



T.C.

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**AMELİYAT SONUNDA TRAKEAL EKSTÜBASYON ÖNCESİ UYGULANAN
DÜŞÜK DOZ REMİFENTANİL, PROPOFOL YA DA DEKSMEDETOMİDİNİN
HEMODİNAMİ VE QT_c ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MİNE ŞENGÜL EROL
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SIVAS
2022**



T.C.

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**AMELİYAT SONUNDA TRAKEAL EKSTÜBASYON ÖNCESİ UYGULANAN
DÜŞÜK DOZ REMİFENTANİL, PROPOFOL YA DA DEKSMEDETOMİDİNİN
HEMODİNAMİ VE QTc ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MİNE ŞENGÜL EROL

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Sinan GÜRSOY

SIVAS

2022



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 10.02.2010 tarih ve 2010/1/2 sayılı kararıyla kabul edilen “Tez Yazma yönergesi’ne” göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

ÜYE: Prof. Dr. Sinan GÜRSOY

ÜYE: Prof. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL

ÜYE: Doç. Dr. Recai DAĞLI

Bu tez, tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2022

Prof. Dr. Ahmet ALİM

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında sabırla yanımda olan, tecrübelerini ve bilgisini esirgemeyen, bütün asistanlık eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim ve tecrübeleriyle her daim bizlere yol gösteren Anabilim dalı başkanımız ve de tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sinan GÜRSOY'a

Bilgi ve tecrübelerini benimle her zaman paylaşan ve meslek hayatımda her biri ayrı bakış açısı kazandırarak ufkumu aydınlatan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL, Prof. Dr. Kenan KAYGUSUZ, Doç. Dr. A. Cemil İSBİR, Dr. Öğr. Üyesi Onur AVCI ve Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Gündoğdu'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, unutulmayacak anılar biriktirdiğim ve dostluklarını daima hatırlayacağım değerli hekim arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde birlikte keyifle çalıştığım tüm anestezi teknikeri, yoğun bakım, algoloji ve ameliyathanede görev yapan hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin etik kurul ve istatistik çalışmalarında yardımları olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Esra GÜLTÜRK'e,

Beni iyi bir insan, sorumluluk sahibi ve duyarlı bir vatandaş olarak yetiştirmeye çalışan, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak her daim sevgi ve desteklerini hissettiren ve bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan canım annem ve babam; Halise EROL ve Recep EROL'a, sevgilerini ve desteklerini her saniye yanımda hissettiğim hayattaki en büyük şanslarım olan kardeşim Nur Sultan EROL ve ablam Ayşegül EROL ÖCALAN'a ve biricik yeğenim Timur Tuğkan ÖCALAN'a

Çok teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Genel Anestezinin Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.1. İnhalasyon Anestezisi.....	3
2.1.1.1. Sevofluran	4
2.1.1.2. Desfluran	6
2.1.2. İntravenöz anestezi	7
2.1.2.1.Tiyopental Sodyum.....	8
2.1.2.2. Fentanil.....	11
2.1.2.3.Roküronyum.....	12
2.1.3. Laringoskopi ve Entübasyona Fizyolojik Yanıtlar	13
2.1.4. Stres Uyarana Karşı Hemodinamik Yanıt	14
2.1.5. Endotrakeal Ekstübasyona Fizyolojik Yanıt	14
2.2.Elektrokardiyogram (EKG).....	15
2.2.1. Frontal planda 6 adet ekstremitte derivasyonu:.....	16

2.2.2. Horizontal planda 6 adet unipolar prekordiyal derivasyon veya göğüs derivasyonları(V1-6) :	16
2.2.3. EKG dalgaları ve anlamları	17
2.2.3.1. P Dalgası	17
2.2.3.2. P-R veya P-Q Aralığı	17
2.2.3.3. QRS Kompleksi	17
2.2.3.4. Q Dalgası.....	17
2.2.3.5 R ve S Dalgaları	17
2.2.3.6. T Dalgası	17
2.2.3.7. U Dalgası.....	17
2.2.3.8. Q-T Aralığı.....	17
2.2.3.9. RR Aralığı.....	19
2.2.3.10. PP Aralığı.....	19
2.2.3.11. ST Segmenti.....	19
2.3. Sedasyon İlaçları	20
2.3.1.Barbitüratlar.....	20
2.3.2. Propofol	20
2.3.2.1. Etki Mekanizması	21
2.3.2.2. Metabolizma ve Atılım	21
2.3.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	22
2.3.2.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	22
2.3.2.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	22
2.3.2.6.Diğer Özellikleri ve Klinik Kullanımı:	23
2.3.2.7.Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları:	23
2.3.3.Benzodiazepinler	24
2.3.3.1. Midazolam	24

2.3.3.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri	25
2.3.3.1.2. Metabolizması	25
2.3.3.1.3. Farmakokinetik Özellikleri	26
2.3.3.1.4. Etki Mekanizması	26
2.3.3.1.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri	26
2.3.3.1.6. Solunum Sistemine Etkileri	26
2.3.3.1.7. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	27
2.3.3.1.8. Endokrin Etkisi	27
2.3.3.1.9. İskelet Kasına Etkisi	27
2.3.3.1.10. Uygulama ve Dozaj	27
2.3.3.1.11. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	28
2.3.4. Deksmetomidin	28
2.3.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri	28
2.3.4.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması	29
2.3.4.3. Farmakodinami	29
2.3.4.4. Klinik Etkileri	30
2.3.4.6. Sedatif ve Anestezik Gereksinimi Azaltıcı Etkileri	30
2.3.4.7. Solunum Sistemine Etkileri	30
2.3.4.8. Diğer Sistemlere Etkileri	30
2.3.4.9. Uygulama ve Dozaj	31
2.3.4.10. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	31
2.3.5. Remifentanil	31
2.3.5.1. Farmakolojik Özellikleri	32
2.3.5.2. Farmakokinetik Özellikleri	32
2.3.5.3. Farmakodinamik Özellikleri	34
2.3.5.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	34

2.3.5.5. Solunum Sistemine Etkileri	35
2.3.5.6. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri.....	36
2.4. Modifiye Aldrete Skorlaması.....	37
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	38
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik Bulgular	42
4.2. Batın Cerrahisi Çeşitliliğinin ve Görülen Yan Etkilerin Dağılımı.....	43
4.3. Hemodinamik Bulgular	43
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKÇA.....	62

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kalp hızına göre QT aralığının maksimum değerleri.....	19
Tablo 2: Anestezi Sonrası Derlenme Ünitesinden Taburculuk Skoru (Modifiye Aldrete Skoru).....	37
Tablo 3: Cinsiyet ile Grup Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	41
Tablo 4: Olguların demografik özellikleri ile Aldrete Derlenme Skorları	42
Tablo 5: Gruplara göre Ameliyat Türü Dağılımı.....	43
Tablo 6: Grup İçi ve Gruplar Arası KAH Değişiminin İncelenmesi	44
Tablo 7: Grup İçi ve Gruplar Arası SKB Değişiminin İncelenmesi	45
Tablo 8: Grup İçi ve Gruplar Arası DKB Değişiminin İncelenmesi	46
Tablo 9: Grup İçi ve Gruplar Arası OKB Değişiminin İncelenmesi	46
Tablo 10: Grup İçi ve Gruplar Arası SPO2 Değişiminin İncelenmesi	47
Tablo 11: Grup İçi ve Gruplar Arası QT Değişiminin İncelenmesi	48
Tablo 12: Grup İçi ve Gruplar Arası QTc Değişiminin İncelenmesi.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiyopental Sodyumun Kimyasal Yapısı.....	8
Şekil 2: Bipolar Ekstremitte Derivasyonları.....	16
Şekil 3: Unipolar Ekstremitte Derivasyonları	16
Şekil 4: Göğüs derivasyonlarının yerleşimi	16
Şekil 5: QT Hesaplamada T Dalgasının Bitiminin Belirlenmesi	18
Şekil 6: EKG standart dalgaları, QT intervali ve Bazett formülü.....	19
Şekil 7: Propofolün Kimyasal Yapısı.....	21
Şekil 8: Midazolamın Kimyasal Yapısı.....	25
Şekil 9: Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı	28
Şekil 10: Remifentanilin kimyasal yapısı ve nonspesifik plazma ve doku esterazlarınca karboksilik asid metaboliti oluşumu (72).	32

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Cinsiyet ile Grup Arasındaki İlişkinin Grafiği.....	41
Grafik 2: KAH değerlerinin grup içi değişim grafiği.....	44
Grafik 3: SKB değerlerinin grup içi değişim grafiği.....	45
Grafik 4: OKB değerlerinin grup içi değişim grafiği.....	47
Grafik 5: SPO2 değerlerinin grup içi değişimi.....	48
Grafik 6: QT değerlerinin grup içi değişimi.....	49
Grafik 7: QTc Değişimi değerlerinin grup içi değişim	50

KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: American Society of Anesthesiologists
BMI	: Body Mass Index
EKG	: Elektrokardiyogram
EEG	: Elektroensefalogram
SKA	: Serebral Kan Akımı
A-V	: Atriyo-ventriküler
KAH	: Kalp Tepe Atım Hızı
AKB	: Arteriyel Kan Basıncı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
UQTS	: Uzun QT Sendromu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
OSS	: Otonomik Sinir Sistemi
SPO2	: Periferik Oksijen Saturasyon Değeri
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
MAK	: Minimum alveolar konsantrasyon
QTc	: Düzeltilmiş QT Intervalı
QTd	: QT Dispersiyonu
I.V.	: İntravenöz
PaCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
GABA	: Gama amino-bütirik asid
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon

KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
MAS	: Modifiye Aldrete Skoru
PACU	: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi
mg/kg	: Milligram/ kilogram
µg/kg	: Microgram/kilogram
ng/ml	: Nanogram/ mililitre
İ.M.	: İntramuskuler



ÖZET

Giriş ve Amaç: Kardiyak aritmiler, anestezi altındaki hastalarda sık rastlanılan ve mortaliteden sıklıkla sorumlu tutulan komplikasyonlardır. Anestezi altındaki hastalarda aritmilere elektrolit dengesizlikleri, uzamış konjenital ya da edinsel QT sendromu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, genel ve lokal anestezipler gibi birçok ilaç ve etken neden olabilmektedir. Uzun QT intervalinin ventriküler aritmiler ve sebepsiz ani ölümlerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir. QT intervalindeki uzamalar ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve aritmi riskinin belirlenmesinde bir yol gösterici olarak kullanılabilir. Anestezi indüksiyonu, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve endotrakeal ekstübasyon sempatoadrenal aktivitenin belirgin stimülasyonuna yol açar. Bu çalışmada endotrakeal ekstübasyon sırasında kardiyovasküler refleks yanıtı köreltmek için rutin olarak da uygulanan, propofol, remifentanil ve deksmedetomidinin hemodinami değerleri ve aritmi belirteci olan QTc intervali üzerine etkilerinin incelenmesi ve ikinci amaç olarak da endotrakeal entübasyon ile endotrakeal ekstübasyon sırasındaki kardiyovasküler yanıt ile QT intervalinin kıyaslanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Fakültemiz Etik Kurul onayı ve olguların yazılı onayları alındıktan sonra elektif batın cerrahisi uygulanacak ASA I-II, 18-70 yaş arasında gerekli bilgiler verilen ve onayı alınan 80 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma kesitsel, prospektif, randomize olarak planlandı. Tüm hastalara premedikasyon amaçlı 7-15 mcg/kg İ.M.(İntramuskuler) midazolam uygulandı. Hastalar propofol(grup P, n:20), remifentanil(grup R, n:20), deksmedetomidin (grup D, n:20) ve kontrol(grup K, n:20) gruplarına ayrıldı. Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra monitörlene edilerek KAH, SKB, DKB, OKB VE SPO2 değerleri ile 12 derivasyonlu EKG'leri çekilerek QT ve QTc değerleri kaydedildi. Genel anestezi öncesi alınan bu değerler bazal olarak alındı. Hastaların anestezi indüksiyonunda standart olarak 1 µg/kg fentanil, 4-7 mg/kg tiyopental sodyum ve 0.5 mg/kg rokuronyum kullanıldı. Endotrakeal entübasyonu takiben %50 hava ve %50 oksijen karışımı içinde sevofluran kullanıldı. Endotrakeal entübasyondan 3 dakika sonra sonra 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi ve eşzamanlı olarak hemodinamik verileri kaydedildi. Operasyon bitiminde hastalara gruplarına göre, infüzyon pompası ile 3 dakika içerisinde 0,5 mg/kg propofol, 1 µg/kg remifentanil, 0,5 µg/kg deksmedetomidin ya da aynı volümde serum fizyolojik (kontrol grubu) verildi. Sonrasında sugammadex uygulaması sonrası hastalar ekstübe edildi. Ekstübasyondan 1

ve 5 dakika sonrasında EKG'leri çekilerek eşzamanlı olarak hemodinamik verilerimizi kaydettik. Çekilen bütün EKG lerdeki QT ve QTc intervali (düzeltilmiş QT değeri) değerleri takip formlarına kaydedildi. Anestezi sonrasında hastaların Modifiye Aldrete Skorları (M.A.S.) 9-10 olana kadar geçen derlenme süreleri ve rutin işlemler sırasında EKG değişikliği (ST-T değişikliği, bradikardi aritmi, VES, ST depresyonu, ST elevasyonu vs.) ve bronkospazm, öksürük, oksijen desatürasyonu vb. yan etkiler olduğunda kaydedilerek değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 80 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalama yaş, kilo, boy ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların 50'si kadın, 30'u erkek olup cinsiyet ile grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Remifentanil ya da deksmedetomidin grubundaki hastaların derlenme süresi (M.A.S.) kontrol grubunda olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Gruplar arasında operasyon türü bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,005$). Hastaların hemodinamik verileri karşılaştırıldığında kontrol grubu dahil tüm gruplarda ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakika KAH, SKB ve OKB değerleri anestezi öncesi değerlerle kıyaslandığında artış gözlemlenmedi. Deksmetomidin grubunda ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakika KAH değerleri propofol grubuna göre daha düşüktü. Deksmetomidin grubunda ekstübasyon sonrası 1. Dakika SKB ve OKB değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü. Yine deksmedetomidin grubunda ekstübasyon sonrası 5. dakika SKB ve OKB değerleri kontrol ve remifentanil grubuna göre daha düşüktü. Bütün gruplarda SpO2 değeri entübasyon sonrası 3. dakikada diğer ölçüm zamanlarına göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Hastaların QTc intervali değerleri karşılaştırıldığında; Tüm gruplarda ekstübasyon sonrası 1. dakika QTc değerleri anestezi öncesi değerlerle kıyaslandığında artış görüldü. Ekstübasyon sonrası 5. dakika QTc değerleri anestezi öncesi değerlerle benzer iken kontrol grubu QTc değerleri anestezi öncesi değerlere göre yüksekti. Gruplar arası değerlendirmede; Propofol grubunda ekstübasyon sonrası 1. dakika QTc değerleri kontrol ve deksmedetomidin grubuna göre daha düşük bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda ekstübasyon sonrası 1. dakikada çalışma ilaçlarının QTc intervalindeki uzamayı engellemekte yetersiz kaldığını, ancak ekstübasyon sonrası 1. dakikada propofolun QTc intervalinin baskılanması açısından daha avantajlı olduğunu gördük. Ayrıca ekstübasyon sonrası 5. dakikada remifentanil,

propofol ve deksmedetominin QTc intervalindeki uzamayı baskıladığını göstermektedir. Diğer taraftan entübasyon ve ekstübasyon dönemlerinde benzer hemodinamik yanıt ve QTc uzaması olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Endotrakeal ekstübasyon, remifentanil, propofol, deksmedetomidin, QT ve QTc intervali



ABSTRACT

Introduction and Purpose: Cardiac arrhythmias are complications that are frequently encountered in patients under anesthesia and are often held responsible for mortality. Many drugs and factors such as electrolyte imbalances, prolonged congenital or acquired QT syndrome, sympathetic nervous system activation, general and local anesthetics can cause arrhythmias in patients under anesthesia. It has been reported that prolonged QT interval may be responsible for ventricular arrhythmias and sudden unexplained deaths. Prolongations in the QT interval can be used as a guide in determining the risk of ventricular repolarization abnormalities and arrhythmia. Anesthesia induction, laryngoscopy, endotracheal intubation, and endotracheal extubation lead to a prominent stimulation of sympathoadrenal activity. In this study, it was aimed to examine the effects of propofol, remifentanyl and dexmedetomidine, which are routinely applied to attenuate the cardiovascular reflex response during endotracheal extubation, on hemodynamic values and QTc interval, which is a marker of arrhythmia, and, as a second purpose, to compare the cardiovascular response during endotracheal intubation and endotracheal extubation with the QT interval.

Materials and Methods: After obtaining the approval of the Ethics Committee of our faculty and the written consent of the cases, 80 patients aged between 18-70 years, who were given the necessary information and approved, were included in the study. The study was planned as cross-sectional, prospective, randomized. All patients were administered 7-15 mcg/kg IM midazolam for premedication. The patients were divided into propofol (group P, n:20), remifentanyl (group R, n:20), dexmedetomidine (group D, n:20) and control (group K, n:20) groups. After the patients were placed on the operating table, HR, SBP, DBP, MAP, and SPO₂ values were recorded, and their 12-lead ECGs were taken and QT and QTc values were recorded. These values taken before general anesthesia were taken as baseline. In the induction of anesthesia, 1 µg/kg fentanyl, 4-7 mg/kg thiopental sodium and 0.5 mg/kg rocuronium were used as standard. Sevoflurane was used in a mixture of 50% air and 50% oxygen following endotracheal intubation. 12-lead ECGs were taken 3 minutes after endotracheal intubation and hemodynamic data were recorded simultaneously. At the end of the operation, according to the groups, 0.5 mg/kg propofol, 1 µg/kg remifentanyl, 0.5 µg/kg dexmedetomidine or the same volume of normal saline (control group) were given to the patients by infusion pump within 3 minutes. Afterwards, the patients were extubated

after sugammadex administration. We recorded our hemodynamic data simultaneously by taking ECGs at 1 and 5 minutes after extubation. QT and QTc interval (corrected QT value) values in all ECGs taken were recorded on the follow-up forms. When patients recover after anesthesia until their modified Aldrete score is 9-10 and ECG changes (ST-T change, bradycardia arrhythmia, VES, ST depression, ST elevation etc.) and side effects such as bronchospasm, cough, oxygen desaturation, etc. during routine procedures were recorded and evaluated.

Results: A total of 80 patients were included in the study. There was no difference between the groups in terms of mean age, weight, and height among the demographic data of the patients(5). No significant difference was found between the groups in terms of gender (50 female and 30 male patients) ($p>0.05$). Recovery time (M.A.S.) of the patients in the remifentanil or dexmedetomidine group was significantly higher than those in the control group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of operation type ($p>0.005$). When the hemodynamic data of the patients were compared, no increase was observed in the 1st and 5th minute HR, SBP and MAP values after extubation in all groups, including the control group, when compared to the values before anesthesia. HR values at the 1st and 5th minutes after extubation were lower in the dexmedetomidine group than in the propofol group. Post-extubation 1st minute SBP and MAP values were lower in the dexmedetomidine group than in the control group. Again, SBP and MAP values at the 5th minute after extubation were lower in the dexmedetomidine group than in the control and remifentanil groups. In all groups, SpO₂ value was found to be significantly higher at the 3rd minute after intubation compared to other measurement times.

When the QTc interval values of the patients were compared, an increase was observed in the 1st minute QTc values after extubation in all groups when compared to the values before anesthesia. While the QTc values at the 5th minute after extubation were similar to the pre-anesthesia values, the control group's QTc values were higher than the pre-anesthesia values. In the evaluation between the groups, the 1st minute QTc values after extubation were found to be lower in the propofol group than in the control and dexmedetomidine groups.

Conclusion: As a result of our study, we observed that the study agents were insufficient to prevent the prolongation of the QTc interval at the 1st minute after extubation, but propofol was more advantageous in terms of suppressing the QTc

interval at the 1st minute after extubation. It also shows that remifentanyl, propofol, and dexmedetomidine at the 5th minute after extubation suppress the prolongation of the QTc interval. On the other hand, similar hemodynamic response and QTc prolongation were observed during intubation and extubation periods.

Key Words: Endotracheal extubation, remifentanyl, propofol, dexmedetomidine, QT and QTc interval.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak aritmiler, anestezi altındaki hastalarda sık rastlanılan ve mortaliteden sıklıkla sorumlu tutulan komplikasyonlardır. Anestezi altındaki hastalarda aritmilere elektrolit dengesizlikleri, uzamış konjenital ya da edinsel QT sendromu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, genel ve lokal anestezikler gibi birçok ilaç ve etken neden olabilmektedir (1) (2).

