanile kıyasla dört kez daha küçüktür ve metabolize edilmek üzere karaciğere daha fazla alfentanil sunulması söz konusudur (siroz, alfentanilin eliminasyonunu yavaşlatır). Alfentanil, inaktif metabolitlerini oluşturacak şekilde karaciğerde N-dealkilyona ve O-metilasyona uğrar [30].

### **2.6.2 Alfentanilin dozajı ve uygulama biçimleri**

Etkisinin hızlı başlıyor olması nedeniyle alfentanil, anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır (IV uygulanan 120 µg/kg'lık doz 2-2.5 dakikada bilinç yitimi oluşturur) [28].

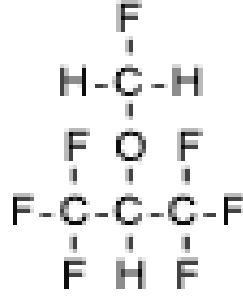
Kan-beyin dengelenmesi için gereken sürenin kısa olması, endotrakeal entübasyona karşı oluşacak sirkülatuar yanıtın baskılanması için kullanılacak alfentanilin(30 µg/kg IV) direkt laringoskopi girişiminden 60-90 saniye önce uygulanmasına olanak sağlar [30].

Sürekli bir infüzyon şeklinde verilen alfentanil (25-100 µg/kg/saat IV), azot protoksit veya propofol infüzyonu ile uygulanır. Alfentanil santral sinir sisteminde ve diğer dokularda spesifik reseptörlere bağlanır. Eksituar nörotransmitterlerin presinaptik salınımlarını ve bunlara postsinaptik yanıtı inhibe eder. Nosiseptif yanıtı önler [30].

### **2.6.3 Alfentanilin Farmakokinetiği:**

Alfentanilin hızlı ve tam bir emilimi vardır. Plazma pik seviyesine hemen ulaşır. Fizyolojik pH'da yüksek noniyonize fraksiyonu ve düşük dağılım hacmi nedeniyle beyne yüksek oranda geçer ve etkisi çok hızlı başlar. Karaciğerde metabolize olur, düşük dağılım hacmi nedeniyle eliminasyonu hızlıdır (90dk). Atılım böbrekler yoluyla olur. Opioid ve benzodiazepin kombinasyonunda sinerjizm muhtemelen her iki reseptör tarafından serbest bırakılan C-proteini, yani üçüncü mesenger ile olmaktadır. Subanaljezik dozda alfentanil midazolamın ve propofolün hipnotik etkisini artırır. Alfentanil kardiyak kontraktilite üzerine etkili değildir, vagal kaynaklı bradikardi yapabilir [30].

## 2.7 SEVOFLURAN



Şekil 5. Sevofluranın kimyasal formülü

Sevofluran (florometil-2,2,2-trifluoro-1-(triflorometil) etil eter) [CH<sub>2</sub>F-O-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] yanmaz, patlamaz, iritan olmayan hoş kokulu bir inhalasyon anesteziğidir [31].

### 2.7.1 Sevofluranın Fiziko-kimyasal Özellikleri:

Molekül ağırlığı 200,05 kaynama noktası 58,6°C (760 mmHg'da), Özgül ağırlığı 1,53 (25°C / 4 °C), su buhar basıncı 197mmHg(24/25 °C'de)'dir [31].

Yetişkinlerde sevofluranın MAK değeri oksijen içerisinde %2, %60 azot protoksite % 0.66 olarak bulunmuştur [31].

### 2.7.2 Fiziksel özellikleri:

Kandaki çözünürlüğü desfluranınkinden biraz fazladır. Anestezik olarak enflurana oranla biraz düşüktür. İritan olmaması ve alveoler konsantrasyonun çabuk artışı nedeniyle induksiyon için çok uygundur. Klasik tip vaporizatörlerle verilebilir [31].

### 2.7.3 Organ sistemlerine etkileri

**Kardiyovasküler sistem:** Hafif negatif inotrop etkilidir. Sistemik vasküler rezistansını ve arter basıncını biraz düşürür, ancak bu etkisi isofluran ve desfluranınkinden azdır. Kalp atım sayısını çok az artırdığı için kalp debisi azalabilir. Koroner steal sendromu yapmaz [29].

**Solunum sistemi:** Solunum depresyonu ve bronş dilatasyonu yapar [29].

**Serebral:** Normokapnide serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı biraz artırır. Serebral oksijen tüketimini azaltır. Epileptik etkisi yoktur [29].

**Nöromuskuler:** İnhalasyon ile induksiyonda çocuklarda endotrakeal entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlayabilir [29].

**Renal:** Sevofluran böbrekten geçen kan akımını azaltır. Metaboliti olan florür tübüler fonksiyonları bozar [29].

**Hepatik:** Portal kan akımını azaltır. Hepatik arter perfüzyonunu artırır. Total hepatik kan akımı ve oksijen sunumu azalmaz [29].

#### **2.7.4 Biyotransformasyon ve toksisite:**

Karaciğerdeki mikrozomal enzim P-450 sistemi sevofluranı metabolize eder. Etanol ve fenobarbital almış hastalarda enzim indüksiyonu nedeniyle daha fazla sevofluran verilmesi gerekir. Bu da metabolitini (F) ve önceden böbrek yetmezliği olanlarda nefrotoksisite riskini artırır [29].

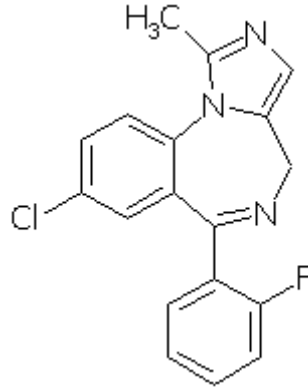
Soda-lime ile degradasyona uğrayarak compound A=olofin denilen diğer bir toksik ürün oluşur. Düşük akımlı anestezide solunum gazının ısısının artması baryum hidroksitin kuru olması yüksek sevofluran konsantrasyonun uzun süre uygulanması nedeniyle compound A konsantrasyonu çoğalır. Bu nedenle taze gaz girişinin 2 L den az olmaması önerilir [29].

#### **2.7.5 Kontrendikasyonları:**

Ağır hipovolemi,malign hipertermi,intrakraniyal hipertansiyon

**2.7.6 İlaç etkileşimleri:** Non-depolarizan kas gevşeticilerinin etkilerini artırır. Miyokardın katekolaminlere karşı duyarlılığı değiştirmez [29].

## 2.8 MİDAZOLAM



Şekil 6. Midazolamın kimyasal formülü

Midazolam, bir imidobenzodiazepin türevi olup, premedikasyon ve sedasyon amacıyla, anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılır. Midazolam, 1976'da Fryer ve Walser tarafından sentezlenmiştir. Midazolam hidroklorid, genellikle sedasyon amacıyla kullanılan bir benzodiazepindir. Ampuller asidik özelliktedir ve benzodiazepin halkası açıktır ve suda eriyebilir özelliktedir. Kanın 7.4 pH'sı bu halkayı kapatır ve molekül yağda eriyebilir özellik kazanır [29].

Intravenöz uygulamayı takiben 3-5 dakika içinde sedasyon oluşur. Opioidler ile birlikte kullanıldığı zaman sedasyon 3 dakikadan daha kısa sürede ortaya çıkar. Tam derlenme 2 saat içinde sağlanır. İntramüsküler uygulamadan 15 dakika sonra etkisi başlar ve 30-60 dakika sürer. İntramüsküler uygulamada biyoyararlanım % 90 oranındadır. Büyük miktarda (% 94) albumine bağlanır. Eliminasyonunun yavaş ve metabolitlerinin aktif olması nedeniyle benzodiazepinlerin çoğu uzun etkili iken midazolam buna istisna oluşturur ve hızla elimine olur. İdrarla değişmeden atılan % 0.5'i dışında hemen tamamı karaciğerde yıkılır. Metabolitleri idrarla atılır ve aktif değildir. Karaciğerde hızla 1-hidroksiasetil midazolama metabolize olur ve böbreklerle atılır. Sitokrom P-450'yi inhibe eden simetidin ve ranitidin gibi ilaçlar, yıkılımını azaltarak etki süresini uzatabilir. Tiyopentalden daha yavaş, diazepamdan daha hızlı ve kısa etkili olup, onun 1-2 katı etkinliktedir, amnezik etkisi de daha fazladır [1].

