

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

PERİFERİK VASKÜLER CERRAHİDE LUMBAL EPİDURAL ANESTEZİYE KOMBİNE
EDİLEN DEKSMEDETOMİDİN SEDASYONUNUN MİYOKARD İSKEMİSİ ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. MUSTAFA EMRE KAVLAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALİ EMRE ÇAMCI

İstanbul 2009

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteğini gördüğüm, eğitimimde büyük katkı ve emekleri geçen değerli hocalarım; Sayın Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Kutay Akpir'e, Algoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serdar Erdine'ye, Prof. Dr. Lütfi Telci' ye, Prof. Dr. Tuğrul Denkel'e, Prof. Dr. Kamil Pembeci'ye, Prof.Dr. Mehmet Tuğrul'a, Prof. Dr. Figen Esen'e, Prof. Dr. Nahit Çakar'a, Prof. Dr. Süleyman Özyalçın'a, ve Prof. Dr. Emre Çamcı'ya ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması ve eğitim sürecinde bana yol gösteren ve her konuda destekleyen değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Emre Çamcı'ya ve yine tezimin tüm aşamalarında bilimsel anlamda ve teknik açıdan desteğini esirgemeyen, sonsuz sabrıyla her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Zerrin Sungur'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim sürecinde daima desteklerini gördüğüm kliniğimiz başasistanlarına, beraber çalışmaktan ve dostluklarından mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, yardımcı olma gayretleri ile yoğun çalışma koşullarını birlikte göğüslediğimiz hemşire arkadaşlarıma, kliniğimiz sekreterlerine, laborant ve personellerine de teşekkür ederim.

Son olarak bu süreçte her aşamada yanımda olan eşim Ela ve tüm yaşamım boyunca sevgi ve güvenleriyle yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1-) ÖZET	1
2-) ABSTRACT	2
3-) GİRİŞ VE AMAÇ	3
4-) GENEL BİLGİLER	4
• Vasküler Cerrahide Anestezi	4
• Preoperatif Kardiyak Değerlendirme	9
• Premedikasyon	10
• Midazolam	15
• Deksmetomidin	17
• Genel Anestezi- Rejyonel Anestezi	23
• Ramsey Sedasyon Skalası	29
• Visüel Analog Skala	29
• Hasta Kontrollü Analjezi	30
5-) MATERYAL VE METOD	34
6-) BULGULAR	37
7-) TARTIŞMA VE SONUÇ	45
8-) KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
AHA	Amerikan Kalp Birliği
AMI	Akut Myokard İnfarktüsü
AMP	Adenozin Monofosfat
ASA	Amerikan Anestezi Derneği
AUC	Plazma Konsantrasyon Zaman Eğrisi
BUN	Kan Üre Azotu
Ca	Kalsiyum
Cmax	Plazma Konsantrasyonu
CO	Kardiyak Output
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
Dak	Dakika
DNR	Temel Yaşam Desteği Verilmeyecek
EEG	Elektro Ensefola Grafi
GABA	Gama-Amino Bitürik Asit
GMP	Guanozin Monofosfat
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HKA	Hasta Kontrollü Analjezi
HMG CoA	3-Hidroksi 3-Metilglutanil Co enzim A redüktaz
HT	Hipertansiyon
IV	İntra venöz
IM	İntra Musküler
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KoAH	Kronik Obstüktif Akciğer Hastalığı
KTA	Kalp Tepe Atımı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAC	Minimum Alveolar Konsantrasyon

Na	Sodyum
NPO	Ağızdan Hiçbirşey Almama
OAB	Ortalama Arter Basıncı
PCA	Hasta Kontrollü Analjezi
PaCO ₂	Alveolar Karbondioksit Basıncı
PVC	Periferik Vasküler Cerrahi
PVK	Prematür Ventriküler Kontraksiyonlar
RNA	Ribonükleik Asit
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

ÖZET

Anestezi ve cerrahi uygulamalar gibi stres cevap yaratan işlemler, katekolamin ve diğer stres hormonlarının artışına sebep olarak perioperatif dönemde miyokardiyal iskemi ile sonuçlanabilecek ciddi zararlı sonuçlar yaratabilir.

Periferik damar hastalıkları, dünyada morbidite ve mortaliteye en sık neden olan hastalıklardan biridir. Periferik damar cerrahisinde mortalite hızı gelişen cerrahi, görüntüleme yöntemleri ve uygun anestezi yaklaşımları ile belirgin olarak düşmüştür. Özellikle santral blok uygulamalarından ve perioperatif miyokard koruma ilkelerinin yerleşmesi bu iyileşmenin temel nedenlerindendir.

Hastanın konforu ve cerrahın optimum şartlarda çalışması için, epidural anestezi uygulanacak hastalar sedasyonla kombine edilmelidir. Bu alanda en yaygın klinik uygulama, epidural anesteziyi sedatif olarak midazolam ile kombine etmektir. Biz bu çalışmamızda midazolamı yeni bir selektif alfa-2 agonist olan deksmedetomidin sedasyonunun özellikle miyokard koruması açısından etkinliğini araştırdık.

ASA II-III grubu, epidural anestezi altında periferik revaskülarizasyon yapılacak iskemik kalp hastalarının dahil edildiği çalışmamızda bir grup hastaya deksmedetomidin sedasyonu epidural anesteziye eklenmiştir; hemodinamik profil ve troponin ile izlenen perioperatif miyokard hasarı, kontrol grubu olarak da tanımlanabilecek olan midazolam sedasyonlu hastalarla kıyaslanmıştır. Bu süreçte sedasyonun kalitesi ve postoperatif analjezi gereksinimine olan etkiler de araştırılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar kısaca şöyle özetlenebilir. Deksmetomidin ile midazolama eşdeğer bir sedasyon özellikle intraoperatif dönemde elde edilmiştir, postoperatif dönemde de hedef sedasyon düzeyi daha kolay tutturulabilmiştir. Hemodinamik parametrelerimiz kalp tepe atımı, sistolik arter basıncı ve ortalama arter basınçlarının kontrol altında tutulmasında deksmedetomidin daha avantajlı bulunmuştur. Miyokard oksijen dengesine olan bu olumlu katkı perioperatif troponin düzeylerindeki düzelme trendiyle de gösterilmiştir. Ayrıca postoperatif süreçte analjezik tüketiminde azalma ve düşük VAS değerleri ile kendini göstermiştir.

Deksmetomidinin miyokard koruyucu etkisinden kesin olarak bahsedebilmek için daha geniş ve daha iyi standartize edilmiş hasta popülasyonu içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir. Böylelikle bu tip hasta grubunda çok sık ve yaygın kullanılan beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerleri gibi kardiyoprotektif ajanların etkileri saf dışı bırakılarak sağlıklı değerlendirme yapılabilir.

ABSTRACT

Increasing catecholamine and other stress hormones , stress inducing applications like anesthesia and surgical intervention can cause serious hazard on myocardium by causing ischemia in the postoperative period.

Peripheral vascular disease is worldwide one of the most common reasons of morbidity and mortality. Mortality rates in the peripheral vascular surgery has reduced definitely with improving surgery techniques, imaging methods and appropriate anesthetic approach. This improvement is the result of central block applications and peroperative myocardial salvage methods.

Epidural anesthesia should be combined with sedation in order to obtain both patient comfort and optimum operating conditions for the surgeon. The most common clinically used sedative for combination with epidural anesthesia is midazolam. In our study we used dexmedetomidine, the new selective alpha 2 agonist , instead of midazolam to investigate especially the myocardial saving and analgesic consumption effect of dexmedetomidine.

Our study population involved ischemic heart patients classified in group ASA II-III, undergoing peripheral revascularization under epidural anesthesia. In a certain group of patients dexmedetomidine was combined to epidural anesthesia, while midazolam was used for combination in the other group. Peroperative myocardial damage was compared between the two groups in terms of hemodynamic profile and troponin levels. In this process, quality of the sedation and acquirement of postoperative analgesia were also observed.

Equal amount of sedation between the two agents was reached especially in the intraoperative period. In the postoperative period, target sedation level was reached more easily with dexmedetomidine. This agent was determined as beneficial by decreasing hemodynamic parameters which are apical heart rate, systolic arterial pressure and mean arterial pressure. This positive effect on myocardial oxygen demand was defined by the peroperative improvement in the troponin levels. Besides, decrease in the analgesic consumption in the postoperative period and low VAS levels were identified.

Extensive studies involving better standardized patient populations are required in order to mention the myocardial salvage effect of dexmedetomidine definitely. Thus, effects of cardioprotective agents like beta blockers and calcium channel blockers used widely in this patient population can be distinguished and healthier evaluation is possible.

GİRİŞ ve AMAÇ

Vasküler cerrahide mortalite hızı 1960' larda %25' lerde iken günümüzde anestezinin uygun yaklaşımları ile %3' ün altına düşmüştür. Periferik vasküler cerrahi hastalarında sıklıkla koroner arter hastalığı da bulunmaktadır. Postoperatif iskemi sıklıkla sessiz seyretmektedir. Vasküler cerrahi nedeniyle opere olacak hastaların en önemli mortalite nedeni kardiyak disfonksiyon olduğundan bu tip cerrahilerde kardiyak fonksiyonlar yakın takip altında tutulmalı ve tutulmaktadır. Perioperatif süreçte iskemiyi önlenmesinde birçok ajan gibi α -2 agonistler de kullanılmaktadır. Çalışmamızda deksmedetomidinin periferik revaskülarizasyon yapılan hastalarda iskemi, hemodinami ve postoperatif analjezik tüketimine etkisini karşılaştırdık.

Periferik damar cerrahisi yapılacak hastalara kliniğimizde rutin olarak lomber epidural anestezi (LEA) ve analjezi uygulanmaktadır. LEA bu olgularda etkin analjezi, erken mobilizasyonu sağlaması açısından seçkin bir yöntemdir. En çok çalışılmış α ₂ agonist olan klonidindir ve ağırlı uyarana hemodinamik yanıtı baskıladığı, intraoperatif anestetik ve postoperatif analjezik tüketimini azalttığı bilinmektedir. Deksmetomidin yeni ve daha selektif bir α ₂ agonisttir. Etki süresi daha kısadır. Doza bağlı sempatoлизis, sedasyon ve analjeziye yol açmaktadır. Benzer hasta grubunda genel anestezi ile birlikte deksmedetomidin 24 saat infüzyon şeklinde kullanılmış ve intraoperatif süreçte daha iyi bir hemodinamik izlem elde edilmiştir. Ancak santral blokla birlikte bir yayına rastlanmamıştır. Çalışmamızda periferik vasküler cerrahi uygulanacak ve iskemik kalp hastalığı tanısı almış olgulara perioperatif dönemde deksmedetomidin infüzyonu ile ilacın intraoperatif kullanımının hemodinamik stabilite, koroner iskemiden koruma ve postoperatif analjezik tüketimi üzerine etkileri araştırılacaktır. Sonuç olarak rutin olarak uyguladığımız yöntemin sedasyon, analjezi verileri kayıt edilecek kontrol grubu olan midazolam ile farkı ortaya konacaktır.

GENEL BİLGİLER

VASKÜLER CERRAHİDE ANESTEZİ

Vasküler cerrahiden sonra morbidite nedenlerinden en fazla öne çıkan sebep, miyokard disfonksiyonudur (1). Periferik vasküler cerrahi nedeniyle opere olacak hastalar zaten kardiyak açıdan risk grubu oluşturdıklarından anestezistin dikkat edeceği en önemli olay kardiyak fonksiyonların yakın takibi olmalıdır. Preoperatif özenli bir şekilde yapılan kardiyak değerlendirme ile hastanın medikal tedavisi düzenlenmelidir. Hipertansif hastaların antihipertansifleri (Anjiyotensin konverting/dönüştürücü enzim-ACE inhibitörleri yada beta blokörler) düzenlenmeli aspirin gerekiyorsa statin başlanmalıdır. Kardiyak iskemi açısından koronerler hakkında muhakkak bilgi sahibi olunmalı gerekiyorsa anjiyografi yapıp tedavi ona göre düzenlenmelidir (2).

Uygulanacak anestezi yöntemi açısından rejyonel anestezi genel anesteziye oranla son yıllarda uygun olan hasta profilinde birçok üstünlük göstermektedir (3).

Trakeal entübasyon ve ekstübasyon sırasında oluşan hiperdinamik yanıt rejyonel anestezi ile baskılanmış olacaktır ayrıca postoperatif dönemde ortaya çıkan solunumsal ve enfeksiyöz problemler minimuma indirilmiş olacaktır. Postoperatif dönemde analjezi kontrolü sağlanmış olacağından kardiyak iskemide önlenmiş olacaktır. Bununla birlikte greft tromboz riski ve hiperkoagülasyon riski de azalacaktır (4).

ANESTEZİNİN AMACI

Vasküler cerrahide anestezinin amacı diğer cerrahilerde olduğu gibi hastanın morbiditesini minimuma indirmek ve maksimum cerrahi yarar görmesini sağlamak olacaktır. Popülasyonda yaşlı nüfusun giderek artış göstermesi ve bizimde bu yaş grubu insanların fonksiyonel durumunu koruma isteğimiz yaşla beraber artarak ortaya çıkan vasküler problemlerin çözümüyle mümkün olacaktır (5).

Vasküler cerrahide 6 günlük mortalite hızı 1960' ların ortasında % 25' ten fazlayken günümüzde anestezinin uygun yaklaşımlarıyla bu oran % 3' ün altına düşmüştür. Vasküler cerrahi nedeniyle opere olacak hastaların en önemli mortalite nedeni kardiyak disfonksiyon olduğundan bu tip cerrahilerde odaklanacağımız en önemli durum kardiyak fonksiyonlar olacak ve pre-per ve postoperatif dönemde hastaların yakın takip altında olması gerekmektedir (6).

VASKÜLER CERRAHİ YAPILAN VAKALARDAKİ POSTOPERATİF 30 GÜNLÜK MORTALİTAYI ETKİLEYEN EN ÖNEMLİ 10 PREOPERATİF ETKEN

BELİRLEYİCİ	ODDS ORANI
Ventilatöre bağımlılık	2.71
ASA sınıflaması	1.89
Acil operasyon	2.40
DNR durumu	2.96
BUN >40 mg/dL	1.47
Albümin	0.61
Yaş	1.03
Kreatinin >1.2 mg/dL	1.48
Özofageal varisler	4.30
Operasyonun komplekslik skoru	1.32
BUN, kan üre nitrojeni; DNR, resüsite etmeyin.	

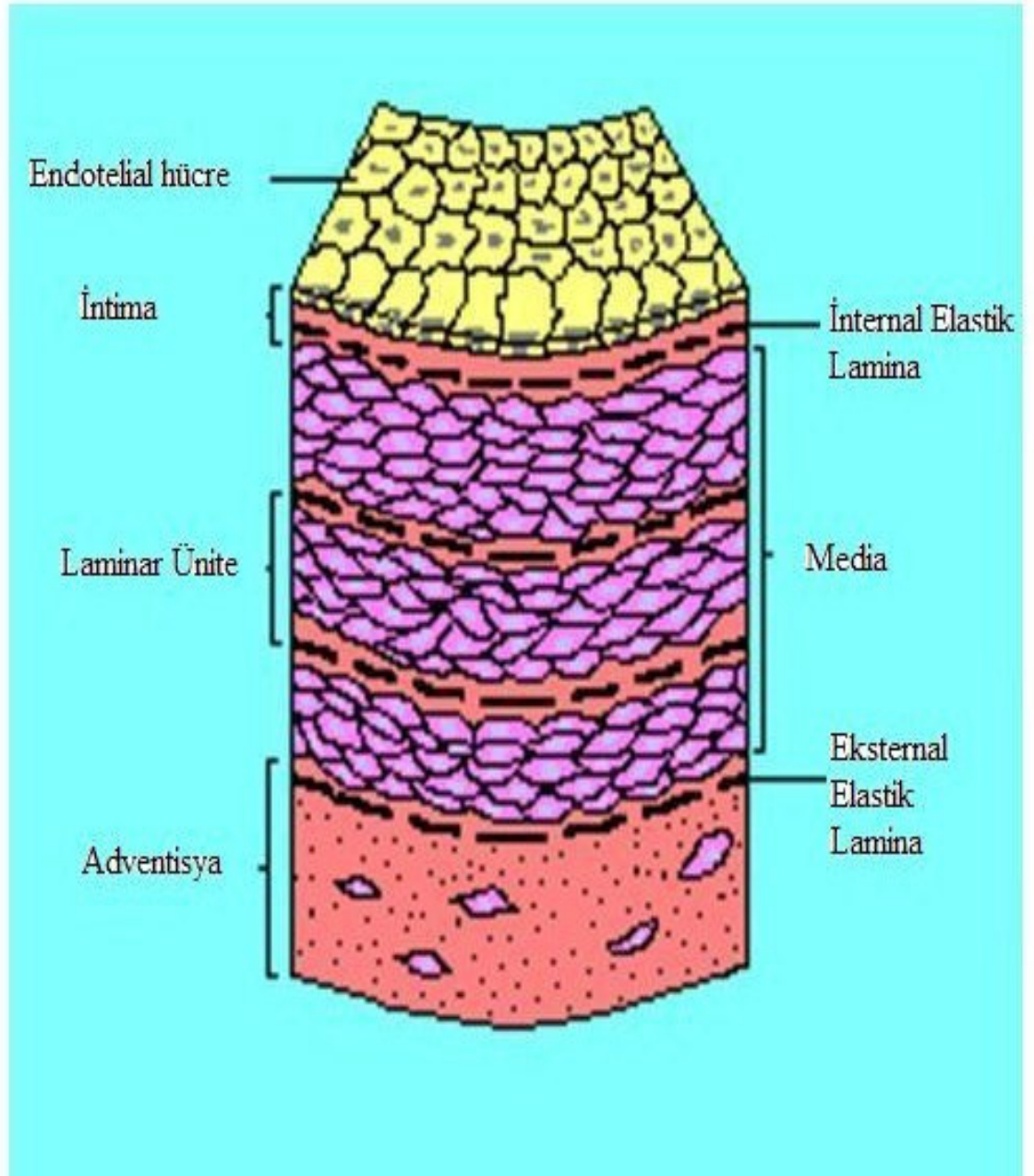
European Manual of Vascular Surgery – 2007

PERİFERİK VASKÜLER CERRAHİ

Aterosklerozis, koroner arter, serebrovasküler, aortik ve periferik vasküler hastalıkların oluşumundaki en önemli nedendir. Anestezide her ne kadar koroner arter cerrahisine ilgi olsa da son yıllarda aort ve periferik vasküler cerrahi (PVC) anestezisi de önem kazanmıştır.