Edinsel QT uzaması, kalp veya sinir sistemi rahatsızlıkları, ısı, elektrolit, endokrin ve metabolik bozukluklar ve kullanılan farmakolojik ajanlarla gelişebilir (3) (4). Uzun QT intervalinin ventriküler aritmiler ve sebepsiz ani ölümlerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (1). QT intervali, Elektrokardiyogram (EKG)'da ventriküler repolarizasyon zamanını gösterir. QT intervalindeki uzamalar ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve aritmi riskinin belirlenmesinde bir yol gösterici olarak kullanılabilir (1).

Hastalara tedavisi için uygulanan, invaziv ve non-invaziv yöntemler, ameliyat ya da herhangi bir işlem için ameliyathaneye getirilen hastalarda stres, anksiyete ve ajitasyona neden olabilmektedir. Entübasyon uygulaması sırasında da sempatik aktivasyon meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak QT intervalinde uzama olduğu az sayıdaki çalışma ile gösterilmiştir. Endotrakeal ekstübasyonun ve bu sırada kullanılan ilaçların QT intervali üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmada endotrakeal ekstübasyon sırasında kardiyovasküler refleks yanıtı köreltmek için, rutinde de uygulanan, propofol, remifentanil ve deksmedetomidinin hemodinami değerleri ve aritmi belirteci olan QTc intervali üzerine etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Anestezi indüksiyonu, laringoskopi ve endotrakeal entübasyon ve endotrakeal ekstübasyon sempatoadrenal aktivitenin belirgin stimülasyonuna yol açar. Sempatik stimülasyon sonucunda hipertansiyon, taşikardi ve aritmi gelişebilir. Taşikardi miyokard oksijen tüketimini artırırken diyastolik dolumu azaltmakta bu da etkili koroner akımı engellemektedir. Sempatik aktivasyon sırasında plazmada artan katekolamin düzeyleri ile QT intervali arasında direkt bağlantı olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (5).

Genel anestezi sonrası endotrakeal ekstübasyon uygulaması sırasında da sempatik aktivasyon meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak QT ve QTc intervalinde

uzama oluştuğu az sayıdaki çalışma ile gösterilmiştir. Endotrakeal ekstübasyonun ve bu sırada kullanılan ilaçların QT intervali üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; endotrakeal ekstübasyon sırasında kardiyovasküler refleks yanıtı köreltmek için, rutinde de uygulanan, propofol, remifentanil ve deksmedetomidinin hemodinami ve aritmi belirteci olan QTc intervali üzerine etkilerini ortaya koymaktır. İkinci amaç ise; endotrakeal entübasyon ile endotrakeal ekstübasyon sırasındaki kardiyovasküler yanıt ile QT intervalini kıyaslamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezinin Tanımı ve Tarihçesi

Anestezinin tarihçesi insanın var olması ve ayrıca ağrısının dindirilmesi çabasıyla başlamıştır (6). Anestezi terimi ilk defa Atinalı Dioskorides adamotu(Mandragod) bitkisinin narkotik benzeri etkilerini tanımlamak için kullanmıştır ve ağrısız cerrahiye imkan sağlayan uyku benzeri durumu ifade etmiştir. Günümüzde kullandığımız terim ise ilk kez 1846 yılında Oliver Mendel Holmes tarafından kullanılmıştır (7).

Anestezi yöntemleri çok eski çağlardan bu yana ağrıyı gidermeye yönelik olarak uygulansa da anesteziyolojinin uzmanlık alanı olarak gelişimi 19. yüzyılda başlamış ve son 60 yıl içinde sağlam temellere oturtulmuştur.

Cerrahların ağrısız ameliyat yapabilmesine imkan sağlamak için eski çağlarda afyon haşhaşı, koka yaprakları, alkol ve hatta anestezi amaçlı flebotomi uygulanmıştır.

Modern cerrahinin gelişmesinde etkin ve güvenli anestezi tekniklerinin katkıları dışlanamaz. Bu teknikler ilk kez lokal anestezi ile başlamış olup, devamında inhalasyon anestezi eklenmiş ve son olarak da intravenöz anestezi ile daha da gelişmiştir (7).

Genel anestezi kortikal merkezlerden başlayıp bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezlerde depresyon sonucu oluşur. Reflekslerin baskılanması, bilinç kaybı ve kas gevşemesi genel anestezinin önemli bileşenleri olup üçü birlikte genel anestezi triadını oluşturmaktadır (8).

2.1.1. İnhalasyon Anestezi

Solunum yolu ile alınan anestezi gazları ilk olarak alveollere, oradan da diffüzyon yolu ile kana geçip en sonunda beyine ulaşır. Beyinde anestezi miktarı belli bir miktarda olunca genel anestezi gerçekleşir (8).

Bütün inhalasyon anesteziklerinin ortak özelliği inhalasyon yolu ile alınmaları, alveolo-kapiller membranı geçtikten sonra kanda erime oranlarına göre dakikalar içinde hedef organ olan beyinde etki göstermeleridir.

Genel anesteziyi oluşturan inhaler gazların beyindeki basınçları için: inspire edilen gaz karışımı içindeki anestezi yoğunluğu, anestezi maddenin akciğerlere ulaştırılmasına aracılık eden pulmoner ventilasyon, anestezi maddenin alveollerden

arteryel kana diffüze olması ve anestezi maddenin arteryel kandan da dokulara dağılması gibi parametreler tarafından kontrol edilir (4).

Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değeri, inhalasyon anesteziğinin hastaların %50'sinde cerrahi kesi gibi bir uyarıya yanıt olarak gelişen ve hareketi önleyen alveolar konsantrasyonudur. Beyin pariyel basıncını yansıttığı için MAK önemli bir ölçüttür. Anestezi ajanların etkinliklerini değerlendirmede ve bunun yanısıra deneysel değerlendirmeler için de bir standart oluşturur (5).

2.1.1.1. Sevofluran

Fiziksel ve kimyasal özellikleri:

Sevofluranın kimyasal formülü florometil-2,2, 2-trifloro-I- triflorometil olup etil eter yapısında bir gazdır. İritasyon yapmayan, yanıcı, patlayıcı özelliği olmayan, hafif eter kokusunda olan bir anestezi ajandır. Yüksek potense sahip olması, iritasyon yapmaması nedeni ile çocuklarda induksiyonda oldukça yararlı ve etkili bir ajandır (9).

Düşük kan-gaz partiyon katsayısı (0.63) olması nedeni ile induksiyonun ve ameliyat sonunda uyanmanın hızlı olmasını sağlamaktadır. Kan-beyin partiyon kat sayısı 1.7, yağ-gaz partiyon katsayısı ise 47'dir.

Sevofluranın MAK değeri çocuklarda %3.3 iken, erişkinlerde %1.7'ye düşmektedir (10). Molekül ağırlığı 200.05 gr/mmol, buhar basıncı 20°C de 160 mmHg, kaynama noktası 760 mmHg'da 58.6°C'dir. Yüksek kaynama noktası, düşük buhar basıncına sahip olması nedeniyle konvansiyonel vaporizatörlü cihazlarda kullanılabilir (11).

Metabolizma Ve Toksisitesi:

Sevofluran, karaciğerde sitokrom P450'nin 2EI izoformu tarafından metabolize edilir. Bu metabolizma sonucu heksofloroisopropanol ve inorganik florür ortaya çıkmaktadır. Bu metabolitin %85'ten fazlası glukuronik asit ile hızlıca konjuge olmaktadır. Hayvan deneylerinde sitokrom P450-2EI'nin etanol, izoniazid, fenobarbital tarafından uyarılabildiği, sonuç olarak serum inorganik florid konsantrasyonunda artış olduğu ve florid iyonlarının böbreklerden atıldığı saptanmıştır (9).

Halojenli ajanların tamamı, kuru alkali karbondioksit (CO₂) absorbanları ile indirgenirler. Sevofluranın, CO₂ absorbanı içerisindeki sıcaklık ve su içeriğine bağlı olarak reaksiyon vermesi ile Compound A ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda

Compound A'nın farelere yüksek konsantrasyonlarda inhale ettirildiğinde değişen derecelerde renal hasara neden olduğu bulunmuştur. Ancak insanlarda renal toksik etki oluşturduğu raporlanmamıştır. Bunun nedeni olarak da beta-liyaz enziminin insanlarda daha düşük aktiviteye sahip olması sunulmuştur. (12).

Sistemlere Etkisi

Solunum Sistemine Etkisi: Tüm potent inhalasyon ajanları gibi tidal volümü düşürüp solunumu deprese ederler. Tidal volümü düşürdükten sonra, solunum sayısında meydana gelen artış, dakika volümündeki azalmayı engellemek için yeterli düzeyde olmaz. Solunum merkezlerinin artmakta olan PaCO₂ cevabı azalır (12) (13).

Santral Sinir Sistemine Etkisi: Sevofluran median serebral arter kan akım hızını azaltır. Serebral damarlara olan vazodilatör etkisi nedeni ile intrakraniyal basıncı arttırabileceği düşünülse de sevofluranın intrakraniyal basıncı etkilemediği gösterilmiştir (13). Tüm inhalasyon ajanları gibi sevofluran da beynin metabolik hızını ve oksijen kullanımını azaltır. Epileptik aktivitesi olan kişilerde konvülziyonların sayı ve şiddetini azaltmaktadır (14).

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi: Sevofluran doza bağımlı olarak ortalama arter basıncını (OAB) ve kardiyak outputu azaltır. OAB'daki azalmalar, sistemik vasküler rezistansda azalma ile belirlenir. Sevofluran yüksek konsantrasyonlarda kan basıncını düşürür. Sevofluran aynı konsantrasyonlarda kullanıldığında desfluran ve izoflurana benzer şekilde miyokard kontraktilesini azaltır. Ancak desfluran ve izoflurandan farklı olarak, yüksek MAK değerlerinde taşikardi görülmez. Sevofluran, izofluran gibi koroner çalma sendromuna sebep olmamaktadır (15) (13). Sevofluranın halotan ve izoflurana göre kardiyak aritmileri daha az tetiklediği bilinmektedir (16).

Nöromusküler Etkileri: Sevofluran nöromusküler bloke edici ajanların etkinliğini potansiyalize ederek totalde kullanılan kas gevşetici ihtiyacını azaltır (12).

Renal Etkileri: Sevofluran renal kan akımını, buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızını azaltarak idrar çıkışını azaltır. Anestezinin idamesi esnasında görülen renal kan akımının azalması, artmış vasküler kapasiteye bağlı olarak dolaşım volümünün azalması sonucu olduğu düşünülmektedir (12). İnsanlarda sevofluran anestezisine bağlı olarak artmış florür konsantrasyonu ile böbrekte fonksiyon bozukluğu gelişmesi arasında bir ilişki gösterilememiştir (17).

Hepatik Etkileri: Sevofluran diğer inhalasyon anestezi ajanlarının pek çoğu gibi hepatic kan akımını artırır, portal ven kan akımını ise azaltır, total karaciğer kan akımını ve oksijen sunumunu koruduğu gösterilmiştir (18).

2.1.1.2. Desfluran

Son yıllarda gününbirlik cerrahi işlemlerin sayısının artması daha hızlı derlenme sağlayan anestezi ajan arayışlarına sebep olmuştur. İlk defa Terell ve çalışma arkadaşları tarafından 1960'ların başında tamamen elementer flor ile halojenize edilen bir bileşim sentez edilmiştir. Bu yeni inhalasyon ajanı 1993'te desfluran olarak isimlendirilmiştir (19) (11).

Fiziksel- Kimyasal Özellikleri:

Desfluran, florid iyonu açığa çıkarmayan ve minimal düzeyde metabolize olan oldukça stabil bir ajandır. Trifloro-asetat metabolitinin oluşturulması en önemli avantajlarından biridir. Bu yüzden desfluran immün hepatit oluşumuna yol açmamaktadır (10).

Sistemlere etkisi:

Solunum Sistemine Etkisi: Desfluran solunum sisteminin CO₂ artışına kompensatuar yanıtını deprese eder. Desfluran tidal volümde azalma, solunum sayısında kompensatuvar bir artış ve PaCO₂'de artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarla desfluranın sigara içen hastalarda havayolu basıncını arttırabildiği gösterilmiştir (20). Desfluran indüksiyon ajanı olarak kullanıldığında keskin kokusu hava yolunda irritasyon, tükürük sekresyonlarında artış, apne nedeniyle öksürük ve laringospazma neden olabilir. Bu irritan etkiler anestezi idamesi sırasında minimal düzeydedir (12).

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi: Desfluran doza bağlı olarak sistemik vasküler direnci azaltır, arteriyel kan basıncında düşmeye yol açar, 1-2 MAK değerinde kullanıldığında kardiyak outputta belirgin azalma olmaz. Yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında geçici sempatik aktivasyon periyotları sonucu hipertansiyon (HT) ve taşikardiye neden olabilir. Tüm halojenli inhalasyon ajanları gibi doza bağımlı olarak myokardiyal depresyon yapar. İnspire edilen desfluran konsantrasyonlarındaki hızlı artışlar katekolamin düzeylerinde geçici, bazen dikkate değer yükselmelere neden olabilir (21) (22). Bu nedenle desfluran konsantrasyonlarında artışlar kademeli olarak yapılmalıdır. Desfluran kalbi ventriküler aritmilere ve epinefrinin disritmojenik etkilerine karşı duyarlı hale getirmez (16).

Santral Sinir Sistemine Etkisi: Desfluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolizma hızını düşürme eğilimindedir. Doz bağımlı şekilde beyin damarlarının kan akımını artırır ve dolayısıyla kafa içi basınç artışına neden olabilir (11). Ancak desfluran serebral kan akımını diğer inhalasyon ajanlarına kıyasla daha az etkiler. Desfluran sevofluranda olduğu gibi nöbet aktivitesini arttırmaz. Daha sıklıkla antikonvülzif etki göstermektedir (23).

Nöromusküler etkileri: Desfluran bütün kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Deneysel modellerde malign hipertermiyi arttırabildiği gösterilmiştir (24) (25).

Renal Etkileri: Desfluran kullanımının kronik böbrek yetmezliğini olumsuz yönde etkilemediği görülmüştür (26).

Hepatik Etkileri: Desfluran hepatik arter kan akımını etkilemez iken, portal ven akımını da çok az azaltır. Böylece hepatik oksijenasyon korunarak karaciğer hasarına yol açan hepatosit hücrelerinin hipoksisi engellenmiş oluyor (9).

2.1.2. İntravenöz anestezi

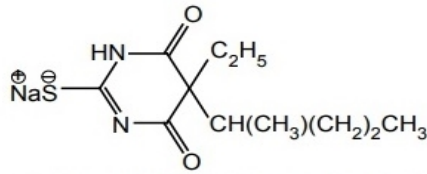
İntravenöz (İV) anestezi ajanları lipofilik yapıya sahip olmaları nedeniyle beyne çok hızlı ulaşarak etkilerini gösterirler. Farmakokinetik olarak enjeksiyondan sonra İV anestezi ajanlarının plazma düzey profilleri trifaziktir. Burada ilk faz 'dağılım fazı' olup yarılanma ömrü birkaç dakika, ikinci faz 'redistribüsyon fazı' olup 15-30 dakika, son faz 'eliminasyon fazı' olup birkaç saat ya da daha uzundur. Anestezinin kısa sürmesi, ilacın beyinden redistribüsyonla uzaklaştırılması çizgili kas, yağ dokusu, diğer dokularda birikmesi sonucunda olur. İlaç eliminasyonu ise karaciğerde biyoinaktivasyon şeklinde oluşmaktadır (27).

Şimdi çalışmamızdaki bütün hastaların genel anestezi indüksiyonunda kullanılan iv anestezi ajanımız tiyopental sodyum, analjezik ajanımız fentanil ve nondepolarizan nöromusküler blokör ajan olarak tercih ettiğimiz rokuronyumdan bahsedeceğiz.

2.1.2.1.Tiyopental Sodyum

Fiziko-Kimyasal Özellikleri

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2 numaralı karbondaki oksijen atomunun yerini bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemi üzerindeki etkisinin hızlı başlamasına ve kısa sürmesine neden olur (28) (29).



Sodium salt of 5-ethyl-5(1-methyl butyl)-2-thio barbiturate

Şekil 1. Tiyopental Sodyumun Kimyasal Yapısı

Metabolizma ve Farmakokinetik

Tiyopentalin intravenöz uygulanmasını takiben santral sinir sistemindeki etkisinin başlangıç zamanı, fizikokimyasal özellikleri ile özellikle yüksek lipid eriyebilirliği ve pKa değeriyle ilgilidir. Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise uygulanan dozla ilgilidir. Yüksek dozda yapılması etki süresini uzatabilir. Tiyopentalin 3–5 mg/kg dozda uygulanması, 10–15 dakika süren bilinç kaybı ve 5–10 dakika süren bir anestetik devre oluşturur. Tiyopentalin etki süresinin kısa olmasının nedeni ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılıma uğramasıdır. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi hızlı yıkıma uğramalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır. Tiyopental karaciğer tarafından metabolize edilir, majör metabolizma yolu oksidasyondur, metabolitleri çoğunlukla inaktiftir ve suda çözünür ve idrar yoluna atılır (29), (30).

Barbitüratlar esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Santral sinir sisteminde spesifik sinapslarda iki tip etki oluştururlar; inhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır veya artırır. GABA'nın etkisi ile açılan Cl⁻ iyon kanallarının uzun süre açık durumda kalmasına neden olarak ve kanalların içini tıkayarak etki ederler. Eksitator nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe ederek de etki ederler. Tüm bu bulgular barbitüratların santral sinir

sistemindeki etkilerinin barbitüratlara spesifik reseptörler aracılığı ile oluştuğunu düşündürmektedir (29) (31) (32).

Kardiyovasküler Etkileri

İntravenöz olarak uygulanan indüksiyon dozları arteriyel kan basıncında düşüşe ve kalp atım hızında artışa sebep olur. Medüller vazomotor merkezin depresyonu periferik kapasitans venlerinin dilate olmasına neden olarak kanın periferik göllenmesini artırır ve sağ atriuma venöz dönüşü azaltır. Taşikardi muhtemelen santral vagolitik bir etkiye bağlı olarak oluşuyor. Kalp debisi sıklıkla kalp hızındaki bir artış ve kompensatuar baroreseptör refleksiyle artan miyokardial kontraktilite ile sağlanır. Rezistans damarların sempatik yolla uyarılan vazokonstriksiyonu, periferik vasküler rezistansın artmasına neden olabilir. Bununla birlikte yeterli baroreseptör yanıt yokluğunda (hipovolemi, KKY, β -adrenerjik blokaj kullanımı) kompanse edilemeyen periferik göllenme ve maskelenmemiş direkt miyokardial depresyona bağlı olarak, kalp debisi ve arterial kan basıncı dramatik olarak düşebilir (29).

Tiyopental miyokarda direkt yaptığı depresif etki ile kan basıncında geçici düşmeye ve kardiyak atım hacminde azalmaya neden olur. Hipovolemi, toksemi, sepsis ve şoktaki hastalarda bu etki çok belirgin olarak görülür. Özellikle normal dozdaki tiyopentalin hızlı enjeksiyonu hipotansiyon, dolaşım kollapsı, hatta kardiyak arreste neden olabilir. Bu nedenle 30–45 saniye en uygun enjeksiyon süresidir. Aynı zamanda koroner kan akımı, kalp hızı ve miyokardın oksijen tüketiminin artmasına ve kan basıncı, kardiyak output ve stroke volümün düşmesine neden olur. Damarlarda, direkt olarak damar düz kasını etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonusu azaltır ve venöz dönüşte azalmaya sebep olur. Tiyopental histamin salınımına neden olur ve buna bağlı hipotansiyon, ürtiker ve allerjik reaksiyonlar görülebilir (29), (32), (33), (34).

Solunum Sistemi Etkileri

Tiyopental doza bağımlı olarak, medullar depresyon yaparak solunumu hem sayı olarak, hem de derinlik olarak azaltır. Solunum merkezinin karbondioksite refleks olarak cevap verme yeteneğini baskılar. Laringeal reflekslerin duyarlılığı arttığından dolayı üst solunum yolunda tükürük, mukus veya yabancı cisim bulunması, anestezi yüzeyel olduğunda, laringospazm ve bronkospazma neden olabilir (29), (31), (35), (30).

Santral Sinir Sistemi Etkileri

Tiyopental yüksek anestezi dozlarında uygulandığında, beyin oksijen tüketimini azaltır ve beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürür. Beyin metabolizma hızının azalması, beyin kan akımı gereksiniminde azalmaya neden olur, buna beyin damarlarında vazokonstriksiyon oluşması yol açar. Beyin kan akımındaki azalma, beyin kan volümünde azalmaya ve kafa içi basıncında düşmeye neden olur. Beyin metabolizması üzerindeki bu etki beyin hem hasara uğrayan bölgelerini, hem de perfüze olan sağlam bölgelerini korur. Tiyopental, beyin kan akımını azaltması, perfüzyon basıncını artırması, metabolizma hızını düşürmesi nedeniyle kafa içi basınç artışı olan hastaların indüksiyonunda çok yararlı bir ajandır (36).

