



T.C.



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI



**SUPRATENTORİAL KRANİYOTOMİLERDE
DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN PEROPERATİF
HEMODİNAMİ İLE POSTOPERATİF AĞRI VE BULANTI
KUSMA ÜZERİNE ETKİLERİ: GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut Baran KAŞISARI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Eren Fatma AKÇİL

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SUPRATENTORİAL KRANİYOTOMİLERDE
DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN PEROPERATİF
HEMODİNAMİ İLE POSTOPERATİF AĞRI VE BULANTI
KUSMA ÜZERİNE ETKİLERİ: GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut Baran KAŞISARI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Eren Fatma AKÇİL

İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

Tez sürecimin her aşamasında ve klinik hayatımda bana yol gösteren, en kritik anlarda sakin kalabilmenin, sabırlı olabilmenin önemini öğreten hocam Doç. Dr. Eren Fatma Akçıl'a;

Kürsü başkanlıkları dönemlerinde sorunlarımızı çözmeye çalışan, dertlerimizi dinleyen hocalarım Prof. Dr. Fatiş Altındaş, Prof. Dr. Yalım Dikmen ve Prof. Dr. Lale Yüceyar'a;

Uzmanlık eğitimimin uzunca bir bölümünü beraber geçirdiğimiz, bilginin önemini öğrendiğim, deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Yusuf Tunalı ve Prof. Dr. Özlem Korkmaz Dilmen'e;

Bana farklı bakış açıları kazandıran hocam Doç. Dr. Ali Ferit Pekel'e;

Anesteziyoloji hekiminde özgüvenin ne kadar önemli olduğunu gösteren hocam Prof. Dr. Ercan Türeci'ye;

Öğrenme azmimi arttıran, titiz çalışmanın önemini gösteren hocam Prof. Dr. Oktay Demirkıran'a;

Pediyatrik anestezinin inceliklerini öğreten hocalarım Prof. Dr. Çiğdem Tütüncü ve Doç. Dr. Pınar Kendigelen'e;

Uzmanlık eğitimimin henüz başındayken beraber çalıştığım, çoğu bilgiyi ve deneyimi bana ilk olarak öğreten Doç. Dr. Şafak Emre Erbabacan, Doç. Dr. Çiğdem Akyol Beyoğlu ve Doç. Dr. Aylin Nizamoğlu'na;

Farklı yaklaşımlar öğrendiğim, gelişmeme katkı sağlayan Prof. Dr. Güniz Köksal, Doç. Dr. Gürcan Güngör, Uz. Dr. İlhan Beyoğlu, Uz. Dr. Seval Ürkmez, Uz. Dr. Nilgün Çolakoğlu ve Uz. Dr. Eser Özlem Ünlüsoy'a;

Tanımdan onur duyduğum, farklı özellikleriyle bana çok şey katan asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığım tüm sağlık emekçisi arkadaşlarıma;

Beni sevgiyle büyüten, desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam ve ağabeyime;

Hayatıma anlam katan, motivasyon kaynaklarım değerli eşim Yağmur ve biricik kızım Nil Bade'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.



İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
GRAFİKLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ETİK KURUL ONAYI	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Beyin Metabolizması ve Oksijen Tüketimi	3
2.2. Beyin Kan Akımı ve Düzenlenmesi.....	3
2.2.1. Beyin Perfüzyon Basıncı.....	4
2.2.2. Otoregülasyon	4
2.2.3. Solunumsal Gaz Basınçları	4
2.2.4. Sıcaklık.....	5
2.2.5. Viskozite	5
2.3. İntrakraniyal Basıncı	5
2.4. Nöroanestezi.....	6
2.4.1. Preoperatif Değerlendirme	7
2.4.2. Premedikasyon	8
2.4.3. İndüksiyon.....	8
2.4.4. İdame.....	9
2.4.5. Derlenme	11
2.4.6. Anestezik Ajanlar ve Serebral Etkileri.....	11
2.5. Deksmetomidin	15
2.5.1. Fizikokimyasal Yapısı.....	16
2.5.2. Fizyolojik Özellikleri	16
2.5.3. Farmakokinetik Özellikleri	17

2.5.4.	Farmakodinamik Özellikleri	18
2.5.5.	Doz Ayarlaması ve Kullanım Alanları.....	20
2.6.	Postoperatif Ağrı	20
2.6.1.	Ağrının Patofizyolojisi	20
2.6.2.	Postoperatif Ağrının Önlenmesi ve Tedavi Edilmesi.....	21
2.7.	Postoperatif Bulantı Kusma	21
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1.	Olgular.....	23
3.2.	Çalışmada Kullanılan Yöntemler	23
3.2.1.	Çalışmada kullanılan klinik değerlendirme yöntemleri	23
3.2.2.	Çalışmada Kullanılan İstatiksel Yöntemler	24
3.3.	Güç Analizi	25
4.	BULGULAR.....	26
5.	TARTIŞMA	36
6.	SONUÇ.....	45
7.	KAYNAKLAR	46
8.	EKLER.....	55
8.1.	Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	55
8.2.	İzlem Formu	56
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	57
9.1.	Bireysel Bilgiler	57
9.2.	Eğitimi.....	57
9.3.	Mesleki Deneyimi	57
9.4.	Bilimsel Faaliyetleri	57
10.	İNTİHAL TARAMA RAPORU	58

SİMGE VE KISALTMALAR

ASA: American Society Of Anesthesiologists

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BJA: Beyin Kan Akımı

BMH: Beyin Metabolizma Hızı

BMHO₂: Oksijenin Beyindeki Metabolizma Hızı

BPB: Beyin Perfüzyon Basıncı

EEG: Elektroensefalogram

EKG: Elektrokardiyogram

Etco₂: End Tidal (Tidal Sonu) Karbondioksit

İV: İntravenöz

KAH: Kalp Atım Hızı

OAB: Ortalama Arteryal Basıncı

KİB: Kafa İçi Basıncı

MAK: Minimum Alveoler Konsantrasyon

NRS : Numeric Rating Scale

BİS: Bispektral İndeks

PEEP: Pozitif End Ekspiratuar Pressure

Dakika: Dk.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Solunumsal gaz basınçlarının ve ortalama arteryal basıncın beyin kan akımı üzerine etkisi	4
Şekil 2. Monroe-Kellie doktrini.....	6
Şekil 3. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.....	55
Şekil 4. Vaka izlem formu	56



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. İntraoperatif dönemde gruplar arası kümülatif remifentanil tüketiminin karşılaştırılması 30

Grafik 2. Postoperatif dönemde gruplar arası kümülatif tramadol tüketiminin karşılaştırılması 35



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Anestezik ajanların serebral fizyoloji üzerine etkileri.....	15
Tablo 2. Demografik Özellikler.....	26
Tablo 3. Gruplara göre yaş ve ameliyat süresi değerlerinin karşılaştırılması...	27
Tablo 4. Gruplara göre operasyon tanılarının karşılaştırılması	27
Tablo 5. Gruplara göre Peroperatif Dönem OAB değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 6. Gruplara göre Peroperatif Dönem KAH değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 7. Gruplara göre Remifentanil ve Sevofluran tüketim miktarlarının karşılaştırılması	30
Tablo 8. Gruplara göre Postoperatif Dönem NRS skorlarının karşılaştırılması	31
Tablo 9. Gruplar Bazında NRS Skoru İkili Karşılaştırmaları.....	32
Tablo 10. Gruplara göre Postoperatif Dönem Bulantı/Kusma skorlarının karşılaştırılması	33
Tablo 11. Gruplar Bazında Bulantı/Kusma Skoru İkili Karşılaştırmaları	34
Tablo 12. Gruplara göre toplam tramadol tüketimi değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 13. Gruplar arası toplam tramadol tüketimi ikili karşılaştırmaları.....	35

ÖZET

Amaçlar: Supratentorial kraniyotomi operasyonlarında anestezi idamesinde adjuvan olarak eklenen deksmedetomidin infüzyonunun peroperatif hemodinami üzerine katkısını, inhalasyon anestezikleri ve opioid tüketimi üzerine etkisini, postoperatif bulantı kusma ve ağrı gibi istenmeyen olayları azaltıp azaltmadığını gözlemlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya elektif şartlarda supratentorial kraniyotomi geçirecek 18-70 yaş arası, ASA sınıfı I-II olan 90 hasta rastgele 3 gruba ayrılmışlardır. (Grup A'da $0.2\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, Grup B'de $0.4\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, Grup C ise kontrol grubu) Hastaların belirli anlarda hemodinamik değerleri, intraoperatif toplam remifentanil ve sevofluran tüketimleri; postoperatif dönemde ise hastaların ağrı ve bulantı-kusma skoru ve toplam opioid tüketimleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hemodinamik veriler incelendiğinde üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Deksmetomidin infüzyonu alan gruplarda sevofluran tüketimi anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0.001$). Hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde kümülatif opioid tüketimi azalmıştır ($p<0.001$). Postoperatif dönemde gruplar arasında ağrı ve bulantı-kusma skorları açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç: Supratentorial kraniyotomi operasyonlarında genel anestezide adjuvan olarak yükleme dozu olmaksızın uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun perioperatif hemodinamik verilere anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. İntraoperatif dönemde opioid gereksinimini ve sevofluran tüketimini azalttığı bulunmuştur. Aynı şekilde postoperatif dönemde de kümülatif opioid tüketimi azalmıştır. Postoperatif ağrı ve bulantı-kusma skorlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Anahtar sözcükler: Deksmetomidin, hemodinami, opioid tüketimi, kraniyotomi, nöroanestezi

ABSTRACT

Aim: This study aimed to observe the contribution of dexmedetomidine infusion added as an adjuvant in the maintenance of anesthesia in supratentorial craniotomy operations on perioperative hemodynamics, its effect on inhalation anesthetics and opioid consumption, and whether it reduces adverse events such as postoperative nausea, vomiting and pain.

Material and Method: Ninety patient aged between 18 and 70 with ASA (American Society of Anesthesia) class I-II who would undergo supratentorial craniotomy under elective conditions were randomly divided into 3 groups. ($0.2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ in Group A, $0.4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ in Group B, control group in Group C) Hemodynamic values, intraoperative total remifentanyl and sevoflurane consumptions of the patients at certain moments; In the postoperative period, patients' pain and nausea-vomiting scores and total opioid consumption were compared between the groups.

Results: When the hemodynamic data was analyzed between the 3 groups, no significant difference was found. Sevoflurane consumption decreased significantly in the groups receiving dexmedetomidine infusion ($p < 0.001$). Cumulative opioid consumption decreased both intraoperatively and postoperatively ($p < 0.001$). There was no significant difference between the groups in terms of pain and nausea-vomiting scores in the postoperative period.

Conclusion: In supratentorial craniotomy operations, dexmedetomidine infusion applied without a loading dose used as an adjuvant in general anesthesia did not provide a significant improvement in perioperative hemodynamic data. It has been found to reduce opioid requirement and sevoflurane consumption in the intraoperative period. Likewise, cumulative opioid consumption decreased in the postoperative period. There was no significant difference in postoperative pain and nausea-vomiting scores.

Keywords: Dexmedetomidine, hemodynamics, opioid consumption, craniotomy, neuroanesthesia

1. GİRİŞ

Supratentorial kraniyotomi; intrakraniyal tümör, anevrizma ve arteriyovenöz malformasyonlar gibi damar lezyonları, hematoma boşaltılması, epilepsi gibi çeşitli nörolojik hastalıklar, enfeksiyonlar veya travma gibi birçok farklı nöroşirurjikal prosedürlerde uygulanabilen cerrahi yöntemdir [1]. Supratentorial kraniyotomi ameliyatlarında çivili başlık takılması, laringoskopi ve trakeal entübasyon aşamalarında oluşan sempatik yanıtla ilgili olarak kafa içi basıncında (KİB) artış, taşikardi ve hipertansiyon meydana gelmektedir. Bu aşamalarda anestezi ve analjezi derinliğini arttırarak ve/veya sempatik yanıtı baskılayan ilaçlar ekleyerek istenmeyen bu etkiler önlenmeye çalışılır.

Supratentorial kraniyotomilerde sıklıkla genel anestezi tercih edilir. Seçilecek anestezi yöntemi peroperatif süreç boyunca sistemik ve serebral hemodinamiyi korumalı, yeterli ventilasyonu sağlamalı ve nörolojik değerlendirme için erken derlenmeyi mümkün kılmalıdır. Aynı zamanda postoperatif süreçte ise bulantı-kusma ve ağrı gibi KİB'ını arttırıcı faktörlerden hastayı korumalıdır. Günümüzde anestezi rejiminde inhalasyon veya intravenöz anesteziklerine ek olarak opioidler sıklıkla kullanılmaktadır. Opioidler aynı zamanda postoperatif ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır [2]. Ancak opioidlerin kullanımı uzamış sedasyon etkisiyle nörolojik muayeneyi olumsuz etkileyebilmekte; solunum depresyonu etkisiyle arteriyel karbondioksit parsiyel basıncını (PaCO_2) arttırarak ve bulantı kusmaya neden olarak KİB'ının artmasına yol açabilmektedir. İnhalasyon anesteziklerinin aşırı miktarlarda kullanımının ise hem çevreye zararlı etkileri hem de maliyet açısından sorunlar içerdiği bilinmektedir [3]. Sistemik hemodinamiyi koruyarak KİB'ını arttırmayan, aynı zamanda istenmeyen zararlı etkilere neden olmayacak ideal anestezi yöntemi ve ajan arayışı hala sürmektedir.

Deksmedetomidin; sempatolitik, analjezik, sedatif etkilerinin yanında solunum depresyonu yapmayan selektif alfa-2 adrenoreseptör agonist etkinliğine sahip adjuvan olarak kullanılan bir anestetik ajandır. Bu özellikleriyle deksmedetomidinin,

peroperatif hemodinamik stabiliteye katkı sağlayarak beyin kan akımının (BKA) korunmasına yardımcı olabilecek, aynı zamanda opioid tüketimini azaltarak istenmeyen yan etkileri ortadan kaldırabilecek bir ajan olabileceği ileri sürülmektedir [4].

Biz çalışmamızda supratentorial kraniyotomi operasyonlarında anestezi idamesinin sürdürülmesinde adjuvan olarak eklenen deksmedetomidin infüzyonunun peroperatif hemodinami üzerine katkısını, inhalasyon anestezikleri ve opioid tüketimi üzerine etkisini, postoperatif bulantı kusma ve ağrı gibi istenmeyen olayları azaltıp azaltmadığını gözlemlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Metabolizması ve Oksijen Tüketimi

Beyin tüm vücut ağırlığının %2'sine denk gelmesine karşın total oksijen tüketiminin % 20'si beyin tarafından gerçekleştirilmektedir [5]. Beyin metabolik hızı (BMH) sıklıkla oksijen üzerinden ölçülür. Oksijenin beyindeki metabolizma hızı (BMH_{O_2}) 3-3,8 mL.100gr.dk⁻¹'dir [6].

Beyin elde ettiği enerjinin %60'ını elektriksel aktiviteleri için kullanırken, %40'ını ise hücrel bütünlüğünü sürdürmek için harcar. Beyin oksijene aşırı duyarlıdır. Beyin perfüzyonunun herhangi bir sebeple kesintiye uğramasıyla 10 saniye içerisinde bilinçsizlik gelir. Perfüzyon yeniden sağlanamaz ise 3-8 dakika içerisinde geri dönüşümsüz hasar meydana gelir.

Beyin metabolik gereksiniminin çoğunu glukozun oksidatif fosforilasyonu ile elde eder. Nadir de olsa açlık gibi durumlarda yağ asitleri ve keton cisimlerini de enerji elde edilmesinde kullanabilir. Glukoz kullanımı 100 gram beyin dokusu için dakikada yaklaşık 5 mg'dır. Günlük glukoz tüketimi 125 gr civarındadır.