Aortik ve periferik vasküler hastalıkların tedavisinden bahsederken, bu hastaların preoperatif kardiyak değerlendirilmesinin iyi yapılmış olması lazımdır. Bu hasta grubunun postoperatif dönemde hastanede kalış süresini etkileyen en önemli mortalite ve morbidite nedeni koroner arter hasarının mevcut hastalığına eşlik etmesi ve bunun preoperatif değerlendirmede yetersiz olarak ortaya konmasıdır (7).

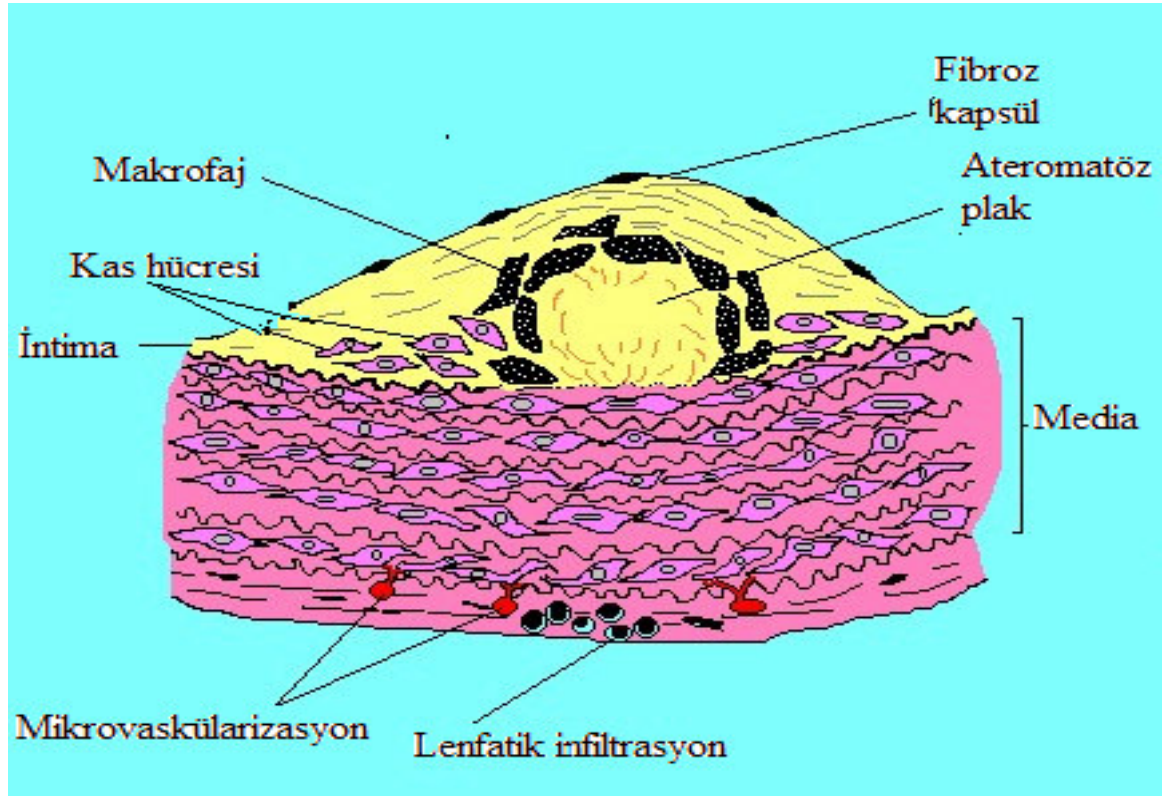
Patofizyoloji:



Günümüzde, aterosklorozun gerek ortaya çıkışı ve ilerlemesinde, gerekse fizyopatolojik açıdan son basamakları oluşturan, aterom plağının erozyon, fissür ve yırtılmasında damar

duvarındaki inflamasyonun önemli bir rol oynadığına inanılır. Klasik patolojik çalışmalar hastalığın her döneminde monosit kökenli makrofajlar ve T-lenfositleri gibi inflamatuvar hücrelerin varlığını göstermiştir. Aterom oluşumunun ilk basamağı arter duvarının içinde lipid depolanması olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu depolanma aslında endotelial inflamatuvar prosesin aktivasyonu ve salgılanan bir takım medyatörler sayesinde olmaktadır. VCAM-1 (vasküler hücre adhezyon molekülü), P-selektin ve E-Selektin endotelial yüzeyde bulunan moleküllerdir (8).

Akut miyokard infarktüs (AMI) veya kararsız anginalı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar. Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar, aterosklorozun basitçe damar duvarındaki bir lipid birikimini simgelemekten öte, inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Klasik hasara karşı yanıt hipotezi endotelin işlevsel bozukluğunun, aterogeneizde ilk basamağı simgelediğini öne sürmektedir. Endotelin işlev bozukluğu ise hemodinamik kuvvetler çeşitli vazoaktif maddeler, sitokinler, sigara, aterojenik diet, yüksek glukoz düzeyleri, okside olmuş veya enzimatik olarak değişikliğe uğramış LDL-kolesterol tarafından indüklenebilir. Endotelin işlevsel bozukluğu, kasılma ile gevşeme anti ve protrombojenisite, antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki bir dengesizliği ima eder (7-8).



Aterom plağı

Risk faktörleri;

Sigara,

Hipertansiyon (HT),

Diabetes mellitus (DM),

Obesite,

Düşük sosyo ekonomik düzey,

Yükselmiş homosistein,

Yükselmiş lipoprotein a,

Psikolojik faktörler (8).

TABLO-2 Medikal tedavi ve yan etkiler

MEDİKASYON	PERİOPERATİF DÖNEMDEKİ YAN ETKİLER	PERİOPERATİF KULLANIM ÖNERİLERİ
Aspirin	Platelet inhibisyonu, kanamayı artırabilir, GFR azalabilir	Cerrahi gününe dek devam (özellikle karotid ve periferik damar hastalıklarında); sıvı ve idrar durumunun monitörizasyonu
Klopidogrel	Platelet inhibisyonu, kanamayı artırabilir. Çok nadiren trombotik trombositopeni görülebilir.	CEA ve ciddi CAD dışındaki olgularda operasyondan 7 gün önce kesilmeli. Kan uygunluğu testlerine dikkat. 7 günden önce kesilmediyse nöroaksiyel anestezi kontrendike.
HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, rabdomiyoliz	Karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirin. Operasyon sabahına dek devam edin.
Beta-blokörler	Bronkospazm Hipotansiyon Bradikardi, kalp bloğu	Perioperatif dönemde devam edin.
ACE inhibitörleri	Anestezi indüksiyonunda hipotansiyon, öksürük	Perioperatif dönemde devam edin. Operasyon sabahı yarı doz.
Diüretikler	Hipovolemi, elektrolit anormallikleri	Operasyon sabahına kadar devam. Sıvı dengesi ve idrar monitörizasyonu
Kalsiyum kanal blokörleri	Perioperatif hipotansiyon, özellikle amlodipin ile	Perioperatif dönemde devam edin. Amlodipin operasyon sabahı kesilebilir.
Oral hipoglisemikler	Hipoglisemi (preoperatif, intraoperatif), metformin ile laktik asidoz	Uygunsa operasyon sabahı insüline geçin. Glukozu perioperatif monitörize edin
ACE, anjiyotensin-converting enzim; CAD, koroner arter hastalığı; CEA, karotid endarterektomi; CPK, kreatinin fosfokinaz; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; HMG, 3-hidroksi-3-metilglutaril–koenzim A redüktaz.		

European Manual of Vascular Surgery – 2007

PREOPERATİF KARDİYAK DEĞERLENDİRME

Birleşik Devletlerde her yıl yaklaşık 30 milyon kişi nonkardiyak cerrahiye başvurmakta ve bunların üçte birinde koroner arter hastalığı (KAH) veya riski göze çarpmaktadır (2). Bu hastaların bir milyonu perioperatif dönemde kardiyak komplikasyon yaşamaktadır. Periferik vasküler cerrahi uygulanacak hastalar preoperatif dönemde kardiyak açıdan ciddi bir ön araştırmaya tabi tutulmalı ve bu şekilde peroperatif ve postoperatif gelişebilecek komplikasyonlar açısından hazırlıklı olunmalıdır (Tablo 2). Bu hastaların preoperatif kardiyak değerlendirilmesinde ACC (Amerikan kardiyoloji kolej) ile AHA (Amerikan kalp birliği) yayınlamış olduğu standartlara göre yapılmaktadır. Acil bir cerrahi müdahale gerekiyorsa ACC/AHA hastalara dair beş adet madde ortaya koymuştur;

- 1- Koroner revaskülerizasyonun yakın zamanda yapılmış olması.
- 2- Yakın zamanda yapılmış ameliyata uygun kardiyak değerlendirme.
- 3- Hastanın mevcut komorbidite oluşturacak hastalıkları.
- 4- Uygulanacak cerrahinin riski.
- 5- Hastanın fonksiyonel kapasitesi.

Uygulanacak cerrahi işlem acil değilse ve son beş yıl içinde kardiyak revaskülerizasyon yapılmış ve hastanın son iki yıldır bir sıkıntısı yok ise daha fazla bir kardiyak değerlendirmeye gerek yoktur. Komorbiditeler içinde unstable koroner angina, akut (1 haftadan önce) ve/veya miyokard enfarktüsü (bir aydan önce) dekompanze kalp yetersizliği, ciddi aritmiler ve ciddi kapak hastalıkları sayılabilir. Orta derecedeki risk faktörleri ise stabil angina, bir aydan uzun zaman önce geçirilmiş MI, konjestif kalp yetmezliği (KKY) öyküsü, DM, serum kreatinin değeri 2 mg/dl üzerinde seyreden kronik renal yetersizlik. Geri kalan diğer risk faktörleri ise AHA/ACC tarafından minör risk faktörleri olarak belirtilmiştir (ileri yaş, HT, geçirilmiş inme vb.) (9).

VASKÜLER NEDENLER

Aterosklerozis

Trombozis

Emboli

Vaskülit

Aort koartasyonu

Fibromusküler distrofi

Ekstra vasküler kompresyon

VASKÜLER OLMAYAN NEDENLER

Lumbosakral radikülopati

Dejeneratif atrit

Spinal stenoz

Disk herniasyonu

Artrit

Venöz yetersizlik

Miyozit

Mc Ardle sendromu (9-10).

PREMEDİKASYON

PVC uygulanacak hastaların yandaş hastalıkları da olabileceği düşünülerek eğer acil bir cerrahi müdahale düşünülmüyorsa 2-4 hafta öncesinde klinikte görülmeli ve perop yaşanabilecek sıkıntılar değerlendirilmelidir. Preoperatif kardiyak değerlendirme yaşanabilecek iskemik bir olay için önceden değerlendirilmiş olmalı gerekli ise bu hastalardan ek kardiyak testler istenmeli, kardiyak vaskülerizasyon açısından bilgi sahibi olunmalıdır.

Noninvaziv kardiyak testler miyokard fonksiyonu ve perfüzyonu hakkında bize bilgi vermektedir. Transtorasik ekokardiyografi ve radionükleer görüntüleme sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu hakkında bize bilgi vermektedir (11).

PVC PREMEDİKASYONUN AMACI

- Kronik hastalıkların tedavisinin devamı
- Anksiyetenin önlenmesi
- İnvaziv prosedürlerin uygulanmasını kolaylaştırmak
- Kardiyovasküler açıdan stabilizasyonu sağlamak
- Kardiyorespiratuar depresyonu önlemek
- Pulmoner aspirasyonu önlemek
- Amnezi
- Ağrı kontrolünü sağlamak
- Antiemetik etki
- Bakteriyal endokarditin önlenmesi
- Alerjik reaksiyonların önlenmesi

Cerrahiden hemen önce anesteziyle karşılaşmak hastalar açısından gerçekten stresli bir durum oluşturmakta ve zaten yapılacak işlem öncesi stresli olan bu hastalar anestezi hakkında yeterli bilgi sahibi olamamakta ve optimum bir premedikasyon da sağlanamamaktadır. Hastalar 2-4 hafta öncesinde değerlendirilip uygulanacak anestezi yöntemi hakkında hastalar yeterli bir şekilde bilgilendirilmeli hastanın güveni sağlanmalı ve anksiyetesi azaltılmalıdır. Oluşabilecek komplikasyonlar açısından hasta bilgilendirilmeli ve yandaş hastalıklarında göz önüne alınarak en uygun premedikasyon yapılmalıdır. Son on yıl içinde PVC uygulanan hastaların peri ve peroperatif sedasyon uygulamaları önem kazanmış ve bu hastalara sedasyon anestezi eşliğinde titre edilerek verilmiştir (11-12).

Premedikasyonda kullanılan ilaç ve doz seçiminde dikkat edilmesi gereken faktörler şunlardır;

- Hastanın yaşı ve ağırlığı,
- ASA skoru,
- Anksiyete seviyesi,
- Depresan ilaçlara tepkisi,
- Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen yan etkiler,
- İlaç alerjisi,
- Elektif veya acil operasyon,

- Mevcut diğ er hastalıkları,
- Kullanmakta olduğu ilaçlar.

KAH bulunan, hipertansif hastalarda ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında hipertansif ataklar görülebilir. Özellikle sternotomi, laringoskopi sırasında ani hipertansif artışlar saptanabilir. Bu ataklar o dönemde kontrol altına alınabileceği gibi, daha önce antihipertansif tedavi ile ( rnek, alfa-2 reseptör agonistleri, beta reseptör blokerleri) profilaksi de sağlanabilir.

Premedikasyon için verilen ilacın postoperatif bulantı ve kusmayı artırmaması ve önlemesi gerekir. Opioid kullanımı postoperatif bulantıyı artırabilir. Bulantı ve kusmayı önlemek maksadıyla premedikasyonda metaklopramid, droperidol, skopolamin, proklorperazin, hidrosizin, perfenazin, benzokinamid, promazin, trimetobenzamid ve ondansetron gibi ilaçlar kullanılabilir. Ameliyat geçirecek bazı hastalarda, özellikle çocuklarda, ameliyattan hemen önce yapılanları hatırlamak, hastalar için ruhi travmaya sebep olabilir. Bu sebeple olayların hatırlanmaması hem hasta, hem de doktor tarafından arzu edilebilir. Retrograt amnezi istenmeyen bir durum olduğu için, amnezi antegrat (premedikasyondan sonraki dönem) olarak sağlanır. Amnezi birkaç ilaçla sağlanabilse de en çok kullanılan ilaç grubu benzodiazepin grubudur. Özellikle lorazepamın bu etkisi çok güçlüdür ve diazepamdan beş kat daha fazladır (12).

Çoğu anestezi klinikleri preoperatif vizitlerini cerrahiden en az 24 saat önce yaptıkları için de nonfarmakolojik yöntemlerin uygulama şansı vardır. Anksiyetenin giderilmesi ve sedasyonun sağlanması premedikasyonun hedeflerinden biridir.

Bu amaçla kullanılan ilaç grupları şunlardır:

- Fenotiazinler (klorpromazin, prometazin)
- Benzodiazepinler (diazepam, lorazepam, midazolam)
- Barbitüratlar (sekobarbital, pentobarital)
- Opioid grubu (morfin, meperidin)
- Antihistaminikler (difenilhidramin, hidrosizin)

Buğ n bu ilaçlar içerisinde premedikasyonda en çok kullanılan ilaç grubu benzodiazepin grubudur. Bu grubun ana etkisi anksiyolizdir. Midazolam, diazepam, lorazepam bu grup içerisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Triazolamın yan etkilerinin fazlalığından dolayı (konfüzyon, ajitasyon, halis nasyon gibi) kullanımı bırakılmıştır (13).