Hipnoz, sedasyon ve bilinç kaybı yapar. Antikonvülsif etkisi de vardır. Düşük dozlarda ağrı eşliğini düşüren bir ajandır. Bundan dolayı antianaljezik veya hiperanaljezik etki gösterir. Yüksek dozlarda da cerrahi anestezi oluşturmaz, aksine kardiyovasküler ve solunum depresyonu oluşturur. Analjezik etkisi yoktur (32) (30).

Diğer Etkileri

Tiyopental indüksiyon dozlarında (3–5 mg/kg) karaciğer fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda hepatik fonksiyonda geçici değişikliklere sebep olabilir. Ancak bu değişikliklerin klinik olarak önemi yoktur. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımı hepatik enzim fonksiyonunu indükleyebilir (29).

Tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak renal kan akımı ile ilgilidir. Kardiyovasküler depresyon nedeniyle renal kan akımı azalır ve böylece böbrek fonksiyonunun azalmasına sebep olur (29) (30).

Tiyopental gebe uterus üzerinde çok az etkili olmasına rağmen, plasenta yoluyla fötüse geçerek fetal depresyona neden olabilir (32).

Kullanım Alanları

Tiyopental klinik anestezi pratiğinde; premedikasyonda, indüksiyonda ve anestezi idamesinde kullanılmaktadır. İnkomplet iskemide beyni korumak amacıyla da kullanılmaktadır. Tiyopental intravenöz indüksiyon ajanı olarak kullanılan mükemmel bir hipnotik etkili ajandır. Tiyopental 15–30 sn'de etki ederek yumuşak bir indüksiyona neden olur. Tiyopentalin indüksiyon dozu 3–4 mg/kg'dır (31).

Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar

Tiyopental kullanılması sonrası derlenme uzun sürer. Tiyopentalden sonra hastalara 24 saat araba kullanılmaları önerilir. Tiyopentalin %2,5 konsantrasyonda intravenöz olarak enjeksiyonu çok nadiren de olsa venöz irritasyon veya tromboza neden olabilir (30).

Tiyopental akut intermitant porfiriya, varyete porfiriya ve herediter koproporfiryada kontrendikedir. İnfantlar, yenidoğanlar ve yaşlı hastalarda, kardiyak rezervi sınırlı hastalarda (mitral stenozu, kardiyak tamponat, hipovolemi vb. nedeniyle), karaciğer, böbrek yetmezliği ve endokrin bozuklukları bulunan hastalarda kullanılması ise rölatif olarak kontrendikedir (31) (36).

2.1.2.2. Fentanil

Fiziksel ve kimyasal özellikleri:

Fentanil sentetik fenil piperidin türevi opioid analjezik bir etkidir. Lipid çözünürlüğü fazladır ve bu nedenle dağılım hacmi yüksektir. Plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve %40 kadar bir kısmı da kırmızı kan hücreleri tarafından alınır.

Metabolizma ve farmakokinetiği:

Fentanil karaciğerde primer olarak n-dealkilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize olur. Fentanil yüksek hepatik klirensi ve yüksek atılım hızı(10-20 ml/dk) olan bir ajandır. Primer metaboliti olan norfentanil İV enjeksiyondan 48 saat sonrasında kadar idrarda saptanabilir. Metabolitlerinin etkilerinin minimal olduğu düşünülmektedir. Az miktarda fentanil idrarla metabolize olmadan direk atılır. Dağılım hacminin yüksek olmasından dolayı uzun etki süresine sahiptir. Klinikte karaciğer kan akımını azaltan bazı hastalıklar fentanilin plazma konsantrasyonundaki azalma süresini uzatabilir. Yaşlı hastalarda farmakodinamik değişikliklerden dolayı doz azaltmak gerekli olmaktadır. Özellikle İV bolus uygulamasından sonra yaşlılarda daha hızlı plazma pik seviyesine ulaşılır. Opioid türevi ajanların yağsız vücut kütesine göre verilmesi önerilir.

1-2 mg/ml plazma konsantrasyonunda fentanil yeterli analjezi sağlar. Cerrahi girişim analjezisi için ise 2-3 mg/ml plazma konsantrasyonu gerekmektedir. Yüksek dozlarda fentanil verilmesi (0.05-0.1 mg/kg) derin analjezi ve bilinç kaybı sağlar. Etki süresi 30-40 dakika kadardır. Tekrarlanan dozları kümülatif etki ile, uzun süreli

sedasyon ve solunum depresyonu ortaya çıkarır. Solunum depresyonu etki süresi morfine göre daha kısadır (37) (38) (8).

2.1.2.3.Roküronyum

Fiziksel Özellikleri ve Etki Mekanizması:

Orta etkili monokuaternal yapıda olan aminosteroidal nondepolarizan kas gevşetici etkili ajandır. Etki mekanizması iskelet kasındaki nikotinic kolinerjik reseptörlerin kompetitif yolla antagonizmasına dayanır. Sadece postsinaptik değil, presinaptik nikotinic reseptörleri de etkiler. Roküronyumun etkisi antikolinesteraz etkili ajanlar ile geri döndürülebilir (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45).

Metabolizma ve dağılım:

Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır ve plazma düzeyleri üç kompartman modeline uyar. Hızlı dağılım zamanı 1-2 dakika, yavaş dağılım zamanı 16-18 dakikadır (46), (47) (48) (49). Roküronyumun büyük kısmı karaciğerde, az bir kısmı ise safra yollarında metabolize edilir. Eliminasyon klirensi büyük oranda proteine bağlanmaya ve hepatik enzim aktivitesine bağlıdır. Hepatik disfonksiyon roküronyumun kas paralizisi süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte %30 olduğu saptanmıştır. Etki süresi böbrek yetmezliğinde önemli derecede etkilenmez. Metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitleri nadiren insanlarda plazmada tespit edilmiştir. Bu metabolitlerin farmakolojik olarak aktiviteleri yoktur (39) (40) (41) (42) (50) (51).

Doz ve Uygulama Yolları:

Roküronyumun etkin dozu 0.3-0.4 mg/kg'dır. Dozun artırılmasına bağlı etki başlangıç süresi hızlanmakta, ancak etki süresi doz bağımlı olarak uzamaktadır. Uygulandıktan 60-90 saniye sonra klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları oluşur. Bu özelliğinden dolayı süksinilkoline alternatif bir ajan olarak kullanılabilir. Tek bolus uygulanmasının yanında infüzyon şeklinde (5-12 mg/kg/dak) de uygulanabilmekte olup, kümülatif özelliği bulunmamaktadır. Roküronyumun nöromusküler blokaj etkisi bir modifiye gamma-siklodekstrin molekülü olan sugamadeks ile etkin ve hızlı bir şekilde tersine çevrilebilmektedir (40) (41) (52) (53).

2.1.3. Laringoskopi ve Entübasyona Fizyolojik Yanıtlar

Adrenerjik strese bağlı yanıtın anestezi verildikten sonra ve cerrahi vakanın herhangi bir aşamasında ortaya çıkma ihtimali vardır. Bu aşamalar arasında laringoskopi ve entübasyon önemli yer tutuyor. Operasyon sırasında en çok endokrin sistem ve otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyonları etkilenmektedir. Kardiyovasküler sistem değişiklikleri ise çoğunlukla otonom sinir sistemindeki aktivitenin artmasına bağlıdır. Serum katekolamin düzeylerindeki yükselme cerrahi insizyondan sonra başlar ve operasyon sonrası döneme kadar devam ettiği bilinmektedir (54) (55).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon, hastanın koruyucu hava yolu reflekslerini bozar ve hemodinamik değişikliklere sebep olur. İntrakraniyal ve intraoküler basınçtaki artışlar, entübasyon ile ortaya çıkan diğer patofizyolojik etkilerdir (56) (57).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon esnasında görülen kardiyovasküler yanıt, işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılması, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede refleks yanıt oluşması ile ortaya çıkmaktadır (54) (58) (59).

Laringotrakeal entübasyon sonrası meydana gelen sempatik yanıt sonrası fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bunlar ortalama olarak kalp hızında 20 atım/dk, sistolik basınçta 50 mmHg ve diyastolik basınçta 30 mmHg'lık artışlar olup, bu değişiklikler laringoskopi işlemi ile başlar, 2–3 dk içinde maksimum seviyeye ulaşır ve 5–7 dk geçtikten sonra da laringoskopi öncesi değerlere kadar düşer. Aşırı sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak oluşabilen hipertansif yanıt ve taşikardi haricinde; ekstrasistol, prematür veya bigemine ventriküler atımlar da meydana gelebilir. Solunum yollarında obstruksiyon, öksürme, ıkınma, arteriyel ve venöz basınçta artma, laringospazm ve bronkospazm da entübasyona bağlı görülen komplikasyonlardandır. Sonuçta oluşan hiperkapni ve hipoksi, intrakraniyal ve intraoküler basınç artışına neden olmaktadır. Bu etkiler iskemik kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve intrakraniyal patolojiye sahip hastalarda oldukça tehlikeli durumlara neden olur (56) (57) (54) (60).

Trakeal entübasyona hemodinamik yanıtın önlenmesi için birçok yaklaşım vardır (57) (58). Bunlar refleks arkı temelinde üç grupta incelenebilir:

1) Periferik duyu reseptörleri ve afferent yolların blokajı: Topikal uygulama ve sinir infiltrasyonu ile oluşur (56).

2) Duyusal yolların santral etkilerinin blokajı: Fentanil ve morfin gibi opioid türevi ajanlar ile oluşabilir (54).

3) Efferent yolların ve effektör reseptörlerin blokajı: Bu blok İ.V. uygulanan lidokain, beta adrenerjik blokerler, hidralazin, kalsiyum kanal blokerleri ya da sodyum nitroprussid ile arter düz kaslarında oluşan direkt blokaj etkisi ve sempatik ganglionlarda oluşan blokaj ile ortaya çıkar (59) (61).

Beta reseptör antagonisti ajanlar, trakeal entübasyon sırasında meydana gelen sempatoadrenerjik cevaba bağlı oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi kalp ve damarlarda bulunan beta reseptörlerini bloke ederek engellerler (60). Opioidler ise endotrakeal entübasyon sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi santral opioid reseptörler üzerinden etki göstererek ortadan kaldırır (54).

2.1.4. Stres Uyarana Karşı Hemodinamik Yanıt

Katekolaminler başta olmak üzere stres hormonlarındaki değişiklikler üç mekanizma ile iskemiye zemin oluşturmaktadır. Katekolamin deşarjına bağlı olarak KAH, AKB ve atım hacminde artış olur ve miyokardın O₂ tüketimi ve koroner kan akımı arasındaki denge bozulabilir. Katekolamin deşarjıyla gelişen α -1 adrenerjik reseptör stimülasyonu koroner damarlarda vazokonstriksiyona sebep olabilir ve stres hormonlarının uyardığı koagülasyon değişikliklerine bağlı koroner damarlarda tromboz oluşumu gözlenebilir (61) (35).

Taşikardinin hipertansiyona göre miyokard iskemisi ile daha yakın ilişkili gözükmesi nedeniyle, laringeal uyarıya kardiyak yanıtı baskılamak amacıyla güden ilginç yaklaşımlardan biri de β adrenerjik reseptör antagonisti ajanların kullanımınıdır. Bu grup ilaçlar arasında esmololün β 1 adrenerjik reseptör bloke edici özellikleri ve ultra kısa etki süresi ile cazibeli bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Esmololün bolus dozunu takiben KAH üzerindeki en yüksek etki için ortalama zaman bir dakika, kan basıncı üzerindeki etki için iki dakikadır. Esmololün larigioskopi ve entübasyon sırasında ortaya çıkan kardiyak aritmi insidansını ve hemodinamik cevapları azalttığı gösterilmiştir (62) (63) (64).

2.1.5. Endotrakeal Ekstübasyona Fizyolojik Yanıt

Cerrahi vakaları biten hastalara anestezi uzmanları tarafından İ.V. 4-8 mg/kg dozunda sugammadeks yapılarak ya da dekürrarizasyon yöntemiyle kas gücü yeniden sağlandıktan sonra elektif şekilde endotrakeal ekstübasyon uygulanmaktadır. Entübasyon işleminde olduğu gibi ekstübasyon işleminde de sempatoadrenal aktivitenin uyarılması nedeniyle hemodinamik değişiklikler ve kardiyovasküler sistemde çeşitli aritmiler görülebilmektedir. Bu aritmiler arasında sıklıkta QT uzaması görülmektedir.

2.2.Elektrokardiyogram (EKG)

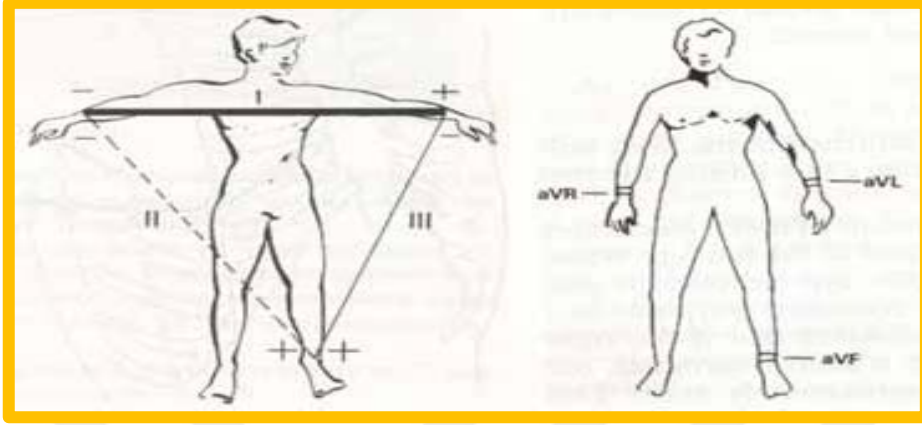
EKG kardiyovasküler problemleri göstermede ve tedavisinde önemli bir yöntemdir. EKG kalbin ürettiği elektriksel voltajın vücut yüzeyinden kaydedilmesine dayanarak veri elde eden bir cihazdır. EKG kalbin elektriksel aktivitesinin fotoğrafını sağlar şeklinde de düşünmek mümkündür. Kalbin ileti defektleri ve aritmiler gibi elektriksel problemlerinin tanı ve tedavisinde uzun yıllardır kullanılan EKG en yararlı araçtır ve yerinin başka bir yöntemle doldurulması mümkün değildir (65).

En ideal EKG kaydı 12 derivasyonlu olmalıdır. EKG kâğıtları cihaza göre ya dar ve uzun şerit şeklinde veya sayfa kâğıt şeklindedir. Kâğıt ne çeşitte olursa olsun, üzerindeki büyük ve küçük karelerin boyutları birebir aynı olmak zorundadır. EKG kâğıdı üzerinde her biri 0.04 sn olan küçük kareler ile 0.20 sn olan büyük kareler bulunmaktadır. Bu karelerin enine olarak ölçülmesi sonucunda EKG defleksiyonlarının süreleri elde edilir. Kareler boyuna olarak değerlendirildiğinde her küçük kare 1 mm veya 0,1 milivolt (mV), her büyük kare ise 5 mm veya 0.5 mV'tur. EKG'nin kayıt hızı pratikte genel geçer bir şekilde saniyede 25 mm olarak kabul görmüştür. Fakat kayıt hızı isteğe bağlı olarak değiştirilebilmektedir (66).

Elektrotlar genellikle gümüş alaşım bir metalden üretilmiştir. Göğüs ve ekstremitelere elektrot olmak üzere iki farklı elektrot bulunmaktadır. Göğüs elektrotları "V" harfi ile gösterilir ve V1'den V6'ya kadar numaralandırılırlar. Rutin elektrokardiyogramda elektrotlar sayesinde kaydedilen derivasyonlar iki gruba ayrılır:

2.2.1. Frontal planda 6 adet ekstremite derivasyonu:

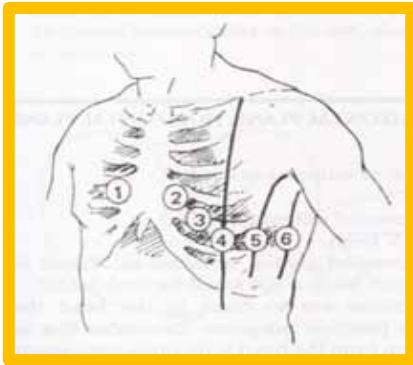
- a. Bipolar ekstremite derivasyonları (I, II, III)
- b. Unipolar ekstremite derivasyonları (aVR, aVL, aVF)



Şekil 2: Bipolar Ekstremitte Derivasyonları, Şekil-3: Unipolar Ekstremitte Derivasyonları

2.2.2. Horizontal planda 6 adet unipolar prekordiyal derivasyon veya göğüs derivasyonları(V1-6) :

- V1: 4. interkostal aralık sternum sağ kenarı.
- V2: 4. interkostal aralık sternum sol kenarı.
- V3: V2 ile V4'ü birleştiren çizginin orta noktası.
- V4: 5. interkostal aralığın midklavikuler çizgi ile kesiştiği nokta.
- V5: 5. interkostal aralığın anterior aksiler çizgi ile kesiştiği nokta.
- V6: 5. interkostal aralığın midaksiller çizgi ile kesiştiği nokta.



Şekil 4: Göğüs derivasyonlarının yerleşimi

2.2.3. EKG dalgaları ve anlamları

2.2.3.1. P Dalgası

Atriyal eksitasyon dalgasıdır. P dalgasının amplitüdü 2,5 mm'den ve süresi de 0.12 sn'den azdır.

2.2.3.2. P-R veya P-Q Aralığı

P dalgasının başlangıcından Q dalgası olsun veya olmasın, QRS kompleksinin başlangıcına kadar süren aralıktır. Bu aralık, intraatriyal, AV nodal ve His-Purkinje iletimi için geçen sürenin toplamını gösterir. Normal süresi 0.12-0.20 sn'dir.

2.2.3.3. QRS Kompleksi

Q dalgasının başlangıcından S dalgasının sonuna kadar geçen süreyi belirler. Üst sınırı 0.11 sn'dir. QRS kompleksi, ventriküllerin depolarizasyonunu yansıtan birimdir.

2.2.3.4. Q Dalgası

EKG'de ilk negatif dalga Q dalgasıdır. R dalgası amplitüdünün $\frac{1}{4}$ 'ünden daha büyük ve en az 0.04 sn süresindeki Q dalgası anormal veya patolojik Q dalgasıdır ve enfarktüs tanısı için önemli bir kriterdir.

2.2.3.5 R ve S Dalgaları

EKG'de Q dalgası sonrası gelen ilk pozitif dalga R dalgasıdır.

2.2.3.6. T Dalgası

T dalgası ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtır.