Midazolam, tüm benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde spesifik benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak GABA'nın inhibitör etkilerini artırır. Bu reseptörler, GABA reseptörlerinin hemen yakınındaki nöron membranlarının içindeki klor kanallarının açık kalmasını sağlayarak, membranı hiperpolarize hale getirir ve nöronu uyarılara dirençli kılar [1].

Kısa etki süreli bir santral sinir sistemi depresanıdır. Sedatif, amnestik, antikonvulzan ve kas gevşetici etkisi vardır. Serebral metabolik hızı, O<sub>2</sub> tüketimini ve serebral kan akımını doza bağlı olarak düşürür. Konvülsiyon eşiğini yükseltir. Solunum merkezini deprese eder, CO<sub>2</sub>'ye yanıtı

azaltır. Bu etkisi kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda belirgin derecededir. Ortalama arter basıncı, kardiyak debi ve strok volümü azaltır [1].

### **2.8.1 Midazolamın kullanım endikasyonları;**

Preoperatif sedasyon

Kısa süreli girişimlerde bilinçli sedasyon ve anterograd amnezi sağlamak

Anestezi indüksiyonu

Yoğun bakımda sedasyon sağlamak

### **2.8.2 Kontrendikasyonları:**

Aşırı duyarlılık

Dar açılı glokom

Konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalarında ve yaşlılarda çok dikkatle kullanılmalıdır. Doz azaltılmalıdır [1].

Midazolam intravenöz, intramüsküler, oral ve intranazal yoldan uygulanabilir. Midazolam, premedikasyon için 0.07 mg/kg IM, bazal sedasyon için 0.15 mg/kg IV, indüksiyon için 0.2-0.3 mg/kg IV dozda kullanılır. Etkisi kısadır. Hasta tek doz midazolamdan 4-5 dk sonra komutla gözünü açabilir; 20 dk içinde uyanır; yaklaşık 4 saat sonra da yürüyerek evine gidebilir [1].

### 3-MATERYAL VE METOD

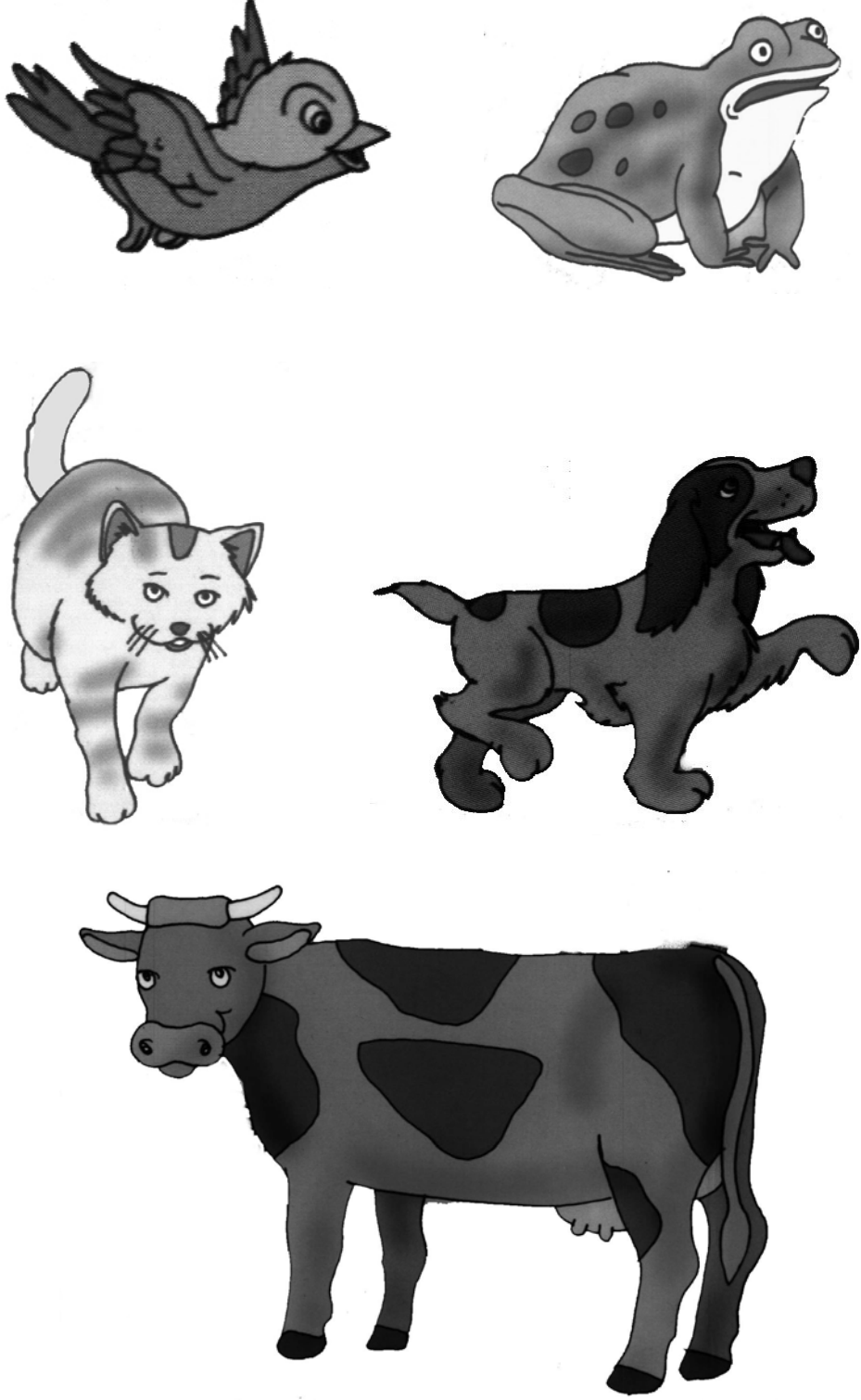
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların yazılı onayı sonrası, ASA I - II risk grubuna giren, yaşları 18–60 arasında değişen, elektif genel anestezi altında batında küçük ve orta büyüklükte cerrahi girişim uygulanacak 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rasgele kontrol (Grup I), midazolam (Grup II) ve deksmedetomidin (Grup III) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Metabolik bozukluğu, hepatik, renal yetmezliği olan, klonidin veya alfa-metildopa gibi santral etkili antihipertansifler ile tedavi gören hastalar, morbid obez hastalar, çalışma ilaçlarına karşı alerjisi olanlar, kardiyak yetmezlikli hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara elektrokardiografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), transdermal oksijen saturasyonu ( $SpO_2$ ), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), endtidal  $CO_2$  ( $ETCO_2$ ) monitörizasyonu sağlandı (Datex - Engstrom AS/3 monitör, Helsinki, Finland). Antekübital veya el sırtı venlerine biri ilaç ve sıvı infüzyonu diğeri kan örnekleri alınması amacıyla 2 adet 18G intravenöz kanül takıldı,  $10ml\ kg^{-1}\ saat^{-1}$  izotonik infüzyonu başlandı. Anestezi indüksiyonundan 15 dk önce, serum fizyolojikle volümü 10 ml ye tamamlanmış çalışma ilaçlarından, grup I' e serum fizyolojik, grup II' ye midazolam (0.05 mg/kg), grup III' e deksmedetomidin (2 mcg/kg) ilacın içeriğini bilmeyen bir uygulayıcı tarafından 5 dakika içerisinde uygulandı. Anestezi indüksiyonu öncesi ameliyathane masasında ve uyanma sonrası derlenme odasında anestezi ve cerrahiye hormonal stres cevabının ölçülmesi amacıyla kan ACTH ve kortizol düzeyleri için venöz örnekler alındı.