Sedasyon anksiyoliz ile eř anlamlı değildir. Bazı ilaçlar; örneğin barbitüratlar ve daha az oranda opioidler sedatif etki gösterirler, fakat anksiyolitik etkileri yoktur. Genellikle anksiyoliz istenilen etki açısından yeterli olur, nadiren sedasyon gerekebilir (12).

PREMEDİKASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinler beyinde bulunan ve ilk kez 1977’ de Mohler ile Okada tarafından keşfedilen özel reseptörler (gama aminobutirik asit-GABA reseptörleri) üzerine etkilidirler. Bu reseptörler en çok serebral korteks, hipotalamus, serebellum, korpus striatum ve medulla da bulunurlar. Vücudun diğer periferik organlarında, merkezi sinir sistemindeki nöral olmayan dokularda ve plazma proteinleri üzerinde de benzodiazepinlerin yüksek affinite gösterdikleri bağlanma bölümleri vardır. Benzodiazepinler reseptöre bağlanırlar ve GABA’ nın klor kanalları üzerinde olan etkisini değiştirirler ve klorun hücre içine girmesini sağlarlar. Bu hücrenin sabit membran potansiyelini artırır ve hücreyi herhangi bir uyarıya karşı refrakter hale getirir. Benzodiazepinler GABA’ nın etkisini bu şekilde değiştirerek santral sinir sistemindeki bazı önemli yolları inhibe ederler. Benzodiazepin reseptörünün doğal bağı bilinmemektedir. Son zamanlarda santral anksiyojenik nörotransmitterlerin salgılandığı, bunun anksiyete ve konvülsiyona sebep olduğu ve bunun benzodiazepinler ile antagonize olabildiği tezi ileri sürülmüştür. Bu maddelere “invers agonists” ters agonistler denmektedir. Ayrıca hem inhibitör hem de stimülatör etki gösteren maddeler tanımlanmış ve “parsiyel agonist” olarak isimlendirilmişlerdir. Sonuç olarak benzodiazepin reseptörlerine etki eden beş gruptan söz edilebilir:

- 1- Agonistler (benzodiazepinler),
- 2- Parsiyel agonistler,
- 3- İnvers agonistler,
- 4- Parsiyel invers agonist ve
- 5- Antagonistler (flumazenil).

Flumazenil bu dört grubun hepsinin etkilerini antagonize eder. Farmakodinamik olarak benzodiazepinler birbirinin aynıdır ve aralarındaki fark farmakokinetik özelliklerine ve etkilerinin gücüne bağlıdır. Terapötik indeksleri geniştir ve çok yüksek dozlarda bile ciddi yan etki veya ölüm çok nadir olarak görülür. Bütün benzodiazepinler doza bağlı olarak etki spektrumu gösterirler.

Beş temel etkileri vardır:

I- Anksiyolitik: En düşük dozda bile anksiyolitik etki görülür, fakat ciddi anksiyete ve panik durumlarında, sedatif veya hipnotik doza ulaşmak gerekir.

II- Sedasyon: Spontan aktivitenin azalmasıyla beraber hastada stimulasyonlara cevap vermede azalma vardır. Yüksek dozda uyku görülür, hatta ilaç hipnotik olarak popülarite sahibi olmaktadır. Küçük cerrahi girişimlerde ve tabii manipulasyonlarda (gastroskopi gibi) (23). Şuur kaybı olmadan sedasyon sağlamak amacıyla benzodiazepinler kullanılmaktadır. Diazepam ve midazolam iv indüksiyon ajanı olarak da kullanılmaktadır.

III- Antikonvülzan etki: Diğer sedatif-hipnotiklerin çoğu gibi benzodiazepinler de konvülfif aktiviteyi sonlandırmak için kullanılırlar. Klonazepam ve diazepam status epileptikusta kullanılabilir. Klonazepam ayrıca petit mal epilepside de kullanılmaktadır.

IV- Kas gevşemesi: Benzodiazepinler kas tonusunu azaltırlar. Bu spinal kordaki internöronlar üzerine olan etki sonucu olabilir. Bu etki küçük cerrahi girişimlerde cerrahi işlemi kolaylaştırabilir.

V- Amnezi: Benzodiazepinler iv verildikleri zaman antegrat amnezi oluştururlar.

Diazepam ve midazolam verilmesinden sonra bu etki çok daha uzun süre devam eder ve altı saate kadar ulaşabilir. Oral veya im verildiklerinde gösterdikleri amnestik etki çok yüzeysel ve değişkendir. Amnestik etkinin mekanizması bilinmemektedir. Bilinmesi gereken çok önemli bir husus şudur ki; benzodiazepinler analjezik ve antidepresan değildirler. Bazı benzodiazepinlerin hipnotik veya anti-anksiyotik olarak sınıflandırılmasının yanlış olacağı 1980 yılında vurgulanmıştır. Bu ilaçların hepsi anksiyete veya insomnia'nın kısa süreli tedavisinde aynı etkiye sahiptir. Uzun dönem tedavide iyi olduklarına dair bulgu yoktur. Benzodiazepinlerin yarı ömürlerinde çok farklılıklar vardır ve karaciğer hastalıklarında ve yaşlılarda daha da uzun olabilirler. Midazolam 2 saate kadar etkili olabilir diazepamın etkisi elli saate kadar çıkabilir. Benzodiazepinlerin çoğu im. kullandıklarında oral yoldan emildikleri kadar emilmezler. Bir istisna lorazepamdır. Lorezepam im. uygulandığında hızlıca emilir. Benzodiazepinlerin biotransformasyonları karaciğerde, atılımları ise başlıca böbrekler ile olmaktadır. Benzodiazepinlerin yan etkileri, kullanımlarında dikkat etmeyi gerektirir. Artelyel kan basıncında düşme görülebilir. Bu düşme normal kişilerlerde problem oluşturmazsa da yaşlı veya kardiyak hastalığı olanlarda ciddi sorunlar doğurabilir. Bu ilaçlar kalbin baroreflaks kontrolünü engelleyerek, kardiyak depresyon yapabilirler. Başka bir ilaçla (örn. Morfin) kombine edildiğinde bu kardiovasküler etkiler daha da ciddi olabilirler. Sonuçta kan basıncı düşer, kardiyak debi ve periferik vasküler rezistans (PVR) düşer, kalp hızı ise artar. Benzodiazepinler respiratuar fonksiyonları da baskılayabilirler. Karbondioksit olan ventilatuar cevabı deprese ederler. Bu etki ilaçlar iv verildiğinde görülür ve özellikle diğer respiratuar depresanlarla verildiğinde daha da artar (14).

MİDAZOLAM

Walser tarafından 1975' te sentez edilen midazolam imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik sonra da sedatif-hipnotik etkiye sahiptir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde GABA reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotansmitter GABA' nın aktivitesini artırır (15).

Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevidir. Maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solusyonunun pH' si 3,5-4' tür, iv enjeksiyondan sonra vücuda girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer. Asidik ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Etkisi diazepamdan daha çabuk başlar ve daha kısasürer.

Farmakoloji:

Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest kısmındaki büyük etkilere yol açabilir. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezi etkisi iv enjeksiyondan sonra hemen (30-100 saniye) başlar. Oral verildiğinde mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir, karaciğerde %50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar (16). Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir türevidir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması da vardır ve bu metabolitlerin önemsiz uyutucu özelliği vardır (17). Tiopental gibi, redistribüsyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1-4 saat) ve bireyler arasında nispeten fazla değişiklik gösterir. Yaşlılar midazolama daha hassastırlar.

Santral sinir sistemi: Midazolamın etkileri kalitatif olarak diğer benzodiazepinlerinki ile aynıdır. Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. EEG' de beyin sapı ve retiküler sistem aktivitesini bloke eder. İv verildiğinde antegrat amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Midazolamın anksiyete azaltabilirliği çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (18-19). Böyle bir çalışmada 1 mg, 2 mg, 3 mg im midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak 100 yaşlı hastada plaseboyla kıyaslanmıştır (19). Anksiyete hastalarda visual analog skala ile ölçülmüş; tüm üç doz midazolamda yaklaşık aynı derecede azaltırken, plasebo alanlarda hiç değişiklik olmamıştır (19).

Kardiovasküler sistem: Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az depresandırırlar. 0,15 mg/kg iv midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk

dakikalar içinde, sistemik sistolik ve diastolik arteryel kan basıncını hafifçe düşürmüştür. Arteryel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dak. süreyle sabit kalmıştır. Kalp hızı, enjeksiyondan bir dakika sonra 13 atım/dak. kadar artmış ve normale dönmeden önce, 5 dak. bu hızda kalmıştır. Bu sistemik arteryel basınçta benzodiazepin ile oluşturulan mütevazı düşüşe, baroreseptör aracılığıyla verilen cevabı göstermektedir. Kan basıncında ve periferik vasküler rezistansta hafif düşmeye sebep olur, kardiyak debide biraz değişme gözlenir (20-21).

Solunum sistemi: Sağlıklı bir kişide midazolam iv 0,075 mg/kg dozda (düşük doz) karbondioksit cevap eğrisinde geçici ve önemli olmayan depresyona sebep olur. Fakat diğer santral sinir sistemi depresanları ile beraber kullanıldığında ciddi respiratuar depresyona yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda midazolamın respiratuar depresan etkisi daha fazla olabilir.

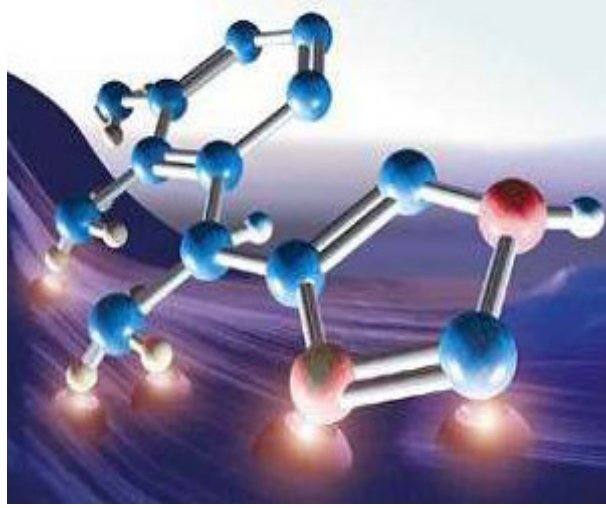
Endikasyonlar: Midazolam tiopental gibi genel anestezinin başlangıcında iv yoldan indüksiyon yapmak için kullanılabilir. Ayrıca kardioversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde iv sedatif olarak kullanılır. Analjezi yapmaz. Oral yoldan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur.

Anestezi uygulamalarında midazolam büyük oranda diazepamın yerini almıştır. İm olarak etkili bir premedikasyon ilacıdır, fakat çoğunlukla küçük girişimlerde sedasyon sağlamak amacıyla kullanılır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı olarak infüzyon şeklinde kullanılabilir (18). Midazolam preoperatif medikasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir. Sedasyon ve anksiyoliz sağlama, etkisinin çabuk başlaması (im enjeksiyondan sonra 7,2 dak.), diazepamdan daha fazla amnestik olması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir.

Doz : Midazolam her hastada doz seçilerek uygulanmasına rağmen, genellikle 20' li yaşlarda 0,07-0,15 mg/kg da efektif sedasyon sağlarken, her dekada yaklaşık %17 azaltılarak verilmelidir. Midazolam premedikasyonda kullanıldığında im doz 0,05-0,13 mg/kg olarak uygulanır. Aşam ve arkadaşları 0,075 mg/kg' lık bir doz kullanılarak, midazolamın sedatif etkilerinin enjeksiyondan sonra 15 dak. içinde görülebileceğini ve 45 dak.da maksimal düzeye vardığını tesbit etmişlerdir (22). İm enjeksiyondan sonraki ilk saat içinde, her ne kadar ulaşılan sedasyon düzeyi iv yolla ulaşılandan daha düşükse de, süresi benzer olmuştur. İndüksiyonda 0,3-0,6 mg/kg ile şuur kaybı sağlanabilir. Bazı ülkelerde tablet formu da mevcuttur ve gece sedasyon için kullanılabilir.

Dikkat edilecek hususlar: Yaşlılar midazolama karşı daha hassastırlar ve etkinin başlaması yavaştır. Dolayısıyla yanılarak doz aşılabilir. Özellikle yoğun bakım uygulamalarında

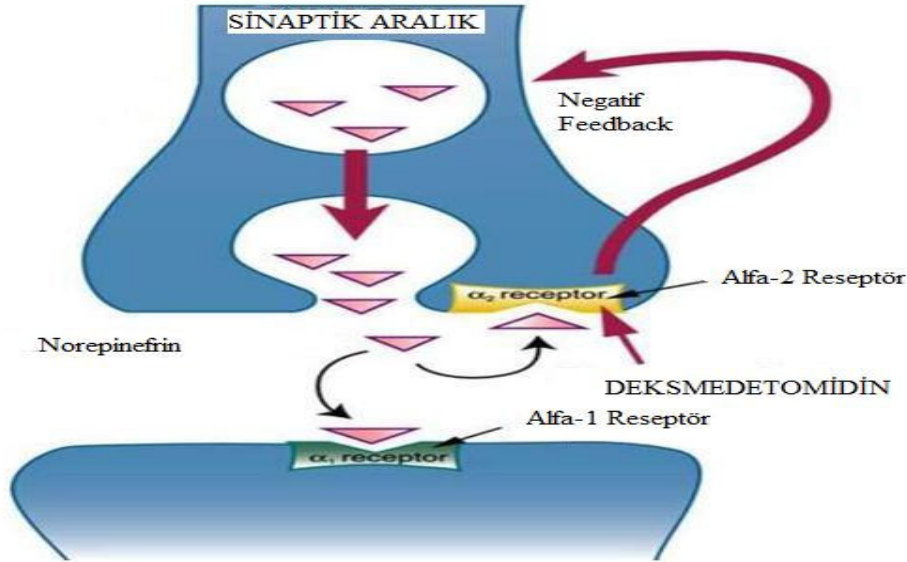
hastanın iyi takip edilmesi gerekir, beklenenden daha fazla etki ve yan etki görülebilir. Araştırmaların sağlıklı insanlar ve gönüllüler üzerinde yapıldığı hatırdan çıkartılmamalıdır (23).



DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, bir alfa-2 agonist olan medetomidin'in D-dimeridir. Yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir alfa2 adrenoreseptör agonistidir (24-25). Medetomidin, klasik alfa-2 agonistlerine göre daha yüksek alfa-1/alfa-2 selektivite oranına sahiptir (26). Deksmedetomidin respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır (27).

FARMAKODİNAMİ

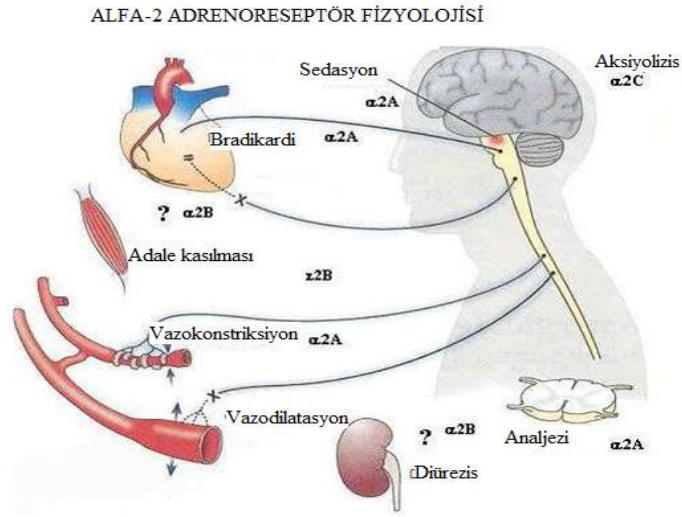


Alfa-2 adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Postsinaptik alfa-2 adreno reseptörler ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde, sıçanlarda alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C olarak bilinen 3 alt grup bulunmuştur (28-29).

Bu 3 alt grup reseptör, proteinlerinde 7 kat membran segmentli G protein bağlantılı reseptörlerdir (30,31). Hücresel düzeyde her 3 alt gruptan bu G1/G0 sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik adenosin monofosfat (AMP) sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı Ca kanallarını inhibe ve K kanallarını hiperpolarize ederler (32-34).

Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmektedir. Deksmedetomidin, fare beyinde doza bağımlı olarak siklik guanozin monofosfat (GMP) üretimini azaltır (35). Son zamanlardaki araştırmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden oto reseptörlerinin büyük

çoğunluğunun alfa-2A alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (36). İnsitu hybridizasyon yöntemi kullanılarak memeli santral sinir sistemindeki tüm alfa-2 adreno reseptör alt grubunun belirteçleri tesbit edilmiştir. Alfa-2B reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, alfa-2A ve alfa-2C alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (30,37). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde alfa-2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler. Alfa-2A alt grubunun mRNA' sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur (30).