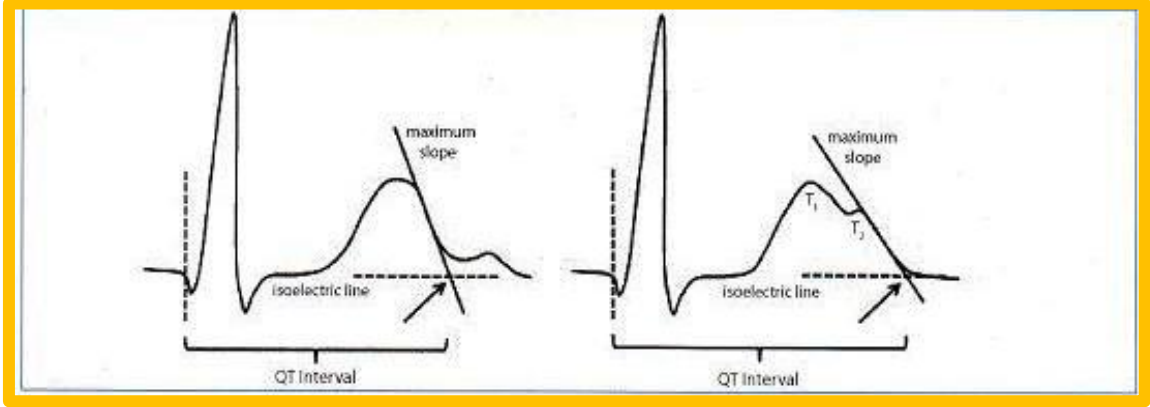
2.2.3.7. U Dalgası

T dalgasından sonra bulunabilen pozitif dalgadır. İntraventriküler iletim sisteminin yavaş repolarizasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.2.3.8. Q-T Aralığı

QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süredir. Ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyon süresini yansıtır. EKG değerlendirilirken mutlaka ölçülmesi gerekir. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve kalp hızına göre farklılık gösterir. Kalp hızına göre düzeltilerek değerlendirilmesi uygundur. Kalp hızı arttıkça QT mesafesi kısalır. Düzeltildikten sonra QTd (düzeltilmiş QT) veya QTc (QT corrected) olarak ifade edilir. QTc hesaplaması Bazget formülü ile yapılır (67).

$$QTc = \text{QT intervali} / \sqrt{\text{RR intervali}}$$

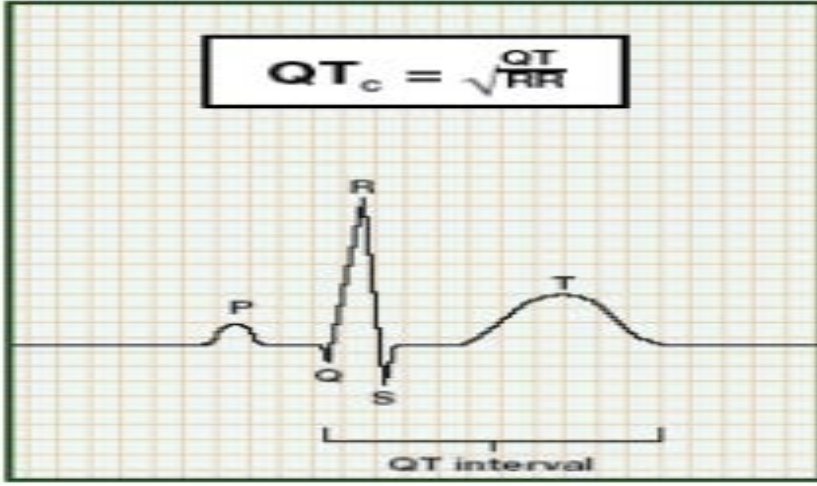


Şekil 5: QT Hesaplamada T Dalgasının Bitiminin Belirlenmesi

QT aralığı QRS kompleksi başlangıcı ve T dalgası sonu arası mesafe olarak tanımlanır.

Uzaması ve kısalması bazı patolojik durumları yansıtmaları açısından oldukça önemlidir. QT uzaması durumu iskemik kalp hastalığı, kardiyomyopati, sol ventrikül hipertrofisi, akut kor-pulmonale, mitral kapak prolapsusu, serebrovasküler oksidanlar, hipokalsemi, hipomagnezemi durumlarında ve bazı antiaritmik ilaçların kullanımında ortaya çıkmaktadır. Dijital alan hastalarda ve hiperkalsemiye ise QT kısalması görülür.

QT intervali ölçümleri genellikle QT'nin en uzun olduğu derivasyonda yapılır. Yetişkinlerde QT intervali genellikle 350 ile 440 milisaniye arasındadır. Bu değerler temel olarak alınırsa ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms'nin altındaki QTc değerleri kesinlikle normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir. QTc intervali 440 milisaniyeyi geçerse, uzamış demektir (68). Ancak genetik olarak UQTS saptanan hastaların %12'sinde QTc değerlerinin 420-440 ms arasında olduğu da dikkate alınmalıdır (46) (47). İlaç tedavisi almamış olan ve genetik olarak saptanmış herediter UQTS mevcut olan hastaların büyük bir kısmında QTc değeri 440 ms'nin üstündedir. Sağlıklı kontrollerde QTc 440-465 ms düzeyindedir.



Şekil 6: EKG standart dalgaları, QT intervali ve Bazett formülü

Tablo 1: Kalp hızına göre QT aralığının maksimum değerleri

Kalp hızı (atım/dakika)	QT (milisaniye)
50	400
60	380
80	340
100	300
120	280

2.2.3.9. RR Aralığı

Birbirini izleyen iki R dalgası arasındaki aralıktır.

2.2.3.10. PP Aralığı

Birbirini izleyen iki P dalgası arası aralıktır. Atriumların hızını verir.

2.2.3.11. ST Segmenti

QRS kompleksinin sonundan T dalgasının başlangıcına kadar geçen süredir. Her iki ventrikül tam olarak aktive olduğunda kaydedilen çizgidir ve normalde düz ve izoelektriktir. ST segmentinin şeklinin tanısal değeri vardır, ancak süresi önemli değildir.

2.3. Sedasyon İlaçları

2.3.1.Barbitüratlar

Daha çok konvülziyon profilaksisinde ve genel anestezi indüksiyonunda tercih edilen bu sınıf ilaçların hem yoğun bakım ünitelerinde hem de ameliyathane ortamında sedasyon amaçlı kullanımları oldukça sınırlıdır. Endikasyondaki azalma primer olarak kardiyovasküler yan etkilerine ve sedatif özelliklerinin oldukça sınırlı olmasına bağlıdır.

2.3.2. Propofol

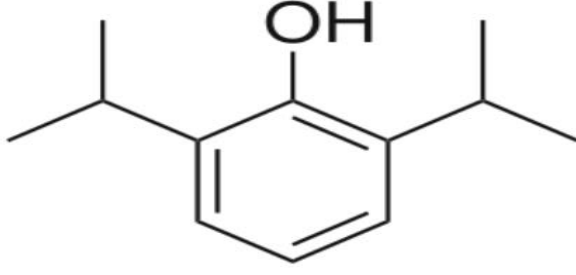
Hızlı metabolize olan, kısa etkili intravenöz bir genel anestezik ajandır. 1970 yılında, fenol derivelerinin hipnotik etkileri ile yapılan çalışmalarda 2-6 izopropofol geliştirilmiş ve suda çözünmemesi nedeni ile başlangıçta Cremophor EL solüsyonu içinde hazırlanmıştır. İlk kez 1977 yılında klinikte kullanılmıştır. Cremophor EL solüsyonu, alerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için, 1983 yılında %10 soya yağı içindeki %1'lik solüsyonu hazırlanmıştır. Bu solüsyonu nötral pH değerindedir ve enjeksiyonu oldukça kolaydır. Propofol oda ısısında yağ şeklinde bulunur ve herhangi bir koruyucu madde içermez. Propofol enjeksiyonu ile ağrı oluştuğu görülmüştür. El sırtındaki venlerin tercih edilmeyerek daha geniş venlerin kullanılması, enjeksiyon öncesi lidokain kullanılması veya propofol solüsyonuna lidokain eklenmesi yöntemleri ile bu ağrının önlenildiği görülmüştür (69).

Fiziksel-Kimyasal Özelliği:

Kimyasal yapısı 2-6 diizopropilfenoldür. Propofol aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezik bir ajandır. Soya yağı, gliserol, yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren süt beyazı görünümlü %1'lik emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır ve antibakteriyel koruyucu içermez. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır (37) (38).

Farmako-Kinetik Özellikleri:

İV hızlı, tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir. Bu dağılım fazı çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolün hareketi ile ilgilidir. SSS depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkilerini artırır. Propofolün yağda çözünme oranı yüksektir. Yaygın dağılımı ve hızlı elimine olması nedeni ile, tek doz bolus enjeksiyonundan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak ajite olmadan uyanır ve 4-8 dakika içinde koopere ve oryante olur (38).



Şekil 7: Propofolün Kimyasal Yapısı

2.3.2.1. Etki Mekanizması

Propofol, primer olarak hipnotik etki gösteren bir ajandır. Propofolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, gama-aminobütirik asid(GABA) üzerinden inhibitör nörotransmisyonu hızlandırma yolu ile etki ettiği düşünülmektedir. Yağda çözünürlüğünün yüksek olması nedeni ile intravenöz enjeksiyonun başlangıcından sonra, bir kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 saniye içinde hipnotik etkisi ortaya çıkmaktadır. Bolus enjeksiyonundan sonra redistribüsyon ve eliminasyonuna bağlı olarak kandaki propofol düzeyi hızlı bir şekilde düşmektedir. Distribüsyon yarı ömrü 2-8 dakika arasındadır ve bu süre çok kısa olduğundan dolayı bolus enjeksiyonundan sonra derlenme de hızlı olmaktadır. 8 saate kadar olan propofol infüzyonlarında ilacın yarı ömrü 40 dakikanın altındadır. Propofolün derlenme süresi, methohexital, etomidat ve tiyopentale göre daha kısayken, isofluran ve enfluran ile eşit, desflurandan ise daha uzundur (70).

2.3.2.2. Metabolizma ve Atılım

Propofol, karaciğerde glukronid ve sulfat ile konjugasyon işlemi sonrasında, suda çözünebilen inaktif bileşiklere çevrilir ve idrarla atılır. Plazma klirensi oldukça hızlıdır ve propofolün metabolik klirensi hepatic kan akımını aştığı için, muhtemelen bir ekstrahepatik metabolizma düşünülmektedir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon azlığı olan hastalarda, propofolün farmokokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmaması nedeni ile her iki çeşit hastada da güvenilir şekilde kullanılabilen bir anestezi ajandır (71). 50 yaş ve üzerindeki hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir.

2.3.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin başında sistemik vasküler rezistansta, kardiyak outputta ve preloada azalmaya bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşme gelir. Bunlara ilave olarak propofol, sempatik sistem aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve düz kas hücresinde kalsiyum metabolizmasına direkt etki ettiği için vazodilatasyon görülmektedir ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır (72). Propofolün induksiyon dozu sonrasında ve infüzyonu esnasında, arteriyel kan basıncı düşer fakat kalp atım hızında önemli bir artış görülmemektedir. Bu etki ilacın sempatolitik mekanizmasına bağlıdır Propofol, hipotansiyona verilen, normal arteriyel barorefleks cevabını inhibe eden bir ajandır (73).

Propofol ile anestezi esnasında bradikardi oluşma riski mevcuttur. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle, cerrahi yönteme bağlı vagal tonusta artışa veya eş zamanlı narkotik ajan ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. İndüksiyondan önce önlem amaçlı atropin veya glikopirolat verilmesi bu bradikardiyi önleyebilmektedir (66) (67) (68).

2.3.2.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Barbitüratlara benzer şekilde propofol de ciddi solunum depresyonuna neden olmaktadır. Doz ve enjeksiyon hızına bağlı olarak uzun süren bir apne meydana getirebilir. Propofol solunum merkezinin CO₂ artışına olan duyarlılığını azaltır. Propofolün induksiyon dozu sonrasında sıklıkla tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmakta, takipne izlenmekte ve %20-30 oranında apne gelişmektedir. Propofol laringeal refleksleri önemli seviyede deprese etmekte ve bu yüzden propofole bağlı laringospazm, öksürük ve hıçkırık görülmemektedir. bronko-motor tonus üzerine ise etkisi yoktur (37).

2.3.2.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol, 2,5 mg/kg dozunda verildiğinde 90-100 saniye sonra hipnotik etkisi pik düzeye ulaşır. Hipnotik etkisi 2-2,5 mg/kg dozunda uygulandıktan sonra 5-10 dakika devam eder. Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amneziye neden olur. Cerrahi prosedürlerde tek ajan olarak kullanılması halinde anestezi farkındalığı görülebilir. Propofol, serebral kan akımını, serebral oksijen tüketimini ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı yüksek olan hastalarda, serebral perfüzyon basıncında ciddi anlamda azalmalara sebep olabilir. Propofol anestezisi sırasında PaCO₂'deki artışlara serebral

damarların yanıtı vazodilatasyonla olur. Ayrıca EEG aktivitesi deprese olur ve daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler rapor edilmiştir (74) (48).

Tiyopentale benzer olarak akut iskemi durumunda serebral koruyucu etkisi mevcuttur. Bu durumun, propofolün antioksidan özelliğinden ileri gelmekte olduğu varsayılmaktadır. Ayrıca glikoz metabolizmasını yavaşlatır ve özellikle diyabetik hastalarda laktat birikimini azalttığı için nöronların hasar görmesini önler. Propofol göz içi basıncını %30-40 oranında azaltır. Subhipnotik dozlarda antiemetik etkisi de mevcuttur. Postoperatif bulantının önlenmesinde 10 mg'lık bolus uygulaması başarılı sonuç vermiştir. Propofol, non-depolarizan ve depolarizan nöromusküler ilaçların, nöromusküler blokaj etkilerini potansiyalize etmez (57) (37).

2.3.2.6. Diğer Özellikleri ve Klinik Kullanımı:

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine negatif etkisi yoktur. Malign hipertermi riski taşıyan hastalarda da güvenle kullanılabilir. Mevcut iv ajanların içinde eliminasyon süresi en kısa olan ilaç propofoldür. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm ve bronkospazm görülme sıklığı nadirdir. İndüksiyon dozu 2-2.5 mg/kg'dır. Yaşlılarda doz azaltılmalı, klinik yanıtı göre titre edilmelidir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25-50 mg arasındaki dozlarda verilebilir. İhtiyaç halinde infüzyon şeklinde 4-12 mg/kg/saat arası dozlarda uygulanabilir. Uzun süreli propofol infüzyonuna bağlı özellikle pediatrik yaş grublarında ölümle sonuçlanan asidoz, böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve kalp yetmezliği bildirilmiştir (Propofol infüzyon sendromu) (37) (69) (71) (73) (74).

2.3.2.7. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları:

Enjeksiyon yerinde hiperaljezi ve nadiren tromboflebit, myoklonik kasılmalar, solunum depresyonu, apne ve arteriyel kan basıncında azalma oluşabilir. Propofol enjeksiyon ağrısı, 15 orta zincirli yağ içeren yeni preparatlarla daha az görülmekle birlikte, enjeksiyon için geniş bir ven kullanılması, propofolden önce %1'lik intravenöz lidokain, opioid veya kallikrein inhibitörü verilmesi ile önlenbilir. Hipotansiyon önemli yan etkilerden bir tanesidir. Aşırı doz kullanımında propofol kesilir ve semptomatik tedavi uygulanır. Propofol subjektif olarak kendini iyi hissetme ve öforiye neden olabildiğinden, ilacın kötüye kullanılabileceği göz ardı edilmemelidir. Propofolün antidotu yoktur.

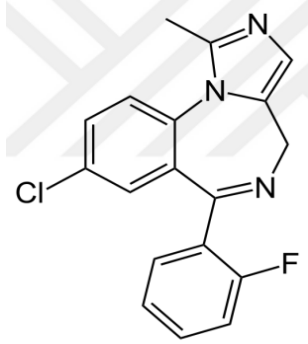
2.3.3.Benzodiazepinler

Benzodiazepinler anksiyolitik ve sedatif amaçlı 30 yıldan fazladır kullanılan bir ilaç grubudur. Güvenlik aralığı geniştir ve oral yoldan alındığında akut doz fazlalığı nadiren klinik açıdan anlamlı sonuçlara neden olur. Benzodiazepinler minimal solunum depresyonuna neden olurlar. Opioidler ile eş zamanlı uygulandıklarında solunum depresyonu riskleri artar. Benzodiazepinler konvülziyon eşiğini arttırırlar ve bu nedenle konvülziyonun kontrol altına alınmasında kullanılırlar. Ayrıca kas gevşemesi sağladıkları için cerrahi paralizi için gereken nöromusküler bloker ilaç miktarını azaltabilirler. Benzodiazepinlerin mental durum üzerine etkileri anksiyolitik etkiden, sedasyon ve komaya kadar uzanan geniş etkileri vardır. Benzodiazepinlerin antagonistisi olan flumazenil bu etkilerin bir çoğunu tersine çevirebilir (39) (40). Benzodiazepinlerin en önemli özelliklerinden biri de amneziye yol açmalarıdır. Düşünme performansını etkilemeden uzun dönem hafızanın inhibisyonuna sebep olurlar. Bu inhibisyon özellikle yoğun bakım hastalarında hoş olmayan olayların hatırlanmaması açısından ve cerrahiye alınacak hastalarda özellikle de küçük çocuklarda premedikasyon sayesinde amnezi oluşturması ve psikolojik travma kalmaması açısından son derece önemli bir avantajdır. Midazolam sedasyon amaçlı sıklıkla kullanılan suda çözünürlüğü en fazla olan, kısa-etkili bir benzodiazepin sınıfı ilaçtır. Bolus midazolamın santral kompartman haricindeki redistribüsyona bağlı olarak yarı ömrü çok kısadır (20-30 dakika). Bu özellik midazolamın yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon şeklinde kullanımına imkan sağlamaktadır (41). Ayrıca post-op derlenme sürecinin hızlı olmasına katkı sağlamaktadır. Sedasyon amacıyla midazolam dışında diğer benzodiazepinler de kullanılabilir. Diazepam ve lorazepam bunlara örnektir.

2.3.3.1. Midazolam

Midazolam; kısa etki süresine sahip, suda eriyebilen bir benzodiazepin türevi ajandır. Kullanım endikasyonları içinde premedikasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesi, kısa diagnostik ve endoskopik girişimler esnasında sürekli sedasyon, rejyonel ve lokal anesteziye eşlik eden bilinçli sedasyon vardır. Yoğun bakımda midazolamın sürekli iv infüzyonu anksiyete ve ajitasyondan korumayı sağlar. Midazolam, uzamış sedatif etki gösteren uzun etkili benzodiazepinlere (diazepam, klordiazepoksid, lorezepam) tercih edilmektedir (11) (16). Midazolam hidroklorid, midazolamın hidroklorik tuzu şeklindedir. Parenteral kullanım için ilaç olarak kullanılan maddedir ve

suda çözünür. Kimyasal formülü 8-kloro-6-(2-florofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiyazepin hidroklorid’dir (Şekil-8).



Şekil 8: Midazolamın Kimyasal Yapısı

2.3.3.1.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Midazolam, imidobenzodiyazepinler ailesine ait olup, klasik benzodiyazepinlerden farklı olarak imidazol halkasına sahiptir. İmidazol halkası midazolama düşük pH'lı sıvılarda çözünürlüğün artması, solüsyonlarda stabilize ve hızlı metabolize olma gibi avantajlar sağlamaktadır. Suda eriyebilen özelliğinden dolayı yavaş iv enjeksiyon veya im uygulama için uygun bir ajandır. Nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar, yaşlılık, azalmış pulmoner rezerv, midazolamın dozajının ve uygulama hızının azaltılmasını gerektirir. 0.1-0.15 mg/kg dan daha yüksek dozlarda midazolam ile solunum depresyonu oluşma riski mevcuttur (42).

2.3.3.1.2. Metabolizması

Midazolam hidroklorür sıvı solüsyonlarda stabil olduğu için, organik çözücülerle birlikte uygulamayı gerektirmez, im ve iv uygulamaları uygulandığı bölgede minimal lokal iritasyona neden olur. Dolayısıyla diazepam uygulamasıyla görülen ağrı ve tromboflebit gibi komplikasyonlar az görülür (43). Midazolam primer olarak karaciğer mikrozomal oksidasyonla sitokrom P-450 III A4 enzimleri ile metabolize olur. Temel metaboliti alfa-hidroksi midazolamdır. Midazolamın total dozunun % 50-70 'i 24 saat içinde alfa-hidroksi metabolitine konjugasyon yoluyla metabolize olarak idrarla atılır. Yüksek lipofilite, yüksek metabolik klirens oranı ve yarılanma ömrünün kısa olması, kısa etki süresinin olmasına yol açar. Midazolam plasentadan geçebilir. Tekrarlayan dozlardan sonra, ilaç etkisinin sona ermesinde eliminasyon yarı ömrü önemli rol oynar.

2.3.3.1.3. Farmakokinetik Özellikleri

Midazolam plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır, özellikle albümine bağlanma oranı çok fazladır. Sadece % 3-6 oranında serbest ilaç bulunmaktadır. Kan beyin bariyerini sadece bu serbest olan kısım geçebilir. Verilen dozlar arasındaki ve proteine bağlanma oranındaki farklılıklarla birlikte anestezi ve sedasyon indüksiyonu için geçen zaman bireysel farklılıklar da gösterir. Yeni doğanlarda, yaşlılarda ve karaciğer hastalığı olanlarda ajanın eliminasyon zamanı uzamaktadır. Midazolamın efektif minimum plazma konsantrasyonu 20-80 ng/mL arasındadır. 80 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda sedasyon, kas gevşemesi, ataksi ve amnezi etkisi ortaya çıkar. 100 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda hipnotik etki oluşur. Oluşan klinik etkiler midazolamın plazmadaki konsantrasyonu ile ilişkilidir.

2.3.3.1.4. Etki Mekanizması

Benzodiyazepinler santral sinir sisteminde inhibitör bir mediyatör olan gamma aminobutirik asidin(GABA) etkilerini potansiyalize eder. GABA A reseptör kompleksinin 3 protein subüniti (alfa, beta ve gamma) vardır ve benzodiyazepinlerin esas bağlandığı yer gamma subünitidir. GABA A reseptörlerinin aktivasyonu reseptördeki protein yapılarında değişiklik sonucu bir iyon kanalı oluşturur. Klor iyonlarının postsinaptik hücre içine girişi sonucu normal nöronal fonksiyonu inhibe eden membran polarizasyon değişikliğine neden olur. Benzodiyazepinlerin, hipnotik etkiyi kalsiyum iyon akışına bağlı bir değişiklik sonucu oluşturduğu kabul görmektedir (44).