Uyku, vücut sıcaklığı ve anestezi ajanları BMH'ni başlıca etkileyen etmenler arasındadır. Uyku ile %25'e varan BMH'de azalma gözlenirken vücut sıcaklığında her bir derece düşüş BMH'ni yaklaşık %5 civarında azaltır. Ketamin haricindeki bütün anestezi ajanları ise BMH'ni düşürür [5].

2.2. Beyin Kan Akımı ve Düzenlenmesi

Beyin kendi biyoorganizasyonunu sürdürmek için kesintisiz bir şekilde oksijen ve glukoz sunumuna ihtiyaç duyar. Bu süreklilik kardiyak debinin %20'sini oluşturan beyin kan akımı (BKA) ile gerçekleştirilir. BKA yaklaşık 50ml.100gr.dk⁻¹ olarak hesaplanır (750ml.dk⁻¹) [6].

Beyin kan akımının düzenlenmesinde birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar:

- Beyin perfüzyon basıncı
- Otoregülasyon
- Solunumsal gaz basınçları
- Sıcaklık
- Viskozite

2.2.1. Beyin Perfüzyon Basıncı

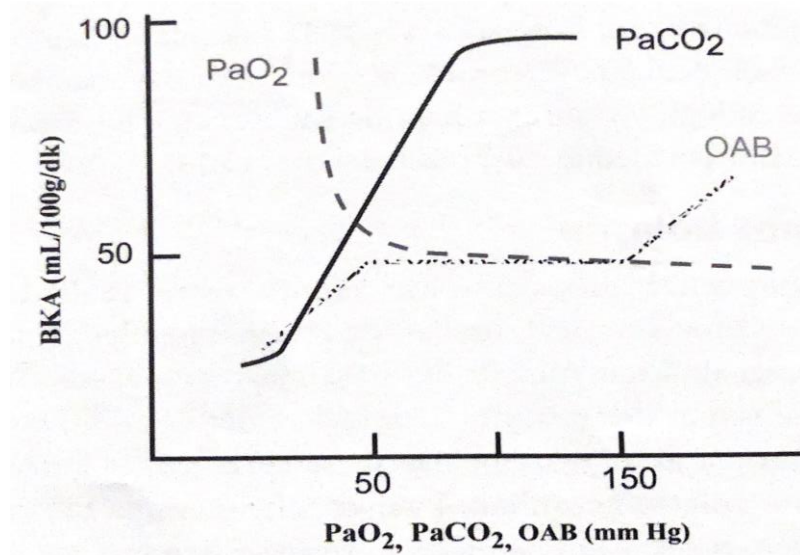
Beyin kan akımı; beyin perfüzyon basıncının (BPB), serebrovasküler dirence oranlanmasıyla (SVD) bulunur.

$$BKA = BPB / SVD$$

Beyin perfüzyon basıncı ise ortalama arteriyel basınç (OAB) ve KİB arasındaki fark hesaplanarak bulunur. BPB normal fizyolojik şartlarda 80-100 mmHg arasındadır. 50 mmHg altında EEG’de yavaşlama bulguları görülürken 25 mmHg altında ise irreversibl beyin hasarı gerçekleşir.

2.2.2. Otoregülasyon

Otoregülasyon, ortalama arter basıncının belirli aralıklarda değişmesine karşın BKA’nı sabit tutmaya yarayan fizyolojik mekanizmadır. Normal fizyolojik şartlarda OAB 50-160 mmHg arasında iken beyin kan akımı yaklaşık 50 ml.100gr⁻¹.dk⁻¹ olarak sabittir [6]. Bu durum BPB’nda artışta beyindeki vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyon, BPB’nda azalışta ise vasküler düz kaslarda vazodilatasyon yanıtı ile sağlanır. Anestezik ajanlar, hipotermi, travma, hipoksi ve hiperkapni otoregülasyonu bozabilirler.



Şekil 1. Solunumsal gaz basınçlarının ve ortalama arteriyel basıncın beyin kan akımı üzerine etkisi [5]

2.2.3. Solunumsal Gaz Basınçları

Arteriyel O₂ basıncının BKA’na etkisi oldukça az olmasına rağmen arteriyel CO₂

basıncı BKA üzerinde önemli bir belirleyicidir. 20-80 mmHg arasında beyin kan akımıyla arasında lineer bir ilişki vardır. Arteriyel CO₂ basınçlarının 20 mmHg'nin altına düşmesi ciddi beyin hasarı ile ilişkilidir. Hiperoksi ise BKA'da minimal azalmaya sebep olurken 50 mmHg altı ağır hipoksemi BKA'nı önemli ölçüde artırır.

2.2.4. Sıcaklık

Vücut sıcaklığında meydana gelen her 1 derece azalış BKA'da %5 ile %7 arasında bir düşüş meydana getirir. 42⁰ üzerindeki sıcaklıklar ise nöronlarda hücre hasarı ile ilişkilidir [5].

2.2.5. Viskozite

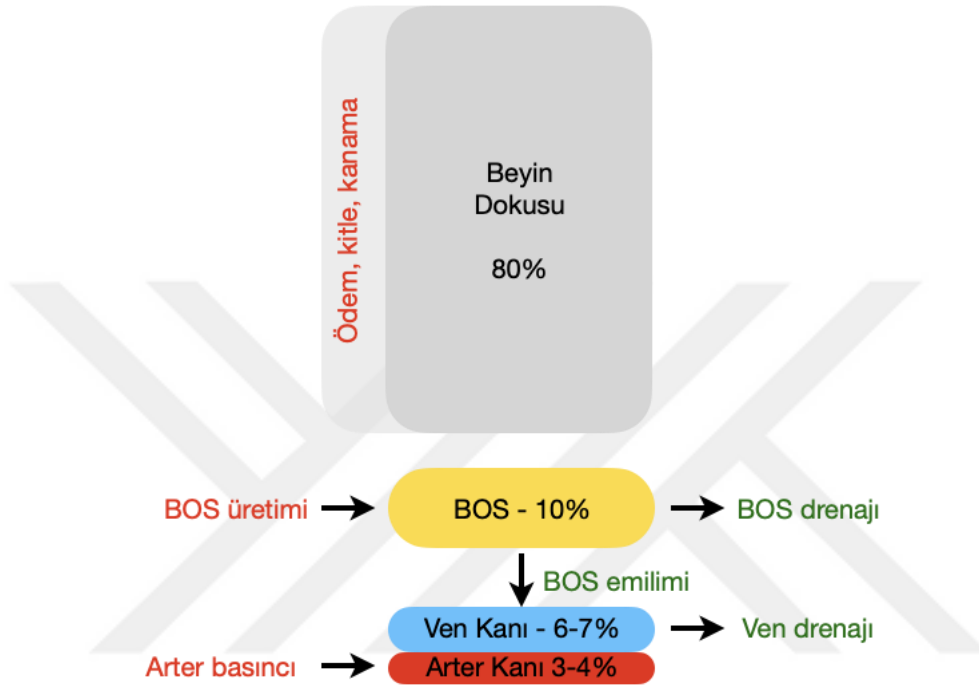
Hematokrit kan viskozitesinin en önemli parametresidir. Hematokrit ile BKA arasında ters ilişki mevcuttur. Polisitemi gibi yüksek hematokrit seviyeleri BKA'da azalmayla ilişkiliyken düşük hematokrit durumlarında BKA artar. Ancak düşük hematokrit seviyeleri de O₂ taşınmasını bozacağı için muhtemelen oksijen sunumuna zarar verecektir.

2.3. İntrakraniyal Basınç

Kraniyum içerisinde % 80 parankimal doku, %5-15 BOS ve %5 kan hacminden oluşur. Monro-kellie doktrinine göre bu bileşenlerden herhangi birinde meydana gelen değişiklik diğer bileşenlerde artış veya azalma ile kompanse edilir ve böylece kraniyum içerisindeki kararlı durum sürdürülmeye çalışılır. Alaxander Monro ve George Kellie tarafından oluşturulan bu hipotez 200 yılı aşkın bir süredir nörofizyolojinin temel taşlarından biri olagelmıştır [7].

Kraniyum içerisindeki bileşenlerin herhangi birinde meydana gelen hacim artışı Monro-Kellie doktrini gereğince çeşitli mekanizmalarla bir süre KİB'nda artışa yol açmaksızın kompanse edilir. Bu kompansatuar mekanizmalar; Beyin omurilik sıvısının (BOS) spinal alana yönlendirilmesi, BOS emiliminde artış, BOS üretiminde azalma ve total kan hacminde azalma olarak sayılabilir. Travma, hidrosefali, enfeksiyonlar, intrakraniyal yer kaplayıcı lezyonlar, OAB'nın aşırı artması, venöz göllenme, CO₂ artışı, ağır hipoksemi, asidoz, ağrı, öğürme, bazı anestezi ajanları, sedasyon yetersizliği mekanik ventilatör uyumsuzluğu gibi etkenler KİB artışına neden olabilir.

Erişkinlerde KİB normal değeri 7-15 mmHg civarındır [8]. KİB'nın 20 mmHg üzerine çıkması intrakraniyal hipertansiyon olarak tanımlanır [9]. KİB'nın fizyolojik sınırlarda tutulması kritik önem taşımaktadır. KİB artışı erken tanınıp tedavi edilmezse artışın kritik seviyeleri aşması halinde serebral iskemi ve herniasyon gibi ölümcül sonuçlar meydana gelebilir.



Şekil 2. Monroe-Kellie doktrini

2.4. Nöroanestezi

Supratentorial kraniyotomi; tümör, anevrizma, travma, hematoma, epilepsi ve çeşitli enfeksiyonlar gibi patolojik durumlar için uygulanan cerrahi yöntemdir. Kraniyotomi; lezyonun yeri, korunmak istenen bölgenin özellikleri dikkate alınarak; frontal yaklaşım, pterional yaklaşım, temporal yaklaşım, parietal yaklaşım gibi çeşitli prosedürlerle uygulanabilir. Kanama, enfeksiyon, epileptik nöbet aktiviteleri, sağlam doku hasarına bağlı olarak görülen motor ve duyuşsal kayıplar, ameliyat sonrası kognitif sorunlar gibi komplikasyonlar kraniyotomi ile ilişkilidir. Ameliyat sonrası dönemde ise bulantı-kusma ve ağrı gibi yakınmalar sık gözlenmektedir [10].

Beyin etrafını sıkıca saran kafatası kemikleriyle korunmaktadır. Bu durum beynin dış etkenlerden korunmasını sağlarken aynı zamana kompliyansının da son derece düşük olmasına neden olmaktadır. Kafa içerisinde gerçekleşen herhangi bir patolojik durumda ise beynin esneyebilme kapasitesinin düşük olması KİB’nda artışa yol açmaktadır. Peroperatif süreçte ise sıcaklık, solunumsal gaz basınçları, anestezi ajanları gibi birçok faktör KİB, BKA ve BMH gibi fizyolojik durumları önemli ölçüde etkilemektedir. Postoperatif dönemde ise ağrı, bulantı-kusma gibi yan etkiler KİB’nda artışa sekonder olarak kanamaya sebep olabilmektedir.

Supratentorial kraniyotomi vakalarında uygulanan nöroanestezinin kendine has özellikleri bulunmaktadır. Nörocerrahi vakalarında seçilecek anestezi metodu ve ilaçları aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır.

- Otoregülasyonu koruyup BKA sürdürülmeli
- Beyin metabolizma hızını düşürmeli
- Başta CO₂ olmak üzere solunumsal gaz basınçlarının belirli aralıklarda tutularak KİB arttırıcı etkileri önlenmeli
- BKA sürdürülmesi için yeterli hemodinami sağlanmalı
- Laringoskopi, entübasyon, çivili balık takılması gibi durumlarda meydana gelen KİB artışına sebep olan sempatik yanıt baskılanmalı
- Postoperatif süreçte gözlenen bulantı-kusma ve ağrı gibi istenmeyen etkiler önlenmeli
- Nörolojik değerlendirme için erken derlenme sağlanmalı
- Nöroprotektif olup, epilepsi nöbet eşliğini düşürmeli
- Nöromonitörizasyona izin vermeli
- Maliyet açısından ulaşılabilir olmalı

Nöroanestezide bu özellikleri sağlayan ideal ilaç ve monitorizasyon teknikleri üzerine araştırmalar devam etmektedir [11].

2.4.1. Preoperatif Değerlendirme

Ameliyat öncesi tüm hastalarda tıbbi özgeçmişler sorgulanmalı ve buna uygun bir anestezi yönetimi planlanmalıdır. Hastanın başlangıç nörolojik durumu eksiksiz

muayene edilmeli, nörolojik defisitleri not edilmelidir. KİB artışı düşündürülen bulgular göz önünde bulundurulmalıdır.

Kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Supratentorial kraniyotomi geçirecek hastaların özellikle antikonvülsan ilaç ve steroid kullanıp kullanmadığı önemlidir. Antikonvülsan tedavi anestezi öncesine kadar sürdürülmelidir. Steroid kullanımında ise intraoperatif süreçte ek doz gerekebileceği öngörülmelidir.

Laboratuvar testlerinde ise özellikle antikonvülsan kullanımına bağlı sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar, elektrolit dengesizlikleri, hipotiroidizm ve kardiyotoksikite gelişebileceği bilinmelidir [12]. Steroid kullanımına veya kitle etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilen endokrin problemler de değerlendirilmelidir.

2.4.2. Premedikasyon

Hastanın kaygı durumuna, eşlik eden hastalıklarına ve nörolojik durumuna göre hastaya spesifik olarak seçilmelidir. Bir benzodiazepin olan midazolam veya alfa-2 agonist etkinlikli deksmedetomidin tercih edilebilir. İntrakraniyal hipertansiyon gibi kararsız nörolojik durumlarda ise solunum depresyonu riskinden dolayı premedikasyondan kaçınılmalıdır.

2.4.3. İndüksiyon

Nöroanesteziye indüksiyondaki amaç; hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve KİB artışının önüne geçmektir. Bozulmuş veya sınırda olan intrakraniyal kompliyanslı bu olgularda indüksiyon ve laringoskopi aşamaları son derece önemlidir. İndüksiyon sonrası, laringoskopi veya trakeal entübasyon sırasında meydana gelebilecek hipertansiyon KİB artışına yol açabileceği için önlenmelidir. Hipertansiyondan kaçınırken aşırı hipotansiyonun beyin perfüzyonunu düşüreceği bilinmeli ve BPB gözetilmelidir. İndüksiyon, hastanın komorbiditelerine bağlı olmakla beraber sıklıkla; tiyopental veya propofolden birisi, beraberinde opioid ve nöromusküler bloker ajan kullanılarak gerçekleştirilir.

Laringoskopi ve trakeal entübasyon esnasında meydana gelebilecek sempatik yanıt; hipertansiyon ve taşiaritmiler gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu etkileri; yüzeysel anesteziden kaçınarak, intravenöz lidokain veya alfa/beta reseptör bloker ajanlar uygulayarak önlemek mümkündür.

2.4.4. İdame

Anestezi idamesi inhalasyon ajanlarına veya intravenöz anesteziklerine adjuvan olarak opioidler veya alfa-2 agonist etkili deksmedetomidin eklenerek sürdürülebilir. Total intravenöz anestezinin (TİVA) inhalasyon anestezisine göre daha düşük KİB ve daha yüksek BPB ile ilişkili olduğu gösterilmişse de bu durumun operasyon koşulları, derlenme profili ve nörolojik sonuçlar üzerinde etkili olmadığı ifade edilmiştir [13]. Nörofizyolojik monitörizasyon kullanılmadıkça nöromüsküler bloker ajanların idamede de kullanımı son derece kritiktir. Anestezide yüzeyelleşme ve nöromüsküler bloker ajanların etki süresinin geçmesine bağlı olarak meydana gelebilecek herhangi bir ıkınma veya hareket ciddi kanama, intrakraniyal hipertansiyon ve herniasyon meydana getirebilir. Çivili başlığın yerinden oynaması ise servikal travmalara neden olabilir.