Alfa-2A adreno reseptör alt grubunun deksmedetomidini ana farmakolojik ve teröpatik etkilerinin çoğunu oluşturmadaki kritik rolü alfa-2A mutant farelerinden elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. Örneğin; fonksiyonel alfa-2A reseptör alt grubundan yoksun farelerde; deksmedetomidinin sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken; alfa-2B ve alfa-2C reseptörlerinin inaktif olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur. Buna ilave olarak alfa-2A reseptörlerinin, kemirgenlerde locus ceruleusta deksmedetomidinin hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir. İlgi çekici olan, sıçanlarda

deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir (30).

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik alfa-2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (38). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin alfa2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki alfa2 adrenoreseptörlere bağlanması analjezi sağlar (38-40).

Deksmedetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. Örneğin, deksmedetomidinin 0,6ng/ml' lik hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC'ı %47 azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükmemektedir (42). Son bilgiler deksmedetomidinin geçici global iskemiyeye maruz kalan gerbillerde iskemik hasarı önlediğini düşündürmektedir (43). Kan damarındaki periferik alfa-2B reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif alfa-2A, alfa-2B agonistlerinin hızlı iv injeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak SVR artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçici ve santraldir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen alfa-2 adrenoreseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu Na ve su atılımını stimule eder (44). Sıvı dengesi ve hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli alfa-2 reseptör agonistlerin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınım stimülasyonu veya adrenal steroidegenez blokajı sayılabilir (45).

FARMAKOKİNETİK VE METABOLİZMA BİLGİLERİ

Yapılan hayvan çalışmalarında (fare, tavşan ve köpek) subkutan veya im uygulamadan sonra deksmedetomidin hızla absorbe olarak en yüksek plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Doz artışı ile plazma konsantrasyon zaman eğrisi (AUC) değerinde plazma konsantrasyonundan (Cmax) daha fazla artışlar gözlenmiştir. Köpeklerde iv ve im tek doz sonrasındaki AUC karşılaştırması ile 50 mcg/kg im doz için %60' lık ortalama biyoyararlanım olduğu tahmin edilmiştir (46). Dağılım yarı ömrü kısa (ortalama 6 dak.) ve kararlılık durumundaki dağılım volümü yaklaşık 118 litre olarak bulunmuş. Köpeklerde iv ve im uygulamadan sonra ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 0,68-1,31 saat arasında değişmektedir ve daha yüksek im dozlarda artmaya eğilim gösterir (47).

KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ

Deksmedetomidinin kardiovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmedetomidinin sempatotik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (48). Kalp hızı ve kan basıncı da doza bağımlı olarak azaltır (22). Bir çalışmada Deksmedetomidin 1 mcg/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dak. uygulanmış, kalp hızında %17 ve kan basıncına %23' lük anlamlı maksimal bir azalma meydana gelmiştir ($p<0,05$) (49). Diğer bir çalışmada infüzyon uygulaması sırasında 0,2 ile 0,7 mcg/kg/sa (50). Deksmedetomidin infüzyonu alan hastalarda kan basıncı ve kalp hızında; plasebo alanlardan daha fazla düşüş gözlenmiştir. İnfüzyon kesildikten sonra başlangıç düzeylerine dönüş, belli bir geri çekilme belirtisi olmadan 6 saat içinde olmuştur. Deksmedetomidinin 37 sağlıklı erkekde hızlı enjeksiyonu (2 mcg/kg/sa.) sonucu; muhtemelen vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik α -2 adreno reseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturmıştır. Kan basıncındaki bu artış, kalp hızındaki % 25' lik düşüşle ilişkili bulunmuştur (48).

Deksmedetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken aılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını; etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (50,51).

Bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan 24 vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; hastalar plasebo veya 0.15, 0.30 veya 0.45 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu oluşturacak şekilde indüksiyondan bir saat önceden postoperatif 48. saate kadar deksmedetomidin infüzyonunu almışlardır. Deksmedetomidin alan hastalarda, plasebo alanlara oranla preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür. Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazoaaktif ilaca gerek duyulmuştur (52). Devamlı holter monitorizasyon sonuçları; deksmedetomidin uygulanan hastalarda ciddi perioperatif iskemide doza bağlı azalışı desteklemektedir (53). Yapılan diğer bir çalışmada ise koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda perioperatif adranerjik stabilite deksmedetomidin ile sağlanmış ve perioperatif miyokard infarktüsü gözlenme insidansı azalmıştır (53).

Canine ve ark. larının bir çalışmasında, medetomidin 30 mcg/kg iv veya 80 mcg/kg im uygulanmış, kalp hızı ve kardiyak outputta azalma olurken, sistemik vasküler rezistans artmıştır (54,55). Medetomidin 5-10 mcg/kg uygulandığı köpeklerde, kardiyak atım (CO) daki azalmayı, kontraktilitenin azalmasına değil, SVR' nin artmasına ve kalp hızının azalmasına

bağlamışlardır. İnsan çalışmalarında 0,5 mcg/kg' den düşük doz deksmedetomidin alan ASA-I sınıfı kadın hastalarda, kan basıncı ve kalp hızında azalma görülmüştür (56). Ketamin-N₂O-O₂ anestezisinden 45 dak. önce uygulanan 2,5 mcg/kg im deksmedetomidin, ketaminin kardiyostimulan etkisini önemli düzeyde azaltmış ve intraoperatif ve postoperatif bradikardi sıklığını artırmıştır. Perioperatif iv düşük doz deksmedetomidin uygulanan koroner arter veya damar hastalarında, muhtemelen santral sinir sisteminde sempatik deşarjın azalmasına bağlı olarak preoperatif kalp hızı ve sistemik kan basıncı ve postoperatif taşikardi azalmıştır.

RESPIRATUAR ETKİLER

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO₂' yi az miktarda arttırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır (57). Bir faz I çalışmasında (hedef plazma konsantrasyonu 0,3 mcg/lt - 1,25 mcg/lt) 24 saat iv deksmedetomidin infüzyonu alan gönüllülerde respiratuar depresyon meydana gelmemiş, oksijen saturasyonu tüm bireylerde %90 üzerinde bulunmuştur (49). Belleville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, opioid Mü reseptörlerinin aksine, santral ventilasyon kontrolüne katılan nöral yolların üzerinde alfa-2 reseptörlerin direkt etkisinin çok olduğunu göstermiştir. Non-REM uyku eğerlerinde bir azalmaya sebep olmuştur. Bu çalışmada deksmedetomidin ile PaCO₂ de ılımlı bir artış gözlenmiş, deksmedetomidin infüzyonunu izleyen ilk 1 saatte dahi solunum sayısındaki küçük değişikliklerle beraber, dakika ventilasyonunda düşüş olmuştur. Arter kan gazı ölçümleri klinik olarak normal limitler içinde kalmıştır (57,58).

Çift kör, plasebo kontrollü insanda yapılan bir çalışmada da ventilasyon frekansında minimal bir değişiklik ile dakika ventilasyonunda bir azalma ve PCO₂ de bir artış olmuştur. Deksmedetomidin başlangıcından 10 dak. sonra PCO₂' deki maksimal artış 41,9 mmHg' dan 46,1 mmHg' ya başlangıçtan 10 dak. sonra çıkmış (p<0,05) ve daha sonra yavaşça geri dönmüştür. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60. dak.' dan sonra meydana gelmiştir (8,7 lt/dak., 6,3 lt/dak., p<0,05). Midazolam preoperatif medikasyonda kullanılan en yaygın sedatif ajandır. Klasik benzodiazepinlere karşılık hızlı etkili ve kısa ömürlüdür. Suda çözünabilir oluşu flebit oluşumunu önler ve enjeksiyonu ağırlı değildir. İv uygulamadan (1-2 dak.) sonra ortaya çıkan hızlı etkisi günü birlik cerrahi uygulamalarda midazolamın diğer bir tercih sebebi olmuştur. Lorazepam vasküler cerrahide kullanılan diğer bir ajandır ve

midazolamdan iki kez daha potenttir ve oral, iv olarak kullanılabilir. Etkisi 30 dak. içinde başlar ve uzun süre devam eder bu yüzden uzun süreli işlemlerde tercih sebebi olmaktadır.

α -2 agonistler; α -2 adrenerjik agonistler premedikasyon için hem anksiyolitik hemde kardiyak stabilizan olarak kullanılmıştır. Klonidine bunların içinde en çok kullanılan olup 2-5 μ g/kg olarak oral yoldan kullanılmıştır. Klonidin sedasyon, hipotansiyon, ağız kuruluğu ve bradikardi oluşturmakta böylece cerrahi müdahale ve laringoskopi esnasında oluşacak stres yanıtı baskılayarak kardiyak stabilizan görevi görmektedir. Yeni bir α -2 agonist olan deksmedetomidine klonidine benzer etkilerinden dolayı aynı amaçlı kullanılmaktadır. İntravenöz infüzyon perop ve per op kullanılan şeklidir.

Deksmedetomidin, selektif, bir alfa₂-adrenoseptör agonistidir. Solunum depresyonuna yol açmaksızın, hastaların uyandırılabilir ve koopere durumda oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar. İlave sempatotik özellikleri daha az anksiyete, hemodinamik stabilite, stres-hormonu yanıtının küntleşmesi ve intraoküler basınçta azalmadır. Deksmedetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak post-sinaptik alfa₂-adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitör pertussis toksinine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak K kanallarından iletiyi artırdığı düşünülmektedir. Deksmedetomidinin sedatif etkileri 'loqus seruleus' a atfedilmektedir. Analjezik etkilerinin beyin ve omurilik düzeylerinde benzeri bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir.

Alfa₂ selektivitesi, düşük ve orta büyüklükteki dozların yavaş olarak verilmesiyle gösterilmiştir. Hızlı uygulama veya çok yüksek dozlarda alfa₂ ve alfa₁ aktivitesi görülmüştür. Deksmedetomidinin beta adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik reseptörlere ve serotonin reseptörlerine karşı afinitesi yoktur.

Genel veya rejyonel anestezi hastanın durumuna göre seçilip medikasyonda ona göre ayarlanmalıdır.

GENEL ANESTEZİ - REJYONEL ANESTEZİ

Operasyonun ve hastanın durumuna göre vereceğimiz en önemli karar anestezinin seçimi olacaktır.

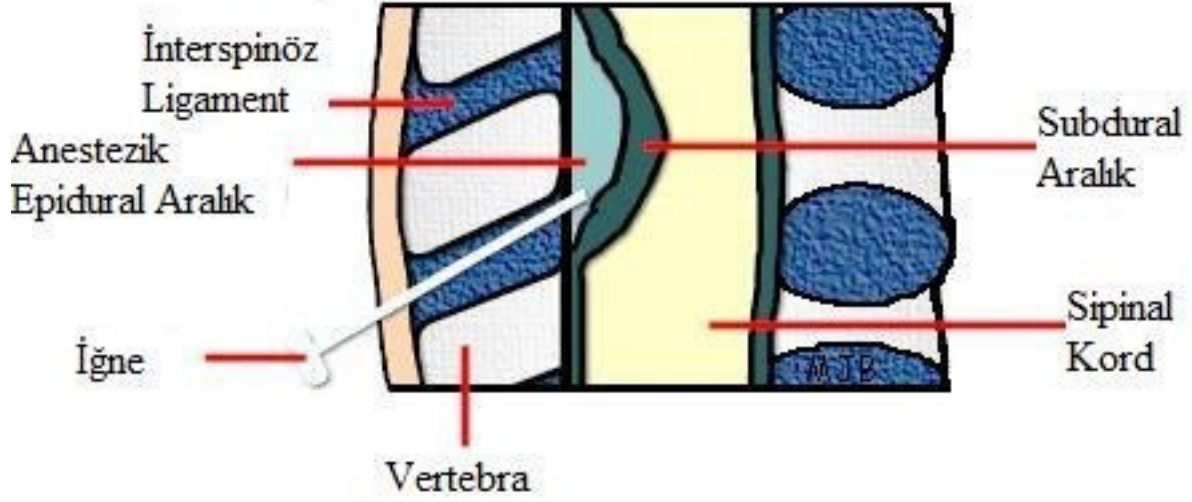
Alt ekstremit vasküler cerrahisi için başvuran hastalar genellikle yanında bir çok ek hastalığı olan yaşlı hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ateroskleroza bağlı gelişen koroner arter hastalığıdır. Sonuç olarak mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyak orijinlidir. Preoperatif hastayı görme şansımız varsa

kardiyak fonksiyonları çok iyi değerlendirerek acil bir operasyon gerekmiyorsa hastanın medikal tedavisi tamamlandıktan sonra operasyona alınmalıdır. PVC nedeniyle opere edilecek hastalar ek olarak bir çok hastalığa (DM, KBY, KoAH, KKY) sahip olduklarından dolayı anestezi seçiminde mevcut ek hastalıklarında iyi değerlendirilip seçimin ona göre yapılması gerekmektedir. Ek hastalıkların tedavisi operasyondan sonraki iyileşme sürecini de etkileyeceğinden morbidite ve mortalite de azalacaktır. Anestezi seçimi ne olursa olsun PVC nedeniyle opere olacak hastaların monitörizasyonu önemlidir. Tansiyon arteryel invaziv olarak izlenmelidir ve bunun için radyal arter kullanılır. Böylece hastalarda oluşabilecek ani hemodinamik değişiklikler görülmüş olacak ve anında müdahale edilebilecektir. Hastalara bir çok nedenden dolayı CVP katateri takmak gerekebilir. Uzayan operasyonlarda, infrapopliteal bölgedeki lezyonlarda farkında olmadan çok kan kaybı olabilir. Hastalar kardiyak açıdan riskli olduklarından Hb ve Htc değerlerini normal sınırlar içinde tutmak önemlidir. Hastaların idrar çıkışları da izlenerek CVP değerleri normal sınırlar içinde tutulmaya çalışılmalıdır.

Epidural ve spinal anestezinin sempatolitik etkisinden dolayı ortaya çıkan vazodilatasyon sonucu kardiyak preload azalabilir. CVP ile hipovolemi ve hipervolemi monitörizasyonu güvenle yapılabilir. Hipovoleminin erken teşhis ve tedavisi ileride oluşabilecek renal bir hasarı önleyeceği gibi greft tromboz riskini de azaltacaktır.

Uygulanacak anestezi yöntemi hastanın mevcut profiline göre seçilmelidir. Genel veya rejyonel anestezi kendine göre avantaj ve dezavantajları olan yöntemlerdir. Teknik nedenler seçimi sınırlandırabilir. Örneğin obezite, daha önce yapılmış laminektomi, kifoskolyoz nöroaksiyal blokaj işlemini zorlaştırabilir sepsisemi, lokal enfeksiyon, koagülasyon bozuklukları, ciddi nörolojik hastalıklar rölatif kontraendikasyon oluşturmaktadır (59).

EPİDURAL ANESTEZİ



Rejyonel anestezi ortopneik, demans, kooperasyon kurulamayan hastalarca da zor tolere edilebilir. Vakaların çoğu zaman uzun sürdüğü düşünülecek olursa seçimin özenli bir şekilde yapılması gerekmektedir. Uzun süren işlemlerde rejyonel anesteziye sedasyon eklenmesi gerekebilir ve bu da daha konforlu bir ortam sağlamış olacaktır. Sedasyonun dozunun iyi ayarlanması gerekmektedir zira bu hastalar da solunum depresyonu olabileceğinden pulmoner aspirasyon riskide yüksektir. Operasyon boyunca hastalarla kooperasyon kurulabilmelidir. Bu hastalar kardiyak açıdan riskli olduklarından angina olup olmadığı sorgulanmalı ve EKG monitörizasyonundan da dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Ayrıca bu hastalarda sessiz iskemi olabileceğide unutulmamalıdır.

REJYONEL ANESTEZİ

Rejyonel anestezi bilinç kaybına yol açmadan vücudun belirli bölgelerindeki sinir iletisinin ve ağrı duyusunun ortadan kalkmasıdır. Rejyonel anestezi bir ilacın ya da ilaç kombinasyonunun sinirlere uygulanması ile gerçekleşir. Bu arada sinirin çapına ve özelliklerine bağlı olarak motor kayıp meydana gelebilir. Anesteziyolojinin gelişim süreci içerisinde genel anesteziye göre gelişimini çok daha önce tamamlamasına rağmen rejyonel anestezi göz ardı edilmiştir. Rejyonel anestezinin geri kalma nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

Başlangıçta sterilizasyon tekniklerinin yetersiz kalması,

Başlangıçta lokal anesteziklerin yetersiz olması ve sterilize edilememeleri,

Teknik beceri gerektirmesi,

Genel anesteziye göre daha fazla zaman alması,

Medikolegal riskin daha fazla oluşudur.

Başlangıçta yetersiz olan sterilizsyon teknikleri özellikle son yıllarda oldukça gelişmiştir. Başlangıçta yalnız ester grubu lokal anestezik ajanlar kullanılırken amid grubu lokal anesteziklerin kullanıma girmesi rejjyonel anestezinin gelişmesine önemli katkıda bulunmuştur. Her yöntem teknik beceri gerektirir ve bu beceri ancak uygulayarak kazanılır. Bu nedenle anesteziyologların rejjyonel anestezi üzerine eğilmeleri ve sıklıkla uygulamaları onlara bu beceriyi kazandıracaktır (60).