2.3.3.1.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Midazolam, düşük dozlarda anksiyolitik, amnezik ve sedatif etki oluştururken, indüksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybına sebep olur. Midazolam doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketim hızını azaltır ve serebral kan akımında azalmaya neden olur. İntrakraniyal basıncı ve intraoküler basıncı düşürür. Midazolam doza bağımlı olarak serebral hipoksiye karşı koruyucu etkiye sahiptir ve bu etkisi tiyopentale göre daha az potent, fakat diyazepamı kıyasla daha güçlü olarak görülür.

2.3.3.1.6. Solunum Sistemine Etkileri

Midazolam doza bağımlı olarak solunum depresyonu oluşturur. Bu etki iki yolla meydana gelir. Santral sinir sisteminin depresyonuyla ve ayrıca CO₂ birikimine karşı solunumsal refleks yanıtın baskılanmasıyla solunum depresyonu gelişebilir. Midazolam

hipnotik dozlarda karbondioksite solunumsal yanıtı ve spontan dakika ventilasyonunu azaltıcı etkiye sahiptir. Midazolamın çok düşük iv dozlarında dahi apne geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli bir titrasyonla kullanılmalıdır. Solunum depresyonu yapıcı etkisi kronik akciğer hastalığı olanlarda daha ciddi seyreder. Opiyoidlerle eşzamanlı yapıldığında solunumun baskılanması üzerine sinerjistik etkiler oluşturur.

2.3.3.1.7. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Midazolam tek başına son derece güçlü hemodinamik etki sağlar. Belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistanstaki azalmadan kaynaklanan arteriyal kan basıncındaki düşmedir. Midazolam diğer benzodiyazepinlere göre arteriyal kan basıncında önemsiz derecede azalma yaratır, hipotansif etkisi minimumdur. Hipotansiyona rağmen midazolam ciddi aortik stenoz tanılı hastalarda bile etkili ve güvenli bir indüksiyon ajanıdır. Midazolamın hemodinamik etkileri doza bağlıdır. Yüksek plazma seviyeleri, sistemik kan basıncında daha fazla azalmaya neden olur.

2.3.3.1.8. Endokrin Etkisi

Midazolamın endotrakeal entübasyon ve cerrahi stres ile ilişkili katekolamin artışına etkisi minimaldir. ACTH ve beta endorfinlerin artışını anlamlı derecede önler ve plazma kortizol seviyesinde düşmeye neden olur.

2.3.3.1.9. İskelet Kasına Etkisi

Polisinaptik reflekslerde ve nöronlar arası iletimde inhibitör etki gösterir. Yüksek dozlarda iskelet kas-sinir kavşağında iletimi baskılayabilir, ancak klinik kullanım dozlarında sinir-kas kavşağına etkisi saptanamamıştır. Santral yolla spastik kasları gevşetirler, bu GABA etkilerinin kolaylaştırılması yanında kısmen spinal kord düzeyinde etkili olduğu içindir.

2.3.3.1.10. Uygulama ve Dozaj

Midazolam yaygın olarak yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılmaktadır. Bu amaçla dozu 2-5 mg/saat (0.03-0,2 mg/kg/saat)'dır. Bazı durumlarda midazolam yoğun bakımdaki hastalarda 10-40 mg/saat gibi yüksek dozlarda kullanılabilir. Bilinçli sedasyon uygulamalarında 0.01-0,7 mg/kg dozlarında intravenöz olarak kullanılabilir. Midazolamın önemli bir sakıncası, anestezi etkisine duyarlılığın kişiden kişiye oldukça fazla değişmesidir. Bu nedenle iv dozunun dikkatli titre edilmesi gerekir.

2.3.3.1.11. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

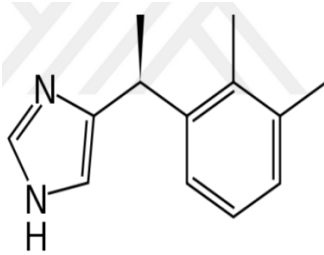
Sedatif dozlarda uzun süreli verildiğinde midazolamın neden olduğu en büyük sorun solunum depresyonudur. Ayrıca ağrılı enjeksiyon (% 5), lokal irritasyon (% 2,6), tromboflebit (% 0.4), baş ağrısı (% 1.5), bulantı (% 2.6) ve hıçkırık (% 3.6) gibi yan etkilere neden olabilir.

2.3.4. Deksmetomidin

Deksmetomidin, α_2 -reseptörlere klonidinden daha yüksek afinitesi olan lipofilik ve yeni bir α -metilol derivativesidir. Perioperatif dönemde ortaya çıkan pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkilere sahip bir ajandır. Deksmetomidin ile sedatize hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken, uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçerler. Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezi ilaç gereksiniminin azaltılması, postoperatif yoğun bakım ünitesi ve diğer yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon uygulanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olarak kullanılmaktadır (45).

2.3.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Deksmetomidin, dilüsyonu takiben iv infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3 dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoklorid şeklinde düzenlenmiştir. Molekül ağırlığı 2367'dir; ampirik formülü $C_{17}H_{16}N_2 \cdot HCl$ şeklindedir. Yapısal formülü şekil 6'de gösterilmiştir (50).



Şekil 9: Deksmetomidinin Kimyasal Yapısı

Deksmetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif olan D-izomeridir. Medetomidin α_2 -adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. α_2 -adrenoseptörler uyarıldığında noradrenalin salınımını engeller, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır ve sedasyon, analjezi ve anksiyoliz etkiye yol açar.

2.3.4.2. Farmakokinetik Özellikleri ve Metabolizması

Deksmedetomidinin yüksek oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça düşüktür. Subkutan veya im verilmiş sonrasında deksmedetomidin hızla absorbe edilir. Artan dozlarla orantılı olarak pik plazma konsantrasyonu artmakla birlikte farmokokinetik grafiği non-lineer bir şekil göstermektedir. İm yoldan tek doz ilaç verildikten sonra biyoyararlanım iv dozun yaklaşık %60'ı kadardır. Dağılım yarı-ömrü kısadır (6 dk) ve 118 litrelik bir kararlı-durum dağılım hacmi (Vd) mevcuttur. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 0.68-1.31 saattir ve yüksek im dozlarda artma eğilimi göstermektedir (51) (52). Deksmedetomidin kanda serum albumini ve α 1- glikoproteine %95 oranında sıkı şekilde bağlanarak taşınır. Proteine bağlanma oranı kadın ve erkelerde benzerdir. Plazma proteinlerine bağlanan deksmedetomidin hidroklorür fraksiyonunda hepatik yetmezliği olan hastalarda sağlıklı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değişiklik gözlenmemiştir.

2.3.4.3. Farmakodinami

Presinaptik α 2-adrenoseptörlerin uyarılması sempatik sinir sonlarında norepinefrin salınımını inhibe eder. Postsinaptik reseptörlerin α 2 agonistler tarafından aktivasyonu santral sinir sistemindeki sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Bu etki mekanizması ile sedasyon ve anksiyolitik etkiyi nasıl oluşturdukları açıklanır. Deksmedetomidin spinal kord üzerindeki α 2- adrenoseptörlere bağlanarak analjezik etki oluşturur. Periferdeki α 2B reseptörleri orta boy kan damarlarının vasküler düz kaslarında bulunur. Deksmedetomidin gibi nonselektif α 2A/ α 2B agonistlerin iv hızlı enjeksiyonu sistemik vasküler rezistansın artmasına ve bununla birlikte kalp hızında azalma ile kan basıncında artışa neden olmaktadır. Bu etki agonist ajanın kan-beyin bariyerini geçmesi ile son bulmaktadır. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvıların sekresyonu kısmen α 2- adrenoseptörler tarafından düzenlenmektedirler. Bu reseptörlerin uyarılması sodyum ve sıvı salınımını artırır. Bu etki diürezis, hemostazis ve sıvı dengesini de içeren α 2- adrenerjik agonistlerin etkilerinden biridir. Bu etkiler; renin ve antidiüretik hormon salınımının inhibisyonu, atriyal natriüretik faktör salınımının uyarılması, adrenal steroid sentezinin engellenmesi ile birliktedir.

2.3.4.4. Klinik Etkileri

Deksmedetomidin prelinik olarak potent, nonselektif α_2 -adrenoseptör agonisti ilaç olarak tanımlanmaktadır. Klonidinle karşılaştırıldığında, 1300 kat α_2 reseptörlere, α_1 - reseptörlerinden daha fazla seçicidir. Klonidinin α_2 reseptörlerine parsiyel agonistik etkilerine rağmen deksmedetomidin tam agonistik aktiviteye sahiptir.

2.3.4.5. Kardiyovaskuler Sistem Etkileri

Deksmedetomidin plazma norepinefrin konsantrasyonunu doza bağlı olarak azaltır bunun sonucu kalp hızı ve kan basıncı azalır. Bunun yanısıra deksmedetomidin hızlı şekilde, iv yoldan verilirse kan basıncında geçici bir artma oluşur. Bu etki muhtemelen vasküler düz kasta bulunan periferik α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun tetiklediği vazokonstriksiyondan dolayı oluşabilir. Kan basıncındaki bu artış kalp hızında %25 oranında azalma ile birlikte dir.

2.3.4.6. Sedatif ve Anestezik Gereksinimi Azaltıcı Etkileri

Deksmedetomidin stabil, uyandırılabilir bir sedasyon hali sağlar. Deksmedetomidinin hipnotik ve sedatif etkileri predominant noradrenerjik nükleus ve uyanıklığın önemli düzenleyicisi olan locus coreus'a olan etkisine bağlanmaktadır (76) (77).

2.3.4.7. Solunum Sistemine Etkileri

Deksmedetomidinin ilginç bir özelliği de benzodiyazepin veya opiyoidler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında minimal solunum depresyonu oluşturmasıdır. Deksmedetomidin spontan soluyan sedatize hayvanlarda solunum üzerine etkisizdir veya çok az etki ettiği görülmüştür. Uyanık köpeklerde iv şekilde uygulanan 1.25-5 ug/kg dozunda deksmedetomidin arteryel kan gazlarında bir değişiklik oluşturmamasının yanında solunum hızında orta derecede bir azalma yapar. Yalnızca %1,5 end-tidal izofluran konsantrasyonlarıyla beraber 20 ug/kg üzerindeki dozlarda hiperkapnik solunumsal yanıtlarda anlamlı baskılanmaya neden olur (78) (79).

2.3.4.8. Diğer Sistemlere Etkileri

Deksmedetomidin sıklıkla salivasyonu azaltır. Doza bağlı olarak growth hormon sekresyonunu, plazma renin aktivasyonunu ve prolaktin seviyesini etkilemeksizin artırmıştır. Teorik olarak α_2 -agonist ajanlar trombosit agregasyonunu indüklerler. Klinikte buna ilişkin delillere rastlanmamıştır (53).

2.3.4.9. Uygulama ve Dozaj

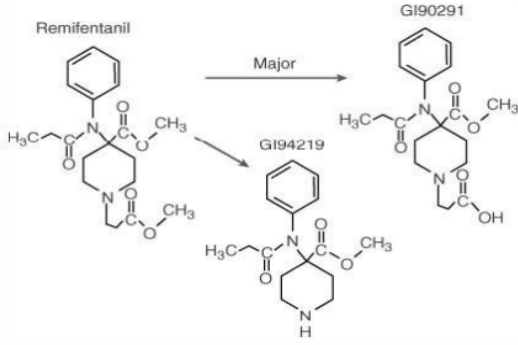
Deksmetomidin kontrollü infüzyon cihazları kullanılarak hastalara uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve arzulanan klinik etkiye göre titre edilmelidir. Yetişkin hastalar için 5 veya 10 dk boyunca 1ug/kg 'lık bir yükleme dozu infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0,2- 0,7 ug/kg/saat'lik bir idame dozu verilmelidir. Deksmetomidin uygulama öncesi % 0,9'luk sodyum klorür solüsyonu ile sulandırılmalıdır. Sulandırmadan sonra hemen kullanılmalı ve üzerinden 24 saat geçmişse atılmalıdır.

2.3.4.10. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Deksmetomidin infüzyonu sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir. Deksmetomidine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. Deksmetomidinin 18 yaşından küçük çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği açıklanmamıştır.

2.3.5.Remifentanil

Remifentanil; Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996'dan itibaren klinik kullanıma başlanmış piperidin türevi, potent ve kısa etkili μ opioid reseptör agonisti olan sentetik opioid türevi bir ilaçtır. Remifentanilin σ ve K reseptörlerine düşük afinitesi mevcuttur (80). μ opioid reseptör agonistlerinin esas olarak klinik faydası doz bağımlı analjezi sağlamasıdır (80) (81). İçerdiği ester bağı ile kan ve diğer dokuların nonspesifik esteraz enzimleri ile metabolize olur, bu diğer opioidler ajanlardan farklı bir farmakokinetiğe sahip olmasından kaynaklanır. Bu durum ilacın etkisinin, uygulama süresinden bağımsız olarak uygulama hızıyla ortaya çıkıp hızla kaybolmasına neden olur (55).



Şekil 10: Remifentanilin kimyasal yapısı ve nonspesifik plazma ve doku esterazlarınca karboksilik asid metaboliti oluşumu (72).

2.3.5.1.Farmakolojik Özellikleri

Remifentanil piperidin türevi olan, 3-(4-metoksi karbonil-4 [(-akspropil)-fenilamina]- L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Piyasadaki formülün içerisinde glisin de bulunmaktadır. Glisin santral sinir sisteminde inhibitor nörotransmitter olduğundan intratekal uygulanmasında geri dönüşümlü motor hastalık oluşumuna sebep olabilir. Bu nedenle remifentanilin spinal ve epidural kullanımı önerilmez (57).

Remifentanilin major metaboliti, karboksilik asit (GI90291) olan remifentanil asittir (Şekil-6). Remifentanil asit, μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi remifentanilden azdır. Bu metabolitin potansi remifentanile göre 800–1200 kat daha azdır (54).

Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 $\mu\text{g/ml}$ 'lik çözeltiye sulandırılması gerekir. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07 olur. Kendiliğinden yıkılmasının yanında, pH<4' de 24 saat kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH:7.4 değerinde 17.9'dur. Remifentanil plazma proteinlerine (çoğunlukla α 1-asid glikoprotein) %92 oranında bağlanarak kanda taşınır. Remifentanilin, μ reseptörlerine δ ve κ reseptörlerine göre daha fazla afinitesi vardır. Etkileri naloksan ile yarışmalı olarak antagonize edilir (58).

2.3.5.2.Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin klinik avantajı oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşen klirensine ve böylece organ fonksiyonlarından bağımsız olarak etkisinin sonlanmasından gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, ester hidrolizi ile son eliminasyon yarı ömrü 3,8-8,3

dakika olduğu ve plazma kolinesterazının inhibisyonu veya değişen enzim düzeyleri ile metabolizmasının değişmediği bulunmuştur (82) (83).

Remifentanil düşük dağılım hacmine sahiptir. Remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini etkilememektedir.

Yeniden dağılımı hızlıdır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 8,8- 40 dk'dır (84). Klirensi 3-4 L/dakikadır. Esterazlar ile metabolize olduğu için farmakokinetik özellikleri son organ yetersizliğinden bağımsızdır. Karaciğer veya böbrek yetersizliği olanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin etkilenmediği görülmüştür fakat remifentanilin birincil metaboliti böbreklerden atıldığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda dokuda birikim görülür. Bu metabolitin potensinin çok az olduğu ve klinik olarak önemli konsantrasyonlara ulaşmadığı görülmüştür (59). Hepatik yetmezlikte opioidlere sensitivite artmaktadır, bu nedenle düşük konsantrasyonlarda dakika ventilasyonunda %50 azalma gözlenebilir.

İn vitro testlerde, yıkılma sürecinin, plazma kolinesterazın inhibe edilmesi durumunda değişmediği görülmüştür. Remifentanil psödokolinesteraz için iyi bir substrat değildir. Bu yüzden kolinesteraz eksikliği olanlarda farmakokinetiği etkilenmemektedir. Süksinilkolin veya esmolol gibi esterazlarla metabolize olan diğer ilaçların yıkılmasını veya etki süresini değiştirmemektedir (85). Neostigmin gibi kolinesteraz inhibitorlerinin varlığından etkilenmez.

Kandan hızla eliminasyonuna bağlı titre edilerek intravenoz infüzyon şeklinde uygulanır. Yarı ömrü, klirensi ve distribüsyonu infüzyon süresinden ve miktarından etkilenmez. Context-sensitive half-time (koşullara duyarlı yarılanma ömrü), santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonunun %50 oranında azalması için gereken süre, diğer ajanlarda uygulanan süreden etkilenirken, remifentanil için bu süre infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dakikadır. Bu mekanizma nedeniyle analjezik etkinliği çok hızlı şekilde sona ermektedir (84) (86). İnfüzyonun kesilmesi ile, hiçbir rezidüel etki kalmadan etkisinin geri dönmesi 3- 6 dk. sürer (60).

Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentaya geçer, buna karşın diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Çocuklarda 2-12 yaş arasında farmakokinetik etkisi erişkinlerle benzerdir.

Yeni veriler, yaşlılarda ilacın etkisinin daha yavaş başladığını göstermektedir. Ayrıca, daha küçük dağılım hacmi vardır ve vücuttan atılımı daha yavaş olmaktadır. Bu farklılıkların açık sonucu, yaş ilerledikçe dozun azaltılması gerektiğidir. Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda, başlangıçtaki yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve ihtiyaca göre titre edilmelidir (61).

2.3.5.3.Farmakodinamik Özellikleri

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Morfinin gravimetrik gücü 1 kabul edilirse, remifentanilin 300, fentanilin 100 ve alfentanilin 15'tir (79). Remifentanilin analjezik etkisi doza bağlı olarak artış gösterir. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden 20-30 kat daha güçlü bulunmuştur (88). Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12µg/kg'dır. Remifentanil dozunun arttırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunun azaltılmasına imkan sağlar (62). 20 µg/kg dozunda bile bazı hastalarda bilinç kaybı görülmeyebilir. Remifentanilin yaklaşık 1,3ng/ml'lik dozu izofluranın minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) %50 azaltır. Remifentanil inhalasyon anestezikleri ve intravenöz anesteziklerle beraber kullanıldığında bu ilaçların konsantrasyonunu azaltır (63).

Diğer opioidlerin dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil anestezik ilaçların dozunu %60 kadar, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (64).

2.3.5.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır; 2 mcg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe (hafif bradikardi ve kan basıncında %15-20 azalmaya) sebep olur (83). Bu hemodinamik değişiklikler, glikopirolat premedikasyonu azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (90).Yüksek dozlarda ve vazodilatör etkili propofol gibi bir ajanla birlikte uygulandığında veya hipovolemik hastalarda bolus şeklinde uygulandığında bradikardi ve hipotansiyon gelişmektedir (91).

2.3.5.5. Solunum Sistemine Etkileri

Remifentanil doza bağılı olarak solunum depresyonu yapar. Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi, uygulama süresinin artması ile değişmez. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum ve ağrı bulunması gibi çok sayıda etkene bağımlıdır. Dış uyaranlar olmadığında, bir grup hastada yapılan çalışmada; inspiriyum havasında %8 CO₂ varlığında, 0.05-0.1 mcg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmıştır (92).

Başka anestezi ajanları kullanılmadığında, remifentanilin kan konsantrasyonu 4-5 mcg/ml olduğunda solunum sistemi etkilenir. Genel anestezi sırasında solunumu deprese eden ve analjezi sağlayan dozlarda kullanılır. Remifentanil infüzyonu kesildikten sonra 10 dk. içinde hastanın spontan solunumu geri gelir. Remifentanil infüzyonu esnasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu farkedildiğinde infüzyonu azaltarak ya da keserek solunum çabasının hızla (genelde 3 dakika içinde) geri gelmesi sağlanır. Gerekli durumlarda remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi nalokson kullanımıyla da geri döndürülebilir (93).

Remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkisi bolus şeklinde uygulanması ile direkt ilişkilidir. Bu yan etkiyi azaltmak için 30-60 sn üzerinde yavaş infüzyon önerilmektedir. Ayrıca yüksek dozda verildiğinde belirgin kas rijiditesi oluşabilir. Solunum depresyonu, kas rijiditesi gibi doz bağımlı yan etkileri vardır. Bu yan etkiler analjezik etkisindekine benzer şekilde nalokson gibi selektif opioid reseptör antagonistleri sayesinde geri döndürülebilir (84) (81).