Seçilecek anestezi yöntemi ve ilaçları; hastanın eşlik eden hastalıklarına, mevcut intrakraniyal hipertansiyonunun derecesine ve nöromonitörizasyon yapılıp yapılmayacağına göre değişebilir.

2.4.4.3. Hemodinamik Yönetim

Hemodinamik yönetim yeterli BPB'ni sağlayacak şekilde ancak KİB artışına yol açmayacak düzeyde sürdürülmelidir. Laringoskopi, trakeal entübasyon, çivili başlık takılması, cilt insizyonu, dura açılması ve ekstübasyon aşamalarında ağrıya bağlı sempatik deşarj meydana gelmektedir. Bu durumun yaratacağı KİB artışı anestezi derinliğinin arttırılması veya ek doz analjeziklerle önlenmelidir.

2.4.4.4. Sıvı Yönetimi

Sıvı yönetiminde ön planda dekstrozsuz ve dengeli kristalloid mayiler tercih edilir. Hipoglisemi direkt nöronal hasar ile ilişkilidir [14]. Hiperglisemi ise artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur [15,16]. Hipotonik sıvıların osmotik etkiyle serebral ödeme sebep olabileceği bilinmelidir. Hastalar, hipervolemiden kaçınılarak normovolemik tutulmaya çalışılmalıdır. Beyin relaksasyonu gerekli KİB artışı mevcut olgularda ise hipervolemiden kaçınılmalı ve gerekiyorsa mannitol ve hipertonic salin gibi hipertonic ajanlar eklenmelidir.

2.4.4.5. Ventilasyon Stratejileri

Solunumsal gazların serebral fizyoloji üzerine ciddi etkileri bulunmaktadır [17]. Parsiyel arteriyel CO₂ basıncı (PaCO₂) 20-80 mmHg arasında seyrederken BKA ile PaCO₂ arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Hiperkarbinin ciddi serebral ödem yaparak KİB artışına yol açtığı bilinmelidir. 20 mmHg altında PaCO₂ değerleri ise vazokonstriksiyona bağlı serebral hasarla ilişkilidir [18]. 50 mmHg altı hipoksemi ise yine serebral ödeme yol açmaktadır [19]. Hiperoksiden ise hem sistemik etkileri hem de serebral vazokonstriktif etkileri nedeniyle uzak durulmalıdır. Anestezi idamesinde soluk sonu CO₂ bir kapnograf yardımıyla ölçülmeli ve arteriyel CO₂ basınçları arasındaki fark takip edilmelidir. PaCO₂ 35-38 mmHg civarında olacak şekilde soluk sonu CO₂ ayarlanmalıdır. Beyin relaksasyonu gerektiği durumlarda ise kısa süreli orta derece hiperventilasyon ile PaCO₂ 25-29 mmHg arasında tutulmasının çalışma koşullarını iyileştirdiği bulunmuşsa da nöroanestezi pratiğimizde iskemiden kaçınmak üzere PaCO₂ 32-35 mmHg aralığını hedefliyoruz [20].

Yüksek PEEP (Pozitif End Ekspiratuvar Pressure) uygulamasının KİB artışı ile ilişkili olduğu bilinse de yapılan çalışmalarda KİB'ını aşmayan düzeyde PEEP uygulanmasının KİB üzerine minimal etkilerinin olduğu, etkilenme derecesinin de intratorasik ve intrakranyal kompliyansla ilişkili olduğu gösterilmiştir [21–23].

2.4.4.6 Beyin Relaksasyonunun Sağlanması

Beyin relaksasyonunun sağlanması gerek serebral iskeminin önlenmesi gerek iyi bir cerrahi görüşü sağlama açısından önemlidir. Peroperatif dönemde beyin şişmesinin önlenmesi için şu metodlar uygulanabilir:

- Başın 15-30 derece elevasyonu sağlanmalı
- Venöz drenajın bozulmasını önlemek adına başın aşırı ekstansiyonundan veya fleksiyonundan kaçınılmalı
- Yeterli anestezi derinliği sağlanmalı
- Nöbet aktiviteleri önlenmeli
- Hipertermi, hiperkapni, hipoksemi, yüksek PEEP ve havayolu basınçlarından kaçınılmalı
- İnhalasyon anestezikleri 1 MAK (minimum alveolar konsantrasyon) değerinin altında olacak şekilde kullanılmalı

Beyin relaksasyonunun tedavisi için ise; kısa süreli hiperventilasyon, mannitol veya hipertonic salin ile hiperosmolar tedavi, diüretik ve steroid tedavileri düşünülebilir [24,25].

2.4.5. Derlenme

Supratentorial kraniyotomi geçirmiş hastalar nörolojik olarak problem görülmedikçe sıklıkla operasyon odasında ekstübe edilirler. Ektübasyon esnasında ıkınma ve öğürme gibi durumlar intratorasik, intrakranial ve intraoküler basınçları arttırıp organ hasarına olabilecekleri için önlenmelidir. Ektübasyona bağlı sempatik deşarj; aritmi, hipertansiyon, intrakraniyal kanama gibi komplikasyonlara neden olabilir. İkınma, öğürme ve sempatik deşarj ektübasyon öncesi düşük doz intravenöz anestezipler, opioidler, lidokain veya adrenerjik bloker ajanlar kullanılarak önlenir.

Peroperatif dönemde seçilecek anestezi yöntem ve ilaçların, erken postoperatif nörolojik değerlendirmeye olanak sağlamasına dikkat edilmelidir.

Hastalar operasyon sonrası sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde izlenir. Bu dönemde ağrı ve bulantı-kusma tedavi edilerek KİB artışının önüne geçilmelidir.

2.4.6. Anestezi Ajanlar ve Serebral Etkileri

2.4.6.1 İntravenöz Anestezipler

İntravenöz anestezi ajanlar sıklıkla indüksiyonda tercih edilirlerken idamede de inhalasyon anesteziplerine ek olarak veya TİVA tekniği ile kullanılabilirler. Ketamin dışındaki intravenöz anestezipler genellikle BMH'nı ve BKA'nı azaltırlar. CO₂ yanıtılığı ve serebral otheregülasyon intravenöz anesteziplerle korunur [6].

Barbitüratlar asıl olarak retiküler aktive edici sistemi baskırlar. Beynin oksijen tüketimini, BMH'nı ve BKA'nı doza bağımlı olarak elektroensefalogram (EEG) izoelektrik hatta gelene kadar kademeli olarak düşürürler. Barbitüratlar BOS absorpsiyonunu arttırırlar. BOS absorpsiyonunun artması ve BKA'nın azalmasıyla KİB de düşer. Aynı zamanda antikonvülsan etkileri de olan barbitüratlar nöroanestezi vakalarında en çok tercih edilen ajanlardan olagelmıştır. Barbitüratlar düşük dozlarda ağrı eşiğini düşürerek hiperaljezik etki gösterir. Anestezi indüksiyonunda kullanılan dozlarda ise kardiyovasküler ve solunum sistemlerini baskılayarak kalp hızında artışa, kan basıncında azalmaya ve apneye neden olabilir. Medüller vazomotor merkezi deprese etmesiyle periferik venlerde vazodilatasyona sekonder olarak periferik venöz

göllenme meydana gelir. Bu durum sağ atriya dönen kanın miktarını azaltır. Santral vagolitik etkiyle olduğu düşünülen taşikardi ve refleks mekanizmayla oluşan baroreseptör aktivasyonu ile kardiyak debi korunmaya çalışılır. Ancak kardiyak dekompanse hastalar veya yeterli refleks baroreseptör aktivitesi göstermeyen hastalarda kardiyak debi düşerek ciddi hipotansiyona sebep olabilir. İntravenöz enjeksiyonun yavaş yapılması ve hipovolemiden kaçınma bu durumu önleyebilir.

Benzodiazepinler ise barbitüratlara göre daha az olmakla beraber BMH'nı, BKA'nı, beyin oksijen tüketimini ve KİB'ını düşürürler. Benzodiazepinlerin; anterograd amnezi, hipnoz, sedasyon, santral etkiyle kas gevşemesi gibi özellikleri ile anestezi uygulamalarında kullanılabilir. Anksiyolitik etkinliği ise premedikasyonda tercih edilmesine sebep olur. Benzodiazepinler antikonvulsif etki göstererek grand mal epilepsilerin tedavisinde kullanılır.

Propofol, tiyopentale göre daha potent hipnotik ajan olup alkil fenol grubundandır. GABA reseptörleri üzerinden etkinlik gösterir. Tiyopental gibi BKA'nı, BMH'nı ve KİB'ını düşürür. EEG'de tiyopental benzeri etki gösterir. Tiyopentalle beraber nöroanestezide ideal indüksiyon ajanı olarak kabul edilirler. Belirgin antikonvulsan etkisi sebebiyle nöroanestezide tercih edilir. Kardiyovasküler depresan etkisi tiyopentale göre daha belirgindir. Yaşlı, hipovolemik, kardiyak hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hızlı enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

TİVA uygulamalarında ise remifentanil ile kombine edilerek kullanılmasıyla iyi bir hemodinami sağladığı bildirilmiştir [26].

Etomidat da barbitüratlar gibi BMH'nı, BKA'nı ve KİB'ını azaltır. Kardiyovasküler sistemi minimal düzeyde etkiler. Bu nedenle kardiyak açıdan stabil olmayan hastalarda kullanımı ile daha stabil bir hemodinami sağlar. Ancak surrenal aktiviteyi baskılayıcı özelliği kullanımını sınırlandırmaktadır. Düşük dozlarda ise epileptojenik etkinliği ile nöbet aktivitesini arttırabilmektedir.

Ketamin N-metil D-aspartat antagonisti olup dissosiyatif anestezi oluşturur [27]. Dissosiyatif anestezide talamus ve limbik sistem arasında ayrılma meydana gelir. Sempatomimetik etkinliği olan ketamin hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda uygun bir ajandır. Ancak oksijen tüketimini arttıracağından iskemik kalp hastalarında ve hipertansiyonu bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu sempatomimetik etki nedeniyle diğer intravenöz anestezi ajanlarının aksine BMH'nı, BKA'nı ve KİB'ını arttırır. Bu nedenle nöroanestezide özellikle intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Ketamin aynı

zamanda ağrının afferent iletimini bloke ederek analjezik etkinlik gösterir.

Opioidler diğer intravenöz ajanların aksine BMH, BKA ve KİB değerlerini ya çok az düşürür ya da değiştirmez [28]. Morfin düşük lipit çözünürlüğüne sahiptir. Bu nedenle santral sinir sistemine girişi uzun sürer ve uzamış sedasyona neden olur. Nöroanesteziye sıklıkla tercih edilmez. Meperidinin ise metaboliti olan normeperidin böbrek yetersizliği olan hastalarda konvülsiyon eşiğini düşürür. Remifentanil ise son yıllarda kullanım sıklığı giderek artan hızlı etki başlangıçlı bir opioiddir. Aynı zamanda infüzyon süresinden bağımsız olarak kısa etkili bir opioiddir. alfa (α) ve kappa (κ) reseptörlere göre Mü (μ) reseptörlerine afinitesi daha yüksektir. Remifentanil bolus enjeksiyonlardan sonra 1-2 dakika civarı zirve etki noktasına çıkar. Plazmada esterazlar tarafından hızlıca yıkılır. Kontekst duyarlı yarı ömrü infüzyon süresinden bağımsız olarak yaklaşık 5 dakikadır. Bu özellikleriyle klinikte titre edilmesi kolay bir ajan olarak kullanımı yaygınlaşmıştır.

Remifentanil serebral fizyoloji üzerine etkileri ve peroperatif komplikasyonlar açısından diğer opioidlere benzer özelliktedir [29,30]. Ancak etki süresinin kısa oluşu infüzyonun kesilmesiyle beraber erken derlenmeye olanak tanınması avantaj sağlar [31].

2.4.6.2 İnhalasyon Anestezikleri

Halojenli ajanların tamamının serebral vazodilatasyon yaptığı ve BMH'nı azalttığı bilinmektedir [28]. 1 MAK üzerinde kullanımlarda serebral otonöregülasyonu bozduğu ve serebral vazodilatasyonun belirgin hale gelmesiyle BKA'da artışa yol açtıkları görülmüştür [32]. İnhalasyon anesteziklerinin uygulanması sırasında CO₂ yanıtınlığı korunur. İndüksiyon sırasında meydana gelebilecek serebral vazodilatasyon etkileri hiperventilasyonla önlenir. Ayrıca inhalasyon ajanlarının tüketiminin çevreye zararlı olduğu bilinmektedir [3]. Çevreye olan zararın azaltılması için inhalasyon anesteziklerinin aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır.

Halotan inhalasyon anestezikleri içerisinde en güçlü serebral vazodilatatördür. BOS üretimini ve absorpsiyonunu azaltır. Güçlü vazodilatatör olması sebebiyle BKA'da ve KİB'nda ciddi artışlara yol açması ve ciddi toksik etkileri sebebiyle günümüzde kullanılmamaktadır.

Enfluran halatona göre az olmakla beraber serebral vazodilatasyon yapar. BMH'nı düşürür. Yüksek dozlarının epileptik aktiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İzofluran tüm inhalasyon anestezikleri gibi BMH'de azalışa neden olduğu kabul edilmektedir. BMH'nı azaltıcı etkisi halotandan fazladır. 1 MAK'tan yüksek kullanımlarında diğer inhalasyon ajanları gibi BKA'da ve KİB'nda artışa yol açmaktadır. Ancak bu etkisi enfluran ve halotana göre daha düşüktür. Bu özellikleri ile nöroanesteziye kullanılabilecek bir ajandır. 2 MAK kullanımlarında ise EEG'de elektriksel sessizliğe yol açar. BOS üretimini etkilemez.

Desfluran serebral vazodilatasyonla BKA'da artışa yol açar BMH'nı düşürür. BOS üretimini artırıp absorpsiyonunu azaltarak KİB'nda artışa yol açabilir.

Sevofluran 1990'lı yıllardan itibaren klinik kullanımı giderek artmaktadır. İyi bir hemodinami sağlaması, aritmojenik olmaması, düşük dozlarda serebral fizyoloji üzerine etkilerinin minimal olması, end organ hasarının olmaması, mutasyona sebep olmaması, moleküler stabilizasyon ve indüksiyon için uygun bir ajan olması gibi özellikleri ile ideal volatil anestezi kavramına yaklaşmaktadır. Kan gaz eriyebilirlik değeri izoflurandan daha düşük olduğu için anestezi indüksiyonunda ve derlenmesinde daha avantajlıdır [33]. Erken nörolojik değerlendirmeye olanak sağlaması nöroanesteziye son derece önemlidir. İnhalasyon anestezikleri arasında izofluranla benzer şekilde BMH'nı halotana göre çok daha fazla düşürür. BKA arttırıcı etkisi 1 MAK altında minimaldir. EEG üzerine etkisi ise izoflurana benzediği ve epileptik aktiviteleri tetiklemediği bildirilmiştir [34]. Ancak yüksek konsantrasyonlarda (%8) epileptik aktivitelere sebep olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle epileptik vakalarda yüksek konsantrasyonlara çıkılmaması tavsiye edilmektedir [35].

Azot Protoksit hala kullanımda olan en eski inhalasyon anesteziğidir. Anksiyolizis, dissosiyatif amnezi, hipnoz ve analjezik özelliklere sahiptir. Ancak düşük potensi sebebiyle anestezi indüksiyonu için tercih edilmez. BKA'nı, KİB'ını ve BMH'nı arttırması; cerrahi olarak tetiklenen pnömosefaliyi ve venöz hava embolisini kötüleştirebileceği gibi nedenlerden dolayı nöroanesteziye kullanımından kaçınılmaktadır [36].