**Tablo I.** Ramsey sedasyon skalası

Ramsey sedasyon skalası	
0	Uyanık, endişeli
1	Uykuya meyilli
2	Uyuyor, ama hafif uyarılara cevap veriyor
3	Derin uyku durumunda, ancak ağırlı uyaranla uyanabiliyor
4	Uyuyor; uyarılara cevap vermiyor

Ko-indüksiyon uygulaması sonrası 5, 10, 15. dakikalarda sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları, kalp atım hızı ve oksijen saturasyon değerleri kaydedildi. Çalışma ilaçları uygulaması öncesinde ve sonrasında ; ramsey sedasyon skalasıyla (Tablo I) hastaların sedasyon dereceleri ölçüldü. Oryantasyon durumlarını tespit için hastalara tarih ve bulunduğu yer soruldu. (0: oryante değil, 1: yer veya zaman oryantasyonu var, 2:yer ve zaman oryantasyonu var). Anterograd amnezi amacıyla görsel amnezi testleri için hazırlanmış 5 adet hayvan resmi (inek, kurbağa, kuş, köpek, kedi) hastalara gösterildi (Şekil I).



Şekil 7. Çalışmada, hatırlama testi için kullanılan hayvan resimleri.

Anestezi indüksiyonu öncesi hastalara 3 dk boyunca %100 oksijen (5 lt/dk) solutuldu. Alfentanil  $50 \mu\text{g kg}^{-1}$  yavaş iv bolus yapıldıktan sonra, etomidat otomatik bir infüzyon pompası yardımıyla (999mL/saat) kirpik refleksi kaybolana kadar iv olarak uygulandı. Kirpik refleksi kaybolma zamanı (saniye), kullanılan toplam etomidat gereksinim dozu ve miyoklonik kasılma dereceleri (0:gözde hareket, 1: az şiddetli ekstremite hareketi, 2: şiddetli ekstremite hareketi, 3: total vücut hareketi) kaydedildi. Endotrakeal entübasyon amacıyla rokuronyum  $0.5 \text{ mg kg}^{-1}$  iv uygulandı.

Anestezinin idamesine sevofluran %2 konsantrasyonda %50 hava %50 oksijen içinde verildi. Ventilator parametreleri end-tidal  $\text{CO}_2$  basıncı 32-35 mmHg arası tutulacak şekilde düzenlendi. Nöromuskuler blokaj takibi, unlar sinir trasesi üzerine uygulanan, periferik sinir stimülatörü ile yapıldı. Train of four(TOF) dörtlü uyarın % 25 şeklinde tutulacak şekilde uygun aralıklarla rokuronyum  $0,2 \text{ mg/kg}$  uygulandı. Alfentanil  $25 \mu\text{g/kg/saat}$  infüzyonu anestezi idamesinde kullanıldı. Hemodinamik ve solunumsal değerler 5 dakika aralıklarla kaydedildi. Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altına indiğinde izotonik infüzyon hızı artırıldı. Tansiyondaki düşüş devam ederse alfentanil infüzyon hızı azaltıldı.

Cerrahi sonlanmadan 10 dakika önce alfentanil infüzyonu durduruldu. Cerrahi biter bitmez sevofluran uygulaması sonlandırıldı. Ameliyatın sonunda residual nöromusküler blok TOF değeri % 75 ve üzeri olduğunda neostigmin ( $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$ ) ve atropin ( $0,01 \text{ mg kg}^{-1}$ ) ile antagonize edildi. Spontan solunum yeterli ve bilinci açılan hastalar ekstübe edildi. Sevofluran sonlandırılmasından ekstübasyon yapılana kadar olan süre, sözlü komutlara yanıt zamanı, oryantasyon zamanı olarak kaydedildi. Ayrıca tüm hastaların; Aldrete anestezi sonrası derlenme değerlendirme testiyle bakılarak kaydedildi (Tablo II) [32]. Aldrete skoru  $\geq 9$  olan hastalar postoperatif bakım ünitesinden ayrıldılar.

Tam derlenme sonrasında, amnezi düzeyini belirlemek amacıyla daha önceden gösterilen resimleri hatırlayıp hatırlamadığı ve hastaların hatırladığı resim sayıları kaydedildi.



**Tablo II.** Aldrete derlenme skorlaması sistemi

Aldrete derlenme skorlaması sistemi		Puan
HAREKET	Amaca yönelik	2
	Rasgele	1
	Yok	0
SOLUNUM	Derin nefes alıp öksürebiliyor	2
	Dispneik ve sınırlı soluyor	1
	Apneik	0
ŞUUR	Uyanık, şuurlu	2
	Uyuyor fakat uyandırılabilir	1
	Uyaranla ancak uyanıyor	0
CİLT	Pembe	2
	Soluk	1
	Siyanotik	0
DOLAŞIM	Kan Basıncı: anestezi öncesi $\pm$ % 20	2
	Kan Basıncı: anestezi öncesi $\pm$ % 20-50	1
	Kan Basıncı: anestezi öncesi $\pm$ % 50 ve üzeri	0
ENYÜKSEK TOPLAM PUAN		10

### 3.1 İstatistiksel Analiz

Bilgisayarda SPSS 11,5 for Windows programı kullanılarak, gruplar arası değerlendirmede tek tönü varyans analizi, demografik verilerin değerlendirilmesinde tekrarlı varyans analizi, ACTH, kortizol değerlerinin preoperatif ve postoperatif karşılaştırılmasında Student-T testi kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  Standart sapma olarak kaydedildi.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4-BULGULAR

Hastaların demografik verileri ve ameliyat süreleri gruplar arasında benzerdi (Tablo III).

**Tablo III.** Grupların demografik verileri

Demografik veriler	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27±4	27±4	24±3
Yaş	33±7	40±12	30±11
Ağırlık (kg)	72 ± 11	75 ± 13	72 ± 12
Boy (cm)	167 ±9	162 ± 6	168 ± 6
Ameliyat süresi (dak)	97 ± 40	91 ± 45	92 ± 45
Cinsiyet (K/E)	8/12	15/4	11/9

VKİ: vücut kitle indeksi

#### 4.1 Ko-indüksiyon sonrası; sedasyon ve oryantasyon skorları

**Tablo IV.** Ko-indüksiyon sonrası sedasyon değerleri

	Grup I (n=19)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
0	19	0	0
1	0	10*	3
2	0	10*	5
3	0	0	9*
4	0	0	3*

Plasebo grupta hastalarda sedasyon gözlenmedi. Grup II’de 20 hastanın tamamında düşük dereceli sedasyon gözlemlendi. Grup III’de 20 hastanın 8’inde düşük dereceli sedasyon (1,2), 12’sinde yüksek dereceli sedasyon (3,4) gözlemlendi (Tablo IV).

**Tablo V.** Ko-indüksiyon sonrası oryantasyon değerleri

	Grup I (n=19)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
0	0	0	6*
1	0	8	6
2	19*	12*	8

Plasebo grupta hastaların oryantasyonları bozulmadı. Grup II' de 20 hastanın 12'sinde oryantasyon bozulmazken, 8'inde orta derecede bozuldu. Grup III'de 20 hastanın 8'inde oryantasyon bozulmazken, 6'sında orta derecede, 6'sında ileri derecede bozuldu (Tablo V).