Remifentanil ağırlı bir işlem uygulanacak hastalarda, spontan solunum devam ettirilerek sedasyon ve analjezi sağlanmasında kullanılabilir (86) (94) (95). Monitörize anestezi uygulamalarında, doz ayarlamaya çalışmalarının sonuçlarına göre maksimum doz 0.1 µg/kg/dk olarak kabul görmüştür(112,135). Lokal ve rejyonel anestezi uygulamaları sırasında 0,1 µg/kg/dk intravenöz infüzyon şeklinde verilen remifentanil ile hastalarda spontan solunum devam ettirilerek, %90'ın üzerinde yeterli analjezi sağlanmıştır (81) (96) (97) (98).

2.3.5.6. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Elektroensefalogramda (EEG) doza bağlı baskılanmaya neden olur. Serebral kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ reseptör opioidlerine benzer şekildedir. Kafa içi basıncı hafif artmış hastalarda kullanılmıştır (88). Gönüllülerde 2 ve 4 mcg/kg/dk gibi yüksek doz remifentanil infüzyonu uygulanarak normokapni, hipokapni ve hiperkapni sırasında serebral kan akımı (SKA) ölçülmüştür. Hipokapniden hiperkapni durumuna gelindiğinde, SKA'nda artış olduğu görülmüş ve bu sayede serebrovasküler reaktivite korunmuştur (72).

Remifentanilin epileptik aktiviteyi artırdığına dair kanıt yoktur. Fakat bir olguda remifentanil kullanımına bağlı epilepsi ortaya çıktığı tanımlanmıştır (100).

Diğer opioidler gibi remifentanil de kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilin etkileri çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanile göre daha fazladır. Bu yüzden remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 mcg/kg'ı aşmamalıdır. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Düşük dozlarda ise periferik kas rijiditesi oluşabilir. Beraberinde hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir. Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılacaksa bolus dozu vermeyip, infüzyon şeklinde vermek daha yerinde olacaktır. Remifentanil uygulamasından sonraki 30- 60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir.

Sedasyon uygulamalarında yalnız remifentanil alanlarla, remifentanille birlikte propofol veya midazolam alanlar karşılaştırıldığında yalnız remifentanil alanlarda anksiyete daha sıklıkla gözlenmektedir. Remifentanile bağlı pruritus gözlenmemiştir (97).

Remifentanil uygulaması süresince veya erken postoperatif dönemde %10 sıklıkta bulantı ve kusma görülmektedir (97).

Ambulatuvar anestezide ideal opioid ajan hızlı etki başlangıçlı olmalı, anestezi derinliğini ve hemodinamik stabiliteyi sağlamalı, kolay titre edilebilir olmalıdır. Ayrıca postanestezik yan etkileri kısa sürede düzelmelidir. Remifentanilin farmakokinetik özelliklerinden dolayı ambulatuvar anestezide kullanıma uygundur (98).

2.4. Modifiye Aldrete Skorlaması

Skorlama sistemleri derlenme ünitesinden çıkış için yaygın olarak kullanılır. Bu sistemlerin çoğu SpO2, bilinç, dolaşım, solunum ve motor aktiviteleri değerlendirir. Modifiye Aldrete Skoru yaygın olarak kullanılan bir derlenme skorlama sistemidir (16).

Tablo 2: Anestezi Sonrası Derlenme Ünitesinden Taburculuk Skoru (Modifiye Aldrete Skoru)

Değerlendirilmesi gerekenler	Skor
AKTİVİTE	
Sözel uyararla dört ekstremitayı hareket ettirebiliyor	2
Sözel uyararla iki ekstremitayı hareket ettirebiliyor	1
Sözel uyararla ekstremitelerini hareket ettiremiyor	0
SOLUNUM	
Derin nefes alabilir ve rahat öksürebiliyor	2
Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1
Apne	0
DOLAŞIM	
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin \pm %20 mmHg	2
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin \pm %20-%49 mmHg	1
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin \pm %50 mmHg	0
ŞUUR	
Tamamen uyanık	2
Uyandırılabilir	1
Yanıt yok	0
OKSİJEN SATÜRASYONU	
Oda havasında SpO2>%92	2
SpO2>%90 olması için oksijen desteğinin gerekmesi	1
Oksijen desteği ile SpO2<%90	0
TOPLAM	10

Aldrete skorundaki değerler 9 ve üzerine ulaştığında hasta servise taburcu edilebilir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 03.03.2021 tarihli ve 2021-03/03 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünde 20\04\2020- 20\04\2022 tarihleri arasında ASA I-II olan, 18-70 yaş arasındaki, elektif batın cerrahisi geçiren 80 hasta birey dahil edildi. Çalışma kesitsel, prospektif, randomize olarak planlandı. Alkol ve madde bağımlısı olanlar, antikolinergik, beta bloker, sempatomimetik, antiaritmik, vazopressör, vazodilatör ve hipotansif ilaç kullanımı olanlar, elektrolit dengesizliği olanlar, edinsel ya da konjenital uzun QT sendromu olan hastalar ve kalsiyum kanal blokleri kullananlar ile kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik ve nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, hemodinamisi stabil olmayanlar ve çalışma ilaçlarından herhangi birine karşı bilinen alerjisi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca çalışma için onamı alınamamış ya da yakınları tarafından izin verilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamına alınmış olsa bile çalışma sırasında bilinç değişikliği olan, hemodinamik instabilitesi olan ve endotrakeal tüp değişim gereksinimi olan hastalar ile antikolinergik, antiaritmik, vazopressör ve vazodilatör ilaç kullanılması gerekenler çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastalar elektif olarak preoperatif anestezi polikliniğinde değerlendirildi ve araştırma için sözlü ve yazılı onamları alındı. Operasyon öncesinde tüm hastalara rutinde yapılan operasyon öncesi prosedürler uygulandı. Hastalar operasyondan 8 saat önce aç bırakıldı ve hastalara 2 ml /kg/h'dan kristaloid ile mayi replasmanı yapıldı. Tüm hastalara operasyon öncesi ameliyat endişesini azaltmak için 7-15 mcg/kg intramüsküler(kas içi) midazolam(Zolamid, Haver ilaç) ile anestezi rutinde uygulanan premedikasyon yapıldı.

Bu çalışma hastalar propofol(grup P, n:20), remifentanil(grup R, n:20), deksmedetomidin(grup D, n:20) ve kontrol(grup K, n:20) gruplarına ayrılarak yürütüldü. Hastalar ameliyat masasına alınıp monitorizasyonları sağlandıktan sonra 12 derivasyonlu EKG'leri çekilerek, eşzamanlı olarak sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Genel anestezi öncesi kaydedilen bu değerler hastanın bazali olarak alındı. Hastaların anestezi induksiyonunda

standart olarak 1 µg/kg fentanil(Talinat, 0.5 mg/10 ml VEM ilaç), 4-7 mg/kg tiyopental sodyum (Pental Sodyum, 1 g, İbrahim Etem Menarını group) ve 0.5 mg/kg roküronyum (Esmeron, 50 mg/ml, MSD ilaç firması) kullanıldı. Endotrakeal entübasyonu takiben %50 hava ve %50 oksijen karışımı içinde sevofluran(Sevorane®,Abbvie) kullanıldı. Endotrakeal entübasyondan 3 dakika sonra sonra 12 derivasyonlu EKG'leri çekilerek, eşzamanlı olarak sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Operasyon bitiminde hastalara gruplarına göre, infüzyon pompası ile 3 dakika içerisinde 0,5 mg/kg propofol(Propofol 2% Fresenius Kabı), 1 µg/kg remifentanil(Ultiva, 2 mg flakon, VEM ilaç firması), 0,5 µg/kg deksmedetomidinin (Dekstomid, 200 mcg/ 2 ml, Polifarma) ya da aynı volümde Serum Fizyolojik (kontrol grubu) verildi. Sonrasında sugammadeks (Bridion, 200 mg/2 ml flakon, MSD ilaç firması) uygulaması sonrası hastalar ekstübe edildi. Ekstübasyondan 1 ve 5 dakika sonrasında EKG'leri çekilerek, eşzamanlı olarak sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH), ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Çekilen bütün EKG lerdeki QT ve QTc intervalı(düzeltilmiş QT değeri) değerleri takip formlarına kaydedildi.

EKG kayıtları 1 mV yüksekliğinde ve 25 mm/s hızında gerçekleştirildi. EKG kayıtlarındaki tüm derivasyonlar arasından en uzun QT mesafesi değerleri araştırmacı tarafından kaydedildi. Ayrıca modifiye aldrete skorları 9-10 olana kadar geçen derlenme süreleri ve rutin işlemler sırasında EKG değişikliği (ST-T değişikliği, aritmi, VES, ST depresyonu, ST elevasyonu vs.) olduğunda kaydedilecektir.

EKG çekimi de aynı anestezi doktoru tarafından gerçekleştirilmiştir. QT mesafesinin hesaplanmasında değerlendirilen EKG derivasyonu sayısı arttıkça QT değerlendirilmesinin güvenilirliği arttığından dolayı çalışmamızın güvenilirliğini arttırmak için bütün hastalarda 12 derivasyonlu EKG ölçümü yapılmıştır.

Bu çalışmada görülmesi muhtemel yan etkiler; entübasyon veya ekstübasyon sonrası rutinde de görülebilen bronkospazm, öksürük, çeşitli aritmiler (ST-T değişikliği, aritmi, VES, ST depresyonu, ST elevasyonu, bradikardi, taşikardi, AF, VF, VT vb.), oksijen desatürasyonu ve kardiyak arrest tablosuydu.

Çalışmanın hemodinamik ve solunumsal verileri Drager marka, XL model monitörden elde edilerek kaydedildi. EKG çekiminde ise "Mortrainstrument ELI 250"

marka cihaz kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan parameteler ile uygulanan ilaçlar çalışmaya alınan hasta grubu için rutin kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan EKG kağıtları araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada alfa=0,05, beta=0,10, (1- beta) =0,90 alındığında her bir gruba 20 birey alınmasına karar verildi ve testin gücü $P=0,80219$ bulundu. Analizlerimiz SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testine göre sınanmıştır.

Analizlerimizde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde; sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. İlaç grupları için farklı zamanlarda incelenen ölçümler arasındaki değişim Tekrarlı AVOVA testi ile analiz edilmiştir. Tekrarlı ANOVA sonucu fark çıkması durumunda ikili kıyaslama Bonferroni testi ile analiz edilmiştir. Ölçümlerin ilaç grubuna göre farklılık gösterme durumu tek yönlü ANOVA testi ile analiz edilmiştir. Tek yönlü ANOVA sonucu fark çıkması durumunda ikili kıyaslama Tukey testi ile analiz edilmiştir. QTc ölçümlerinin tanıya göre farklılık gösterme durumu bağımsız gruplar testi ile analiz edilmiştir. İlaç grubu ile cinsiyet ve tanı arasındaki ilişki ise Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Çalışmamızda $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 80 hasta dahil edilmiş olup her grupta 20 şer hasta yer almıştır. Hastaların 50'si kadın, 30'u erkektir. Cinsiyet ile grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 1).

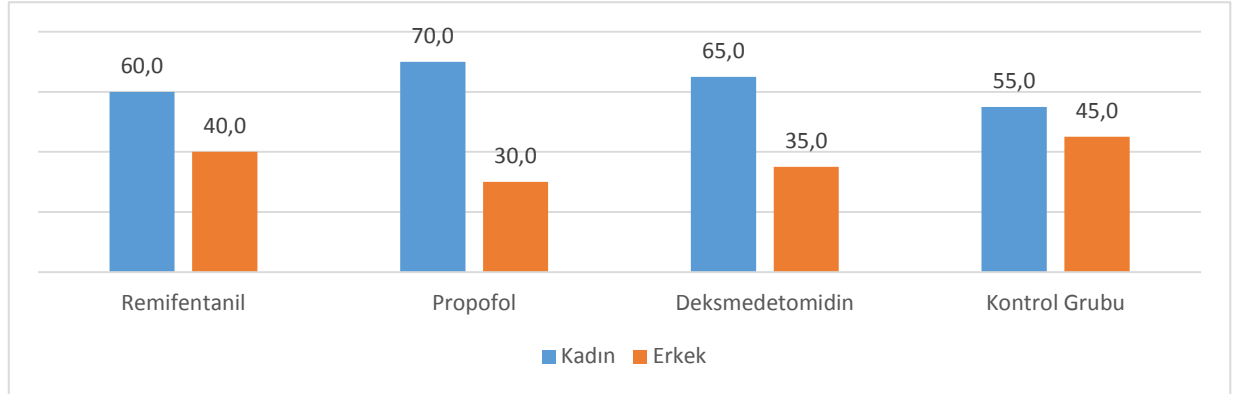
Tablo 3: Cinsiyet ile Grup Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Grup								Ki-kare	P
		Remifentanil		Propofol		Deksmedetomidin		Kontrol Grubu			
		N	%	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	12	60,0	14	70,0	13	65,0	11	55,0	1,067	,785
	Erkek	8	40,0	6	30,0	7	35,0	9	45,0		

* $p<0,05$

Cinsiyet ile grup Arasındaki İlişkinin İncelenmesi için yapılan Ki-kare testi sonuçları aşağıda verilmiştir.

Cinsiyet ile grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Grafik 1: Cinsiyet ile Grup Arasındaki İlişkinin Grafiği

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları Remifentanil grubunda 53,35 ±12,91, Propofol grubunda 43,60±13,77, Deksmetomidin grubunda 46,71±13,91 ve kontrol grubunda 52,45±13,32 olarak bulunmuştur. Hastaların ağırlık ortalamaları Remifentanil grubunda 80,30 ±11,76, Propofol grubunda 88,45±22,01, Deksmetomidin grubunda 79,24±13,78 ve kontrol grubunda 81,85±16,08 olarak bulunmuştur. Hastaların boy ortalamaları Remifentanil grubunda 165,15±9,01, Propofol grubunda 163±7,60, Deksmetomidin grubunda 162,33±7,07 ve kontrol grubunda 165,85±11,57 olarak bulunmuştur. Hastaların Beden Kitle İndeksi ortalamaları Remifentanil grubunda 29,62±4,45, Propofol grubunda 33,37±8,29, Deksmetomidin grubunda 30,21±5,90 ve kontrol grubunda 29,67±4,71 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş, ağırlık, boy ve beden kitle indeksleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(p>0,05). Aldrete Derlenme skoru Remifentanil grubunda 11,70±2,83, Propofol grubunda 10,00±2,77, Deksmetomidin grubunda 11,60±2,09, Kontrol grubunda 8,55±2,61 bulundu. Derlenme Süresi (Aldrete, dk), Remifentanil ve Deksmetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti(p<0,05). (Tablo 2).

Gruplara ait demografik veriler ve ameliyat sonrası derlenme sürelerinin (Modifiye Aldrete Skoru) gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 4: Olguların demografik özellikleri ile Aldrete Derlenme Skorları

	Grup								F	p	İkili fark
	Remifentanil		Propofol		Deksmetomidin		Kontrol Grubu				
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	Ss	Ort	ss			
Yaş	53,35	12,91	43,60	13,77	45,55	13,18	52,45	13,32	2,699	,052	
Kilo	80,30	11,76	88,45	22,01	80,25	13,32	81,85	16,08	1,147	,336	
Boy	165,15	9,01	163,00	7,60	162,65	7,10	165,85	11,57	,616	,607	
Beden Kitle İndeksi	29,62	4,45	33,37	8,29	30,51	5,89	29,67	4,71	1,710	,172	
Derlenme Süresi (Aldrete) dk	11,70	2,83	10,00	2,77	11,60	2,09	8,55	2,61	6,654	0,01*	1>4 3>4

*p<0,05

4.2. Batın Cerrahisi Çeşitliliğinin ve Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

Çalışmaya alınan vakalar en sık kolesistektomi(%61.3), inguinal herni(%16.3) ve umbilikal herniden(%10) ameliyat olmuştur. Gruplara göre ameliyat dağılımı Tablo-5'te de verilmiştir.

Tablo 5: Gruplara göre Ameliyat Türü Dağılımı

	Remifentanil		Propofol		Deksmedetomidin		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
İnguinal herni	4		2		4		3	
Kolesistektomi	10		14		11		14	
Umbilikal herni	2		1		3		2	
İnzisyonel herni	1		1		0		0	
İntraabdominal apse	2		0		0		0	
Apektektomi	0		1		1		1	
Gastro-jejunostomi	1		0		0		0	
Bariatrik cerrahi	0		1		0		0	
Mide anastomoz darlığı	0		0		1		0	

Gruplar arasında operasyon türü bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,005$).

Yan etki olarak propofol grubunda 1 hastada ventriküler ekstrasistol (VES), kontrol grubunda 1 hastada öksürük ve bronkospazm, remifentanil grubunda 1 hastada bradikardi gelişmiştir. Deksmetomidin grubunda 1 hastada ST depresyonu görülmüştür. Hiçbir hastada desaturasyon gelişmemiştir. Çalışmamızda genel olarak yan etkiler çok düşük oranda görüldüğü için anlamlılık yoktur.

4.3. Hemodinamik Bulgular

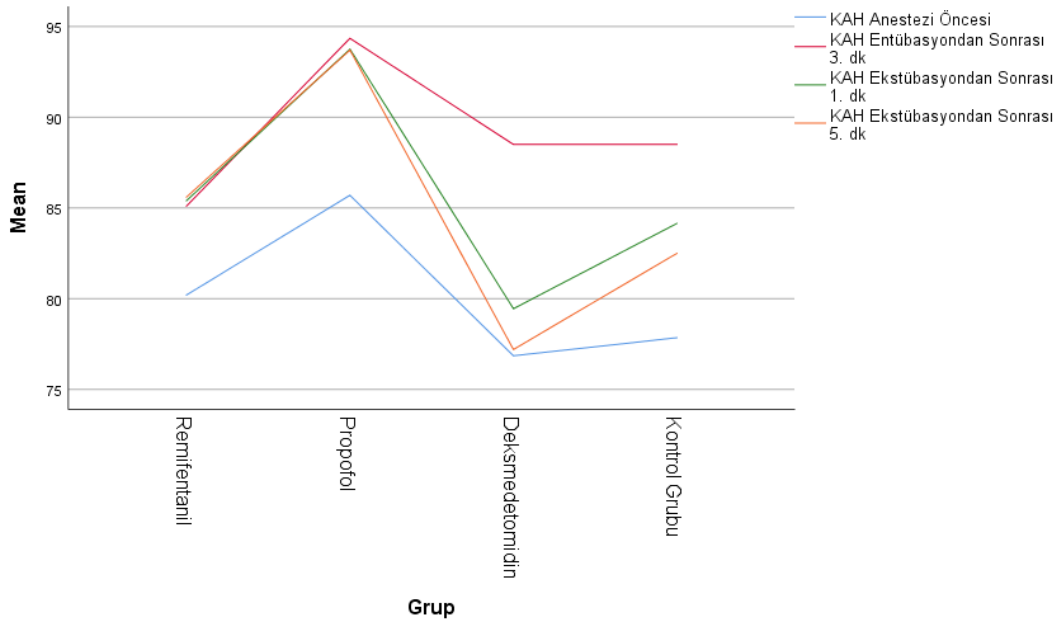
Hastaların preoperatif ve intraoperatif vital bulguları takip edilip kaydedilmiştir. Hastaların KAH, SKB, DKB, OKB, SPO2 değerleri; anestezi öncesinde(bazal değer), entübasyon sonrasında 3. dakika, ekstübasyon sonrasında 1. dakika ve 5. dakika olmak üzere her hasta için toplam 4 defa kayıt altına alınmıştır. Bu değerler baz alındığında remifentanil, propofol, deksmedetomidin ve kontrol gruplarında ardışık ve eş zamanlı ölçümlerde sadece DKB değerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diğer parametrelerde ortaya çıkan anlamlı sonuçları sırayla inceleyelim.