	<i>BKA</i>	<i>KİB</i>	<i>BMHO₂</i>	<i>Otoregülasyon</i>	<i>CO₂ Reaktivitesi</i>	<i>BOS Üretimi</i>	<i>BOS Emilimi</i>
IV Anestezikler							
Tiyopental	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Etomidat	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Propofol	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Ketamin	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↓
İnhalasyon Anestezikleri							
Halotan	↑	↑	↓	Etkiler	↔	↓	↓
Enfluran	↑	↑	↓	Etkiler	↔	↑	↓
İzofluran	↑/↓	↑	↓	Etkiler	↔	↓	↑
Sevofluran	↑/↓	↑	↓	Etkiler	↔	↓	↔
Desfluran	↑	↑	↓	Etkiler	↔	↑	↔
N₂O	↑	↑	↓	↔	↔	↔	↔

Tablo 1. Anestezik ajanların serebral fizyoloji üzerine etkileri

2.5. Deksmetomidin

Deksmetomidin sedatif, amnestik, anksiyolitik, analjezik etkinliği olan yüksek selektif α -2 adrenoreseptör agonistidir [37,38]. Sempatolitik, analjezik ve sedatif etkinlikleriyle anestezik madde ve opioid tüketimini azaltmaktadır [4]. Solunum depresyonu yapmaması ve bilinçli sedasyon (hastaların uyur gibi görünmelerine rağmen kolayca uyandırılabilirdiği durum) sağlaması ayırt edici özelliklerindendir. Deksmetomidin bu özellikleri nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde, günübirlik anestezide ve nöroanestezide kullanımı giderek yaygınlaşan bir ajan olmaktadır [39]. Deksmetomidin ile ilgili artan kanıtlar, özellikle hipoksik iskemik hasarlarda nöronal, renal, kardiyak organlar üzerinde koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir [40].

α -2 reseptör agonistleri 1960'lı yıllarda ilk üretildiklerinde nazal dekonjestan amaçlı olarak üretilmişlerdir. Daha sonraları ise yan etki profillerinden yola çıkarak hipertansiyonun tedavisinde, alkol ve ilaç yoksunluklarında, ağrının kontrolünde ve intratekal anestezide yararlanılmıştır. Sedoanaljezi uygulamaları için ise veteriner hekimler tarafından ksilazin ve detomidine gibi α -2 reseptör agonistleri uzun yıllar boyunca kullanılmıştır [41]. Son zamanlarda ise daha potent ajanların sentezlenmesi ile α -2 reseptör agonisti ilaçların insanlarda tam anestezisi uygulamaları mümkün

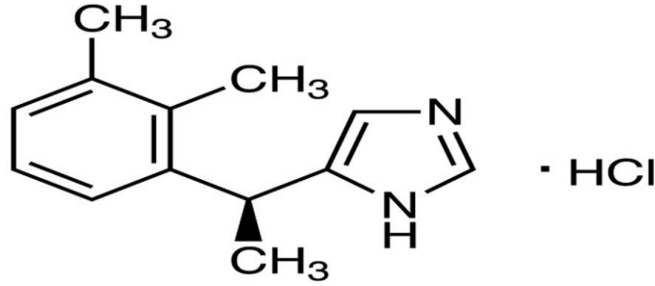
olmuştur. 2000’li yıllarla beraber ise bir α -2 reseptör agonisti olan medetomidinin d-enantiyomeri olarak sentezlenen deksmedetomidin yoğun bakım ünitelerinde sedoanaljezik olarak, genel ve rejyonel anestezide de adjuvan ilaç olarak kullanılmaktadır. α -2 reseptör agonisti ilaçlar arasındaki α -2/ α -1 selektivite sıralaması ise deksmedetomidin(1620:1)> detomidin(260:1)> klonidin(220:1)> ksilazin(160:1) şeklindedir [42].

Pür α -2 adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidin klodine göre α -2 reseptörüne afinitesi yaklaşık 8 kat fazladır [37].

2.5.1. Fizikokimyasal Yapısı

Deksmedetomidin kimyasal formülü olarak ‘(+)-4-(S)[1-(2,3-dimetilfenil)etil]1 H-İmidazol monohidroklörür’ tanımlanır. Molekül ağırlığı $236.7 \text{ gr.mol}^{-1}$ olan deksmedetomidin pH aralığı 4.5-7 arasındadır. pKa (iyonizasyon sabiti) ise 7.1’dir [43].

Etomidinin metillenmesi ile elde edilen medetomidinin aktif dekstro enantiyomeridir.



Şekil-1 Medetomidinin aktif dekstro enantiyomeri olan Deksmedetomidin HCL’nin yapısı

2.5.2. Fizyolojik Özellikleri

α -2 adrenerjik reseptör G protein yapısında transmembran reseptörlerdir. α -2 reseptörleri 4 farklı alt izoreseptörden oluşmaktadır. Bunlar: α 2a, α 2b, α 2c ve α 2d alt

tipleridir. Bu alt tiplerle ilgili yapılan fare çalışmalarında alt tiplerin farklı fizyolojik etkilere sebep olduğu gösterilmiştir [44].

Deksmedetomidinin etkileri reseptörün alt tipine ve reseptörlerin bulunduğu konuma göre değişmektedir. Örneğin α -2a alt tip reseptör agonizması ile sedasyon, amnezi, analjezi, sempatolizis, insülin salınımında azalma ve norepinefrin salınımının inhibisyonu sağlanırken α -2b ile periferik arterlerin vazokonstriksiyonu, spinal kord kaynaklı analjezi ve anestezi sonrası titremenin azaltılması sağlanır. α -2c ile ise epinefrin salınımını düzenlenir [40].

α -2 adrenerjik reseptörler santral ve periferik sinir sisteminde; presinaptik ve postsinaptik alanlarda bulunur. Presinaptik alanlarda bulunan reseptörler norepinefrin salınımını negatif feedback mekanizma ile düzenlerler. Aynı zamanda pankreas, karaciğer, böbrek, göz ve trombositler gibi birçok farklı organ ve lokalizasyonda da bulunur. Beyin ve omurilikteki α -2 reseptörlerin uyarılması; sedasyon, hipotansiyon, bradikardi ve nörotransmitter salınımının inhibisyonuna neden olurken diğer organlardaki reseptörlerin uyarılmasıyla salivasyonda azalma, gastrik motilitede azalma, glomerüler filtrasyon hızında artış, renin salınımında azalma, göz içi basınçta azalma ve insülin salınımında azalma meydana gelir [45].

2.5.3. Farmakokinetik Özellikleri

Deksmedetomidin lineer kinetik kurallarına göre hareket eder [37]. Hızlı bir dağılım fazına sahiptir. İntravenöz uygulamadan sonra etki başlangıç süresi yaklaşık 15 dakikadır. Dağılım yarı ömrü ise 6 dakikadır. Kararlı durum dağılım hacmi 118 litredir.

Serum proteinleri olan albümin veya α -1 glikoproteine bağlanma oranı yaklaşık %94'tür. Karaciğer disfonksiyonlu hastalarda serum proteinlerinin üretimi azalmaktadır. Bu durumda serbest ilaç miktarı artabileceği dikkate alınarak doz azaltılması düşünülmelidir.

Total plazma klirensi 39 L.h⁻¹ olup yaştan bağımsızdır. Bu nedenle doz ayarlaması çocuk ve yetişkinlerde değişmemektedir [46]. Ancak ileri yaşla beraber hipotansiyon, bradikardi gibi yan etkiler daha sık görülmektedir. Bu nedenle ileri yaş gruplarında doz azaltılması düşünülmelidir [43].

Karaciğerde glukronid konjugasyon ve sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edilir. Toksik veya aktif bir metaboliti bildirilmemiştir. Böbrek yetmezliği

olan hastalarda klirenste anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. %95 oranında idrar, %4 oranında dışkı ile itrahi gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü 2-2.5 saat olup koşullara duyarlı yarı ömrü (context-sensitive half life) ise infüzyon süresine göre değişmektedir. 10 dakika infüzyonda 4 dakika; 8 saat infüzyonda ise yaklaşık 6 saattir [47].

Obez hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada klirensin obez olmayanlara göre obez hastalarda daha düşük olduğu bulunmuştur [48]. Farklı bir çalışmada ise obez olmayan hastalara göre obez hastalarda daha yüksek serum konsantrasyonları bulunmuştur [49]. Sonuç olarak obez hastalarda doz ayarlaması yaparken gerçek vücut ağırlığı kullanımının supratherapötik dozlara ulaşabileceği öngörülmelidir. Doz ayarlaması yapılırken ideal vücut ağırlığı veya ayarlanmış vücut ağırlığı kullanımı önerilmektedir [50].

2.5.4. Farmakodinamik Özellikleri

2.5.4.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

α -2 adrenerjik reseptör agonistleri hemodinamik etkileri genel olarak hipotansiyon, bradikardi, vasküler tonusta azalma ve kardiyak debide düşme olarak görülmektedir. Yüksek selektif ilaçların üretilmesi ile beraber sedatif etkinlik belirginleşirken kardiyak yan etkiler azalmıştır. Hipotansif özellikleri belirgin olsa da ilacın intravenöz bolus uygulamasının sonrasında kısa süreli hipertansif bir epizod gözlenmektedir. Bu durumun damar düz kaslarında bulun α -2b alt tipiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hipertansif epizodun ardından santral sempatik inhibisyon ve presinaptik α -2 reseptörlerin uyarımıyla meydana gelen norepinefrin inhibisyonu ile hipotansiyon meydana gelmektedir. İntravenöz bolus uygulamanın yavaş yapılması veya atlanması, dikkatli hasta seçimi, yeterli sıvı volümünün sağlanması kardiyak yan etkilerini önlemeye yardımcı olabilir [51].

2.5.4.2 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Diğer anestezi ajanlarının aksine yüksek dozlarda dahi solunum depresyonu yapmaması en ayırt edici özelliğidir [52]. CO₂ yanıtılığını bozmayarak apne eşiğini düşürür. Bu özellikleriyle özellikle prosedürel sedasyonda güvenli bir ajan olarak ön plana çıkmaktadır.

2.5.4.3 Santral Sinir Sistem Üzerine Etkileri

Deksmedetomidin doz bağımlı olarak sedatif, anksiyolitik etkinlik göstermektedir. Bu etkisini Locus Coeruleus'taki α -2 reseptörlerini aktive ederek gerçekleştirir. Oluşturulan sedatif etki klasik γ -aminobütirik asit (GABA) mimetik ajanlardan farklıdır. GABAerjik ajanlardan farklı olarak kortikal alanda etkinlik göstermemesi kooperasyonu mümkün kılan 'uyandırılabilir sedasyon' oluşmasına neden olur. Bu özelliği ile uyanık kraniyotomilerde, yoğun bakımda entübe takip edilen hastalarda, zor hava yolu prosedürleri gibi kooperasyon gerektiren durumlarda faydalı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin sedasyonunda doğal uykuyla benzer EEG değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir [53]. Yapılan diğer bir çalışmada ise Deksmetomidin GABAerjik ajanların aksine serebral kan akışını doğal uykuyla benzer şekilde etkilemektedir [54].

Analjezik etkinliği ise omurilik ve supraspinal düzeyde görülmektedir. Muhtemel analjezik mekanizmalar ise spinal kordda α -2a reseptör agonizması, C ve A δ lifleri aracılığıyla ağrı iletiminin inhibisyonu ve lokal ensefalin salınımı olarak düşünülmektedir [37].

Ekstraselüler alanda katekolamin artışının serebral iskekiye sebep olduğu bilinmektedir. Deksmetomidin norepinefrin salınımını inhibe ederek serebral iskekiye azalttığı ve nöroprotektif olduğu düşünülmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda iskekiye azalttığı gösterilmiştir [55]. α -2 reseptör agonistlerin bir diğer nöroprotektif mekanizması ise hücresel hasara yol açan glutamat gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltması olduğu düşünülmektedir [56].

α -2 reseptörlerin serebral vasküler yatakta oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Deksmetomidin α -2 reseptör uyarımıyla serebral vazokonstriksiyona ve BKA'da azalmaya neden olabileceği bilinmelidir. KİB'ını arttırmaz [57]. Kraniyotomi esnasında nörofizyolojik monitörü etkilemez [58].

2.5.4.4 Metabolik Etkileri

Beyin, Omurilik, pankreas, karaciğer, böbrek, göz ve trombositler gibi birçok farklı organ ve lokalizasyonda bulunan α -2 reseptörleri etkilemesi çeşitli metabolik sonuçlar doğurur. Örneğin sinir sistemi üzerine etkiyle norepinefrin salınımının inhibisyonuna neden olurken diğer organlardaki reseptörlerin uyarılmasıyla

salivasyonda azalma, gastrik motilitede azalma, glomerüler filtrasyon hızında artış, renin salınımında azalma, göz içi basınçta azalma ve insülin salınımında azalma meydana gelir [45]. Kortizol salınımdaki azalma ise etomidat ile benzer yolak üzerinden olmaktadır [59]. Anestezi sonrası titremeyi hipotalamusta bulunan α -2b reseptörleri üzerinden azalttığı düşünülmektedir [60].

2.5.5. Doz Ayarlaması ve Kullanım Alanları

Genel anestezinin idamesinde adjuvan olarak, prosedürel sedasyonda, yoğun bakımlarda sedoanaljezi amacıyla, nöroanestezide uyanık kraniyotomi esnasında, zor entübasyon olgularında uyanık fiberoptik entübasyon esnasında, rejyonel anestezide adjuvan olarak ve deliryum ajitasyonun tedavisinde kullanılabilmektedir. Kullanılacak endikasyona ve hastanın özelliğine göre değişmekle beraber intravenöz yolla $0.5-1 \mu\text{kg}^{-1}$ 10-15 dakika bolus uygulamasının ardından istenilen etkiye göre $0.2-1.5 \mu\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ infüzyon şeklinde titre edilir [61].

2.6. Postoperatif Ağrı

Ağrı herhangi bir vücut bölgesinde başlayan, altta yatan bir organik neden olan veya olmayan, geçmiş tecrübelerle ilişkili, duyuşsal nahoş bir his olarak tarif edilmektedir [62]. Ağrı başlangıç zamanına göre akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut ağrı; ani başlangıçlı, var olan lezyonun niteliğiyle ağrının özelliklerinin doğrudan ilgili olduğu nosiseptif karakterli ağrı çeşididir. Postoperatif ağrı, travma ağrısı, akut batın tablosu ağrısı, miyokard enfarktüsü sonrası anjina pectoris gibi ağrılar akut ağrı çeşitlerindendir. Kronik ağrı ise eskiden 3-6 ayın üzerinde sebat eden ağrı olarak tanımlanırken günümüzde öngörülenden daha uzun süren ağrı olarak ifade edilmektedir. Kronik ağrı birçok psikosomatik, çevresel ve kişisel faktörün rol aldığı bir sendrom olarak değerlendirilir [63].

2.6.1. Ağrının Patofizyolojisi

Nosisepsiyon latince ‘noksiyus’(zararlı) kelimesinden türetilen, ağrılı uyarının algılanıp işlenmesinin ardından ağrı yanıtının olduğu fizyolojik süreç olarak tanımlanır. Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere 4 aşamadan oluşmaktadır. Ağrılı uyarılarının serbest sinir uçları tarafından elektriksel sinyallere dönüştürülmesidir. Serbest sinir uçlarında yer alan nosiseptörler miyelinli A δ ve miyelinsiz C lifleri ile innerve olmaktadır. Oluşturulan bu sinyallerin periferden

santrale doğru merkezi sinir sistemi boyunca taşınmasına ise transmisyon denir. Modülasyon iletilen bu nosiseptif uyarının kompleks mekanizmalarla işlendiği süreçtir. Özellikle spinal kord arka boynuzunda gerçekleşir. Persepsiyon ise kişinin psikolojik, çevresel ve genetik altyapısı ile beraber ağrının algılanmasıdır.