#### 4.2 Gruplar Arasında İndüksiyon Kriterlerinin Değerlendirilmesi

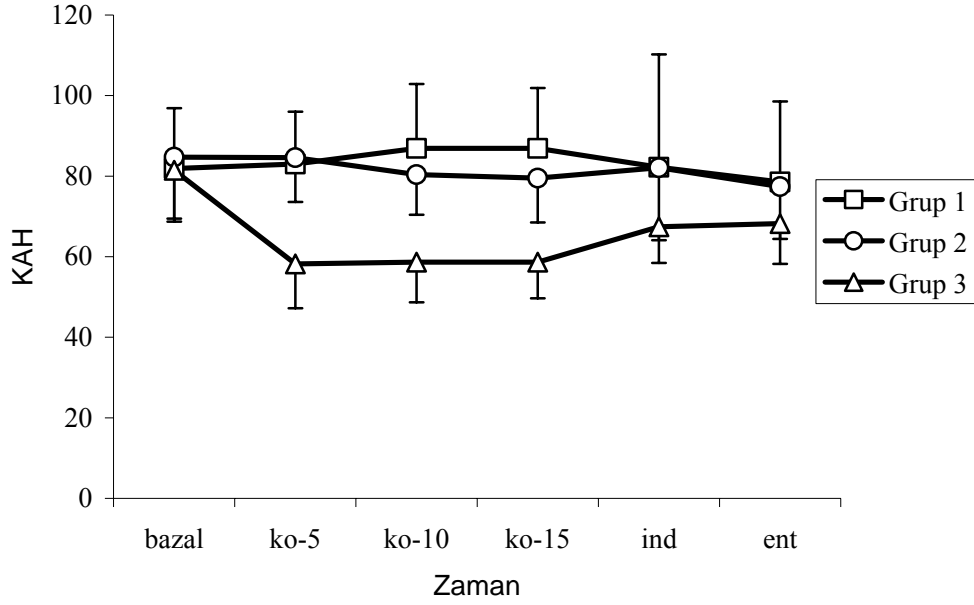
**Tablo VI.** Gruplar indüksiyon özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Etomidat gereksinim dozu (mg kg <sup>-1</sup> )	0,47 ± 0,16	0,1 ± 0,15 *	0,12 ± 0,06 *
Kırpık refleksinin kaybolma süresi (s)	54 ± 14	23 ± 17 *	12 ± 9 *
Myoklonus (var/yok)	8/11	4/16	2/18

(\*) Kırpık refleksi kaybolma zamanı midazolam ve deksmedetomidin grubunda daha kısaydı. Kullanılan etomidat dozu deksmedetomidin ve midazolam grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p < 0,01$ ; Tablo VI).

Myoklonus şiddeti deksmedetomidin ve midazolam grubunda belirgin derecede azalmıştı (Tablo VI).

### 4.3 Kalp Atım Hızı(KAH) Değerleri

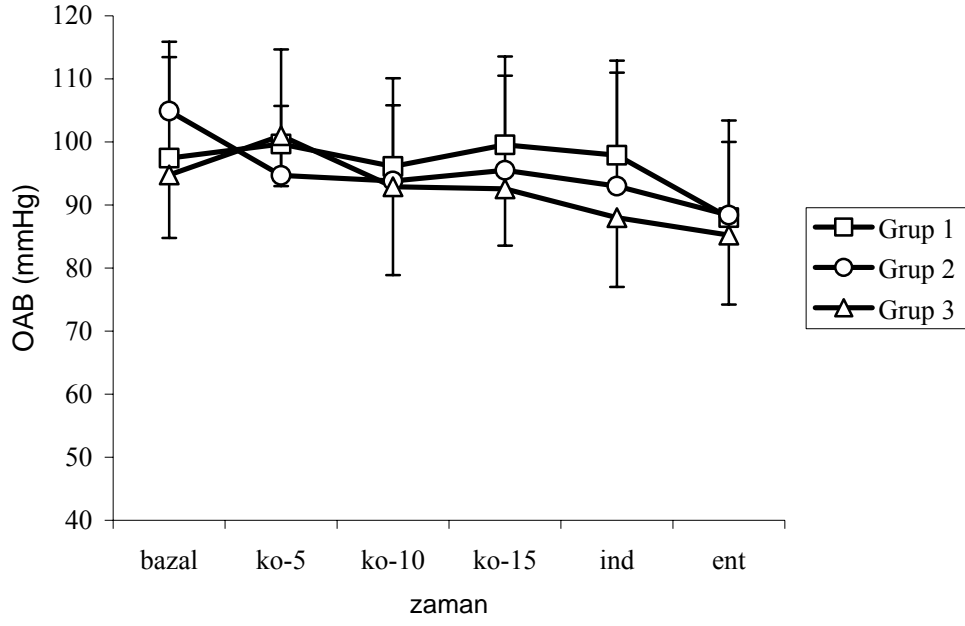


Şekil 8. Grupların kalp atım hızı değerleri

Ko=ko-indüksiyon ind; indüksiyon sonrası, ent; entübasyon sonrası

Deksmedetomidin grubunda infüzyon sonrası KAH değerleri bazal ölçümlere göre anlamlı olarak düştü (Şekil 8). Ko-indüksiyon sonrası 5-15. dakikalarda, KAH değerleri deksmedetomidin grubunda midazolam ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,01$ ; Şekil 8).

#### 4.4 Ortalama Arter Basıncı (OAB) Değerleri

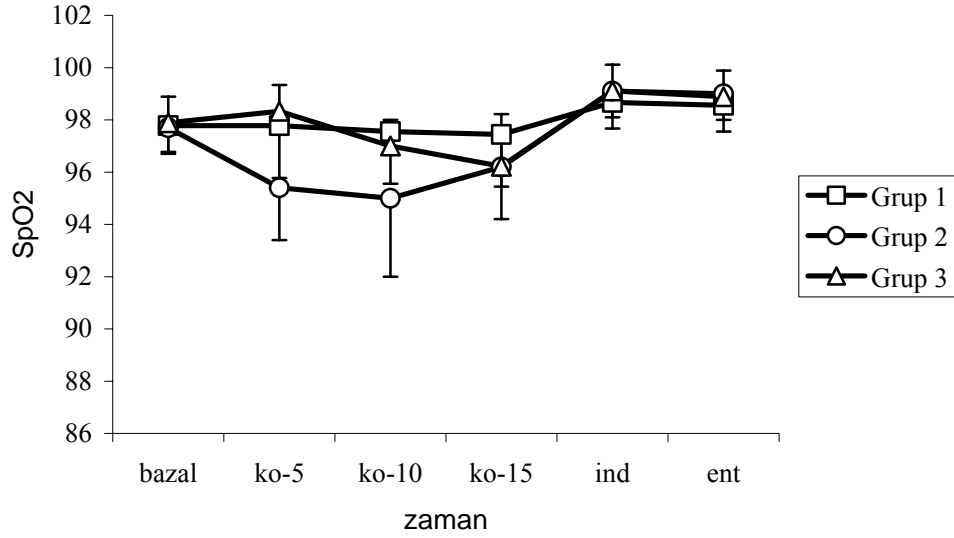


Şekil 9. Grupların ortalama arter basıncı değerleri

Ko= ko-indüksiyon, ind; indüksiyon sonrası, ent; entübasyon sonrası

Grupların ortalama arter basınçları benzerdi (Şekil 9).