Tablo 6: Grup İçi ve Gruplar Arası KAH Değişiminin İncelenmesi

	Anestezi Öncesi		Entübasyon Sonrası 3. dk		Ekstübasyon Sonrası 1. dk		Ekstübasyon Sonrası 5. Dk		F	p	İkili fark
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss	Ort	Ss			
	Remifentanil	80,20	14,49	85,10	16,58	85,40	13,52	85,60			
Propofol	85,70	17,68	94,35	15,06	93,75	13,99	93,70	16,13	3,008	,071	
Deksmedetomidin	76,85	14,42	88,50	15,64	79,45*	14,93	77,20*	13,43	5,874	,004	1<2 2>4
Kontrol Grubu	77,85	11,49	88,50	13,89	84,15	11,54	82,50	11,23	5,296	,007	1<2

*p<0,05 propofol grubuna göre düşük

Remifentanil grubunda anestezi öncesi, entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda KAH değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu(p>0,05). Propofol grubunda anestezi öncesi, entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda KAH değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu(p>0,05). Deksmedetomidin grubunda Anestezi öncesi ve ekstübasyon sonrası 5. Dakika değerleri Entübasyon sonrası 3. Dakika değerlerine anlamlı olarak düşük bulundu(p<0,05). Kontrol grubunda Anestezi öncesi değerler entübasyon sonrası 3. Dakika değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu(p<0,05). Gruplar arası karşılaştırmada ise ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda KAH değerleri Deksmedetomidin grubunda propofol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(p<0,05). (Tablo-6)

**Grafik 2:** KAH değerlerinin grup içi değişim grafiği

Tablo 7: Grup İçi ve Gruplar Arası SKB Değişiminin İncelenmesi

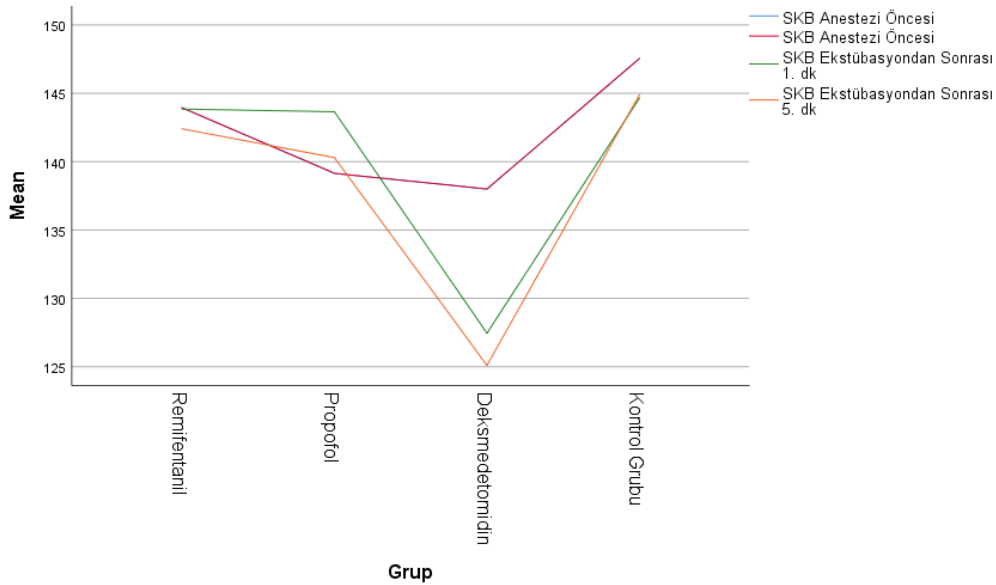
	Anestezi Öncesi		Entübasyonda n Sonrası 3. dk		Ekstübasyonda n Sonrası 1. dk		Ekstübasyondan Sonrası 5. Dk		F	P	İkili fark
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss	Ort	Ss			
Remifentanil	143,95	18,13	143,70	15,91	143,85	23,42	142,40	21,00	,060	,967	
Propofol	139,15	17,77	137,55	21,33	143,65	23,00	140,30	19,11	,501	,666	
Deksmedetomidin	138,00	22,00	137,75	19,01	127,45*	16,73	125,10**	19,41	4,239	,017	1>3, 1>4
Kontrol Grubu	147,55	17,99	137,10	22,95	144,65	23,57	144,90	19,86	1,677	,196	

*p<0,05 kontrol grubuna göre düşük,

**p<0,05 kontrol ve Remifentanil grubuna göre düşük

Remifentanil, Propofol ve Kontrol gruplarında anestezi öncesi, entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda SKB değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu(p>0,05).

Deksmedetomidin grubunda Ekstübasyon sonrası 1. Dakika SKB değerleri Anestezi öncesi değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu(p<0,05). SKB değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında ise ekstübasyon sonrası 1. Dakikada değerleri Deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(p<0,05). Yine Ekstübasyon sonrası 5. Dakika SKB değerleri Deksmedetomidin grubunda kontrol ve Remifentanil gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(p<0,05). (Tablo-7)

**Grafik 3:** SKB değerlerinin grup içi değişim grafiği

Tablo 8: Grup İçi ve Gruplar Arası DKB Değişiminin İncelenmesi

	Anestezi Öncesi		Entübasyondan Sonrası 3. dk		Ekstübasyondan Sonrası 1. dk		Ekstübasyondan Sonrası 5. Dk		F	P
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss	Ort	Ss		
	Remifentanil	82,90	11,67	88,70	12,02	84,30	14,38	85,05		
Propofol	79,45	8,82	83,05	10,28	83,20	11,06	80,70	11,22	,743	,521
Deksmedetomidin	79,50	13,55	83,10	11,35	75,45	13,89	76,55	15,58	2,097	,128
Kontrol Grubu	84,85	13,17	87,30	19,56	85,60	17,02	85,25	10,89	,158	,873

*p<0,05

Tüm gruplarda anestezi öncesi, entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda DKB değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu(p>0,05). DKB değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık yoktu(p>0,05). (Tablo-8)

Tablo 9: Grup İçi ve Gruplar Arası OKB Değişiminin İncelenmesi

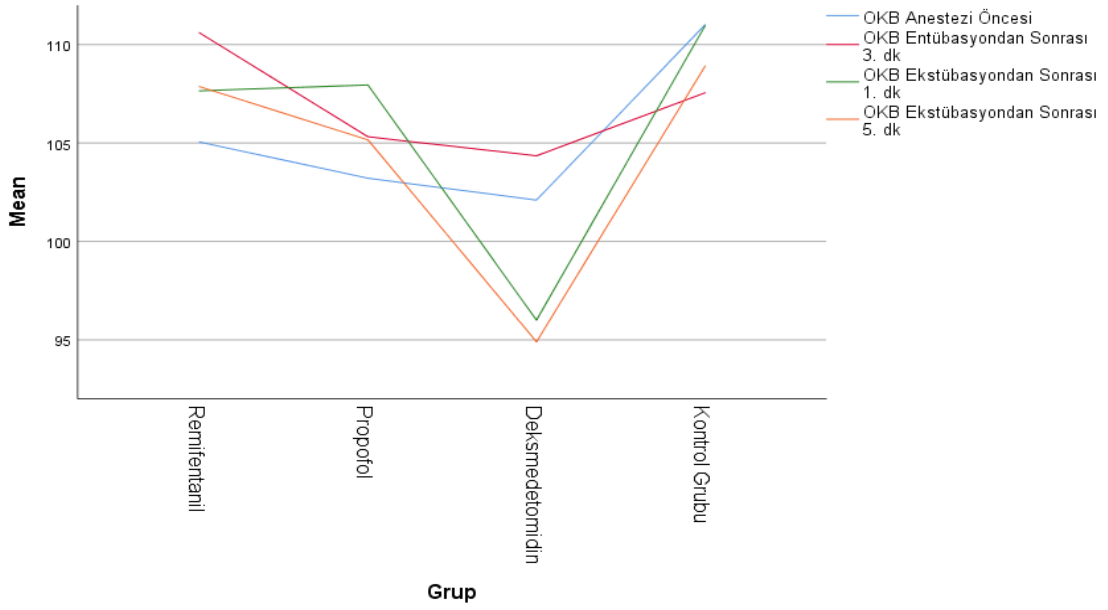
	Anestezi Öncesi		Entübasyondan Sonrası 3. dk		Ekstübasyondan Sonrası 1. dk		Ekstübasyondan Sonrası 5. dk		F	p	İkili fark
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss			
	Remifentanil	105,05	16,02	110,60	11,80	107,65	18,01	107,87			
Propofol	103,20	12,38	105,40	15,06	107,40	12,85	105,16	13,85	,483	,677	
Deksmedetomidin	102,10	17,82	104,35	14,71	96,00*	12,90	94,90**	13,66	3,056	,048	2>4
Kontrol Grubu	111,00	14,85	107,55	19,88	110,95	20,06	108,90	16,42	,312	,756	

*p<0,05 kontrol grubuna göre düşük,

**p<0,05 kontrol ve Remifentanil grubuna göre düşük

Remifentanil, Propofol ve Kontrol gruplarında anestezi öncesi, entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda OKB değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu(p>0,05).

Deksmedetomidin grubunda Ekstübasyon sonrası 5. dakika OKB değerleri, entübasyon sonrası 3. dakika değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu(p<0,05). OKB değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında ise ekstübasyon sonrası 1. dakikada değerleri Deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(p<0,05). Yine Ekstübasyon sonrası 5. Dakika OKB değerleri Deksmedetomidin grubunda kontrol ve Remifentanil gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(p<0,05). (Tablo-9)



Grafik 4: OKB değerlerinin grup içi değişim grafiği

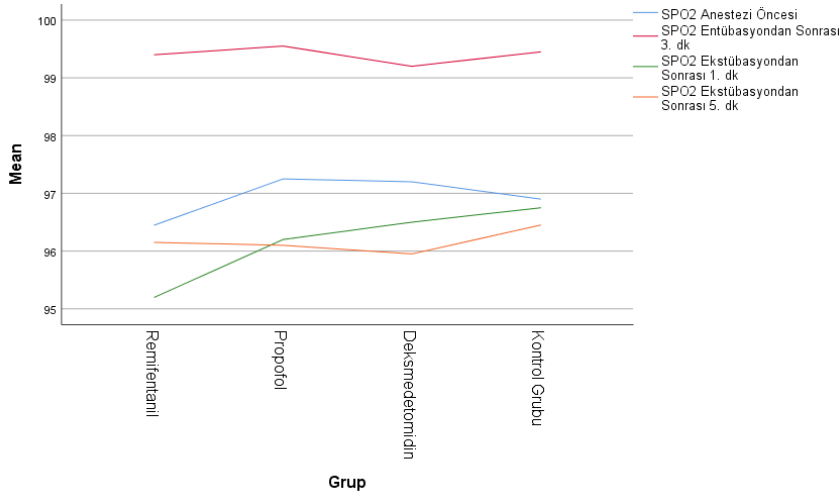
Tablo 10: Grup İçi ve Gruplar Arası SPO2 Değişiminin İncelenmesi

Grup	Anestezi Öncesi		Entübasyondan Sonrası 3. dk		Ekstübasyondan Sonrası 1. dk		Ekstübasyondan Sonrası 5. dk		F	p	İkili fark
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss			
Remifentanil	96,45	1,79	99,40	,82	95,20	2,67	96,15	2,28	19,353	0,01*	1<2 2>3 2>4
Propofol	97,25	1,59	99,55	,69	96,20	4,41	96,10	3,02	7,415	,003*	1<2 2>3 2>4
Deksmetomidin	97,20	1,96	99,20	,83	96,50	3,25	95,95	2,61	8,838	0,01*	1<2 2>3 2>4
Kontrol Grubu	96,90	2,22	99,45	,83	96,75	2,79	96,45	2,96	13,287	0,01*	1<2 2>3 2>4

*p<0,05

Remifentanil, propofol, deksmedetomidin ve kontrol gruplarının hepsinde de entübasyon sonrası 3. Dakikada ölçülen SPO2 değerleri diğer zamanların hepsine göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur(p<0.05). (Tablo-10)

SPO2 değerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise herhangi bir anlamlı farklılık yoktu.



Grafik 5: SPO2 değerlerinin grup içi değişimi

Tablo 11: Grup İçi ve Gruplar Arası QT Değişiminin İncelenmesi

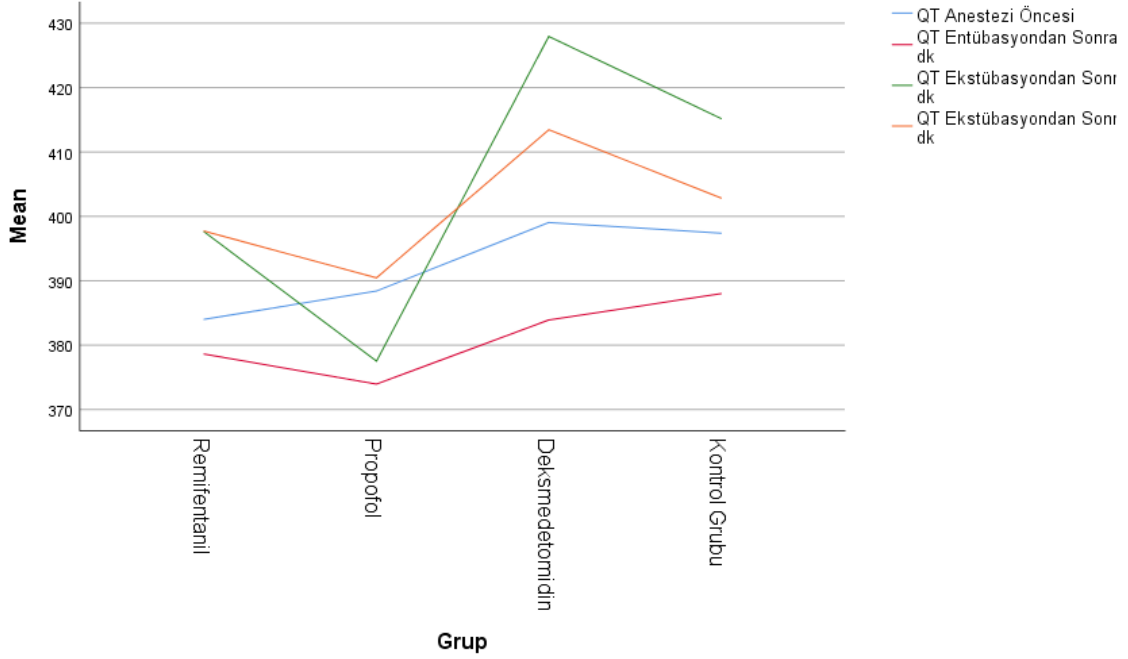
Grup	Anestezi Öncesi		Entübasyondan Sonrası 3. dk		Ekstübasyondan Sonrası 1. dk		Ekstübasyondan Sonrası 5. dk		F	p	İkili fark
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss			
Remifentanil	384,00	35,40	378,60	28,37	397,60	39,95	397,70	46,40	3,320	,042	2<3 2<4
Propofol	388,40	37,29	373,95	32,48	377,50*	38,52	390,45**	30,72	1,857	,162	
Deksmetomidin	399,05	27,57	383,90	37,75	427,95	40,44	413,45	31,11	10,022	0,01	1<3 2<3 2<4
Kontrol Grubu	397,40	28,02	388,00	41,99	415,20	31,96	402,85	33,38	4,647	,006	2<3

*p<0,05 Kontrol, Remifentanil ve Deksmetomidin grubuna göre düşük

** p<0,05 Deksmetomidin grubuna göre düşük

Remifentanil grubunda Ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakika QT değerleri Entübasyon sonrası 3. dakika değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$). Propofol grubunda anestezi öncesi, entübasyon sonrası 3. dk, ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda QT değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu($p>0,05$). Deksmetomidin grubunda Ekstübasyon sonrası 1.ve 5. dakika QT değerleri Entübasyon sonrası 3. dakika değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$). Yine Deksmetomidin grubunda Ekstübasyon sonrası 1. dakika QT değerleri anestezi öncesi QT değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$). Kontrol grubunda Ekstübasyon sonrası 1. dakika QT değerleri Entübasyon sonrası 3. dakika değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$). QT değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında ise ekstübasyon sonrası 1. Dakikada değerleri propofol grubunda remifentanil, deksmedetomidin ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur($p<0,05$). Gruplar arası bir diğer anlamlılık ise QT değerlerinin

ekstübasyon sonrası 5. dk ortalama değerleri yine propofol grubunda deksmedetomidin grubuna göre daha düşük bulunmuştur($p<0.05$) (Tablo-11).



Grafik 6: QT değerlerinin grup içi değişimi

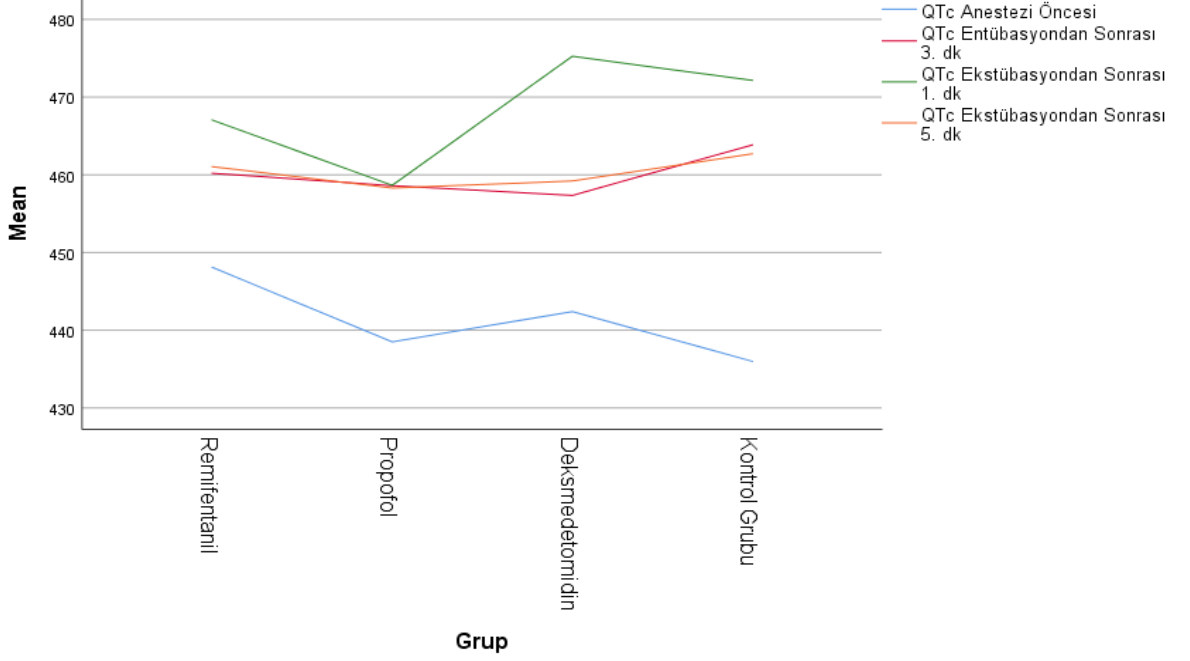
Tablo 12: Grup İçi ve Gruplar Arası QTc Değişiminin İncelenmesi

Grup	Anestezi Öncesi		Entübasyondan Sonrası 3. dk		Ekstübasyondan Sonrası 1. dk		Ekstübasyondan Sonrası 5. Dk		F	P	İkili fark
	Ort	ss	Ort	ss	Ort	ss	Ort	Ss			
Remifentanil	448,10	25,21	460,20	25,08	467,05	32,50	461,05	34,60	2,036	,134	1<3
Propofol	438,50	24,51	458,60	24,26	458,65*	30,53	458,30	31,45	5,453	,006*	1<2;1<3,
Deksmetomidin	442,40	22,39	457,35	27,45	475,25	29,73	459,20	24,62	13,791	0,01*	1<3;1<4;3>4
Kontrol Grubu	436,00	21,88	463,85	22,55	472,15	20,52	462,70	27,43	18,761	0,01*	1<2 1<3;1<4

* $p<0,05$ Kontrol ve Deksmetomidin grubuna göre düşük

Remifentanil grubunda anestezi öncesi, entübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda QT değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu($p>0,05$). Propofol grubunda Entübasyon sonrası 3. Dakika ve Ekstübasyon sonrası 1. dakika QTc değerleri Anestezi öncesi değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$). Deksmetomidin grubunda Ekstübasyon sonrası 1.ve 5. dakika QTc değerleri Anestezi öncesi değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$). Yine Ekstübasyon sonrası 1. Dakika QTc değerleri Ekstübasyon sonrası 5. Dakika değerlerine göre yüksek bulunmuştur($p<0,05$). Kontrol grubunda Ekstübasyon sonrası

1.ve 5. dakika QTc değerleri ile entübasyon sonrası 3. Dakika QTc değerleri Anestezi öncesi değerlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur($p<0,05$). QTc değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık yoktu($p>0,05$). (Tablo-12)



Grafik 7: QTc Değişimi değerlerinin grup içi değişim

5. TARTIŞMA

Kardiyak aritmiler, perioperatif dönemde sık rastlanılan ve mortaliteden sorumlu tutulan komplikasyonlardır. Anestezi alan hastalarda altta yatan elektrolit dengesizlikleri, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, uzamış konjenital ya da edinsel QT sendromu, genel anestezide kullanılan inhaler ve intravenöz anestezipler ve lokal anestezipler gibi pek çok etken çeşitli aritmi tiplerine neden olabilir.