2.6.2. Postoperatif Ağrının Önlenmesi ve Tedavi Edilmesi

Nörocerrahi vakalarında ameliyat sonrası ağrı %40-%84 oranlarında bildirilmiştir [64]. Ameliyat sonrası ağrının önlenmesi anestezi sürecinin önemli bir komponentidir. Nörocerrahi vakalarında meydana gelen postoperatif ağrı; intrakraniyal hipertansiyon, hemoraji, ajitasyon gibi mortalite ve morbiditeyi arttırıcı birçok olumsuz etkiye neden olmaktadır. Sistemik olarak verilecek analjezik ajanları azaltmak amacıyla rejyonel analjezi ve periferik bloklar tercih edilebilir, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) gibi alternatif yöntemler denenebilir. Ağrının önlenmesinde peroperatif dönem boyunca geleneksel olarak sıklıkla opioid ajanlar kullanılmaktadır. Ancak opioid ajanlar; ameliyat sonrası geç derlenme, solunum depresyonu, kaşıntı, kabızlık, üriner retansiyon, bulantı-kusma ve bulantı-kusmanın neden olduğu KİB artışına yol açabilmektedir [2]. Bu nedenlerle opioid kullanımından kaçınılmaktadır. Deksmetomidin ise peroperatif opioid tüketimini azaltması ile multimodal analjezi stratejisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

2.7. Postoperatif Bulantı Kusma

Ameliyat sonrası ilk 24 saatte görülen bulantı kusma postoperatif bulantı kusma (POBK) olarak isimlendirilir. POBK; aspirasyon riskini, sütür sahasında zorlanmayı, sıvı elektrolit dengesizliğine yol açması, intraoküler ve intraabdominal basınçta artışa yol açması ve özellikle nörocerrahide yaratacağı KİB artışı ve postoperatif hemoraji riskini arttırdığı için önlenmelidir. POBK'nin önlenmesi peroperatif opioid tüketimin azaltılması, yeterli sıvı tedavisi, rejyonel anestezi tercihi, POBK arttırıcı anestezi ajanlarından mümkün olduğunca kaçınılması ile sağlanabilir. Tedavisinde ise 5HT₃ reseptör antagonistleri, D₂ reseptör antagonistleri, NK₁ reseptör antagonistleri, antikolinergik ilaçlar ve kortikosteroidler kullanılabilir.

Deksmetomidinin ise yapılan çalışmalarda POBK insidansını azaltılabileceği belirtilmiştir [65,66].

3. ,GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.03.2022 tarihinde E-83045809-604.01.01-337872 sayılı belge ile alınmıştır.

Çalışmamız 21.03.2022-12.12.2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ameliyathanesinde elektif olarak supratentorial kraniyotomi uygulanacak hastalarda prospektif olarak yapılmıştır. 18-70 yaş ASA I-II olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiş, karaciğer yetersizliği olan hastalar, ileri kalp bloğu olan hastalar (2. ve 3. derece), akut serebrovasküler olaylar çalışma kapsamına dahil edilmemiştir.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, vücut kitle indeksi, tanısı, sigara öyküsü kaydedilmiştir. Tüm hastalara premedikasyon amacıyla 0.05 mg.kg⁻¹ intravenöz midazolam verilmesinin ardından, elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), invaziv olmayan kan basıncı ve Bispectral Index(BİS) monitörizasyonu yapılmıştır. Anestezi indüksiyonu tiyopental 5-7 mg.kg⁻¹, roküronyum 0.6 mg.kg⁻¹ ile yapılmıştır. Entübe edilen hastalara; tidal volüm 6-8 mL.kg⁻¹, solunum frekansı PaCO₂: 33-35 mmHg arasında olacak şekilde solunum hızı 10-12 dak⁻¹, inspirasyon: ekspirasyon oranı ½ ayarlanarak basınç kontrollü volüm garantili modda mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Tüm hastalara peroperatif analjezi amacıyla remifentanil infüzyonu uygulanmış (0.15 µg.kg⁻¹.dak⁻¹), ortalama arter basıncı bazalin %20 altına düşmeyecek şekilde dozu titre edilmiştir. Anestezi indüksiyonundan sonra kemik yerleştirilene kadar tüm hastalara roküronyum infüzyonu (0.03 mg.kg⁻¹.dak⁻¹) uygulanmıştır. Anestezi idamesinde BİS düzeyi 40-60 arasında olacak şekilde 0.5-1 MAC sevofluran kullanılmıştır. Tüm hastalara 20 mL % 0.5 bupivakain ile skalp bloğu uygulanmıştır. İntraoperatif süreçte OAB<65 mmHg olduğu durumlarda efedrin (5mg), KAH<40 atım.dk⁻¹ olduğu durumlarda atropin (0.5 mg) uygulanmıştır.

Hastalar prospektif randomize olarak 3 gruba ayrılmış; hastaların grupları kapalı zarf tekniği ile belirlenmiştir.

Anestezi indüksiyonundan önce hastalara Grup A'da $0.2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ İV, Grup B'de $0.4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ İV deksmedetomidin infüzyonu uygulanmış, Grup C'de ise deksmedetomidin infüzyonu uygulanmamıştır.

Dura kapatılırken tüm hastalara tramadol 100 mg ve ondansetron 8 mg İV yapılmıştır. Tüm hastalar ameliyat bittikten sonra 200 mg sugammadex ile dekürrarize edilerek ekstübe edilmiştir.

Tüm hastalara postoperatif dönemde ilk 24 saat tramadol 10 mg bolus 10 dak. kilit süresi olacak şekilde hasta kontrollü analjezi uygulanmıştır.

Tüm hastaların bazal (t_0), indüksiyon sonrası (t_i), entübasyon aşamasında (t_e), çivili başlık takılırken (t_{cb}) ve çivili başlık takıldıktan 5 dakika sonra (t_{cb5}) OAB ve kalp atım hızları (KAH), peroperatif kümülatif remifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dak}^{-1}$) ve sevofluran (mL.saat^{-1}) tüketimleri kaydedilmiştir. Postoperatif dönemde ise 15. dakika, 30. dakika 1,2,6,12. ve 24. saat olmak üzere hastaların ağrı şiddeti (NRS, Numeric Rating Scale), bulantı-kusma skoru ve kümülatif opioid tüketimi kaydedilmiştir (Şekil 4).

3.1. Olgular

a. Çalışmaya Alınma Ölçütleri: Çalışmaya genel anestezi altında elektif şartlarda supratentorial kraniyotomi geçirecek 18-70 yaş arası, ASA sınıfı I-II olan 90 hasta alınmıştır.

b. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri: 18 yaşın altı 70 yaşın üstü hastalar, karaciğer yetersizliği olan hastalar, ileri kalp bloğu olan hastalar (2. ve 3. derece), akut serebrovasküler olaylar çalışma kapsamına dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Çalışmada kullanılan klinik değerlendirme yöntemleri

Çalışmada klinik olarak tüm hastalara anestezi düzeyi tayini amaçlı BİS monitörizasyonu; entübasyon, çivili başlık takılması sırasında OAB ve KAH; postoperatif dönemde ise NRS ile ağrı skoru ve opioid tüketimi kaydedilmiştir. Yine postoperatif dönem için bulantı-kusma skoruna bakılmıştır.

3.2.2. Çalışmada Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde normal dağılım gösteren parametrelerde Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin medyan (Interquartile Range - IQR) değerleri verilmiştir.

Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verilmiştir.

Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda Tukey analiz sonuçları verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvurulmuştur. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verilmiştir.

NRS ve Bulantı-Kusma skorlarının ölçüm zamanlarında (15.dakika, 30.dakika, 1.saat, 2.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat) karşılaştırılmasında ise Bağımlı örneklem Friedman's testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verilmiştir.

Sayısal veriler ortalama, medyan ve yüzde olarak ifade edilirken nominal dikotom veriler var=1 yok=0 şeklinde kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.3. Güç Analizi

Araştırmacıların aşağıdaki bilgiler ışığında belirlenen denek sayısı ile çalışmalarının istatistiksel olarak gerekli olduğuna karar verilmiştir.

Grup Sayısı: 3

Etki Genişliği (f): 0.40

Tip I hata oranı: 0.05

Tip II hata oranı: 0.10

Çalışmanın Gücü: 0.90

Gereken en az vaka sayısı: 84

Araştırılacak konu için deneklere uygulanacak prosedürlerin farklılığını istatistiksel olarak ortaya koyabilmek, takip süresince yaşanacak bilgi kayıplarını karşılamak ve çalışmayı %90 güç ile gerçekleştirebilmek amacıyla vaka sayısı 90 olarak belirlenmiştir.

Güç analizi için G*Power version 3.1.5 (Program written by Franz Faul, Universitat Kiel, Germany Copyright 1992-2012).

4. BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.491$). Gruplar arasında ek hastalık durumu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.252$). Gruplar arasında ilaç kullanımı, steroid kullanımı, sigara kullanım durumu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Demografik Özellikler

		Tüm Olgular (n=90)	Kontrol (n=30)	Grup A (n=30)	Grup B (n=30)	<i>P</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	44 (48.9)	16 (53.3)	12 (40.0)	16 (53.3)	0.491
	Erkek	46 (51.1)	14 (46.7)	18 (60.0)	14 (46.7)	
Ek Hastalık	0	31 (34.4)	11 (36.7)	13 (43.3)	7 (23.3)	0.252
	1	59 (65.6)	19 (63.3)	17 (56.7)	23 (76.7)	
İlaç Kullanımı	0	27 (30.0)	11 (36.7)	10 (33.3)	6 (20.0)	0.329
	1	63 (70.0)	19 (63.3)	20 (66.7)	24 (80.0)	
Steroid Kullanımı	0	83 (92.2)	28 (93.3)	28 (93.3)	27 (90.0)	0.861
	1	7 (7.8)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (10.0)	
Sigara Kullanımı	0	64 (71.1)	19 (63.3)	22 (73.3)	23 (76.7)	0.495
	1	26 (28.9)	11 (36.7)	8 (26.7)	7 (23.3)	

Gruplar arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.111$). Gruplar arasında ameliyat süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.513$). Ayrıca gruplar arasında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara göre yaş ve ameliyat süresi değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Grup A	Grup B	P
Yaş	54.00 (25.00)	45.50 (24.00)	51.50 (19.00)	0.111
Ameliyat Süresi (dk.)	315.00 (244.00)	300.00 (165.00)	360.00 (84.00)	0.513
VKİ	25.50 (5.80)	26.00 (5.40)	27.05 (5.20)	0.793

Hasta-Kontrol gruplamasına göre operasyon tanıları dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.944$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre operasyon tanılarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=30) n (%)	Grup A (n=30) n (%)	Grup B (n=30) n (%)	P
TANI				
İntrakraniyal Kitle	21 (70.0)	20 (66.7)	19 (63.3)	0.944
İntrakraniyal Anevrizma	5 (16.6)	4 (13.3)	6 (20.0)	
Vasküler Malformasyonlar	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (10.0)	
Epilepsi	2 (6.7)	4 (13.3)	2 (6.7)	

Gruplar arasında Bazal, İndüksiyon Sonrası, Entübasyon Esnasında, Çivili Başlık Takılması Sırasında, Çivili Başlık Takıldıktan 5 Dk Sonra Ortalama Arter Basıncı (OAB) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara göre Peroperatif Dönem OAB değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Grup A	Grup B	P
t₀ (mmHg)	94.50 (19.00)	92.00 (21.00)	100.50 (19.00)	0.107
t_i (mmHg)	93.00 (31.00)	88.50 (20.00)	89.50 (24.00)	0.421
t_e (mmHg)	117.67±24.34	105.63±22.43	112.20±25.37	0.159
t_{çb}(mmHg)	95.90±16.88	94.93±18.63	95.40±15.89	0.977
t_{çb5}(mmHg)	74.50 (20.00)	75.50 (23.00)	75.00 (15.00)	0.599

bazal (t₀), indüksiyon sonrası (t_i), entübasyon aşamasında (t_e), çivili başlık takılırken (t_{çb}) ve çivili başlık takıldıktan 5 dakika sonra (t_{çb5})

Gruplar arasında Bazal, İndüksiyon Sonrası, Entübasyon Esnasında, Çivili Başlık Takılması Sırasında, Çivili Başlık Takıldıktan 5 Dk Sonra Kalp Atım Hızı (KAH) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05) (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplara göre Peroperatif Dönem KAH değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Grup A	Grup B	P
t₀ (atım.dk⁻¹)	78.50 (17.00)	83.50 (16.00)	80.00 (23.00)	0.644
t_i (atım.dk⁻¹)	90.43±17.42	84.07±15.06	84.70±12.46	0.205
t_e (atım.dk⁻¹)	99.27±20.09	89.30±24.69	91.97±17.19	0.166
t_{çb} (atım.dk⁻¹)	75.77±14.45	76.87±11.25	79.20±12.32	0.569
t_{çb5} (atım.dk⁻¹)	65.00 (16.00)	66.50 (13.00)	66.50 (17.00)	0.835

bazal (t₀), induksiyon sonrası (t_i), entübasyon aşamasında (t_e), çivili başlık takılırken (t_{çb}) ve çivili başlık takıldıktan 5 dakika sonra (t_{çb5})

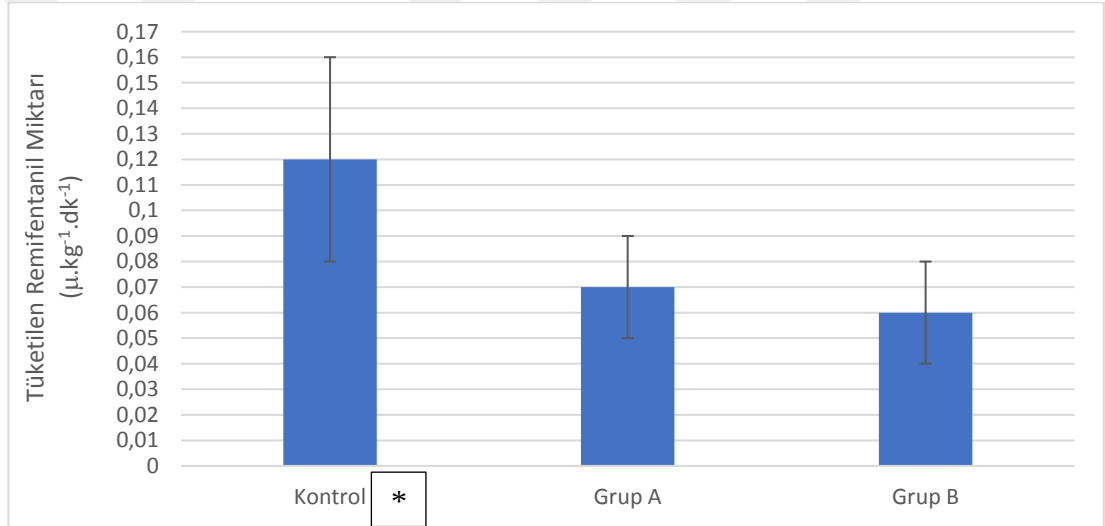
İntraoperatif süreçte kümülatif remifentanil tüketim miktarı, kontrol grubunda deksmedetomidin infüzyonu uygulanan Grup A ve Grup B'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). Ancak Grup A ve Grup B arasında kümülatif remifentanil tüketim miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.197). Sevofluran tüketim miktarı ise kontrol grubunda kontrol grubunda deksmedetomidin infüzyonu uygulanan Grup A ve Grup B'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). Ancak Grup A ve Grup B arasında sevofluran tüketim miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.058) (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplara göre Remifentanil ve Sevofluran tüketim miktarlarının karşılaştırılması

	Kontrol	Grup A	Grup B	P
Remifentanil ($\mu\text{.kg}^{-1}\text{.dk}^{-1}$)	0.12 $\pm$ 0.04*	0.07 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	<0.001
Sevofluran (mL.h⁻¹)	14.00 (3.90)**	11.00 (2.10)	9.05 (3.00)	<0.001

*: Kümülatif remifentanil tüketim miktarı, kontrol grubunda Grup A ve Grup B'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$)

** : Sevofluran tüketimi, kontrol grubunda Grup A ve Grup B'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$)



*: Kümülatif remifentanil tüketim miktarı, kontrol grubunda Grup A ve Grup B'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$)

Grafik 1. İntrooperatif dönemde gruplar arası kümülatif remifentanil tüketiminin karşılaştırılması

Tablo 8. Gruplara göre Postoperatif Dönem NRS skorlarının karşılaştırılması

NRS Skoru	Kontrol	Grup A	Grup B	P
15.dakika	3.00 (7.00)	2.00 (6.00)	4.50 (6.00)	0.480
30.dakika	4.00 (4.00)	5.00 (2.00)	4.00 (5.00)	0.789
1.saat	4.00 (5.00)	4.00 (3.00)	4.50 (4.00)	0.729
2.saat	4.00 (5.00)	3.00 (4.00)	3.00 (4.00)	0.439
6.saat	4.00 (3.00)	3.00 (3.00)	3.00 (5.00)	0.195
12.saat	3.00 (5.00)	0.00 (3.00)*	3.50 (5.00)	0.068
24.saat	0.00 (4.00)**	0.00 (0.00)**	0.00 (2.00)**	0.202

*:12.saat NRS skoru ile 30. dakika ve 1. Saat NRS skoru ölçümleri arasındaki düşüş A grubunda; kontrol ve B grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.($p<0.005$)

**Her 3 grupta da 24. Saat NRS ölçümleri erken dönem(15. dk., 30. dk.,1. Ve 2. Saatler) NRS ölçümlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Gruplar arasında NRS Skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 8).