#### 4.5 Transdermal Oksijen Saturasyonu Değerlerinin Karşılaştırılması (SpO<sub>2</sub>)



**Şekil 10.** Transdermal Oksijen Saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerlerinin karşılaştırılması

Ko=ko-indüksiyon, ind; indüksiyon sonrası, ent; entübasyon sonrası

Transdermal oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) ko-indüksiyon sonrası 5.dakikada midazolam grubunda anlamlı olarak diğer iki gruba göre daha düşüktü ( $p<0,05$ ; Şekil 10). Ko-indüksiyonun 15. dakikasından sonra SpO<sub>2</sub> değerleri gruplar arasında benzerdi.

#### 4.6 Grupların derlenme Kriterleri

**Tablo VII.** Hastaların ameliyat sonrası derlenme özellikleri

	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
Ekstübasyon zamanı (dk)	9 ± 1	9 ± 1	10 ± 1
Sözlü komutlara cevap (dk)	11 ± 1	10 ± 2	12±1
Oryantasyon zamanı (dk)	13 ± 1	13 ± 1	14 ± 1
Aldrete skoru ≥9 olma zamanı (dk)	16 ± 1	15 ± 1	16 ± 1

Derlenme kriterleri açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo VII).

#### 4.7 Preoperatif ve Postoperatif Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) Ve Kortizol Değerlerinin Karşılaştırılması

**Tablo VIII.** Preoperatif ve postoperatif ACTH ve kortizol değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Preoperatif ACTH (pg/ml)	12,50±8,71	16,05±14,77	13,39±6,21
Postoperatif ACTH (pg/ml)	90,62±36,6	85,76±41,24	49,26±34,65
Preoperatif kortizol (ug/kg)	10,82±3,74	16,81±7,03	16,27±8,41
Postoperatif kortizol (ug/kg)	9,53±2,74	14,71±3,68	6,19±3,46*

Tüm gruplar arasında preoperatif ve postoperatif ACTH ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

(\*) Post-operatif kortizol değerleri Grup III'de preoperatif kortizol değerlerine göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,01$ ; Tablo VI). Ancak kortizolün normal laboratuvar değerleri aralığı baz alındığında fark yoktu. Grup 1'de 20 hastanın 8'inde, Grup 2'de 19 hastanın 5'sinde, Grup 3'deki 20 hastanın 8'inde postoperatif kortizol değerleri normal laboratuvar değerlerinin ( $5-23 \mu\text{g/dl}$ ) altında ( $<5$ ) idi (Tablo VIII).

Post-operatif ACTH değerlerinde, tüm gruplarda pre-operatif değerlere göre anlamlı bir artış oldu.

#### **4.8 Hatırlanan resim sayılarının gruplar arasında karşılaştırılması**

Gruplar; hatırlanan resim sayısı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel fark anlamsız idi. Tüm gruplarda hastalar gösterilen 5 resmin 0-3'ünü hatırladı.



## 5-TARTIŞMA

Anestezi indüksiyonunda çeşitli tür ve sayıdaki ilaçlar birlikte kullanılabilir. Ko-indüksiyon iki veya daha fazla ilacın anestezi indüksiyonu amacıyla kullanılmasıdır. Çalışmamızda sık kullanılan bir intravenöz anestetik ajan olan etomidat ile indüksiyon yapılan hastalarda; selektif bir alfa<sub>2</sub>-adrenerejik reseptör agonisti olan deksmedetomidin ve bir benzodiazepin olan midazolam ko-indüksiyon amacıyla kullanıldı. Her iki ko-indüksiyon ajanının, plaseboya göre indüksiyondaki etomidat gereksiniminin anlamlı olarak düştüğü görüldü.

Deksmedetomidin gibi imidazol halkası içermesi ve reseptörler aracılığıyla etki göstermesi nedeniyle ortak kullanımlarındaki etkileşimin güçlü olacağı düşüncesi nedeniyle indüksiyon amacıyla etomidat seçildi. Burada hipnotik etkileri hem de yan etkilerindeki sinerjizmden yararlanmak amaçlandı [33, 34].

İndüksiyonda kullanılan tüm ilaçlar yalnız indüksiyon safhasını değil, anestezinin diğer safhalarını da etkiler. Anestezide kullanılan kombinasyonlardan birbirlerinin hipnotik etkilerini artırmaları beklenir. Daha ufak ve daha az toksik dozlarının kullanılması ile kardiyovasküler depresyon gibi arzu edilmeyen etkiler ile karşılaşmadan daha fazla hipnotik etki elde etmek mümkün olabilir [35]. Ko-indüksiyon hipnotik sinerjizm oluşturması yanında analjezi, amnezi, hemodinami ve refleksler üzerine de etkilidir. Ko-indüksiyon amacıyla kullanılan ilaçların, hipnotik etkiyi ortaya çıkarmak için gerekli olan dozları azalmaktadır. Bunun sonucunda da özellikle primer ajanın dozunun azaltılması mümkün olmaktadır [11, 12]. Deksmedetomidin selektif premedikasyonda, ko-indüksiyonda, rejyonel anestezide ve yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan bir ajandır. Çalışmamızda 2 µg kg<sup>-1</sup> dozunda kullandığımız deksmedetomidin ile etomidat indüksiyon dozu 0,12 ± 0,06 mg kg<sup>-1</sup> doza düştü [17].

Midazolam ko-indüksiyonda sıklıkla kullanılan kısa etkili bir benzodiazepindir. İntravenöz yada inhaler anestezi ihtiyacını azaltmakta, anterograd amnezi özelliği ile hastaların ameliyat öncesi dönemi hatırlamalarını sağlamakta, hemodinamik stabilizasyonu bozmamaktadır [4, 5, 36-41].

Deksmedetomidin solunum depresyonuna sebep olmaması, analjezik ve sedatif etkilerinin bir arada bulunması nedeniyle ko-indüksiyonda kullanımı avantajlı bir ajandır. Bir çok çalışmada deksmedetomidinin inhaler ve intravenöz bir çok ajana olan ihtiyacı azalttığı tespit edilmiştir [10, 25, 26, 37, 42, 43].

Bicer ve arkadaşlarının, Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda deksmedetomidinin oryantasyonu bozduğu tespit edilmiş. Deksmedetomidinin sedatif etkisi birçok çalışmada görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer olarak deksmedetomidin alan hastalarda oryantasyon bozulmuş ve sedasyon meydana gelmiştir [44, 45][17, 46-49].

Ko-indüksiyon sonrası transdermal oksijen saturasyonundaki düşüş midazolam grubunda belirgin iken deksmedetomidin ve kontrol grubunda anlamlı düşüş gözlenmedi. Bu sonuçlar deksmedetomidinin solunum depresyonu etkisinin minimal olduğunu göstermektedir. Deksmetomidin ve midazolamın sözü geçen etkileri ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur [50-54].