Rejjyonel Anestezinin avantajları:

Hastanın bilincinin yerinde olması

Hava yolunun açık olması

Öksürük refleksi kaybolmadığı için mide içeriğinin aspirasyonu riskinin olmaması

Cerrahi travmaya bağlı stres cevabının azalması

Postoperatif analjezi

Hastanın daha kısa sürede mobilizasyonu

Anestezi maliyetinin genel anesteziye göre çok daha düşük olmasıdır (61).

EPİDURAL ANESTEZİ

Epidural anestezi, spinal sinirlere duradan çıkıp intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetik madde verilmesiyle meydana gelen bölgesel anestezi yöntemidir. İnsanlarda ilk epidural anestezi denemesi 1901' de Sicard ve Cathelin tarafından yapılmış ancak 1940 ve 50' lerde yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Tuohy' nin 1949' da subaraknoid iğneyi epidural blokta kullanmak üzere geliştirmesiyle epidural anestezi yaygınlaşmıştır. İlk epidural katater Curbelo tarafından 1949' da yerleştirilmiştir (62).

Epidural blok gerek cerrahi ve obstetrik anestezide gerekse akut ve kronik ağrı kontrolünde en fazla kullanılan yöntemlerden birisi olmuştur. Epidural anestezide başlıca sensoryal ve semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirlerde kısmen veya tamamen bloke olabilir. Anestezik solusyonların verilme yerine göre torakal, lomber veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir.

Epidural bloğun spinal bloktan farkı her seviyeden gerçekleştirilebilmesidir. Ancak spinal kordun bittiği seviyenin altından, yani L2-L3 seviyesi altından blok uygulaması daha güvenli olacaktır. Epidural aralığa girerken dikkat edilmesi gereken bir nokta spinöz çıkıntının alt

yüzeyinin interlaminer boşluğun en geniş noktasına denk gelmesidir. Bu nedenle iğnenin spinöz çıkıntının üst kenarına yakın olması daha kolay bir giriş sağlar. Aralıklar saptanırken spinöz çıkıntının iki parmak arasına sıkıştırılması ve kolumna vertebralisin palpasyonu gerekir. Böylelikle iğnenin orta hatta kalması sağlanmış olur.

Epidural bloğun seviyesi uygulanacak ameliyatın tipine göre saptanır. Epidural aralığa Tuohy iğnesiyle doğru noktadan girildiğinde sırasıyla cilt, cilt altı, supraspinöz ve interspinöz ligamanlar, daha sonra kalın ligamentum flavuma ulaşılmaktadır. Cilt ve epidural boşluk arası 4-6 cm kadardır. Ligamentum flavum geçildiğinde epidural aralığa ulaşılmış olunur. İğne daha fazla ilerletilirse dura delinebilir. Dura delindiğinde ikinci bir direnç kaybı oluşur. Enjektör iğneden ayrıldığında serebrospinal sıvı gelir. Gelen sıvının serebrospinal sıvı yada serum fizyolojik olup olmadığının ayırt edilmesi gerekir. Serebrospinal sıvı sıcaktır. Diğer bir yöntem glikoz stikleriyle bakmaktır. Pozitif sonuç serebrospinal sıvı olduğunu gösterir (60).

HASTA POZİSYONU

Epidural blok, oturur yada yan pozisyonda yapılabilir. Oturur pozisyonda vagal tonus ve hipotansiyon olasılığı nedeniyle yatar pozisyon tercih edilmelidir. Fakat obes hastalarda yatar pozisyon tercih sebebi olabilir.

UYGULALAMA YÖNTEMLERİ

- Epidural aralıktaki negatif basınçtan yararlanmak üzere geliştirilen teknikler
- Ligamentum flavum direnci ve bu direncin geçilmesine dayanan direnç kaybı teknikleri.

Direnç kaybı tekniği bugün en çok kullanılan tekniktir. İçinde serum fizyolojik bulunan enjektörün, iğnenin ilerletilmesi sırasında epidural aralığa girince, sıvının çekilmesi esasına dayanır.

EPİDURAL BLOKTA UYGULANAN YAKLAŞIMLAR

Medyan yaklaşım: Vertebra­ların spinöz çıkıntılarından geçen hat esas alınır, orta hattan, dik olarak girilir.

Paramedyan yaklaşım: Hem lumbar, hem torasik bölgelerde spinöz çıkıntıya yakın olarak girilir. Lumbar bölgede inferior spinöz çıkıntının kaudal ucunun 1-1.5 cm lateralinden cilde 45° açı ile girilerek sagittal plan ile 10-15° açı yapılır. Bu teknikte direnç yalnızca ligamentum flavum seviyesinde görülür.

Lateral yaklaşım: Paramedyan tekniğin de başarısız olduğu ve lig. flavumun aşırı kalsifiye olduğu durumlarda kullanılır.

Epidural anestezinin etki mekanizması;

Epidural aralığa verilen lokal anestetik, volüme bağlı olarak yukarı ve aşağıya doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma. Kandaki lokal anesteziğin miktarı 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde sistemik etkiler yönünden hastanın yakından izlenmesi gerekmektedir. Epidural bloğun gerçekleşmesinde verilen lokal anestezinin kimyasal özellikleri de önemli rol oynamaktadır. Lipid de eriyen lokal anestetiklerin epidural enjeksiyonundan sonra doku engellerinden geçerek spinal korda ulaşması kolay olur bu yüzden daha etkili olurlar. Asidoz, hipoksi, hiperkapni, lokal anestetiklerin doku tarafından alınmasını etkileyerek etkinliğini azaltırlar. Hipotermi varlığında lokal anestetiklerin karaciğerde biyotransformasyonunu etkilemektedirler (61).

LA	YOĞUNLUK	MAX DOZ	ETKİNLİK BAŞLAMASI	ETKİNLİK SÜRESİ
lidokain	% 2	700 mg	8-12 dk	1-1.5 saat
prilokain	%2-3	500 mg	10 -15 dk	1.5-2 saat
bupivakain	%0.5-0.75	200mg	15-20 dk	2-4 saat
etidokain	%1	300mg	15-20 dk	4-6 saat

Etki hızı ve süresi:

Etkinin başlamasının çok yavaş olması epidural anesteziyi spinal anesteziden ayıran özelliklerden biridir. Enjeksiyon yerine yakın segmentlerde etki en hızlı olarak ortaya çıkar. Ancak L5 ve S1 segmentleri, muhtemelen bu köklerin daha kalın olmasından dolayı yavaş olarak etkilenirler. Motor blok spinal anesteziden daha azdır.

RAMSEY SEDASYON SKALASI

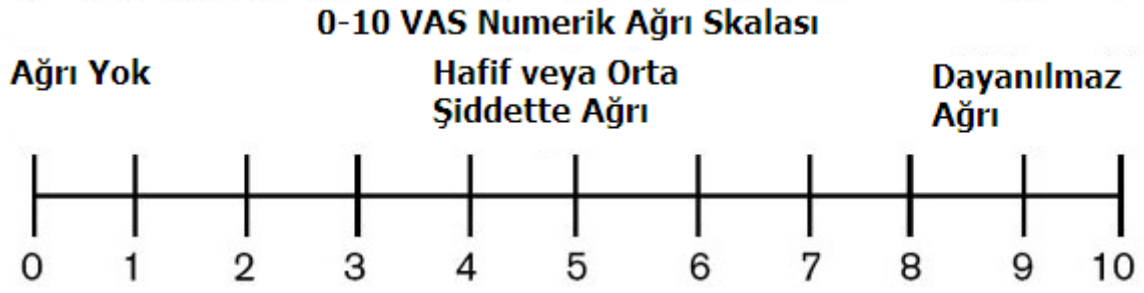
Ramsey ve arkadaşları tarafından 1974'te tanımlanmıştır. Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan değerlendirilmesi basit bir skorlama sistemidir. Bazı otörler tarafından sedasyondan ziyade bilinci değerlendirdiği düşünülmüştür. Ancak bazıları ise sedasyon uygulamalarında başarılı olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.

SKOR	SEDASYON DÜZEYİ
1	Huzursuz, ajite hasta
2	Koopere, oriente, sakin hasta
3	Sadece emirlere uyan hasta
4	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta

VİSUAL ANALOG SKALA (VAS) DEĞERLENDİRMESİ

Testin amacı ve uygulanması: VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.

Çizgi üzerindeki değerleri saptamak için aşağıdaki şablonu kullanabilirsiniz.



Geçerlilik: Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır.

Değerlendirme: Hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alınır.

Sonuç ve Yorum: Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir (63-64).

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Genel bir kavram olarak ele alındığında; herhangi bir yolla verilen herhangi bir analjezik, hastanın kontrolünde, hemen ve gereken miktarda verilebiliyorsa; bu yöntem HKA olarak tanımlanabilir.

HKA Güvenilirliği ve Etkinliği

HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Böylece opioidlerin yan etkilerinin görülme sıklığı azalır. Bu yöntemde analjezik ilacı, hastanın kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda önemli etkenler olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

HKA Tanımları ve Monitörizasyonu

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi, HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

Yükleme Dozu (Loading dose)

Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen bolus analjezik ilaç miktarıdır. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazın etkin şekilde kullanılmasını engeller. Ayrıca erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir. Bu dönemde hastanın bilinç düzeyi yeterli değilse yükleme dozu doktor veya hemşire tarafından verilmelidir. Yükleme dozu intraoperatif ve hatta preemptif olarak verilebilir. Dolayısıyla yükleme dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa, analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi “minimal efektif analjezik konsantrasyonu” (MEAK) olarak ifade edilir. Yani MEAK hedef konsantrasyondur. MEAK özgün bir değer değildir. Kişiler arasında MEAK plazma düzeyleri beş kata kadar farklılık gösterebilir. Bunun için yükleme dozunu etkiye göre titre etmek doğru olur. Yükleme dozunun doğru olması ağrıyı hızla azaltır. Anestezi tipi de yükleme dozunu etkiler. Opioid ağırlıklı anestezi alan hastalar postoperatif dönemde volatil anestezi tekniği uygulamalarına göre daha az analjezik ihtiyacı gösterirler.

Bolus Doz (Demand Dose)

HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Bu sırada sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltabilir ve daha iyi ağrı kontrolü sağlayabilir. Bolus dozun her hasta için optimal miktara ayarlanması önemlidir. Bolus dozun belirlenmesinde aralarında korelasyon olmamasına rağmen, vücut ağırlığı yardımcı olur. Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus dozdaki amaç, sedasyon oluşturmada analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu güvenli şekilde idame ettirmektir. Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA’yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici bir analjezi sağlanamıyorsa; doz % 25-50 oranında arttırılmalıdır. Aynı şekilde aşırı sedasyon gibi bir doz fazlalığı bulgusu varsa doz % 25-50 oranında azaltılmalıdır.

Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time)

HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller. Dolayısıyla bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca

analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir. Literatürde kilitli kalma süresini belirleyen sistematik çalışma yoktur.

Limitler

Limitler HKA cihazında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir.

Bazal İnfüzyon

HKA'nın sabit hızlı bir infüzyon ile desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyon, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. İnfüzyonun başlangıcında opioidin plazma düzeyi; infüzyon hızı, eliminasyon hızını dengeleyene kadar artar. Analjeziğin plato düzeyine ulaşması için gereken zamanı seçilen ilacın yarılanma ömrü belirler. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu verilmeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. İnfüzyon hızı hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır. Ayrıca hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidirler. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve sabit hızlı infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme, fizyoterapi veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrı hecmesidir. Bu tip ağrının giderilmesi için basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir. Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozları kullanılır. Amaç bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği, analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için düşünülmüştür. Bu modelde 60 dakika içerisinde yapılmış olan bolus sayısı, infüzyon hızını belirler. Amaç, hastanın harcadığı eforu azaltırken, doz aşımını engellemektir (65).

Uygulama yerleri:

Akut ağrı

-Postoperatif ağrı

-Posttravmatik ağrı

-Yanık ağrısı

-Doğum ağrısı

Kronik ağrı

-Kanser ağrıları (Hastanede-Evde-Yoğun Bakım Hastalarında).

PCA Avantajları:

Ağrının kendi kendine değerlendirilmesi

Daha düşük doz

Daha az yan etki

Daha iyi analjezi

Plazmada ilaç konsantrasyonunda sabit bir düzey sağlanır.

Hasta fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanır.

KONTROENDİKASYONLARI

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental yada fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında başvuran periferik damar hastalarından epidural anestezi altında periferik revaskülarizasyon yapılacak olan 28 hasta dahil edildi.

HASTA SEÇİMİ

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra periferik revaskülarizasyon adayı hastalardan ASaII-III grubu olup iskemik kalp hastalığı tanısı konmuş olan 45–80 yaş arası hastalar değerlendirildi. Çalışmaya katılan olgularda İKH tanısı EKG değişiklikleri, ekokardiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu veya koroner anjiyografi bulguları ile kardiyoloji konsültasyonu sonucu konuldu. Hastaların epidural anesteziye uygun olmaları halinde yazılı onamları alınarak çalışma vakası olarak seçildi.

Konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, karaciğer işlev bozukluğu, ciddi ritm bozukluğu (2. Derece AV blok, SVT, VT, VF öyküsü olan) olan hastalarla, kronik antiepileptik kullanan, epidural anesteziyi kabul etmeyen veya uygun olmayan ASA IV grubu ve 45 yaş altı, 80 yaş üstü hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve hastalıklarına ait özellikleri kaydedildi. Tüm olguların operasyondan önce kullandıkları kardiyak ilaçlarını ameliyat sabahı da dahil olmak üzere almaları sağlandı. Preoperatif vizitte Kalp Tepe Atımı (KTA), Sistolik-Diastolik-Ortalama Kan Basıncı (SAB-DAB-OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve serum Troponin-t düzeyleri kontrol değerleri olarak kaydedildi.

EPİDURAL ANESTEZİ, SEDASYON ve POSTOPERATİF ANALJEZİ

Olgular ameliyat masasına alındıktan sonra 5 kanallı EKG ile D II – V5 derivasyonlarından EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve lokal anestezi altında invaziv arter basıncı, monitörizasyonu yapıldı. Tüm hastalara 7-10 ml/kg olacak şekilde dengeli elektrolit solüsyonu epidural girişim öncesi uygulandı.

Antisepsi kurallarına uyularak cildin temizlenip örtülmesinden sonra, oturur pozisyonda L2-L3 veya L3-L4 vertebra aralıklarından ve posteriyor orta hattın 2 mL % 2 lidokain, enjekte edildikten sonra 18 gauge Tuohy iğnesiyle direnç kaybı yöntemi ile epidural alana girildi. Epidural kateter 4-6 cm ilerletildi. İntravenöz ve intratekal enjeksiyonu dışlamak için epidural kateterden test dozu (3 mL % 2 lidokain + 1/200.000'lik 2 mL adrenalin) yapıldı ve olgular supin pozisyonuna alındı. Epidural anestezi amacıyla tüm hastalara operasyon süresince

% 0.25 bupivakain ve 2µg/ml fentanil karışımından 8-10ml /saat şeklinde infüzyon epidural kateterden uygulandı.

Olgular bu aşamada bilgisayar tarafından üretilmiş numara yöntemiyle olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Buna göre 1. gruba (n=24) deksmedetomidin infüzyonu (0.4 µg/kg/saat) 2. gruba ise (n=24) midazolam infüzyonu (0.2 mg/kg/saat) esaslı sedasyon rejimi epidural anesteziye eklendi.

Hastalarda sedasyon derecesi tüm perioperatif süreç boyunca Ramsey Sedasyon Skalası(68) kullanılarak (1-Gergin,sinirli, 2-Sakin,uyumlu, 3-Sesli uyarılara cevap veriyor, 4-Fiziksel uyarılara cevap veriyor, 5-Ağrılı uyarılara cevap veriyor, 6-Ağrılı uyarılara cevap vermiyor) değerlendirildi. Sedasyon skalası 1-6 arasında düzeylendirilerek ameliyat esnasında 3-4, postoperatif dönemde ise 2-3 olmasına dikkat edildi. Bu doğrultuda söz konusu ajanlar postoperatif 24 saat boyunca kullanılmaya devam edildi. Postoperatif dönemde bu amaçla midazolam infüzyonu 0.1-0.15 mg/kg/saat, deksmedetomidin 0.2-0.3 µg/kg/saat dozuna indirildi.

Postoperatif dönemde hastaların analjezisi için HKA kullanıldı. Bunun için hazırlanan ilaç karışımı %0.5 Bupivacain 15 ml ve 1µ/kg fentanil şeklinde idi. Analjezi protokolü ise 5 ml bazal infüzyon, 3ml bolus ve 30 dakika kilitli kalma süresi olarak ayarlandı. Hasta kontrollü analjezi postoperatif 48 saat boyunca sürdürüldü.