Kontrol grubunda NRS skorları bakımından grup içi ikili karşılaştırmalarda 24. Saat NRS Skoru; 15. dakika, 30.dakika, 1. Saat ve 2. Saat NRS skoru ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur.($p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.030$).

A grubunda NRS skorları bakımından grup içi ikili karşılaştırmalarda 24. Saat NRS Skoru; 15. dakika, 30.dakika, 1. Saat ve 2. Saat NRS skoru ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur.($p=0.015$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.008$). Ayrıca 12. Saat NRS Skoru; 30.dakika ve 1. Saat NRS skoruna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur($p=0.003$, $p=0.048$). B grubunda NRS skorları bakımından grup içi ikili karşılaştırmalarda 24. Saat NRS Skoru; 15. dakika, 30.dakika, 1. Saat ve 2. Saat NRS skoru ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur.($p=0.012$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.009$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar Bazında NRS Skoru İkili Karşılaştırmaları

Kontrol Grubu	p*
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 15.dakika	0.002
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 30.dakika	0.001
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 1.saat	0.003
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 2.saat	0.030
Grup A	p*
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 15.dakika	0.015
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 30.dakika	<0.001
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 1.saat	<0.001
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 2.saat	0.008
NRS Skoru 12.saat- NRS Skoru 30.dakika	0.003
NRS Skoru 12.saat- NRS Skoru 1.saat	0.048
Grup B	p*
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 15.dakika	0.012
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 30.dakika	<0.001
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 1.saat	<0.001
NRS Skoru 24.saat- NRS Skoru 2.saat	0.009

Gruplar arasında Bulantı/Kusma Skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara göre Postoperatif Dönem Bulantı/Kusma skorlarının karşılaştırılması

Bulantı-Kusma Skoru	Kontrol	Grup A	Grup B	p
15.dakika	0.59±0.98 0.00 (1.00)	0.50±1.01 0.00 (0.00)	0.27±0.78 0.00 (0.00)	0.203
30.dakika	0.67±0.99** 0.00 (1.00)	0.67±0.99** 0.00 (1.00)	0.17±0.38 0.00 (0.00)	0.051*
1.saat	0.30±0.53 0.00 (1.00)	0.33±0.55 0.00 (1.00)	0.20±0.61 0.00 (0.00)	0.308
2.saat	0.20±0.41 0.00 (0.00)	0.37±0.67 0.00 (1.00)	0.23±0.63 0.00 (0.00)	0.442
6.saat	0.23±0.63 0.00 (0.00)	0.10±0.31 0.00 (0.00)	0.27±0.78 0.00 (0.00)	0.764
12.saat	0.34±0.94 0.00 (0.00)	0.07±0.25 0.00 (0.00)	0.27±0.78 0.00 (0.00)	0.576
24.saat	0.17±0.59 0.00 (0.00)	0.07±0.25 0.00 (0.00)	0.00±0.00 0.00 (0.00)	0.228

*:30. Dakikada gruplar arası bulantı/kusma skoru karşılaştırmalarında Grup B'de meydana gelen düşüş istatistiksel anlamlılık sınırında olsa da klinik olarak anlamlıdır.

** :30. Dakikada ölçülen bulantı/kusma skoru kontrol grubunda 24. Saat ölümüne göre; A grubunda ise 6., 12. Ve 24. Saat ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0.005$).

Kontrol grubunda Bulantı/Kusma skorları bakımından ikili karşılaştırmalarında 30.dakikada ölçülen Bulantı/Kusma skoru, 24.saatte ölçülen Bulantı/Kusma skoruna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.030$).

A grubunda Bulantı/Kusma skorları bakımından ikili karşılaştırmalarında 30.dakikada ölçülen Bulantı/Kusma skoru 6.saat, 12.saat ve 24.saatte ölçülen Bulantı/Kusma skoruna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.033$, $p=0.021$, $p=0.021$) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar Bazında Bulantı/Kusma Skoru İkili Karşılaştırmaları

Kontrol Grubu	p
Bulantı/Kusma Skoru 30.dakika-24.saat	0.030
Grup A	p
Bulantı/Kusma Skoru 30.dakika-6.saat	0.033
Bulantı/Kusma Skoru 30.dakika-12.saat	0.021
Bulantı/Kusma Skoru 30.dakika-24.saat	0.021

Gruplar arasında tramadol tüketiminin kontrol grubunda A ve B gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplara göre toplam tramadol tüketimi değerlerinin karşılaştırılması

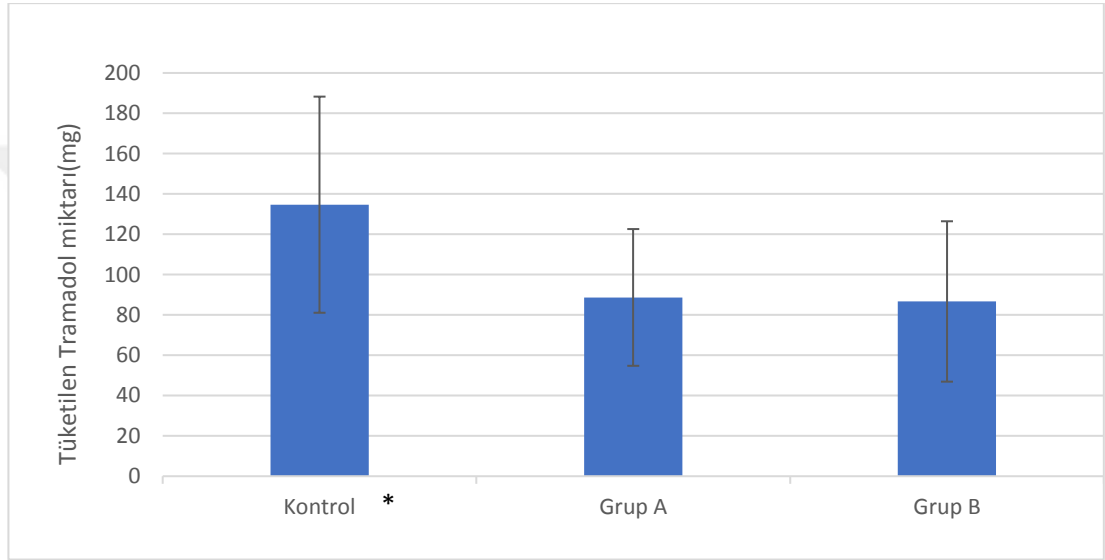
	Kontrol	Grup A	Grup B	Test İstatistiği
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
Toplam Tramadol(mg)	134.67±53.67*	88.67±33.91	86.67±39.77	<0.001

**Postoperatif Toplam Tramadol tüketimi kontrol grubunda A ve B gruplarına göre istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0.001$).*

Postoperatif dönemde kullanılan toplam tramadol miktarı bakımından grupların ikili karşılaştırmalarında Kontrol grubunda kullanılan toplam tramadol miktarı Grup A ve Grup B ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak A ve B grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arası toplam tramadol tüketimi ikili karşılaştırmaları

Toplam Tramadol Tüketimi	p*
Kontrol- Grup A	<0.001
Kontrol- Grup B	<0.001
Grup A- Grup B	0.982



**Postoperatif Toplam Tramadol tüketimi kontrol grubunda A ve B gruplarına göre istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0.001$).*

Grafik 2. Postoperatif dönemde gruplar arası kümülatif tramadol tüketiminin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda amacımız supratentorial kraniyotomi geçirecek hastalarda peroperatif dönem boyunca farklı dozlarda uygulanmış (Grup A'da $0.2\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, Grup B'de $0.4\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, Grup C ise kontrol grubu) deksmedetomidin infüzyonunun ameliyat sırasındaki hemodinamik veriler, inhalasyon anesteziikleri ve opioid tüketimi üzerine etkileri ile, postoperatif dönemde opioid gereksinimi, hastaların ağrı ve bulantı-kusma seviyeleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Tüm hastaların bazal (t_0), indüksiyon sonrası (t_1), entübasyon aşamasında (t_e), çivili başlık takılırken (t_{cb}) ve çivili başlık takıldıktan 5 dakika sonra (t_{cb5}) OAB ve KAH değerleri, peroperatif kümülatif remifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dak}^{-1}$) ve sevofluran(mL.saat^{-1}) tüketimleri; postoperatif dönemde ise 15. dakika, 30. dakika 1,2,6,12. ve 24. saat olmak üzere NRS ile hastaların ağrı şiddeti, bulantı-kusma skoru ve kümülatif opioid tüketimleri ölçülerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hemodinamik veriler açısından çalışmamızda tüm hastaların ölçüm dönemlerinde OAB ve KAH değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p>0.05$). Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda genel anesteziye adjuvan olarak eklenen deksmedetomidin uygulamasının hemodinamik stabilizeye katkı açısından plasebo gruplarına göre anlamlı üstünlükleri bulunmuştur. Çalışmamızda deksmedetomidin yükleme dozunu uygulamayışımızın bu farklılığı açıklayacak temel faktör olduğunu düşünmekteyiz. Jadhav ve ark.'ları intrakraniyal yer kaplayıcı lezyonu olan kraniyotomi geçirecek 60 hasta ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada bir gruba $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin yükleme dozu ve cilt kapanmasına dek devam eden $0.4\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ infüzyonu uygulamış diğer gruba da plasebo olarak aynı miktarda $\%0.9\text{ NaCl}$ çözeltisi vermişlerdir. Elde ettikleri verilere göre intraoperatif süreçte deksmedetomidinin hemodinamik stabiliteye katkı sağladığını; indüksiyon, entübasyon ve çivili başlık takılması gibi anlarda sempatik yanıtı azalttığını göstermişlerdir[67].

Gopalakrishna ve ark.'ları transsfenoidal rezeksiyon yapılacak 44 hipofiz tümörlü hastayı 2 gruba ayırarak kontrol grubuna $\%0.9\text{ NaCl}$ infüzyonu, diğer gruba ise indüksiyondan 15 dk. önce $\mu\text{g.kg}^{-1}$ dozunda deksmedetomidin yükleme ve ardından

ameliyat bitimine 10 dk. kalınca kesilmek üzere $0.7 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulamışlardır. Gopalakrishna ve ark.'ları deksmedetomidin uygulamasının hemodinamik stabiliteye katkı sağladığını göstermişlerdir[68].

Soliman ve ark.'ları supratentorial kraniyotomi geçirecek 40 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada indüksiyondan 20 dk. Önce $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ deksmedetomidin yükleme dozu ve ameliyatın sonuna dek devam eden $0.4 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyon uygulamasının hemodinamik açıdan iyileşme sağladığını göstermişlerdir[69]. Bekker ve ark.'ları kraniyotomi geçirecek 56 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında 10 dk. üzerinde $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ başlangıç yükleme dozunu takiben $0.5 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin uygulamasının perioperatif hemodinamik süreç üzerinde anlamlı iyileşme olduğunu belirtmişlerdir[39].

Tanskanen ve ark.'ları supratentorial tümör sebebiyle kraniyotomi geçirecek 54 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında deksmedetomidin 0.2 ng.ml^{-1} ve 0.4 ng.ml^{-1} plazma hedef konsantrasyon olacak şekilde 2 farklı deksmedetomidin infüzyon dozu uygulamış ve kontrol grubuna göre deksmedetomidin gruplarının hemodinamik açıdan daha stabil olduğunu göstermişlerdir[70].

Salimi ve ark.'ları elektif şartlarda sfenoidal rezeksiyon geçirecek hipofiz tümörü olan 60 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada $0.6 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulanan grupta plasebo grubuna göre hemodinamik yanıtların daha stabil olduğunu göstermişlerdir[71]. Salimi ve ark.'ları çalışmamıza benzer olarak yükleme dozu kullanmamalarına rağmen çalışmamızdan farklı olarak hemodinamik açıdan anlamlı fark bulmuşlardır. Bu farkta, daha yüksek deksmedetomidin infüzyon dozu uygulamaları ve deksmedetomidin infüzyonunu indüksiyondan 20 dk. önce başlatmaları gibi faktörlerin etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Farklı cerrahi türlerine bakıldığında Bakhamees ve ark.'ları laparoskopik gastrik bypass geçirecek 80 hasta ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada $0.8 \mu\text{.kg}^{-1}$ yükleme dozunun ardından $0.4 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ idame deksmedetomidin infüzyonu uygulamış, hemodinamik veriler açısından deksmedetomidin grubunun plasebo grubuna göre üstün olduğunu belirtmişlerdir [72].

Uyar ve ark.'ları ise 40 hasta ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada indüksiyondan önce 10 dakikanın üzerinde bir süreyle uyguladıkları $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ deksmedetomidin yükleme dozunun çivili başlık takılmasına gösterilen sempatik yanıtı azalttığını belirtmişlerdir[73].

Aktif kontrol grubu kullanılarak Thongrong ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada ise deksmedetomidin ve fentanil bolus dozları karşılaştırılmış ve çivili başlık takılmasına verilen sempatik yanıtın baskılanmasında deksmedetomidin fentanile göre üstün bulunmuştur[74].

Çalışmamızı intraoperatif opioid tüketimi açısından incelediğimizde kontrol grubundaki bireylerin ortalama remifentanil tüketimi $0.12 \pm 0.04 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$, Grup A'da ortalama remifentanil tüketimi $0.07 \pm 0.02 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$, Grup B'de ortalama remifentanil tüketimi $0.06 \pm 0.02 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Deksmetomidin infüzyonu alan Grup A ve Grup B'de remifentanil tüketimi kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Deksmetomidin infüzyonu arttıkça remifentanil tüketiminde bir azalma görülmüştür. Ancak bu azalma deksmedetomidin farklı doz grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Yapılan çalışmaların bir kısmı da çalışmamıza paralel olarak genel anesteziye adjuvan olarak kullanılan deksmedetomidin infüzyonunun intraoperatif dönem boyunca opioid tüketimini azalttığını göstermektedir. Gopalakrishna ve ark.'ları transsfenoidal rezeksiyon yapılacak 44 hipofiz tümörlü hastayı 2 gruba ayırarak kontrol grubuna %0.9 NaCl infüzyonu, diğer gruba ise indüksiyondan 15 dk. önce $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ dozunda deksmedetomidin yükleme ve ardından ameliyat bitimine 10 dk. kalınca kesilmek üzere $0.7 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulamışlardır. Gopalakrishna ve ark.'ları yaptıkları çalışmada intraoperatif total opioid tüketiminin kontrol grubuna göre deksmedetomidin uygulanan grupta daha az olduğunu göstermişlerdir.[68]

Soliman ve ark.'ları supratentorial kraniyotomi geçirecek 40 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada indüksiyondan 20 dk. Önce $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ deksmedetomidin yükleme dozu ve ameliyatın sonuna dek devam eden $0.4 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin

infüzyon uygulamasının intraoperatif dönemde opioid tüketimini azalttığını belirtmişlerdir.[69]

Salimi ve ark.'ları elektif şartlarda sfenoidal rezeksiyon geçirecek hipofiz tümörü olan 60 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada $0.6 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulanan grupta plasebo grubuna göre intraoperatif dönemde opioid ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir.[71]

Bekker ve ark.'ları kraniyotomi geçirecek 56 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında 10 dk. üzerinde $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ başlangıç yükleme dozunu takiben $0.5 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonunun intraoperatif remifentanil ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir [39].