Scheinin ve arkadaşlarının deksmedetomidin uygulamasının tiyopental dozuna etkisini ve trakeal entübasyona sempato-adrenal cevabı araştırdıkları çalışmada tiyopental dozunu deksmedetomidin grubunda kontrol grubunda göre düşük tespit etmişler. Peden ve arkadaşları; şuur kaybının oluşumunda intravenöz deksmedetomidin premedikasyonunun alfentanil ve propofol alan hastalarda propofol dozuna etkilerini araştırdıkları çalışmada 0,63 µg/kg deksmedetomidin tek doz intravenöz kullanımının propofolün indüksiyon dozunu azalttığını tespit etmişlerdir. Aantaa ve arkadaşlarının minör jinekolojik cerrahi geçirecek hastalarda midazolam ile deksmedetomidinin intramüsküler premedikasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada indüksiyonda kullanılan tiyopental dozunun her iki grupta anlamlı derecede azalmıştır. Bühner ve arkadaşları deksmedetomidinin tiyopental indüksiyon doz ihtiyacını % 30 oranında azalttığını tespit etmişlerdir. Kagawa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada imidazolin reseptörleri ve alfa2-adrenoseptörlerin ratlarda halotan MAC'na ihtiyacını araştırmışlar. Deksmetomidinin doz bağımlı olarak halotan MAC'ını düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Khan ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde deksmedetomidin infüzyonunun isofluran ihtiyacında doz bağımlı bir azalma oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Aantaa ve arkadaşlarının deksmedetomidinin infüzyonunun isofluran MAC'ına etkilerini araştırdıkları çalışmada yüksek doz deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre isofluran MAC'ı % 47 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Lawrence ve arkadaşları tek doz preoperatif deksmedetomidin intravenöz uygulamasının intraoperatif isofluran ihtiyacı ortalamasını anlamlı derecede düşürdüğünü tespit etmişler. Fragen J. Robert ve arkadaşları sevofluran indüksiyonu yapılan hastalarda deksmedetomidinin 0,7 ng/ml plazma konsantrasyonuna ulaşılan yüksek doz infüzyon grubunda sevofluran MAC'ının % 17 oranında azaldığını tespit etmişlerdir. Mendes ve arkadaşları tarafından propofol-sevofluran anestezisi alan kedilerde deksmedetomidinin propofol doz ihtiyacında belirgin azalma meydana getirdiğini tespit etmişlerdir. Thornton ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde deksmedetomidinin 0,6 ng/ml plazma konsantrasyonlarında isofluran ihtiyacını azalttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kirpik refleksi kaybolma süresi deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış midazolam grubu ile kıyaslandığında ise anlamlı fark bulunmadı. Ko-indüksiyon sonrasında kullanılan etomidat dozu deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre % 30 oranında azalmış iken midazolam grubu ile kıyaslandığında fark anlamlı değildi [55] [10, 19] [56] [57] [37] [58] [43] [59] [42, 60].

Thomas J. Ebert ve arkadaşları deksmedetomidinin insanda plazma konsantrasyonlarındaki artışın etkilerini incelemişler. Deksmetomidin alan hastalarda hatırlama ve farkında olma

fonksiyonlarında doz bağımlı bir azalma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda amnezi testi için gösterilen 5 resimden (inek, kedi, köpek, kurbağa, kuş) hatırlanan resim sayısı gruplar arasında farklı değildi. Sonuçlar benzer değil idi. Ancak bahsi geçen çalışmada sadece deksmedetomidin kullanılmıştır, hatırlama fonksiyonunda çalışma gruplarımızın tümünde görülen fonksiyon kaybı; hastalara ko-indüksiyon sonrası genel anestezi verilmesinden kaynaklanmış olabilir. Çünkü genel anestezinin kognitif fonksiyonlarda bozukluk oluşturduğu bilinmektedir [61][62, 63].

Neval İ. ve arkadaşları propofol indüksiyonu yapılan hastalarda midazolam ko-indüksiyonunun etkilerini araştırmışlar. Kontrol grubuna göre spontan hareket, ekstübasyon ve sözlü komuta yanıt açısından istatistikî fark gözlenmemiş; oryantasyon zamanı ve Aldrete skorları açısından istatistikî anlamlı fark bulunmakla birlikte her ikisinde de 3 dakikalık bir fark olması nedeniyle klinik olarak anlamlı bulunmamış. Bizim çalışmamızda da derlenme kriterleri gruplar arasında kıyaslandığında spontan hareketin geri dönüşü, ekstübasyon süresi, sözlü komuta uyma, oryantasyon dönüş zamanları ve Aldrete skorları kıyaslandığında gruplar arasında fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzer bulundu [64].

Ebert ve arkadaşları deksmedetomidinin insanda plazma konsantrasyonlarının etkilerini inceledikleri çalışmada kalp atım hızı değerlerinin deksmedetomidin ile doz bağımlı olarak düştüğünü tespit etmişlerdir. Bloor ve arkadaşları insanlarda deksmedetomidin uygulamasının kalp atım hızında azalma meydana getirdiğini tespit etmişlerdir. Venn R ve arkadaşları yoğun bakımda sedasyon gereken postoperatif hastalarda deksmedetomidin kullanımının kalp atım hızını anlamlı derecede azalttığını bulmuşlardır. Lawrence ve arkadaşları tek doz preoperatif deksmedetomidin uygulamasının isofluran ihtiyacı ve hemodinamik stabilite üzerine etkisini araştırmışlardır. Trakeal entübasyona hemodinamik cevap deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede az bulunmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında trakeal entübasyona hemodinamik cevap açısından fark gözlenmedi. Bu durum indüksiyon ajanı olarak etomidat kullanmamıza bağlandı. Etomidat hemodinamik parametrelere en az etkisi olan ajanlardan biridir. Mendes ve arkadaşları propofol-sevofluran anestezisi alan kedilerde deksmedetomidinin kalp hızında azalma oluşturduğunu tespit etmişlerdir(Ameliyat boyu devam etmiş). Çalışmamızda deksmedetomidinin neden olduğu bradikardi indüksiyon sonrası ortadan kalktı. Bu sonucun indüksiyonda etomidat kullanmamızla bağlantılı olduğu düşünüldü. Aantaa ve arkadaşlarının minör jinekolojik cerrahi geçirecek hastalarda midazolam ile deksmedetomidinin intramüsküler premedikasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada deksmedetomidin grubunda kalp hızında azalma tespit etmişlerdir. Khan ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde deksmedetomidin kalp atım hızlarında doz bağımlı bir azalma meydana getirdiğini tespit etmişlerdir. Sedasyon döneminde bizim çalışmamızda da deksmedetomidin grubunda kalp atım hızında azalma tespit edildi. Ancak bazal, indüksiyon ve entübasyon değerleri arasında grup içi ve gruplar arasında fark yoktu [19, 33, 37, 43, 60, 62, 65, 66].

Thomas J.Ebert ve arkadaşları deksmedetomidinin plazma konsantrasyonlarındaki artışın kan basıncında doza bağlı bir azalma oluşturduğunu tespit etmişler. Bloor ve arkadaşları insanlarda deksmedetomidin uygulaması sonrası kan basıncında bir azalma gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda bu anlamlı azalma gözlenmedi. Thomas J.Ebert ve Bloor'un çalışmaları cerrahi uygulanmayacak sağlıklı hastalar üzerinde yapılmış idi. Çalışmamızda hastalar deksmedetomidin uygulaması sonrası entübasyon ve cerrahi uyarı gibi arteriyel tansiyonda artışa sebep olabilecek uygulamalara maruz kalmıştır. Sonuçlar arasında benzerlik olmamasının farklı hasta seçiminden kaynaklandığı düşünüldü. Mendes ve arkadaşları propofol-sevofluran anestezisi alacak kedilerde deksmedetomidinin klinik kullanımını araştırdıkları çalışmada deksmedetomidin grubunda kan basıncının stabil seyrettiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızla uyumlu olmayan induksiyon dönemindeki sonuçlar hemodinamik açıdan daha stabil bir ajan olan etomidat kullanmamıza bağlandı. Venn ve arkadaşları yoğun bakımda sedasyon gereken postoperatif hastalarda deksmedetomidin kullanılmasının kan basıncında anlamlı azalma oluşturduğunu tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmanın sonuçları ile benzer idi. Lawrence ve arkadaşlarının çalışmasında tek doz preoperatif deksmedetomidin uygulamasının trakeal entübasyona hemodinamik cevapta anlamlı derecede azalma oluşturduğunu tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda gruplar arasında trakeal entübasyona hemodinamik cevap açısından fark gözlenmedi. Bu sonucun induksiyon ajanı olarak etomidat kullanmamıza bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Aantaa ve arkadaşlarının minör jinekolojik cerrahi geçirecek hastalarda midazolam ile deksmedetomidinin intramüsküler premedikasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada deksmedetomidin grubunda ortalama arter basıncında anlamlı bir azalma tespit etmişler. Bizim çalışmamızda anlamlı bir fark tespit edilmedi. Aantaa R. ve arkadaşlarının induksiyon ajanı olarak tiyopental kullanmış; biz induksiyon ajanı olarak etomidat kullandık. Etomidat hemodinamiyi daha stabil tutan bir ajan olduğu için bizim çalışmamızda ortalama arter basınçlarında anlamlı değişiklik olmadığı düşünüldü. Erkola ve arkadaşları yaptıkları çalışmada elektif abdominal histerektomi yapılacak hastalarda intramüsküler deksmedetomidin ve midazolam premedikasyonunu karşılaştırmışlar. Endotrakeal entübasyon sonrası kan basıncındaki artış her iki grupta anlamlı olarak bulunmuş. Çalışmamızda kan basıncındaki azalma her üç çalışma grubunda da anlamsız idi. Bu farklı sonuçların çalışmamızda induksiyon ajanı olarak etomidat kullanmamızdan kaynaklandığı düşünüldü. Etomidatın induksiyonda hemodinamik stabiliteyi bozmayan bir ajan olduğu bilinmektedir. Khan ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde deksmedetomidin isofluran ihtiyacına etkisini araştırdıkları çalışmada kan basıncında doza bağımlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda kan basıncında daha stabil bir seyir izlemesinin sebebinin induksiyonda etomidat kullanmamız ve cerrahi uyarı ve entübasyonun kan basıncına olan artırıcı etkisi nedeniyle olduğu düşünüldü. Paris ve arkadaşları alfa<sub>2</sub>-adrenoseptörlerin aktivasyonu etomidatın kardiyovasküler etkilerine arabuluculuk ettiğini kanıtlamışlar. Sıçanlarda yapılan