ÖLÇÜM VE DEĞERLENDİRMELER

İntraoperatif dönemde kardiyorespiratuar parametreler (KTA, SAB, DAB, OAB, SpO2) 0, 15, 30. 45, 60, 90 ve 120 dakikada ameliyat bitimine kadar kaydedildi. Kan basınçları ve kalp tepe atımı ameliyat sonrası dönemde ise 4, 8, 24, 36 ve 48. saatlerde kayıt edildi.

Serum troponin değerleri, başlangıçta ve postoperatif 4, 8, 24, 36, 48. saatlerde kayıt edildi.

Hastaların sedasyon düzeylerinin takibi için girişte ve diğer ölçüm zamanlarında Ramsey skorları değerlendirilerek hedeflenen düzeyde oldukları teyid edildi.

Postoperatif analjezi değerlendirmesi amacıyla HKA pompasının “delivery” ve “demand” adetleri ve dozları ile 48 saatlik toplam tüketim kaydedildi. Ölçümler postoperatif 1., 4., 8., 24., 36 ve 48. saatlerde yapıldı. Hastalardan uygulama sonrası hissettikleri ağrılarını, sol ucu “ağrı yok”, sağ ucu “olabilecek en kötü ağrı” olarak tanımlanan 100 mm’ lik horizontal vizüel analog skalada değerlendirmeleri istendi (69). Hasta tarafından işaretlenen değerler cetvel yardımı ile ölçülerek kaydedildi. Böylelikle olguların postoperatif. 1., 4., 8., 24., 36., 48. saatlerde VAS skorları kaydedildi.

İSTATİSTİKİ ANALİZ

Tüm veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. İstatistiki analiz SPSS for Windows 10.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik veriler ve sıklıklar ki-kare ve Fisher exact testi ile gruplar arası değerlendirme ise t testi ve Mann Whitney-U testi ile analiz edildi. $P<0.005$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK BULGULAR

Hastaların demografik verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Buna göre hastalar arasında demografik özellikler ve operasyon süreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

	Grup I	Grup II	P
	<i>(n=13)</i>	<i>(n=14)</i>	
Yaş (yıl)	67.5±7.8	68.9±7.9	0.63
Ağırlık (kg)	74.3±8.9	77.1±11.2	0.28
Boy (cm)	166,7±17.1	168.3±15.6	0.31
Cinsiyet (E/K)	16/7	19/5	0.67
ASA (II/III)	5/18	7/17	0.80
Preoperatif HT	15	14	0.85
Beta-bloker	13/0	14/0	0.90
Operasyon süresi (dak)	134.6±26.1	128.8±35.2	0.16

Tablo 1 : Demografik bilgiler

(Grup I =deksmedetomin, Grup II= midazolam, HT= hipertansiyon)

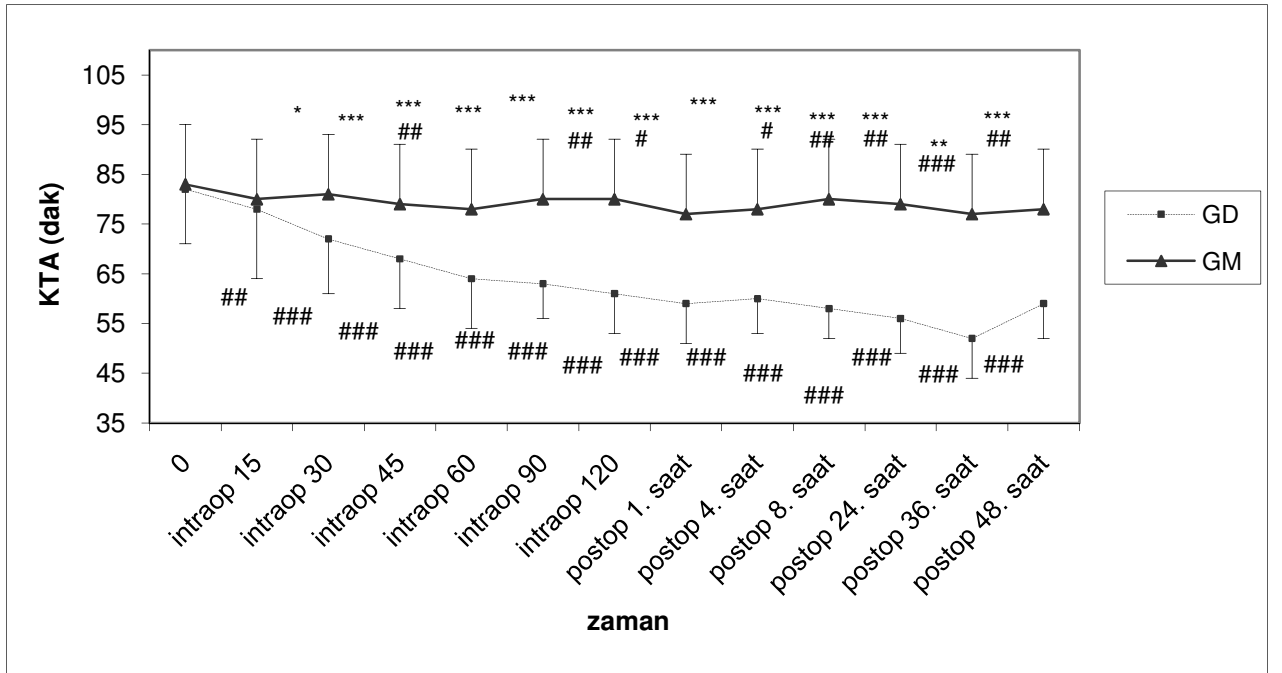
OKSİJENASYON

Çalışmaya katılan her iki grup hastaları arasında perioperatif süreç boyunca ölçülen SpO₂ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış ve acil müdahale gerektirecek bir desatürasyon yaşanmamıştır. Hiçbir hasta grubunda oksijen satürasyonu %92'nin altına düşmemiştir.

Çalışmaya katılan her iki grup arasında perioperatif süreç boyunca ölçülen SPO2 değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış ve acil müdahale gerektirecek bir desatürasyon yaşanmamıştır. Hiçbir hasta grubunda oksijen satürasyonu %92 altına düşmemiştir.

HEMODİNAMİK BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların KTA değerlerine bakıldığında başlangıç ve 1.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır $p>0.05$. Bundan sonraki ölçümlerde ise postoperative süreçte dahil olmak üzere midazolam grubunda KTA anlamlı derecede yüksek bulunmuştur $p<0.05$ $p<0.001$.



Grafik 1: Kalp Atım Hızı

Deksmedetomidin grubunda tüm dönemlerde kalp atım hızı değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.01$ $p<0.001$

Midazolam grubunda 1. ölçüm saati hariç diğer dönemlerde kalp atım hızı değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.05$ $p<0.01$ $p<0.001$

Her iki grup karşılaştırıldığında giriş kalp hızları azalmış olarak bulunmuştur, ancak deksmedetomidine verilen grupta kalp hızları anlamlı azalmış olarak bulunmuştur. Tablo 2.

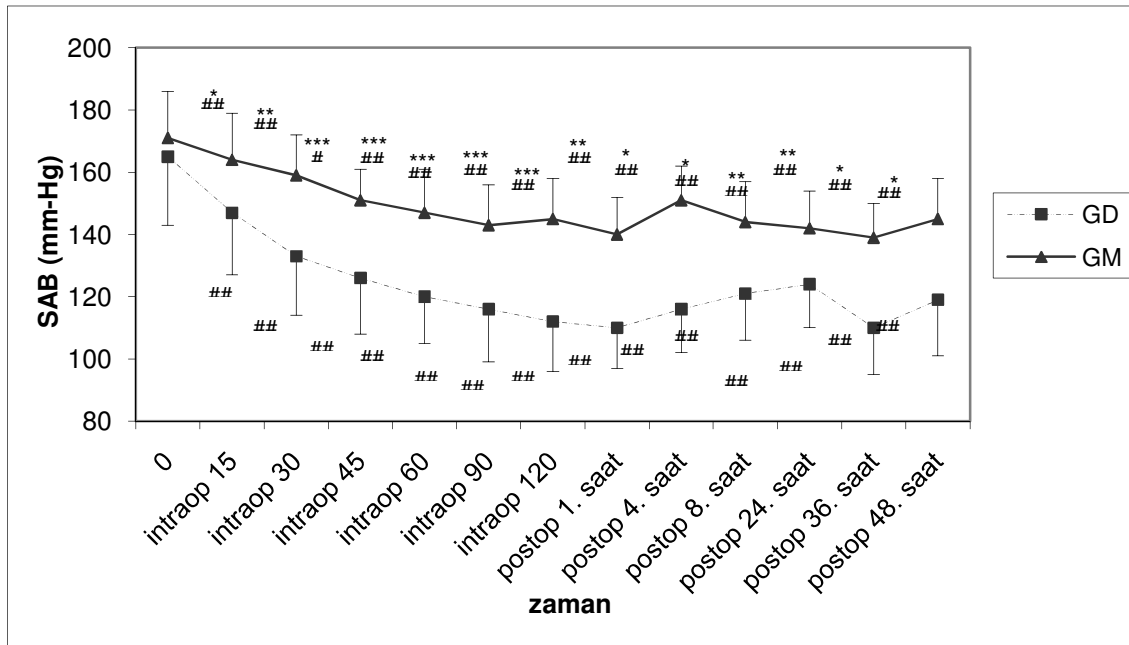
Sistolik arter basıncı

Gruplar arasında 1. ölçüm saatlerinde sistolik arter basıncı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur $p>0.05$.

Midazolam grubunda 15, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalar ve postoperatif sistolik arter basıncı değerleri, deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.05$ $p<0.001$.

Deksmedetomidin grubunda tüm dönemlerde SAB değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.001$.

Midazolam grubunda tüm dönemlerde SAB değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.01$ $p<0.001$.



Grafik 2: Sistolik arteryel basınç

Diastolik arter basınç değerleri Deksmedetomidin grubunda tüm dönemlerde başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$

Midazolam grubunda tüm dönemlerde DAB değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür. $p<0.05$ $p<0.001$. Özellikle perioperatif 75,90.dakikalarda ve postoperatif izlem süresinde anlamlı fark bulunmaktadır.

Ortalama Arter Basıncı Değerleri

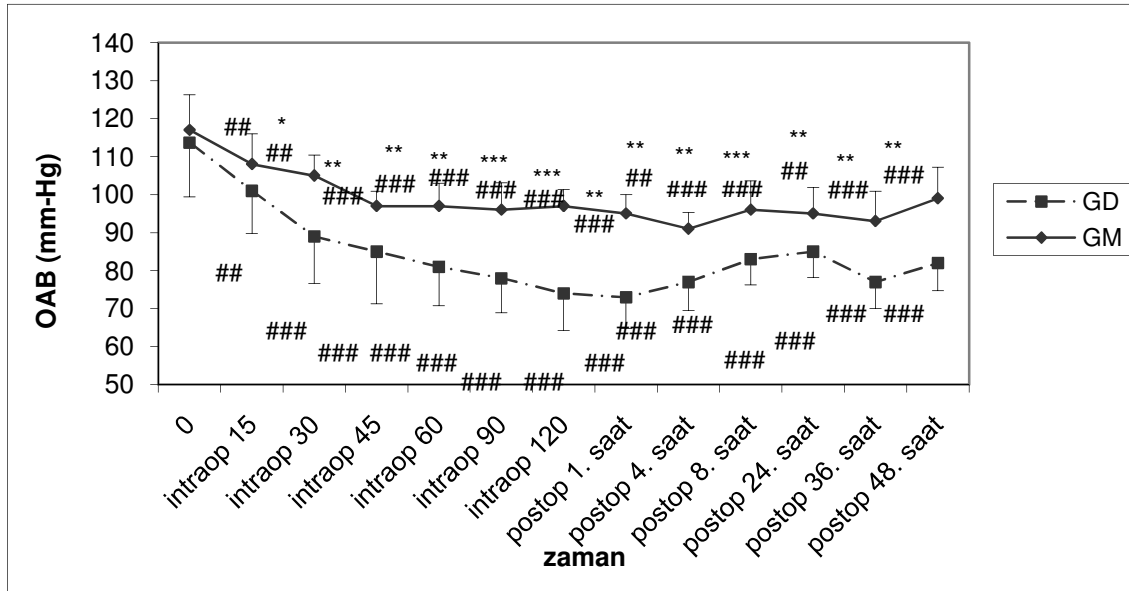
Deksmedetomidin grubunda 1. ölçüm saatlerinde OAB değerleri, Midazolam grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.001$.

Midazolam grubunda 2. ve 8. ölçüm saatlerinde ortalama arter basıncı değerleri, deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.05$.

Gruplar arasında diğer dönemlerde OAB değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur $p>0.05$.

Deksmedetomidin grubunda tüm dönemlerde ortalama arter basıncı değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.05$ $p<0.001$.

Midazolam grubunda 1., 2., 3. ve 4. ölçüm saatleri hariç diğer dönemlerde ortalama arter basıncı değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.01$



Grafik 3: Ortalama Arter Basıncı

1 – 3 arası grafikler için:

* D grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.05$,

** D grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.01$,

*** D grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

Alt sınıra göre karşılaştırıldığında $p<0.05$, ## $p<0.01$, ### $p<0.001$

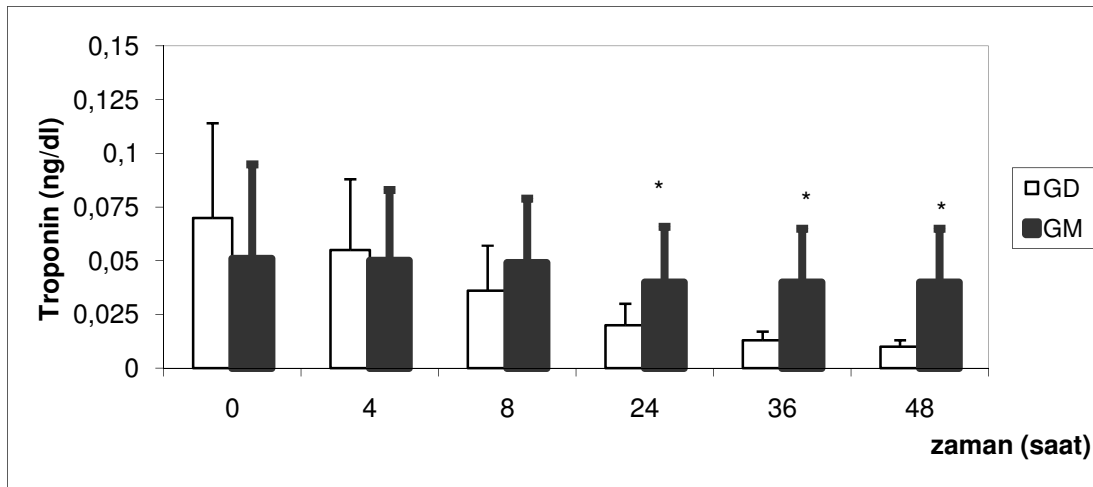
Troponin-t karşılaştırılması

Gruplar arasında başlangıç ve 4. ölçüm saati troponin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Midazolam grubunda 8., 24. ve 36. ölçüm saatleri troponin değerleri, deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.05$ $p<0.001$.

Deksmedetomidin grubunda tüm dönemlerde troponin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.05$ $p<0.001$. Deksmedetomidin grubunda tüm dönemlerde troponin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür $p<0.05$ $p<0.001$.

Midazolam grubunda troponin değerlerinde başlangıca göre anlamlı derecede değişim olmamıştır $p>0.05$. Tablo 3



Grafik 4: Postoperatif dönemde Troponin-t değerleri
(* D grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.05$)

Sedasyonun karşılaştırılması

Çalışmaya alınan her iki grupta istenilen sedasyon düzeyine ulaşıldı ve eşdeğer sedasyon sağlandı. Operasyonun başlamasından postoperatif sürece kadar istenilen Ramey düzeyi 2-3 olacak şekilde kaldı.

Postoperatif dönemde ise midazolam grubunda doz azaltılmasına rağmen postop 4, 8, 24. saatlerde Ramsey düzeyi deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür.

RAMSEY	deksmedetomidin grubu		midazolam grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
4.saat	1,93	,27	2,93	,47	,000***
8.saat	1,93	,27	2,93	,27	,000***
24.saat	2,00	,00	2,71	,47	,001***

Tablo 2 : Ramsey skorları karşılaştırması

Postop Analjezi

Postoperatif süreçte hastaların analjezisi HKA ile sağlandı. Gruplar arasında 1. saat toplam tüketim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur $p>0.05$.

Midazolam grubunda diğer dönemlerde toplam değerleri 48 saat boyunca, deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.001$.

TOPLAM	deksmedetomidin grubu		midazolam grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
1.saat	8,19	2,09	8,45	1,53	,910
4.saat	12,78	3,69	23,57	8,59	,000***
8.saat	21,85	5,82	43,37	10,50	,000***
24.saat	30,78	7,18	58,36	13,32	,000***
36.saat	55,65	13,65	80,43	19,66	,001***
48.saat	74,07	13,63	114,86	27,32	,000***

Tablo 3 : HKA total doz karşılaştırması

Midazolam grubunda tüm dönemlerde HKA delivery değerleri, deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.001$.