Tanskanen ve ark.'ları supratentorial tümör sebebiyle kraniyotomi geçirecek 54 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında deksmedetomidin 0.2 ng.ml^{-1} ve 0.4 ng.ml^{-1} plazma hedef konsantrasyon olacak şekilde 2 farklı deksmedetomidin infüzyon dozu uygulamış ve kontrol gruplarına göre artan deksmedetomidin dozlarının intraoperatif opioid gereksinimini azalttığını göstermişlerdir [70].

Naik ve ark.'ları majör spinal cerrahi geçirecek 131 hasta üzerinden yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında ise $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ başlangıç yükleme dozunu takiben $0.5\mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonunun intraoperatif opioid tüketimini azalttığını göstermişlerdir [66].

Çalışmamızda bulduğumuz sonuçtan farklı olarak Sriganesh ve ark.'ları kraniyotomi geçirecek 24 hasta ile yaptıkları çalışmada deksmedetomidin $0.5 (\mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1})$ ve fentanil ($1 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) infüzyonlarını karşılaştırılmış ve intraoperatif opioid tüketiminde farklılık bulmamışlardır. Bu çalışmada örneklemin yetersizliği ve kontrol grubu olarak fentanil alınmasının sonuca etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz [75].

Çalışmamızda kontrol grubundaki bireylerin ortalama sevofluran tüketimi $15.58\pm3.68 \text{ mL.h}^{-1}$, Grup A'da ortalama sevofluran tüketimi $11.05\pm1.56 \text{ mL.h}^{-1}$, Grup B'de ortalama sevofluran tüketimi $9.43\pm1.82 \text{ mL.h}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Deksmetomidin infüzyonu alan Grup A ve Grup B'de sevofluran tüketimi kontrol

grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Deksmedetomidin infüzyonu arttıkça sevofluran tüketiminde bir azalma görülmüştür. Ancak bu azalma istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Daha önce yapılan çalışmalarda, çalışmamıza benzer olarak genel anestezide adjuvan olarak kullanılan deksmedetomidin infüzyonunun intraoperatif dönem boyunca inhalasyon anestezisi tüketimini azalttığını göstermektedir. Aho ve Ark.'larının elektif abdominal histerektomi geçirecek 20 hasta üzerinde soluk sonu izofluran ölçümlerine göre yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada deksmedetomidin infüzyonu alan grupta kontrol grubuna göre inhalasyon anestezisi gereksiniminin azaldığını göstermişlerdir [76].

Aantaa ve ark.'larının yaptığı plasebo kontrollü çalışmada ise 49 hasta seçilmiş ve kontrol grubu, düşük ve yüksek doz deksmedetomidin olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Bu çalışmada deksmedetomidin infüzyonunun inhalasyon anestezisi gereksinimini azalttığını ve infüzyon dozu arttıkça inhalasyon anestezisi kullanımının da azaldığını ortaya koymuşlardır [77].

Khan ve ark.'larının yaptığı tek merkezli, randomize, çift kör çalışmada deksmedetomidin infüzyonunun doz bağımlı olarak inhalasyon anestezisi ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir [78].

Soliman ve ark.'ları supratentorial kraniyotomi geçirecek 40 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada induksiyondan 20 dk. Önce $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ deksmedetomidin yükleme dozu ve ameliyatın sonuna dek devam eden $0.4 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyon uygulamasının intraoperatif dönemde sevofluran kullanımını azalttığını belirtmişlerdir[69].

Ghodki ve ark.'ları laparoskopik cerrahi geçirecek 30 hasta ile yaptıkları çalışmada bir gruba induksiyondan 15 dk. Önce $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ deksmedetomidin yükleme dozu ve ameliyatın sonuna dek devam eden $0.2 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyon uygulaması ve isofluran tüketimini anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır [79].

Gopalakrishna ve ark.'ları transsfenoidal rezeksiyon yapılacak 44 hipofiz tümörlü hastayı 2 gruba ayırarak kontrol grubuna %0.9 NaCl infüzyonu, diğer gruba ise induksiyondan 15 dk. önce $1\mu\text{/kg}$ dozunda deksmedetomidin yükleme ve ardından

ameliyat bitimine 10 dk. kalınca kesilmek üzere $0.7 \mu\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulamışlardır. Gopalakrishna ve ark.'ları yaptıkları çalışmada intraoperatif inhalasyon anestezisi gereksiniminin kontrol grubuna göre deksmedetomidin uygulanan grupta daha az olduğunu göstermişlerdir [68].

Mariappan ve ark.'ları majör spinal cerrahi geçirecek 74 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada oral premedikasyon amaçlı kullanılan klonidin ile intraoperatif deksmedetomidin infüzyonunun anestezik gereksinimi üzerine etkilerini incelemiş; deksmedetomidin infüzyonu alan grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta da sevofluran ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir [80].

Literatürde çalışmamızın tersi yönde bulgular içeren çalışmalar da mevcuttur. Tanskanen ve ark.'ları supratentorial tümör sebebiyle kraniyotomi geçirecek 54 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında deksmedetomidin $0.2 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ve $0.4 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ plazma hedef konsantrasyon olacak şekilde 2 farklı deksmedetomidin infüzyon dozu uygulamış ve gruplar arasında tüketilen inhalasyon anestetiği miktarı açısından anlamlı bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir [70]. Tanskanen ve ark.'larının yaptığı çalışmada anestezi idamesinde nitroz oksit kullanımının sonuca etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bekker ve ark.'ları ise kraniyotomi geçirecek 56 hastada yaptıkları çalışmada deksmedetomidin infüzyonunu uygulanan grup ve plasebo grubu arasında sevofluran tüketimi açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir [39].

Çalışmamızda postoperatif dönemde ise 15. dakika, 30. dakika 1,2,6,12. ve 24. saat olmak üzere NRS ile hastaların ağrı şiddeti ve kümülatif opioid tüketimi kaydedilmiştir. NRS ölçümlerinde gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak grup içi karşılaştırmalara bakıldığında 12. Saat NRS skoru ölçümlerinin erken dönem (30.dakika ve 1.saat) NRS skoru ölçümlerine göre değişimi A grubunda, kontrol ve B grubundan farklı olarak istatistiksel açıdan düşük bulunmuştur ($p<0.005$). Kümülatif tramadol tüketimlerinde ise deksmedetomidin infüzyonu uygulanan Grup A ve Grup B hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.001$). Grup A ve Grup B arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.005$).

Yun ve ark.'ları supratentorial tümör cerrahisi geçirecek 134 hastayı 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada anestezi sonlanmasına yaklaşık 60 dk. kala kontrol grubuna normal %0.9 NaCl , diğer iki gruba ise $0.4 \mu\text{.kg}^{-1}$ ve $0.8 \mu\text{.kg}^{-1}$ olmak üzere farklı iki dozda 10 dakikada verilmek üzere deksmedetomidin bolus uygulamışlardır. Gruplar arası karşılaştırmada deksmedetomidin gruplarında ağrı skorlarının ve opioid gereksiniminin azaldığını bulmuşlardır [81]. Yun ve ark.'larının yaptığı çalışmada deksmedetomidin infüzyon yerine bolus şeklinde uygulanması, kullanılan ağrı skalasının farklılığı ve çalışmamızda postoperatif dönemde aralıklı uygulama yerine hasta kontrollü analjezi tercihimiz gibi faktörlerin çalışmalar arasındaki farkta etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Song ve ark.'ları kraniyotomi geçirecek 60 hasta ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada deksmedetomidin infüzyonu alan grupta plasebo grubuna göre ağrı skorları ve kümülatif opioid tüketiminde anlamlı azalma bulmuşlardır [82].

Peng ve ark.'ları supratentorial kraniyotomi geçirecek 80 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları iki eşit grup olarak ayırmış, bir grup $0.5 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, diğer grup ise plasebo olarak tayin etmişlerdir. Deksmetomidin infüzyonu alan grupta plasebo grubuna göre ağrı skorları ve toplam opioid kullanımında anlamlı azalma bulmuşlardır [83].

Çalışmamızın tersi yönde sonuçlar içeren yayınlar da bulunmaktadır. Naik ve ark.'ları 3 ve üstü seviyede spinal cerrahi geçirecek 131 hasta ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada bir gruba $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ başlangıç yükleme dozunun takiben $0.5 \mu\text{.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu uygulamış diğer grup ise plasebo olarak belirlemiştir. Postoperatif ağrı skorları ve opioid tüketimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır[66]. Bu çalışmada cerrahi tipinin farklı olmasının sonucu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda postoperatif dönemde ise 15. dakika, 30. dakika 1, 2, 6, 12. ve 24. saat olmak üzere hastaların bulantı-kusma skorları kaydedilmiştir. 15. ve 30. dakikalarda deksmedetomidin gruplarında bulantı-kusma skorunda düşüş gözlenirse de bu durum istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.051$).

Yun ve ark.'ları supratentorial tümör cerrahisi geçirecek 134 hastayı 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada anestezi sonlanmasına yaklaşık 60 dk. kala kontrol grubuna normal %0.9 NaCl , diğer iki gruba ise $0.4 \mu\text{.kg}^{-1}$ ve $0.8 \mu\text{.kg}^{-1}$ olmak üzere farklı iki dozda 10 dakikada verilmek üzere deksmedetomidin bolus uygulamışlardır. Bulantı-Kusma değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir [81].

Song ve ark.'ları kraniyotomi geçirecek 60 hasta ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada bir gruba $0.2\text{-}0.5 \mu\text{.kg}^{-1}\text{.h}^{-1}$ arasında deksmedetomidin infüzyonu uygulamış, diğer grubu ise plasebo olarak belirlemişlerdir. Gruplar arasında bulantı-kusma değerleri arasında istatistiki olarak bir fark bulunmamıştır [82].

Bakhamees ve ark.'ları Laparoskopik gastrik bypass geçirecek 80 hasta ile yaptıkları çalışmada bir gruba $0.8 \mu\text{.kg}^{-1}$ yükleme dozunun ardından $0.4 \mu\text{.kg}^{-1}\text{.h}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu, diğer gruba ise %0.9 NaCl uygulamışlardır. Gruplar arasında bulantı-kusma değerleri arasında istatistiki olarak bir fark bulunmamıştır [72].

Çalışmamızın aksi yönde bulgular içeren yayınlar da mevcuttur. Peng ve ark.'ları supratentorial kraniyotomi geçirecek 80 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları iki eşit grup olarak ayırmış, bir grup $0.5 \mu\text{.kg}^{-1}\text{.h}^{-1}$, diğer grup ise plasebo olarak belirlemişlerdir. Deksmmedetomidin infüzyonu alan grupta plasebo grubuna göre bulantı-kusma skorları anlamlı olarak düşük bulunmuştur [83]. Bu çalışmada uygulanan deksmedetomidin dozunun çalışmamıza göre yüksek oluşunun farklılığa neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Liang ve ark.'larının farklı cerrahi türlerinde 82 çalışma ve 6480 hasta üzerinde yaptıkları meta-analiz çalışmasına göre ise deksmedetomidin gruplarının plasebo ile karşılaştırılmasında bulantı-kusma skorları açısından üstün olduğunu göstermişlerdir [84].

Limitasyonlar

Çalışmamız birtakım kısıtlılıklar içermektedir. Çalışmamızda sabit dozlarda deksmedetomidin infüzyonu kullanılmıştır. Hedef plazma konsantrasyonu prensibini kullanarak bireylerin kişisel özelliklerini, metabolizma durumlarını dikkate alabilirdik. Ayrıca çalışmamızda deksmedetomidin yükleme dozu kullanılmamıştır. Yükleme dozunu kullanarak da gruplar oluşturabilirdik.

Çalışmaya kardiyak açıdan stabil, ASA sınıfı I-II olan hastalar alınmıştır. İleri ASA grupları, sınırda kardiyak fonksiyonlu hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmamızda cerrahi ekip hep aynı olmamıştır. Farklı ekiplerin cerrahi süre gibi değişkenleri incelenmemiştir.

6. SONUÇ

- Supratentorial kraniyotomi operasyonlarında genel anesteziye adjuvan olarak kullanılan, yükleme dozu olmaksızın uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun peroperatif hemodinamik verilerde anlamlı iyileşme sağlamadığı görülmüştür. Bu açıdan yükleme dozu da kullanılarak yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Çalışmamızda deksmedetomidin infüzyonu uygulanan gruplarda intraoperatif dönemde remifentanil postoperatif dönemlerde tramadol tüketimlerinin azaldığı bulunmuştur. Opioid grubu ajanların istenmeyen yan etki profili nedeniyle kullanımından kaçınılmaktadır. Deksmetomidin kullanımının opioid ajanların tüketimini azaltabileceğini düşünmekteyiz.
- İnhalasyon anesteziklerinin kullanımı çevre kirliliği ile ilişkilidir. Çalışmamızda deksmedetomidin infüzyonunun sevofluran tüketimini anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuştur. Bu durumun çevreye verilen zararın azaltılmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.
- Çalışmamızda 3 grup arasında postoperatif dönemde bulantı-kusma skorları açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bulantı kusma skorlarında gözlenen ancak istatistiksel anlamlı bulunmayan farkların klinik açıdan anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Wang L, Shen J, Ge L, Arango MF, Tang X, Moodie J, et al. Dexmedetomidine for craniotomy under general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Anesth* 2019;54:114–25. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINANE.2018.11.001>.
- [2] Liu Y, Liang F, Liu X, Shao X, Jiang N, Gan X. Dexmedetomidine Reduces Perioperative Opioid Consumption and Postoperative Pain Intensity in Neurosurgery: A Meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018;30:146–55. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000403>.
- [3] Feldman JM. Managing fresh gas flow to reduce environmental contamination. *Anesth Analg* 2012;114:1093–101. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824eee0d>.
- [4] Shankar K, Rangalakshmi S, Kailash P, Priyanka D. Comparison of Hemodynamics and Opioid Sparing Effect of Dexmedetomidine Nebulization and Intravenous Dexmedetomidine in Laparoscopic Surgeries Under General Anesthesia. *Asian J Anesthesiol* 2022;60:33–40. [https://doi.org/10.6859/aja.202203_60\(1\).0005](https://doi.org/10.6859/aja.202203_60(1).0005).
- [5] Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z. Temel Anestezi. 2.Baskı, 2016, p. 293–314.
- [6] Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7th Edition, 2022, p. 934–96.
- [7] Benson JC, Madhavan AA, Cutsforth-Gregory JK, Johnson DR, Carr CM. The Monro-Kellie Doctrine: A Review and Call for Revision. *American Journal of Neuroradiology* January 2023;44:2–6. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7721>.
- [8] Harary M, F Dolmans RG, Gormley WB. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. *Sensors (Basel)* 2018;18. <https://doi.org/10.3390/s18020465>.
- [9] Freeman W. Management of Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:1299–323. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000235>.
- [10] Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000200.pub2>.
- [11] Güneş Y. Nöroanestezi ve Yeni ilaçlar: Sevofluran, Desfluran, Remifentanil, Propofol, Deksmetomidin. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005;1:45–54.