çalışmada etomidat indüksiyonu yapılan hastaların kardivasküler stabil seyretmesi; etomidatın periferel alfa2B adrenoceptörler ile etkileşimine bağlıdır. Alfa 2B aracılığı ile vazokonstriksiyon yapar böylece anestezi indüksiyonu sırasında birlikte kullanılan ajanların hipotansif etkilerini azaltır. Bu etki etomidatın bilinen yararlı hemodinamik profilidir. Bizim çalışmamızda da her üç grupta ortalama arter basıncı değerleri arasında hem sedasyon dönemi hem indüksiyon dönemi ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel fark gözlenmedi. Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların ışığında beklenen kalp atım hızı ve kan basıncındaki değişikliklerin deksmedetomidin grubunda etomidat uygulaması sonrası gözlenmemesi bu profile bağlandı [18, 33, 37, 43, 54, 60, 62, 65, 66].

Schwarzkopf ve arkadaşlarının etomidatın oluşturduğu myokloniye midazolamın etkisini araştırdıkları çalışmada indüksiyonda etomidat uygulamasından 90 saniye önce 0,015 mg/kg midazolam uygulamasının etomidatın indüklüdüğü kas hareketlerini etkin şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da myoklonus sıklığı midazolam ve deksmedetomidin grubunda plaseboya göre belirgin azalmış bulundu [67].

Aho M. Ve arkadaşları jinekolojik diagnostik laparoskopi yapılacak hastalarda indüksiyondan 45-60 dakika önce intramüsküler 2,4 mcg/kg dozda deksmedetomidin uygulaması sonrası tiyopental ile indüksiyon, isofluran ile idame uygulanmıştır. Kortizol düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik tespit etmemişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubuyla deksmedetomidin grubu arasındaki normal sınırlar altındaki postoperatif kortizol değerleri olan hasta sayıları arasında fark bulunmaması deksmedetomidinin olumsuz etkileri olmadığı fikrini desteklemektedir. Maze ve arkadaşları deksmedetomidinin adrenal steroidogenez üzerine etkisini inceleyen in vivo ve in vitro çalışmaları sunmuşlar. Deksmetomidinin sadece yüksek dozlarda steroid biyosentezini inhibe ettiği sonucuna varmışlar. Deksmetomidin ne kronik sedasyon ne akut anestezi amacıyla kullanıldığında; hedef konsantrasyonlara ulaşıldığında; etomidat kullanımından sonra görülen steroidogenezdeki inhibitör etkilerinde potansiyalize edici etkisi tespit edilmemiş. Maze ve arkadaşlarının çalışmasında imidazol yapısındaki alfa 2 adrenerjik agonistlerin steroidogenezdeki etkileri klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda; deksmedetomidin grubunda postoperatif kortizol değerlerinde ki anlamlı azalma bu sonuçlarla uyumlu değil. Sunulan yazımda sadece etomidat ve deksmedetomidin kullanılmış [34]. Biz başka anestezi ajanları da kullandık ki genel anestezi ajanlarının büyük kısmının klinik olarak anlamlı olmamakla birlikte steroidogenezini inhibe ettiği bilinmektedir. Venn R ve arkadaşları yoğun bakımda sedasyon gereken postoperatif hastalarda deksmedetomidin kullanımının adrenokortikal fonksiyon, kardiyovasküler, endokrin ve inflamatuvar cevaplara etkisini incelemişler. Deksmetomidin grubunda ACTH ve kortizol düzeylerinde azalma tespit etmemişler. Bizim çalışmamızda sadece deksmedetomidin grubunda preoperatif ve postoperatif kortizol değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut idi. Bizim çalışmamızda deksmedetomidin tek başına değil etomidat ile beraber kullanıldı. Farklılığın bu sebepten kaynaklandığı düşünüldü [34, 66, 68-70].

## 6-SONUÇ

Ko-indüksiyon amacıyla kullanılan 2 mcg kg<sup>-1</sup> deksmedetomidin ve 0,05 mg midazolam anestezi başlangıcındaki etomidat gereksinimini plaseboya göre anlamlı olarak düşürdüğü , hemodinamik olarak stabil anestezi oluşturduğu tespit edildi. Etomidat indüksiyonu yapılan hastalarda ko-indüksiyonda deksmedetomidin güvenle kullanılabilir.

## 7-Kaynaklar

1. Kayhan, Z., Genel Anesteziye Giriş, in Klinik Anestezi, Z.Kayhan, Editor. 2004, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. Ankara. p. 1,68-71,75,97,112-113,119-120.
2. Duthie, D.J., Co-induction of anaesthesia: the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1995. **12**: p. 21-4.
3. Driver, I.K., et al., Midazolam co-induction and laryngeal mask insertion. *Anaesthesia*, 1996. **51**(8): p. 782-4.
4. Khan, M.A. and F.A. Khan, Midazolam and thiopentone co-induction: looking for improvement in quality of anaesthesia. *J Pak Med Assoc*, 2003. **53**(11): p. 542-7.
5. Jones, N.A., S. Elliott, and J. Knight, A comparison between midazolam co-induction and propofol pre-dosing for the induction of anaesthesia in the elderly. *Anaesthesia*, 2002. **57**(7): p. 649-53.
6. Edomwonyi, N.P., et al., A study of co-induction of anaesthesia U.B.T.H. experience. *West Afr J Med*, 2000. **19**(2): p. 132-6.
7. Ang, S., K.F. Cheong, and T.I. Ng, Alfentanil co-induction for laryngeal mask insertion. *Anaesth Intensive Care*, 1999. **27**(2): p. 175-8.
8. Anderson, L. and H. Robb, A comparison of midazolam co-induction with propofol pre-dosing for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*, 1998. **53**(11): p. 1117-20.
9. Whitwam, J.G., Co-induction of anaesthesia: day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1995. **12**: p. 25-34.
10. Peden, C.J., et al., The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia*, 2001. **56**(5): p. 408-13.
11. Short, T.G., J.L. Plummer, and P.T. Chui, Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth*, 1992. **69**(2): p. 162-7.
12. Vinik, H.R., E.L. Bradley, Jr., and I. Kissin, Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg*, 1989. **69**(2): p. 213-7.
13. Wills G., B.B.a.a., Midazolam/Propofol co-induction trial in day case gynaecological surgery. 3rd European and 1st international congress on ambulatory surgery, 1995: p. 113.
14. Cullen, P.M., et al., Effect of propofol anaesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg*, 1987. **66**(11): p. 1115-20.