HKA	deksmedetomidin grubu		midazolam grubu		P
DELIVERY	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
1.saat	2,59	,62	3,92	,53	,000***
4.saat	4,70	1,47	8,91	1,25	,000***
8.saat	7,24	3,01	15,16	2,19	,000***
24.saat	12,62	3,48	27,29	5,01	,000***
36.saat	16,59	3,03	54,86	11,57	,000***
48.saat	19,84	4,11	69,64	15,49	,000***

Tablo 4 : HKA delivery (tüketim) karşılaştırması

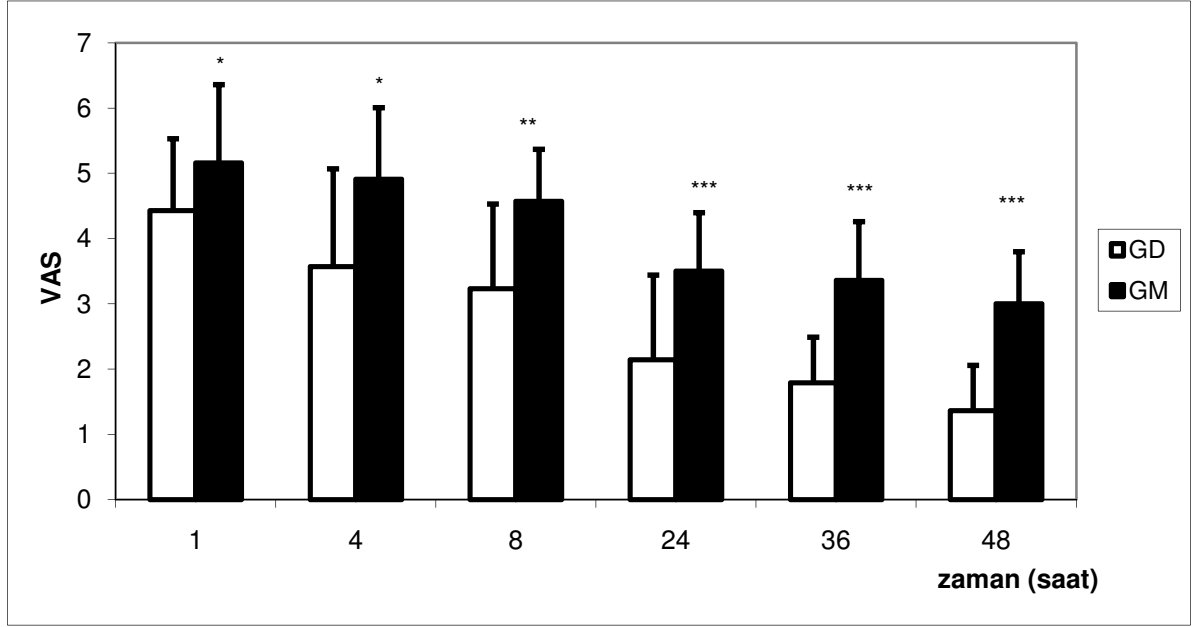
Midazolam grubunda tüm dönemlerde PCA demand değerleri, deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.05$ $p<0.01$ ve $p<0.001$

HKA	deksmedetomidin grubu		midazolam grubu		P
DEMAND	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
1.saat	4,14	1,51	5,57	,76	,008**
4.saat	3,71	1,20	5,29	,61	,001***
8.saat	3,79	1,48	5,07	,73	,011*
24.saat	2,86	1,46	4,79	,80	,001***
36.saat	2,21	1,05	4,36	,84	,000***
48.saat	1,79	,80	4,21	,80	,000***

Tablo 5 : HKA demand (talep) karşılaştırması

Gruplar arasında 1. ve 2. ölçüm saati Ramsey skor değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur $p>0.05$.

Midazolam grubunda diğer dönemlerde VAS skor değerleri, deksmedetomidin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir $p<0.001$.



Grafik 5: Postoperatif dönemde gruplar arası VAS karşılaştırması

- * D grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.05$,
- ** D grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.01$,
- *** D grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

TARTIŞMA ve SONUÇ

Periferik damar hastalıkları, dünyada morbidite ve mortaliteye en sık neden olan hastalıklardan biridir. Hastalığa yol açan en önemli neden olan ateroskleroz, periferik damarlar yanı sıra koroner arterler ve serebrovasküler oluşumları da sorunlu hale getirmektedir. Periferik revaskülarizasyon için cerrahi kliniğine başvuran hastaların en önemli problemi, eşlik eden koroner hastalığı ve kardiyak disfonksiyondur. Anestezide her ne kadar koroner arter cerrahisine ilgi daha yoğun olsa da son yıllarda majör aortik ve periferik damar cerrahisi anestezisi de önem kazanmıştır. Periferik damar cerrahisinde mortalite hızı 40 yıl önce %25'den fazlayken günümüzde gelişen cerrahi, görüntüleme yöntemleri ve uygun anestezik yaklaşımla bu oran %3'ün altına düşmüştür. Özellikle santral blok uygulamalarında, teknik ve kullanılan ilaçlardaki gelişmelerle, perioperatif myokard koruma ilkelerinin yerleşmesi bu iyileşmenin temel nedenlerindendir.

Yakın bir geçmişe kadar infrainguinal bypasslarda genel anestezi yaygın bir yöntem iken bu vakalarda kardiyak ve pulmoner komplikasyonların sık olarak ortaya çıkması (66) uygulanacak anestezi yöntemi açısından rejjyonel anestezi lehinde bir tercih artışını gündeme getirmiştir. Etkin ağrı kontrolü, stres yanıtı baskılaması, hiperkoagülabileiteyi azaltması, erken mobilizasyona izin vermesi epidural anestezinin başlıca üstünlükleridir. Ayrıca bu riskli hasta grubunda entübasyon ve ekstübasyon süreçlerindeki hiperdinamik durumdan kaçınılması da santral blok tercihinde rol oynamaktadır. Bununla birlikte greft tromboz ve hiperkoagülasyon riskleri de kontrol altına alınarak, pıhtılaşma eğilimi baskılanınca gerek yapılan cerrahiye, gerek genel kardiyak komplikasyon sıklığı azalacaktır (67).

Vasküler cerrahi yapılacak hastalarda epidural anestezi sedasyonla kombine edilmelidir. Hastanın konforu ve cerrahın optimum şartlarda çalışması için bu gereklidir. Bu nedenle günümüzde esas tartışılan konu, bu tip hastalarda uygulanacak anestezi yönteminden çok, rejjyonel anesteziye eşlik edecek doğru sedatif ajanın seçilmesi şeklindedir. Çünkü rejjyonel anestezinin periferik revaskülarizasyon cerrahisinde bizzat prognozu ve greft açıklığını olumlu etkilediği bilinmektedir.(21). Bu alanda en yaygın klinik uygulama epidural anesteziyi sedatif olarak en yaygın kullanılan midazolam ile kombine etmektir. Midazolam bu alanda etkinliği ve güvenliği çok araştırılmış ve en çok başvurulanan ajandır.

Midazolama ilişkin bu tercih bizim klinik uygulamamızda da geçerlidir. Biz bu çalışmamızda midazolamı yeni bir selektif alfa-2 agonist olan deksmedetomidin ile kıyaslayarak, periferik vasküler cerrahi sürecinde epidural anesteziye eklenen deksmedetomidin sedasyonunun özellikle myokard korunması açısından etkinliğini araştırdık. Bir alfa-2 agonist olan medetomidin'in D-dimeri olan yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir alfa 2 adrenoreseptör agonisti (24-25) deksmedetomidin respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır (68). Deksmetomidinin sempatotik etkileri, doza bağımlı olarak ortaya çıkar. Bu etki ile plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azalır (53) bu da kalp hızı ve kan basıncında azalma, dolayısıyla myokard oksijen sunum/tüketim dengesinde düzelme olarak yansır. Bu iki özellik (solunum depresyonuna yol açmaması ve kardiyoprotektif potansiyel) özellikle iskemik kalp hastalığının yaygın olduğu periferik damar hastalarında kullanımını çekici hale getirmektedir.

ASA II-III grubu, epidural anestezi altında periferik revaskülarizasyon yapılacak iskemik kalp hastalarının dahil edildiği çalışmamızda bir grup hastaya deksmedetomidin sedasyonu epidural anesteziye eklenmiş; hemodinamik profil ve troponin ile izlenen perioperatif myokard hasarı, kontrol grubu olarak da tanımlanabilecek olan midazolam sedasyonlu hastalarla kıyaslanmıştır. Bu süreçte sedasyonun kalitesi ve postoperatif analjezi gereksinimine olan etkiler de araştırılmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen ana sonuçlar ise kısaca şöyle özetlenebilir. Deksmetomidin ile midazolama eşdeğer bir sedasyon özellikle intraoperatif dönemde elde edilmiş, postoperatif dönemde de hedef sedasyon düzeyi daha kolay tutturulabilmiştir. Hemodinamik olarak deksmedetomidinin daha avantajlı olabileceği özellikle kalp hızı ve kan basıncını kontrol altında tutması ile ortaya çıkmıştır. Myokard oksijen dengesine olan bu olumlu katkı perioperatif troponin profilindeki düzelme trendiyle de gösterilmiştir. Ayrıca postoperatif süreçteki izlemde ise hemodinamik stabilizasyonun sağlanması yanında postoperatif analjeziye olan olumlu katkısı analjezik tüketimindeki azalma ve düşük VAS değerleriyle kendini göstermiştir.

Çalışmamızda deksmedetomidinin hemodinamik profil üzerine etkinliği; kalp hızı ve kan basıncı verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Literatürde deksmedetomidinin kullanımı ile kalp tepe atımı (KTA), sistolik arter basıncı (SAB) ve OAB değerlerinin azaldığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (25, 26, 52).

Jalonen ve arkadaşlarının, 80 hastayı kapsayan çalışmasında koroner arter cerrahisinde anesteziye destek olarak deksmedetomidin kullanılmış. İntraoperatif ve postoperatif süreçte

gelişen taşikardiyi önlediği ve ek doz fentanil, beta-bloker ve anestezi ajan gereksinimini anlamlı yönde azalttığı tespit edilmiştir (69). Ancak kardiyopulmoner bypass sırasında deksmedetomidin grubunda perfüzyon basıncında düşme daha sık yaşanmıştır. Genel anestezi ile elektif vasküler cerrahi uygulanan bir diğer çalışmada, deksmedetomidin ile perioperatif ve post operatif süreçte KTA da anlamlı azalma göstermişlerdir (52). Craig A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rejyonel anestezi ile 54 hastaya karotis endarterektomi yapılmış ve hastaların bazal ve perioperatif KTA değerleri izlenmiş ve plaseboya göre deksmedetomidin verilen vakaların çok düşük bir kısmına perioperatif süreçte taşikardi ve hipertansiyon için müdahale edildiği gösterilmiştir (70). Her üç çalışmada da kalp hızı etkin bir şekilde düşürülebilmektedir. Kalp tepe atımının düşürülmesi özellikle iskemik kalp hastalığı varlığında hayati öneme sahiptir. Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin grubunda KTA tüm çalışma boyunca anlamlı azalmıştır. Deksmetomidinin hemodinamik etkilerini sempatolizis ve alfa 2 agonist etkisiyle yaptığı bilinmektedir. α -2 agonistler doza bağlı etkileriyle sempatolizis yaparak noradrenalin salınımını azaltmakta, kalp hızında anlamlı bir azalma sağlamakta ve bu etkisi ilacı kestikten sonra bile devam etmektedir. Deksmetomidine bağlı önemli yan etkilerden biri artmış konsantrasyona bağlı olarak aşırı sempatolitik etki ile bradikardi ve kardiyak debide azalma yapmasıdır. (71). Ancak ne yukarıda bahsedilen çalışmalarda ne de bizim araştırmamızda böylesi bir yan etki ile karşılaşılmemiştir. Bizim sınırlarımız olan dakika' da 50 (bradikardi) veya 40 (derin bradikardi) değerlerinin altı görülmemiştir.

Deksmetomidin doza bağlı olarak vasküler rezistansta azalmaya yol açarak arteriyel kan basıncını da azaltır (24, 25, 53). Biccadd ve ark. non-kardiyak cerrahi uygulanan 840 hastayı kapsayan randomize çalışmaları inceledikleri bir meta-analizde deksmedetomidin kullanımı ile SAB ve OAB değerlerinde perioperatif süreçte anlamlı azalma göstermiş ve vakaların % 26'sında hipotansiyon geliştiğini bildirilmiştir. Bununla birlikte buna bağlı mortalite ve morbidite değerlerinde bir değişiklik saptanmamıştır (72).

Çalışmamızda hastaların perioperatif ve postoperatif takiplerinde ağır bradikardi, ve derin hipotansiyon gibi acil ve agresif tedavi gerektiren durumlar gözlenmemiştir. Bunun nedeninin ise premedikasyon uygulamaksızın anesteziye başlanması, deksmedetomidinin yükleme dozu yapılmadan infüzyona başlanması ve uygulama hızında alt sınır olarak kabul edilen 0,4 microgr/kg/saat dozundan uygulanması olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim literatürde yükleme dozuyla birlikte infüzyon yapılan bazı vakalarda asistoli ve kardiyojenik şok bildirilmiştir(72).

Genel anestezi altında vasküler ve kardiyak cerrahi uygulanan vakalarda alfa-2 agonistlerin myokard koruyucu etkinliği bilinmektedir (73). Bu amaçla daha önceden sıklıkla kullanılan klonidinin iskemik hastalardaki kardiyoprotektif etkisi gösterilmiştir (74-77). Bizim çalışma ajanımız olan ve klonidine göre daha selektif bir alfa-2 agonist olan deksmedetomidinin, myokard oksijen dengesi üzerindeki olumlu etkisi perioperatif troponin profilindeki düzelme trendiyle de gösterilmiştir. Vasküler cerrahide orta ve yüksek doz deksmedetomidin infüzyon hızının (0,3-0,45 microgr/kg/dak) myokard iskemisi oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sınırlayıcı bir etki gösterdiği ortaya konmuştur (53). Çalışmamızda kardiyak iskeminin ve myokard hasarının değerlendirilmesinde troponin-t düzeyi izlenmiştir. Deksmetomidin kullanılan grupta troponin değerlerinde tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüş, özellikle postoperatif 24. saatte elde edilen azalma daha belirgin olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Biccari ve ark.'nın (72) meta-analizinde konuyla ilgili çalışmalarda deksmedetomidinin kardiyak morbiditeye etkisinin perioperatif ST değişiklikleri ile takip edildiğini görmekteyiz. Bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da deksmedetomidin verilen olgularda patolojik elektrokardiyografik değişikliklere daha az rastlanmıştır. İstatistiki olarak anlam bulunamamasının olası sebebi olarak ise bu hasta grubunda çok yaygın kullanılan β blokerlerin deksmedetomidinin kardiyak koruyucu etkisini maskeleymesi veya klinik tabloyu karmaşık hale getirmesiyle açıklanmıştır.

Talke ve arkadaşları iskemik kalp hastalığı tanısı almış 24 hastaya genel anestezi altında periferik vasküler cerrahisi sırasında deksmedetomidin infüzyonu uygulamışlardır. Hastalarda oluşabilecek myokard iskemisi, tüm perioperatif süreçte izlenen EKG, ekokardiyografik duvar hareket anomalileri ve kardiyak enzimlerle takip edilmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre % 33 hastada intraoperatif dönemde duvar hareketi bozukluğu saptanmış ancak hiçbir hastada CK-MB ölçümlerinde ve EKG takiplerinde myokard hasarı bulgusuna rastlanmamıştır. Çalışmanın önemli bir bulgusu olan Holter monitörde saptanan KTA yavaşlaması deksmedetomidinin kardiyoprotektif etkinliğinin norepinefrin salınımının azaltması ve sempatik deşarjı baskılaması sonucu gelişen azalmış kalp hızı yoluyla gerçekleştiğini düşündürmektedir (53). Bizim çalışmamızda da intraoperatif elektrokardiyografi bulgusuna bakarak ya da iki grup arası farklılıklar olmakla birlikte postoperatif enzim profiline dayanarak hiçbir çalışma hastasında perioperatif dönemde yeni bir myokard iskemisi tanısı konmadı. Hastalarımızın tamamına yakınının beta bloker kullanması ve epidural anestezinin

bu süreçteki olası olumlu etkisi iki grup arasında bu tür kesin farklılıkların ortaya çıkmasını engellediği düşünülebilir.