- [12] Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, Lee JW, Norden AD. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol* 2016;18:779–89. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov269>.
- [13] Chui J, Mariappan R, Mehta J, Manninen P, Venkatraghavan L. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: Systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia* 2014;61:347–56. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0118-9>.
- [14] Sang WS, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007;55:1280–6. <https://doi.org/10.1002/glia.20440>.
- [15] Liu-DeRyke X, Collingridge D, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rhoney D. Clinical Impact of Early Hyperglycemia During Acute Phase of Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 2009;11:151–7. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9228-6>.
- [16] Sharma D, Jelacic J, Chennuri R, Chaiwat O, Chandler W, Vavilala MS. Incidence and Risk Factors for Perioperative Hyperglycemia in Children with Traumatic Brain Injury. *Anesth Analg* 2009;108:81–9. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818a6f32>.
- [17] Ide K, Secher NH. Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Prog Neurobiol* 2000;61:397–414. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00057-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00057-x).
- [18] Aaslid R, Lindegaard K-F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral Autoregulation Dynamics in Humans. *Stroke* 1989;20:45–52. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.1.45>.
- [19] Gupta A, Menon D, Czosnyka M, Smielewski P, Jones J. Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers. *Anesth Analg* 1997;85:817–20. <https://doi.org/10.1097/00000539-199710000-00018>.
- [20] Gelb AW, Craen RA, Rao GSU, Reddy KRM, Megyesi J, Mohanty B, et al. Does hyperventilation improve operating condition during supratentorial craniotomy? A multicenter randomized crossover trial. *Anesth Analg* 2008;106:585–94. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000295804.41688.8a>.
- [21] Frost EA. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and compliance in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1977;47:195–200. <https://doi.org/10.3171/jns.1977.47.2.0195>.
- [22] Boone MD, Jinadasa SP, Mueller A, Shaefi S, Kasper EM, Hanafy KA, et al. The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocrit Care* 2017;26:174–81. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0328-9>.

- [23] Mcguire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med* 1997;25:1059–62. <https://doi.org/10.1097/00003246-199706000-00025>.
- [24] Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ, Lee LA, et al. Effect of Equiosmolar Solutions of Mannitol versus Hypertonic Saline on Intraoperative Brain Relaxation and Electrolyte Balance. *Anesthesiology* 2007;107:697–704. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000286980.92759.94>.
- [25] Prabhakar H, Singh GP, Anand V, Kalaivani M. Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010026.pub2>.
- [26] Coles JP, Leary TS, Monteiro JN, Brazier Paul, Summors A, Doyle P, et al. Propofol anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of remifentanyl, alfentanil, and fentanyl. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:15–20. <https://doi.org/10.1097/00008506-200001000-00004>.
- [27] Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:456–66. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000806>.
- [28] Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2018;38:2192–208. <https://doi.org/10.1177/0271678X18789273>.
- [29] Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:348–53. <https://doi.org/10.1097/00000539-199608000-00025>.
- [30] Gerlach K, Uhlig T, Hüppe M, Nowak G, Schmitz A, Saager L, et al. Remifentanyl-propofol versus sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: A randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:813–20. <https://doi.org/10.1017/S0265021503001315>.
- [31] Gemma M, Tommasino C, Cozzi S, Narcisi S, Mortini P, Losa M, et al. Remifentanyl provides hemodynamic stability and faster awakening time in transsphenoidal surgery. *Anesth Analg* 2002;94:163–8. <https://doi.org/10.1097/00000539-200201000-00031>.

- [32] Bundgaard H, von Oettingen G, Larsen KM, Landsfeldt U, Jensen KA, Nielsen E, et al. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism: A dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:621–7. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05292.x>.
- [33] Warner DS, Gauthier A, Girard F, Boudreault D, Ruel M, Todorov A. Sevoflurane Provides Faster Recovery and Postoperative Neurological Assessment Than Isoflurane in Long-Duration Neurosurgical Cases. *Anesth Analg* 2002;95:1384–92. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000032416.87881.42>.
- [34] Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH: The effect of sevoflurane on cerebral blood flow cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure and electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68: 548-551, 1988 n.d.
- [35] Vakkuri A, Yli-Hankala A, Särkelä M, Lindgren L, Mennander S, Korttila K, et al. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:805–11. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045007805.x>.
- [36] Field LM, Dorrance DE, Krzeminska EK, Barsoum LZ. Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. *Br J Anaesth* 1993;70:154–9. <https://doi.org/10.1093/bja/70.2.154>.
- [37] Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62:118–33.
- [38] Aliyeva A., Günüşen İ., Karaman S., Fırat V. Effects of Two Different Doses of Dexmedetomidine on Intraoperative Desflurane Consumption, Hemodynamic Parameters and Neuromuscular Blockade. *Erciyes Med J* 2009;31:110–8.
- [39] Bekker A, Sturaitis M, Bloom M, Moric M, Golfinos J, Parker E, et al. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 2008;107:1340–7. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181804298>.
- [40] Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanyl, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451–69. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.04.004>.
- [41] Clarke KW, Hall LW. “Xylazine” – a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969;85:512–7. <https://doi.org/10.1136/vr.85.19.512>.

- [42] Scheinin H, Virtanen R, Macdonald E, Lammintausta R, Scheinin M. Medetomidine--a novel alpha 2-adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:635–51. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(89\)90051-1](https://doi.org/10.1016/0278-5846(89)90051-1).
- [43] Chrysostomou C, Schmitt CG. Drug Evaluation Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:619–27. <https://doi.org/10.1517/17425250802055247>.
- [44] Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:412–8. <https://doi.org/10.1097/01.aco.0000174958.05383.d5>.
- [45] Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situation. *AANA J* 2008;76:335–9.
- [46] Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008;100:697–700. <https://doi.org/10.1093/bja/aen070>.
- [47] Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:813–20. <https://doi.org/10.1097/00000542-199305000-00002>.
- [48] Xu B, Zhou D, Ren L, Shulman S, Zhang X, Xiong M. Pharmacokinetic and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic surgery. *J Anesth* 2017;3:813–20. <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2399-y>.
- [49] Cortínez LI, Anderson BJ, Holford NH, Puga V, De La Fuente N, Auad H, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1501–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1948-2>.
- [50] Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient - A focus on sedation, analgesia, and delirium. *Crit Care* 2020;24. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03040-z>.
- [51] Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000:1345–9.
- [52] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology* 2000;93:382–94. <https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>.
- [53] Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of

- the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101:1066–76. <https://doi.org/10.1097/00000542-200411000-00005>.
- [54] Coull JT, Jones MEP, Egan TD, Frith CD, Maze M. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: Selective activation of thalamic pulvinar in humans. *Neuroimage* 2004;22:315–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.022>.
- [55] Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm* 2001;108:261–71. <https://doi.org/10.1007/s007020170071>.
- [56] Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The Hemodynamic and Adrenergic Effects of Perioperative Dexmedetomidine Infusion after Vascular Surgery. *Anesth Analg* 2000;90:834–43. <https://doi.org/10.1097/00000539-200004000-00011>.
- [57] Talke P, Tong C, Lee H, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1997;85:358–64. <https://doi.org/10.1097/00000539-199708000-00021>.
- [58] Boztuğ N, Ünüvar YT. Nöroanesteziye Deksmidetomidin. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006;4:121–30.
- [59] Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Price Stover E, Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991;73:204–8. <https://doi.org/10.1213/00000539-199108000-00015>.
- [60] Takada K, Clark DJ, Davies MF, Tonner PH, Krause TKW, Bertaccini E, et al. Meperidine exerts agonist activity at the alpha(2B)-adrenoceptor subtype. *Anesthesiology* 2002;96:1420–6. <https://doi.org/10.1097/00000542-200206000-00022>.
- [61] Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, et al. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis and the South Texas Veterans Health Care System, San Antonio HHS Public Access. *N Engl J Med* 2021;384:1424–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024922>.
- [62] Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976–82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.

- [63] Goudman L, Jansen J, Billot M, Vets N, De Smedt A, Roulaud M, et al. Virtual Reality Applications in Chronic Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Serious Games* 2022;10. <https://doi.org/10.2196/34402>.
- [64] Verchère E, Grenier B, Mesli A, Siao D, Sesay M, Maurette P. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14:96–101. <https://doi.org/10.1097/00008506-200204000-00002>.
- [65] Tsaousi GG, Pourzitaki C, Aloisio S, Bilotta F. Dexmedetomidine as a sedative and analgesic adjuvant in spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1377–89. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2520-7>.
- [66] Naik BI, Nemergut EC, Kazemi A, Fernández L, Cederholm SK, McMurry TL, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Opioid Consumption and Pain after Major Spine Surgery. *Anesth Analg* 2016;122:1646–53. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001226>.
- [67] Jadhav N, Wasekar N, Wagaskar V, Kondwilkar B, Patil R. Use of dexmedetomidine in patients undergoing craniotomies. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11:UC01–8. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24002.9235>.
- [68] Gopalakrishna KN, Dash PK, Chatterjee N, Easwer H V, Ganesamoorthi A. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Patients Undergoing Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumor. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015;27:209–15. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000144>.
- [69] Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, Omar AM. Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia. *Middle East J Anaesthesiol* 2011;21:325–34.
- [70] Tanskanen PE, Kytä J V., Randell TT, Aantaa RE. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: A double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2006;97:658–65. <https://doi.org/10.1093/bja/ael220>.
- [71] Salimi A, Sharifi G, Bahrani H, Mohajerani SA, Jafari A, Safari F, et al. Dexmedetomidine could enhance surgical satisfaction in Trans-sphenoidal resection of pituitary adenoma. *J Neurosurg Sci* 2014;61:46–52. <https://doi.org/10.23736/s0390-5616.16.02792-2>.
- [72] Bakhamees HS, El-Halafawy YM, El-Kerdawy HM, Gouda NM, Altemyatt S. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East J Anaesthesiol* 2007;19:537–51.

- [73] Uyar AS, Yagmurdur H, Fidan Y, Topkaya C, Basar H. Dexmedetomidine attenuates the hemodynamic and neuroendocrinal responses to skull-pin head-holder application during craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008;20:174–9. <https://doi.org/10.1097/ANA.0B013E318177E5EB>.
- [74] Thongrong C, Sirikannarat P, Kasemsiri P, Duangthongphon P. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl to prevent haemodynamic response to skull pin application in neurosurgery: double blind randomized controlled trial. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017;49:268–73. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0051>.
- [75] Sriganesh K, Syeda S, Shanthanna H, Venkataramaiah S, Palaniswamy SR. Comparison of intraoperative fentanyl with dexmedetomidine for perioperative analgesia and opioid consumption during craniotomies: A randomised controlled pilot study with non-inferiority design. *Int J Clin Pract* 2019;73. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13338>.
- [76] Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine Infusion for Maintenance of Anesthesia in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* 1992;75:940–6.
- [77] Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055–60. <https://doi.org/10.1097/00000542-199705000-00008>.
- [78] Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999;83:372–80. <https://doi.org/10.1093/bja/83.3.372>.
- [79] Ghodki P, Thombre S, Sardesai S, Harnagle K. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in laparoscopic surgery: An observational study using entropy monitoring. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:334–8. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.98329>.
- [80] Mariappan R, Ashokkumar H, Kuppuswamy B. Comparing the Effects of Oral Clonidine Premedication With Intraoperative Dexmedetomidine Infusion on Anesthetic Requirement and Recovery From Anesthesia in Patients Undergoing Major Spine Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;26:192–7. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182a2166f>.
- [81] Yun Y, Wang J, Tang RR, Yin XR, Zhou H, Pei L. Effects of an intraoperative dexmedetomidine bolus on the postoperative blood pressure and pain subsequent to craniotomy for supratentorial tumors. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017;29:211–8. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000283>.

- [82] Song J, Ji Q, Sun Q, Gao T, Liu K, Li L. The Opioid-sparing Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion After Craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016;28:14–20. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000190>.
- [83] Peng K, Jin XH, Liu SL, Ji FH. Effect of Intraoperative Dexmedetomidine on Post-Craniotomy Pain. *Clin Ther* 2015;37:1114-1121.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.011>.
- [84] Liang X, Zhou M, Feng J-J, Wu L, Fang S-P, Ge X-Y, et al. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:8450–71.



8. EKLER

8.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1.Araştırmanın adı: Supratentoryal Kraniotomilerde Deksmetomidin İnfüzyonunun Peroperatif Hemodinami İle Postoperatif Ağrı Ve Bulantı Kusma Üzerine Etkileri: Gözlemsel Çalışma

2.Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Beyin ve Sinir Cerrahisi ameliyathanesinde supratentoryal kraniotomi geçirecek olan 18-70 yaş arası hastalarda uygulanacaktır.

3.Bu çalışmada supratentoryal kraniotomilerde deksmedetomidin infüzyonunun ameliyat esnasında yaşamsal fonksiyonlar üzerine etkisi ve ameliyat sonrası dönemde hastaların ağrı seviyeleri ve bulantı-kusma üzerine etkisini gözlemlemeyi amaçlanmıştır.

4.Çalışmamız üç grup halinde uygulanacaktır. 18-70 yaş arası 90 hasta bu 3 gruba rastgele seçilecektir. Bu gruplarda halen anestezi pratiğinde halihazırda uygulanan ilaçlar ve yöntemler uygulanacaktır.

5. Bu bilimsel çalışma sırasında sizde yeni ilaç ve yöntemler denenmeyecektir. Çalışmamızda takibiniz süresince araştırmamızda kullanacağımız bazı değerler kaydedilecektir.

6. İstedığınız takdirde çalışmaya dahil olmaktan vazgeçebilirsiniz, işlem öncesi ve sonrası bu uygulamanın başlatılmasına veya devam ettirilmesine izin vermeyebilirsiniz. Ayrıca gerek görüldüğünde sizin isteğinize bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabiliyorsunuz.

7. İsminiz saklı tutulacaktır. Ancak etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere ulaşabilir. Araştırma sırasında ortaya çıkan size ait bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

8..Araştırmada yer aldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

9.Bunların dışında sizden gereksiz tahlil ya da muayene (konsültasyon) yaptırmanız istenmeyecektir.

10. Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için gerekli olan giderler hiçbir şekilde size ve bağlı bulunduğunuz sağlık güvenlik kuruluna yansıtılmayacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen sorumlu araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün ya da yasal vasinin adı-soyadı:

İmza:

Tarih:

Sorumlu araştırmacının adı-soyadı:

İmza:

Şekil 3. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

8.2. İzlem Formu

SUPRATENTORYAL KRANİYOTOMİLERDE DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN PEROPERATİF HEMODİNAMİ İLE POSTOPERATİF AĞRI VE BULANTI-KUSMA ÜZERİNE ETKİLERİ: GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

GRUP ...

		/ /	
Adı Soyadı:		Ek hastalık:	
Protokol No:		Kullandığı ilaçlar:	
Yaş:		Steroid kullanımı:	
Cinsiyet:		Cerrahi lokalizasyonu:	
Boy/Kilo/VKİ:		Tamı:	
Ameliyat süresi: (dak)		Sigara kullanımı:	
Toplam Remifentanil tüketimi (µg.kg.dak ⁻¹)		Toplam sevofluran tüketimi (mL.h ⁻¹)	

PEROPERATİF DÖNEM

	Bazal(t ₀)	İndüksiyon Sonrası(t _i)	Entübasyon Esnasında(t _e)	Çivili Başlık Takılması Sırasında(t _{çb})	Çivili Başlık Takıldıktan 5 Dk Sonra(t _{çb5})
OAB(mmHg)					
KAH(atm/dak)					

	15. dk	30. dk	1. h	2. h	6. h	12. h	24. h
Ağrı skoru (NRS)							
Toplam tramadol tüketimi (mg/kg)							
Bulanti Kusma Skoru							

0-10 NUMERIC PAIN RATING SCALE



BULANTI KUSMA

(0= Yok, 1= Bulantı, 2= Öğürme, 3=Kusma)

Şekil 4. Vaka izlem formu