15. Vinik., H., Co-induction: a practical application of anaesthetic drug interaction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1993. **6**: p. 9-13.
16. Haefely, W., Benzodiazepine interactions with GABA receptors. *Neurosci Lett*, 1984. **47**(3): p. 201-6.
17. Aantaa, R. and M. Scheinin, Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993. **37**(5): p. 433-48.
18. Aantaa, R., Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol*, 1991. **68**(5): p. 394-8.
19. Aantaa, R., et al., Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1990. **73**(2): p. 230-5.
20. Duke P., M.M., Dexmedetomidine: a general overview. *International Congress and Symposium Series*, 1998(221): p. 11-22.
21. Aantaa, R., A. Marjamaki, and M. Scheinin, Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Ann Med*, 1995. **27**(4): p. 439-49.
22. Maze, M., Clinical uses of alpha2 agonists. *The American Society of Anesthesiologists.*, 1992. **20**: p. 133-142.
23. Hayashi Y., M.M., Alpha2-adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993. **71**: p. 108-118.
24. Grounds RM., M.E.a.D.S.G., A novel approach to managing postsurgical patients in intensive care: use of a highly specific alpha2-adrenoceptor agonist. **W97-245/246 manuscript for publication.**
25. Mantz, J., Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc)*, 1999. **35**(3): p. 151-7.
26. Ralph Gettler, H.C.B.a.a., Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 2001. **14**: p. 13-27.
27. Paul G.Barash, a.a., *Handbook of Clinical Anesthesia*. 3. ed. 1997. 111.
28. Elar, Z., ed. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3. ed. Nonopioid intravenöz anestezipler, ed. P.G. Barash. 1997, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. İstanbul. 111,123.
29. G.E. Morgan, a.a., *Klinik Anesteziyoloji*. 2002: p. 143-144.
30. Elar, Z., ed. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3 ed. Opioidler, ed. P.G. Barash. 1997, Logos Yayıncılık Tic. A.S.: İstanbul. 123.



31. Patel S.S, K.L.G., Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 1996. **51**(4): p. 658-700.
32. Aldrete, J.A. and D. Kroulik, A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*, 1970. **49**(6): p. 924-34.
33. Paris, A., et al., Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology*, 2003. **99**(4): p. 889-95.
34. Maze, M., et al., Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg*, 1991. **73**(2): p. 204-8.
35. Short, T.G. and P.T. Chui, Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth*, 1991. **67**(5): p. 539-45.
36. Dordevic, B., et al., [Co-induction in ambulatory anesthesia]. *Vojnosanit Pregl*, 2002. **59**(6): p. 609-14.
37. Khan, Z.P., et al., Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth*, 1999. **83**(3): p. 372-80.
38. Cressey, D.M., et al., Effect of midazolam pretreatment on induction dose requirements of propofol in combination with fentanyl in younger and older adults. *Anaesthesia*, 2001. **56**(2): p. 108-13.
39. Adams, H.A., et al., [Sympathoadrenergic, hemodynamic and stress response during coinduction with propofol and midazolam]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000. **35**(5): p. 293-9.
40. Djaiani, G. and M.P. Ribes-Pastor, Propofol auto-co-induction as an alternative to midazolam co-induction for ambulatory surgery. *Anaesthesia*, 1999. **54**(1): p. 63-7.
41. Nishiyama, T., Dose-finding study of intravenous midazolam for sedation and amnesia during spinal anesthesia in patients premedicated with intramuscular midazolam. *J Anesth*, 2004. **18**(4): p. 257-61.
42. Thornton, C., et al., Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 2: Auditory and somatosensory evoked responses. *Br J Anaesth*, 1999. **83**(3): p. 381-6.

43. Lawrence, C.J. and S. De Lange, Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia*, 1997. **52**(8): p. 736-44.
44. Bicer, C., et al., Dexmedetomidine and meperidine prevent postanesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol*, 2006. **23**(2): p. 149-53.
45. Fu, W. and P.F. White, Dexmedetomidine failed to block the acute hyperdynamic response to electroconvulsive therapy. *Anesthesiology*, 1999. **90**(2): p. 422-4.
46. Gertler, R., et al., Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2001. **14**(1): p. 13-21.
47. Muttu, S., et al., Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation for cataract surgery under topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg*, 2005. **31**(9): p. 1845-6.
48. Taiji, K., [Dexmedetomidine hydrochloride (Precedex), a new sedative in intensive care, its pharmacological characteristics and clinical study result]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2004. **124**(3): p. 171-9.
49. Grant, S.A., et al., Dexmedetomidine infusion for sedation during fiberoptic intubation: a report of three cases. *J Clin Anesth*, 2004. **16**(2): p. 124-6.
50. Berkenbosch, J.W., P.C. Wankum, and J.D. Tobias, Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med*, 2005. **6**(4): p. 435-9; quiz 440.
51. Cormack, J., R. Orme, and T. Costello, The role of alpha(2)-agonists in neurosurgery. *J Clin Neurosci*, 2005. **12**(4): p. 375-378.
52. Avitsian, R., et al., Dexmedetomidine and awake fiberoptic intubation for possible cervical spine myelopathy: a clinical series. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005. **17**(2): p. 97-9.
53. Shukry, M. and U. Ramadhyani, Dexmedetomidine as the primary sedative agent for brain radiation therapy in a 21-month old child. *Paediatr Anaesth*, 2005. **15**(3): p. 241-2.
54. Erkola, O., et al., Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 1994. **79**(4): p. 646-53.

55. Scheinin, B., et al., Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. *Br J Anaesth*, 1992. **68**(2): p. 126-31.
56. Buhner, M., et al., Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 1994. **80**(6): p. 1216-27.
57. Kagawa, K., et al., The effect of imidazoline receptors and alpha2-adrenoceptors on the anesthetic requirement (MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology*, 1997. **87**(4): p. 963-7.
58. Aantaa, R., et al., Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 1997. **86**(5): p. 1055-60.
59. Fragen, R.J. and P.C. Fitzgerald, Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*, 1999. **11**(6): p. 466-70.
60. Mendes, G.M., et al., Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. *J Feline Med Surg*, 2003. **5**(5): p. 265-70.
61. Hall, J.E., et al., Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*, 2000. **90**(3): p. 699-705.
62. Ebert, T.J., et al., The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000. **93**(2): p. 382-94.
63. Rohan, D., et al., Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth*, 2005. **52**(2): p. 137-42.
64. Ipek., N., Total intravenoz anesteziye indüksiyona yardımcı bir ajan olarak midazolam. University of Cerrahpasa, 1995: p. 5.
65. Bloor, B.C., et al., Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 1992. **77**(6): p. 1134-42.
66. Venn, R.M., et al., Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 2001. **86**(5): p. 650-6.
67. Schwarzkopf, K.R., et al., Midazolam pretreatment reduces etomidate-induced myoclonic movements. *Anaesth Intensive Care*, 2003. **31**(1): p. 18-20.

68. Aho, M., et al., Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*, 1992. **75**(6): p. 932-9.
69. Marana, E., et al., Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth*, 2003. **50**(4): p. 348-54.
70. Moller, I.W., et al., Effect of alfentanil anaesthesia on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1985. **57**(6): p. 591-4.