Rejyonel anestezi yapılan vakalarda cerrahiyi kolaylaştırmak ve hasta konforu açısından iyi bir analjezi ve sedasyona ihtiyaç vardır (45). Ancak kullanılan ajan solunumu deprese etmeden sedasyonu ve analjeziyi sağlamalıdır. Arain ve ark. nın yaptığı bir çalışmada rejyonel anestezi uygulanan vakalarda propofol ve deksmedetomidin intraoperatif sedasyon için kullanılmış ve sedasyon düzeyi izlenmiştir. Operasyonun başlangıcından itibaren uyanma odasına kadar olan süre dahil olmak üzere sedasyon düzeyi deksmedetomidin hastalarında daha dengeli ve istenen düzeyde daha sabit tutulabilmektedir. Her iki grup arasında hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşmak için geçen süre deksmedetomidinde uzun bulunurken, uyanma odasında da sedasyondan çıkma süresinde uzama görülmüştür. Böylelikle deksmedetomidin alan grupta daha az analjezi ihtiyacı olurken ağrı skorları da daha düşük olarak bulunmuş ve daha iyi bir uyanma sağladığı tespit edilmiştir (78). Bunun nedeni de yarılanma ömrü 2 saat olan deksmedetomidinin uyanma odasında etkisinin devam ediyor olmasıdır. Nitekim deksmedetomidin esas olarak yoğun bakımlarda uzun süreli kullanıma en uygun sedatif ajan olarak bilinmektedir (57).

Bizim çalışmamızda deksmedetomidin verilen gruptaki hastalarda tüm perioperatif süreç boyunca sedasyon istenilen düzeyde dengeli olarak tutuldu. Özellikle postoperatif dönemde sedasyon düzeyinin biraz azaltılması (Ramsey II-III) kolaylıkla sağlanırken, midazolam grubunda doz azaltılmasına rağmen sedasyon düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Deksmetomidin sedasyonu altında hiçbir hastada solunum baskılanmamış ve hipoksik periyod yaşanmamıştır. Bazı yazarlar deksmedetomidinin amnestik etkisinin olmamasından dolayı perioperatif süreçte hastaların konforsuz bir anestezi aldığından bahsetmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda hasta memnuniyetsizliği ile karşılaşılmamıştır. Hasta memnuniyetsizliği bildiren bu çalışmalarda, cerrahi saha veya anestezi tekniği ile alakalı bir takım sorunların bu duruma yol açmış olabileceği düşünülebilir.

Alfa-2 agonistler santral noradrenalin iletimini inhibe ederler (79). Böylece noradrenerjik nöro iletiyle ilişkili olan volatil anesteziklerin MAC değerini azaltırlar (78, 79). Aho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iv deksmedetomidin uygulaması sonrası izofluran ihtiyacının yaklaşık %25 oranında azaldığını rapor etmişlerdir (80). Diğer bir çalışmada im deksmedetomidin uygulanan vakalarda yaklaşık %60 oranında intraoperatif fentanil kullanımı azalmıştır (81). Birçok çalışmada deksmedetomidinin postoperatif dönemde analjezik

tüketimini plasebo grubuna göre azalttığı gösterilmiştir (56). Katekolamin salınımının önlenmesi açısından İKH olan nonkardiyak cerrahi vakalarında etkili ağrı kontrolü zorunludur. Daha önceki birçok çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da 48 saatlik izlem süresince deksmedetomidin grubunun analjezik ihtiyacı ve ağrı skorunda da anlamlı bir azalma görülmüştür. Postoperatif süreçteki VAS ile yapılan ağrı değerlendirmesinde ve HKA verilerine yansıyan analjezik tüketimlerinde iki grup arasında deksmedetomidin lehine anlamlı bir fark bulunmaktaydı.

Sonuç olarak anestezi ve cerrahi uygulaması sırasında, cerrahi stres yanıtı karşı oluşan metabolik, hormonal ve hemodinamik değişiklikler birçok istenmeyen sonuçlar doğurur. Periferik damar hastalığı bulunan ve sıklıkla hipertansif iskemik kalp hastalığı olanlarda hiperdinamik kardiopulmoner cevaplar daha abartılı ve tehlikeli olmakta, koroner iskemik epizotları perioperatif myokard hasarına yol açmaktadır. Yeni bir alfa-2 agonist ajan olan deksmedetomidin kullanılarak, midazolam ile yaptığımız bu karşılaştırmalı çalışmamızda periferik damar cerrahisi esnasında epidural anesteziye kombine edilen deksmedetomidin sedasyonunun bu tip hastalarda kalp atım hızı ve kan basıncını düşürdüğü, troponin seviyesinde azalma trendine yol açtığı ve perioperatif süreç boyunca analjezik tüketimini ve ağrı skorlarını azalttığı görüldü.

Deksmedetomidinin miyokard koruyucu etkisinden kesin bir şekilde bahsedebilmek için daha geniş ve daha iyi standardize edilmiş hasta popülasyonu içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir. Böylelikle bu tip hasta grubunda çok sık ve yaygın kullanılan beta-bloker veya kalsiyum kanal blokeri gibi kardioprotektif ajanların etkileri saf dışı bırakılarak sağlıklı değerlendirme yapılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987; 1 (5): 616-620.
- 2- Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333 (26): 1750-1756.
- 3- Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO et al: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:422-34
- 4- Clinical Anesthesiology. Ed.by:Morgan GE, Mikhail MS. 2nd edition, Prentice-Hall International Inc., Appleton & Lange 1996.
- 5- Norris EJ. Anesthesia for Vascular Surgery. In: Anesthesia. Ed by: Miller
- 6- Anesthetic Management of Vascular Surgery. In: Clinical Anesthesiology. Ed: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Third Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2002: 466-472.
- 7- Khuri SF, Daley J, Henderson W *et al*: Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: Results of the National Veterans Affairs surgical risk study. *J Am Coll Surg* 185(4):315, 1997.
- 8- Valentine RJ, Wind GG. Anatomy of Commonly Exposed Arteries. In: Rutherford: Vascular Surgery, 6th ed., 2005 Saunders, Elsevier.
- 9- Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force of Practice Guidelines. *Circulation* 1997; 96 (1): 345-354.
- 10- Schlant RC, Blomqvist CG, Brandenburg RO, DeBusk R, Ellestad MH, Fletcher GF et al: Guidelines for exercise testing. A report of the Joint American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing). *Circulation* 1986;74:653A-67A
- 11- Spielvogel D, Mathur MN, Griepp RB: Aneurysms of the Aortic Arch. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003: 1149-1168.

- 12- Cammatara BJ. Torasik Aort Cerrahisinde Anestezi. Çev:Zeyneloğlu P. In:Kalp Cerrahisinde Anestezi. Ed: Dinardo JA. Çev.Ed:Dönmez A. Güneş Kitapevi,2002:259-276.
- 13- Edward Bittner and Peter F. Dunn. Anesthesia for Vascular Surgery. In: Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital.
- 14- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 8. baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 1998:883.
- 15- Rall TW: In Gilman AG, ET AL (eds): Goldman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics, 8th ed. New York, Macmillan, 1990; pp 346-358.
- 16- Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR et al Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines.Clin Pharmacokinet 1983; 8:233.
- 17- Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam.Br J Clin Pharmacol 1989; 27:634.
- 18- Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery:comparison of oral midazolam and temazepam with placebo.Br J Anaesth 1988; 61:611-62.
- 19- Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly.Anesthesiology 1991; 74:675.
- 20- Fragen R, Funk D, Avram M, Costello C, Debrunne K. Midazolam versus hydroxyine as Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G, Ross-Chouinard A, East S, Ogilvie RI.
- 21- Midazolam: kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. Br. J. Clin. Pharmacol 1987;23 (no. 3) 273-8, intramuscular premedicant. Can. Anaesth. Soc. J. 1983;30: 136-41.
- 22- Shafer A, White PF, Urquhart ML et al. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. Anesthesiology 1989;71:495.
- 23- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses.Anesthesiology 1985; 62:310.
- 24- Kaplan Reich Konstadt. Cardiac Anesthesia Philadelphia. A. Division of Harcovit Brace company. 1999; Dexmedetomidine pp.626-627.
- 25- Maze M., Tranquilli W, .-2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. Anesthesiology 1991; 74:581-605.

- 26- Virtanen R, Savola J, Saano V, Nyman L: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoreceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150:9-63.
- 27- Aantaa R., Jaakola M.L., Kallio A., Kanto J.: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1055-60.
- 28- Lomasney, J.W., Cotecchia, Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. Molecular biology of α adrenergic receptors: Implications for receptor classification and for structure relationships. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1095:127-39.
- 29- MacDonald, E., Kobilka, B.K., Scheinin, M. Gene targeting: Homing in on α_2 adrenoceptor subtype function. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18:211-9.
- 30- Jean Mantz, Department of anesth. and critical care, and institut national de la sante et de la recherche medicale (INSERM), Hospital bichat, Paris, France *Drugs of today* 1999; 35(3): 151-157.
- 31- Hayashi, Y., Rabin, B.C., Guo, T.Z., Maze, M. Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of α_2 adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 1995; 83: 816-22.
- 32- Vickery R, Sheridan B, Segal I, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effect of the stereoisomers of medetomidine, an α_2 adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 1988; 67: 611.
- 33- Doze, V., Chen, B.X., Tinklerberg, J.A., Segal, I.S., Maze, M. Pertussis toxin and 4aminopyridine. Differentially affect the hypnotic-anesthetic action of dexmedetomidine and pentobarbital. *Anesthesiology* 1990; 73: 304-7.
- 34- Nacif-Coelho. C., Correa-Sales, C., Chang, L.L., Maze, M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81: 1527-34.
- 35- Vulliemoz, Y., Shen, H., Virag, L. α_2 Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in the Mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-50, 52. Hayashi Y., Maze M.: α_2 -Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18.

- 36- Scheinin M., Lomasney J.W., Hayden-Hixson D.M. et al.: Distribution of alpha2adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21: 133-49.
- 37- Eisenach J.C., Shafer S.L., Bucklin B.A., Jackson C., Kallio A.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-59.
- 38- Kalso EA, Pöyhia R, Rosenberg PH. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective alpha 2-adrenergic agonist. *Pharmacol Toxicol.* 1991 Feb; 68 (2): 140-3.
- 39- Sabbe M.B., Penning J.P., Ozaki G.T., Yaksh T.L. : Spinal and systemic action of the .2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs Antinociceptive and carbon dioxide responses *Anesthesiology* 1994; 80: 1057-72.
- 40- Isher B., Zornow, M.H., Yaksh, T.L. et, al. Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rast. *Eur j pharmacol* 1991; 192: 221-5.
- 41- Pertovaara A., Kauppila, T., The effect of medetomidine, an .2 –adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990 ;179: 108-14.
- 42- Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effect of medetomidine, a novel selective alpha2- adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Bir J Clin Pharmacol* 1987; 24 : 443-51.
- 43- Kuhmonen J., Pokorny J., Miettinen, R.et al.Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia.*Anesthesiology* 1997; 87:371-7.
- 44- Duke, P., Maze, M., Morrison, P.Dexmedetomidine: A general overview. In: international Congress and Symposium Series 221, Redefining Seadtion. Maze M., Morrison, P. (Eds). Royal Society of Medicine: London 1998; 11-22.
- 45- Maze M., Virtanen R., Daunt D., Banks S.J. Stover E.P., Feldman D . : Effects of Dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: invivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204-8.
- 46- Jean Mantz. Dexmedetomidine *Drugs of Today.* 1999; 35(3): 151-157.

- 47- Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR et al Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. Clin Pharmacokinet 1983; 8:233.
- 48- Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P. et al.: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. Anesthesiology 1992; 77: 1134-42.
- 49- Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19; brussels; 15-8.
- 50- Aho M., Scheinin M., Lehtinen A.M. et al.: Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. Anesth Analg 1993; 75: 932-9.
- 51- Scheinin B., Lindgren L., Randell T. et al.: Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. Br J Anaesth 1992; 68: 126-31.
- 52- Talke P., Li J., Jain U. Et al.: Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. Anaesthesia 1995; 82: 620-33.
- 53- Talke P., Mangano D.T., Li J. et al.: Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients: A safety and dose escalation study. Anesthesiology 1993; 79(34): A60.
- 54- Keegan R, Greene S, Bagley R, et al: Effects of medetomidine administration of intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. Am J Vet Res 1995; 56:193.
- 55- Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, et al: Cardiopulmonary effects of medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-atipamezole in dogs. J Vet Med Sci 1995; 57:99.
- 56- Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al: dexmedetomidine, an α_2 -adrenoreceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. Anesthesiology 1990; 73: 320.
- 57- Effects of intravenous dexmedetomidine in humans I. Sedation, ventilation, and metabolic rate; Belleville JW, Ward DS, Byron C, Bloor, Maze: Anesthesiology 1992; 77:1125- 1133.

- 58- Belleville JW, Howland WS, Seed JC, Houde RW: The effect sleep on the respiratory response to carbon dioxide Anesth. 1959; 20: 628-634.
- 59- Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardio- vascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 2002;105:1257-67.
- 60- Miller D R : Anesthesia Volume II, 1993; 1505-1533.
- 61- Kayhan Z. : Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık 2004; 552-589.
- 62- Kumar B, Messahel FM, Evaluation of epidural needles. Acta Anaesthesiol Scand. 1987; 31: 96.
- 63- Ramsey MAE, Savege TM, Simpson BRJ, et al. Controlled sedation with alphaxolone-alphadone. Br Med J, 1974; 2: 656.
- 64- An Update Report by the american Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management: Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. Anesthesiology 2004; 100: 1573-81.
- 65- Jeffrey A. Grass . Patient-Controlled Analgesia. Anesth Analg 2005;101: S44-61.
- 66- Singh N, Sidawy AN, Dezee K, Neville RF, Weiswasser J, Arora S, Aidinian G, Abularrage C, Adams E, Khuri S, Henderson WG. The effects of the type of anesthesia on outcomes of lower extremity infrainguinal bypass. J Vasc Surg 2006; 44 (5): 964-8.
- 67- Lalloo C. BrryAJ, Anesthesia for Patient with Diseases of Peripheral Arteries or Veins. In Kaplan JA, Lake CL, Murray MJ: Vascular Anesthesia: 2004; 2: 219-37.
- 68- Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19; brussels;15-8.
- 69- Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology. 1997; 86: 331-45.
- 70- Craig A. McCutcheon, Ruari M. Orme, David A. Scott, Michael J. Davies, Desmond P. McGlade. A Comparison of Dexmedetomidine Versus Convetional

Therapy for Sedation and Hemodynamic Control During Carotid Endarterectomy Performed Under Regional Anesthesia. *Anesth. Analg.* 2006; 102: 668-75.

- 71- Ebert TJ. Hall JE. Barney JA. et al. The effects of increasing plasma concentration of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000; 93: 382-94.
- 72- Biccard BM, Goga S. De Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non- cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anesthesia* 2008; 63: 4-14.
- 73- Wijeyesundera DN. Naik JS. Beattie WS. Alpha 2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2003; 114: 742-52.
- 74- Dorman BH. Zucker JR. Verrier ED. Gartman DM. Schlachman FN. Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduced anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patient undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993; 7: 386-95.
- 75- Hillyowie MB. Hiestand DC. Jopling MW. Romanelli VA. Kelly WB. Mc Sweeney TD. Effect of oral clonidine premedication on anesthetic requirement hormonal response, hemodynamics and recovery in coronary bypass graft surgery patients. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 263-72.
- 76- Stühmeire KD. Mainzer B. Cierpka J. Sandman W. Tarnow J. Small oral dose clonidine reduced the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery. *Anesthesiology*. 1996; 85: 706-12.
- 77- Christopherson R. Glavan NJ. Norris EJ. Beattie C. Rock P. Frank SM. Gottlieb SO. Control of blood pressure and heart rate in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial (PIRAT) Study Group. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 578-84.
- 78- Arain SR. Ebert TJ. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg.* 2002; 95: 461-6.
- 79- Ickeringill M. Shehabi Y. Adamson H. Ruettimann. Dexmedetomidine Infusion Without Loading Dose in Surgical Patients Requiring Mechanical Ventilation: Haemodynamic Effects and Efficacy. *Anesth Intensive Care.* 2004; 32: 741-45.
- 80- Aho M, Lehtinen A.M., Erkola M.D., Kallio M, Korttila: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and

isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74: 997-1002.

- 81- Gurbet A. Basagan-Mogol E. Turker G. et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anesth.* 2006; 53: 646-52.
- 82- Arain SR. Ruehlow RM. Uhrich TD. Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004; 987: 153-8.

ÖZGEÇMİŞ

Ondört Ocak 1970 tarihinde İstanbul'da doğdum. Babamın mesleği gereği ilkokula kadar Elazığ ve Konya'da bulunduk. İlkokulu, Kocaeli 50. Yıl Cumhuriyet İlkokulu'nda okudum. Daha sonra orta ve lise eğitimimi Kocaeli Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Bu dönemde tiyatroya ilgi duymaya başladım ve Kocaeli Bölge Tiyatrosu'nda amatör olarak çalıştım.

Tıp fakültesini, Eskişehir Anadolu Üniversitesi'nde bitirdikten sonra yaklaşık olarak altı yıl özel bir hastanede acil sorumlusu olarak çalıştım. Bu dönem içerisinde İş yeri hekimliği sertifikamı aldım.

İhtisasımı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalında tamamladım.

İyi derecede İngilizce ve Almanca bilmekteyim. Fotoğraf, scuba, tiyatro ilgi alanlarımdır. Hali hazırda evli ve üç çocuk babasıyım.