Uzun QT intervalinin ventriküler aritmiler ve sebepsiz ani ölümlerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Edinsel QT uzaması, kalp veya sinir sistemi rahatsızlıkları, ısı, elektrolit, endokrin ve metabolik bozukluklar ve kullanılan farmakolojik ajanlarla gelişebilir. QT intervali, Elektrokardiyogram (EKG)'da ventriküler repolarizasyon zamanını gösterir. QT intervalindeki uzamalar ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve aritmi riskinin belirlenmesinde bir yol gösterici olarak kullanılabilir. Kalp hızı değişikliklerinin QT intervali üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için düzeltilmiş QT (QTc) değeri kullanılmaktadır.

Anestezi indüksiyonu, laringoskopi, endotrakeal entübasyon, cerrahi insizyon ve endotrakeal ekstübasyon sempatoadrenal aktivitenin belirgin stimülasyonuna yol açar. Bu sempatik aktivasyon sırasında plazmada artan katekolamin düzeyleri ile QT intervali arasında direkt bağlantı olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla sempatik aktivasyonun aritmi insidansı ile direkt ilişkili olduğu söylenebilir. Strese karşı oluşan hemodinamik, hormonal ve metabolik yanıtı köreltmek için opioidler, benzodiazepinler, alfa-2 agonistler, beta adrenerejik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum ve lidokain önerilmektedir.

Bu tez çalışmasında endotrakeal ekstübasyon sırasında kardiyovasküler refleks yanıtı köreltmek için anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılan, propofol, remifentanil ve deksmedetomidinin hemodinami değerleri ve aritmi belirteci olan QTc intervali üzerine etkilerinin incelenmesi ayrıca endotrakeal entübasyon ile endotrakeal ekstübasyon arasındaki kardiyovasküler yanıt ile QT intervalinin kıyaslanması hedeflenmiştir.

Tez Çalışmamızda; Kontrol grubu dahil tüm gruplarda ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakika KAH, SKB ve OKB değerleri anestezi öncesi değerlerle kıyaslandığında artış gözlemlenmedi. Deksmetomidin grubunda ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dakika KAH değerleri propofol grubuna göre daha düşüktü. Deksmetomidin grubunda ekstübasyon

sonrası 1. Dakika SKB ve OKB değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü. Yine deksmedetomidin grubunda ekstübasyon sonrası 5. dakika SKB ve OKB değerleri kontrol ve remifentanil grubuna göre daha düşüktü. Bu sonuçlardan trakeal ekstübasyon öncesi deksmedetomidin uygulamasının remifentanil ve propofol uygulamasına göre trakeal ekstübasyonun neden olduğu kardiyovasküler yanıtı baskılamada daha avantajlı olduğu söylenebilir.

Aksu ve arkadaşları rinoplasti ameliyatı olan hastalarda trakeal ekstübasyonun neden olduğu havayolu refleksleri ve hemodinamik yanıtlar üzerine deksmedetomidin ve fentanilin etkilerini araştırmışlardır (101). Toplam 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada ekstübasyondan 5 dakika önce 0.5 µg/kg deksmedetomidin ya da 1 µg/kg fentanil uygulanmıştır. Grupların hemodinamik parametre ölçümleri; anestezi öncesi, ilaç uygulaması sonrası, cilt insizyonu sonrası, ameliyat bitiminde, trakeal ekstübasyondan 1, 5 ve 10 dakika önce ve sonra kaydedilmiştir. Ekstübasyon sonrası havayolu reflekslerinin baskılanması ve derlenmeyi uzatmadan hemodinamik parametrelerin stabilitesi açısından ekstübasyon öncesi uygulanan deksmedetomidin uygulamasının, fentanile göre daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Luthra ve arkadaşlarının intrakranial cerrahi geçirecek ASA I-II, 18-65 yaş arası 90 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada trakeal ekstübasyonun neden olduğu hemodinamik instabiliteyi düzeltmek için farklı dozlarda deksmedetomidinin etkileri araştırılmıştır (102). Hastalar rastgele 3 gruba ayrılmış. 1. Gruba 50 ml'ye seyreltilmiş 0.2 µg/kg, 2. Gruba 50 ml'ye seyreltilmiş 0.4 µg/kg deksmedetomidin ve 3. gruba(kontrol) 50 ml serum fizyolojik uygulanmıştır. KAH ve OKB dahil üzere hemodinamik veriler çalışma ilacının yükleme dozundan hemen önce kaydedildi (bazal değer). Daha sonra infüzyon trakeal ekstübasyonda durdurulana kadar her 5 dakikada bir ve ekstübasyondan 10 dakika sonrasına kadar her 1 dakikada bir kaydedildi. Ekstübasyon sonrası deksmedetomidin uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre kalp atım hızı ve kan basınçlarında belirgin azalma tespit edilmiş. Deksmetomidin uygulanan gruplar arasında hemodinamik parametreler açısından fark bulunmamıştır. Ancak 0.2 µg/kg uygulanan grup ameliyathaneden daha erken gönderilmiştir. Ayrıca öksürük refleksi 0.4 µg/kg deksmedetomidin uygulanan grupta daha belirgin baskılanmıştır. Aksu ve Luthra'nın sonuçları bu tez çalışmasının sonuçları ile benzerdir.

Shajar ve arkadaşlarının diagnostik laparoskopi uygulanan 18-50 yaş arası, ASA I-II, 40 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ekstübasyonun neden olduğu

kardiyovasküler yanıtı baskılamada remifentanilin etkisini araştırmışlardır (103). Bütün hastalara standart bir anestezi indüksiyonu uygulanmıştır. Son dikişin zamanı "sıfır zamanı" olarak belirlendi ve bu noktada hastalara ekstübasyon öncesi 1 g/kg remifentanil bolus ya da SF uygulamışlardır ve standart kriterler sağlandığında trakeal ekstübasyon yapılmıştır. Arter basıncı ve kalp hızı, ameliyatın bitiminden yani sıfır zamanından itibaren 1 dakikalık aralıklarla 5 dakikaya kadar non-invaziv olarak kaydedildi. Sonuçta gruplar arasında anestezi sonrası derlenme ve ameliyathaneden çıkış süreleri açısından fark bulunmamıştır. Remifentanilin ekstübasyon sonrası dönemde hem kalp atım hızı, hem de ortalama kan basıncındaki artışı azalttığını rapor etmişlerdir.

Nishina K. ve ark.ları ASA I-II, elektif jinekolojik cerrahi geçiren 60 hastayı 20 kişilik 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada(104); Birinci gruba 1 mcg/kg fentanil, ikinci gruba 2 mcg/kg fentanil ve üçüncü gruba SF(kontrol grubu) vermişler. Cerrahi bitiminde gruplara ilaçları uygulanmış. Ekstübasyon sırasında ve sonrasında KAH ve SKB ve DKB parametreleri kaydedilmiş. Kontrol grubunda ekstübasyon sırasında KAH, SKB ve DKB değerleri anlamlı artmış. 2 mcg/kg'den fentanil verilen grup 1 mcg/kg'den verilene göre hemodinamik artışı daha iyi baskıladığı görülmüş. Sonuç olarak Nishina ve ark.ları cerrahi sonrasında verilen 2 mcg/kg fentanil dozunun trakeal ekstübasyon ve anesteziden çıkışa bağlı kardiyovasküler değişiklikleri hafifletmede daha değerli olduğunu ve derlenme süresini uzatmadığını bulmuşlar. Bizim çalışmamızda opioid ajan olarak remifentanil kullanılmış olup ekstübasyona yanıt olarak oluşan hemodinamik değerleri baskılamada bu çalışmada kullanılan fentanile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bir başka çalışmada remifentanilin endoskopik sinüs cerrahisi sonrası trakeal ekstübasyon ile alakalı kardiyovasküler değişiklikler üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Nho ve ark) (104). ASA I-II olan, 18-60 yaş arası 40 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların tamamına hedef kontrollü infüzyon sistemi ile propofol 4 mg/ml ve remifentanil 4 ng/ml hedef organ konsantrasyonunda verilerek TİVA ile anestezi indüksiyonu sağlanmıştır. Hastalar anesteziden çıkış sırasında rastgele bir kontrol grubuna (n=20) veya remifentanil grubuna (n=20) dağıtıldı. Ameliyatın sonunda ve nazal tamponun başlangıcında (T0) propofol kesildi ve kontrol grubunda cerrahi bitiminde remifentanil infüzyonu kesilmiş, remifentanil grubunda ise ekstübasyona kadar remifentanil infüzyonu (1,5 ng/ml konsantrasyonda) devam ettirilmiştir ve trakeal

ekstübasyon sonrası remifentanil infüzyonu kesilmiş. Göz açma zamanı ve ekstübasyon zamanı, sırasıyla T0 ile gözün açılması veya ekstübasyon arasındaki süre olarak tanımlandı. HR ve OAB, 'sıfır zamanı' ile ekstübasyon sonrası 4. dakika arasında her 2 dakikada bir kaydedildi. Remifentanil grubunda trakeal ekstübasyonla ilişkili öksürük ve hemodinamik değişikliklerin baskılandığı gösterilmiştir. Shajar ve Nho'nun çalışmalarında olduğu gibi bizim tez çalışmamızda da remifentanil uygulaması hemodinamik yanıtı köreltmıştır.

Eshak ve arkadaşları düşük doz propofolun trakeal ekstübasyonun neden olduğu hemodinamik yanıt üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir (105). Elektif cerrahi geçirecek, ASA I-II olan 80 hasta üzerinde yapılan çalışmada ekstübasyondan 2 dakika önce 0,5 mg/kg propofol ya da aynı volümde salin kullanmışlardır. Sistolik kan basıncı ve kalp hızı ameliyat sonunda, ekstübasyondan hemen önce ve ekstübasyondan 1 dakika sonra olmak üzere 3 defa ölçüldü. Salin uygulanan kontrol grubunda ekstübasyon sonrasında kan basıncı ve kalp atım hızında artış olduğu ancak propofol grubunda bir değişiklik oluşmadığı bildirilmiştir. Eshak ve arkadaşlarının propofol sonuçları bizim sonuçlarımızla benzerdir.

Propofol tek dozunun (0,5 mg/kg) trakeal ekstübasyona hemodinamik yanıtı en aza indirmede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu hemodinamik değişikliklerin kesin mekanizması net değildir, ancak kalpte artan O2 talepleri ile artan kalp atım hızı, miyokardiyal kontraktilite ve sistemik vasküler dirence yol açan katekolaminlerin salınımı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Propofolün bu hemodinamik değişiklikleri azaltmadaki etkinliği, vazodilatör etkisi ve negatif inotropik özellikleri ile ilgilidir. Propofolün laringeal refleksleri bastırma yeteneği genel anesteziden sorunsuz çıkmayı sağlar. Hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresine sahip propofol, onu trakeal ekstübasyona karşı kardiyovasküler yanıtları azaltmak için ideal bir ilaç yapar (106).

Farklı olarak Moein Vaziri ve ark.ları elektif minör cerrahi geçiren, ASA-I olan 80 tane hasta ile yaptıkları çalışmada trakeal ekstübasyonu takiben oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için düşük doz propofolün etkisi araştırılmıştır (107). Çalışmaya dahil edilen hastaları rastgele propofol ve kontrol grubu olarak iki gruba ayırmışlar. Spontan ventilasyon başladıktan sonra ve end tidal CO2 38-40 mmHg arasında olduğunda hastalara ilaçlardan biri verildi. Propofol grubunda ekstübasyondan iki dk önce iv. yoldan 0.5 mg/kg dozunda olmak üzere düşük doz propofol (enjeksiyon süresi 30 sn olacak şekilde) ve diğer gruba da plasebo olarak SF uygulanmış. Ve iki dk sonra hasta

moniterize şekilde ekstübe edilmiş. Bu çalışmada anestezi indüksiyonundan önce, ameliyat bitiminde ilaç enjeksiyon zamanında, ekstübasyondan hemen sonra ve ekstübasyondan 2 ve 5 dakika sonra ölçümler yapılmış. Çalışmanın sonucunda; ilaçların enjeksiyonu esnasında yapılan ölçümlerde kontrol grubuna kıyasla propofol grubunda SKB, DKB, OKB ve KAH değerlerinde anlamlı düşüş olduğu görülmüş. İlaç ve SF yapıldıktan iki dakika sonra ekstübasyon işlemi yapıldığında ve ekstübasyondan sonraki ölçümlerde gruplar arası hemodinamik parametreler arasında farklılık olmadığını belirtmişler. Araştırmacılar bu sonucu propofolün pik etki süresinin 90 -100 sn arasında olmasına bağladılar.

Yaptığımız bu çalışmada bütün gruplarda SpO2 değerleri entübasyon sonrası 3. dakikada, diğer zamanlardaki ölçümlere göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalar indüksiyon sonrası 3 dk kadar %100 oksijen ile oksijenize edilerek akciğer rezervi doldurulduğu için bu sonuç uygulama methodumuza uygun ve beklenen bir sonuç olmuştur.

Ekstübasyon sırasında da başta larenkste olmak üzere, trakea ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenlerle uyarılır. Solunum yolunun uyarılması, kardiyovasküler refleks yanıtına neden olur. Bunlara ek olarak ekstübasyon sırasında noradrenalin ve adrenalin plazma konsantrasyonlarında yükselme olduğu gösterilmiştir.

Genel anestezinin önemli bir parçası olan endotrakeal entübasyon uygulaması sırasında kullanılan birçok ilacın ve kardiyak hastalıklarda birçok uygulamanın QTc intervali üzerine etkileri irdelenmiştir. Genel anestezi sonrası endotrakeal ekstübasyon uygulaması sırasında da sempatik aktivasyon meydana gelmektedir. Ancak endotrakeal ekstübasyon ve bu sırada kullanılan ilaçların QTc intervalindeki etkilerine ait çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda trakeal ekstübasyon öncesi kullanılan ilaçların etkisinin, ilaçların trakeal entübasyon öncesi kullanıldığı çalışmalarla kıyaslanması yerinde olacaktır.

Tez Çalışmamızda; Tüm gruplarda ekstübasyon sonrası 1. dakika QTc değerleri anestezi öncesi değerlerle kıyaslandığında artış görüldü. Ekstübasyon sonrası 5. dakika QTc değerleri anestezi öncesi değerlerle benzer iken kontrol grubu QTc değerleri anestezi öncesi değerlere göre yüksekti. Gruplar arası değerlendirmede; Propofol grubunda ekstübasyon sonrası 1. dakika QTc değerleri kontrol ve deksmedetomidin

grubuna göre daha düşük bulundu. Bu sonuçlar ekstübasyon sonrası 1. dakikada çalışma ilaçlarının QTc intervalindeki uzamayı engellemekte yetersiz kaldığını, ancak ekstübasyon sonrası 1. dakikada propofolun QTc intervali açısından daha avantajlı olduğunu, ayrıca ekstübasyon sonrası 5. dakikada remifentanil, propofol ve deksmedetominin QTc intervalindeki uzamayı baskıladığını göstermektedir.

Akçay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya ASA I-II, 23-64 yaş arası, alt abdominal cerrahi planlanan 50 hasta dahil edildi. Bu çalışmada sevofluran ile yapılan genel anestezi ve bupivakain ile yapılan spinal anestezi sırasında ve sonrasındaki hemodinami ve QTc intervali değerlerini kıyaslamışlardır. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldılar ve her iki grupta da 25'er hasta yer almıştır. Genel anestezi sonrası ekstübasyonun 1. ve 3. dakikalarına denk gelen dönemdeki değerler, spinal anestezi grubunda cerrahi bitimindeki 1. ve 3. dk ile kıyaslandığında ekstübasyon yapılan genel anestezi grubunda kan basıncı ve QTc intervalinde belirgin artış tespit edilmiştir. Bunu ekstübasyon sırasındaki adrenerjik deşarja bağlamışlardır (108).

Paventi ve arkadaşlarının sevofluran ve propofol anestezisinin QTc intervali üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında çalışmaya 78 hasta dahil edilmiştir. Sevofluran grubunda induksiyon ve idame sevofluran ile, propofol grubunda yine induksiyon ve idame propofol ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalarda ameliyat öncesi, entübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası olmak üzere 3 defa 12 derivasyonlu EKG ölçümü ve hemodinamik değerleri kaydedildi. Sonuçta sevofluran grubunda induksiyon öncesi değerlerle kıyaslandığında ekstübasyon sonrası QTc intervalinde artış olurken, propofol grubunda ekstübasyon sonrası QTc değerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Paventi'nin çalışmasında her ne kadar ekstübasyon öncesi propofol uygulanmadı ise de zaten operasyonun sonuna kadar propofol infüzyonu yapılmıştır. Dolayısıyla bizim tez çalışmamızda ekstübasyon öncesi propofol uygulandığı için sonuçları karşılaştırmak yanlış bir yaklaşım olmayacaktır. Paventi ve arkadaşlarının çalışmasının propofol grubu sonuçları bizim tez çalışmamızın ekstübasyon sonrası 5. dakika sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ancak farklı olarak bizim tez çalışmamızın ekstübasyon sonrası 1. dakikasında propofol grubunda QTc değerleri artış gösterdi. Bununla beraber Paventi'nin çalışmasında ölçümlerin ekstübasyondan kaç dakika sonra yapıldığı belirtilmemiştir (109).

Lindgren ve arkadaşları minör elektif cerrahi geçiren ASA I, 24 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında anestezi induksiyonu ve trakeal entübasyonun neden olduğu

katekolamin ve hemodinamik yanıt ile QTc intervali üzerine etkilerini karşılaştırmışlar, propofol ile tiyopental sodyumu kıyaslamışlardır (110). Anestezik ajanın intravenöz enjeksiyonunun başlamasından 20, 40, 60, 80, 100, 120 ve 210 s sonra ve entübasyondan 10 ve 180 s sonra eş zamanlı kan örneği alımı ve hemodinami takibi yapılmış. Entübasyondan sonra her iki grupta da kan basıncı, noradrenalin düzeyleri artmış ve QTc mesafeleri uzamıştır. Ancak kan basıncı artışı ve QTc uzaması tiyopental grubunda çok daha belirgin bulunmuştur. Lindgren'nin sonuçları da tez çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda çalışma ilaçlarının tamamında QTc mesafeleri uzamıştır, ancak propofol grubundaki uzama daha ılımlı idi.

Cho J.S. ve ark.ları yaşları 20-70 arasında olan sağlıklı 66 hasta ile yaptıkları randomize bir çalışmada deksmedetomidin premedikasyonunun entübasyon sırasında otonomik sinir sistemi dengesi ve QTc intervalini etkileyip etkilemediğini araştırmışlar. Bu 66 hasta induksiyon öncesinde 1.0 µg/kg fentanil (grup F, n=22), 0.5 µg/kg deksmedetomidin (Grup D0.5, n=22) veya 1.0 µg/kg deksmedetomidin (GrupD1.0, n=22) almak üzere rastgele olacak şekilde ayrılmıştır. Hastalara entübasyondan önce 10 dk boyunca grubunun ilacı ve gereken dozu infüzyon şeklinde uygulanmış. Çalışmada QTc intervali T0(bazal), T1(entübasyon öncesi), T2(entübasyon sonrası 1.dk), T3(entübasyon sonrası 2.dk) ve T4(entübasyon sonrası 3.dk) olmak üzere 5 farklı zamanda kaydedilmiştir. Fentanil uygulanan grupta QTc intervalinin deksmedetomidin uygulanan gruplara göre daha yüksek olduğunu, deksmedetomidinin entübasyonda sempatik hiperaktivasyonu ve QTc uzamasını azalttığını belirtmişlerdir. 0.5 µg/kg doza kıyasla 1 µg/kg deksmedetomidin dozunun daha etkili olmadığı bulunmuş. Böylece 0.5 µg/kg deksmedetomidinin O.S.S. dengesinin korunmasında ve disritmi riskinin azaltılmasında efektif bir doz olduğuna karar verilmiş (111).

Benzer olarak Kim ve arkadaşları robot yardımlı laparoskopik prostat cerrahisi geçirecek ASA I-II, 50 erkek hasta ile yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin QTc intervali üzerine etkilerini araştırmışlardır. Operasyon sırasında deksmedetomidin(0.3 mg/kg/saat) ya da aynı volümde salini infüzyon şeklinde uygulamışlardır. 0,3 mg/kg/saat hızında sürekli deksmedetomidin infüzyonunun, dik Trendelenburg pozisyonu ile CO2 pnömoperitoneumun neden olduğu sempatik aktivasyon ve buna bağlı QTc aralığı uzamasını önemli ölçüde azalttığını bulmuşlar. Sonuçta deksmedetomidin uygulanan grupta QTc uzamasının azaldığını tespit etmişlerdir (112).

Cho ve Kim'in sonuçları bizim tez çalışmamızın ekstübasyon sonrası 5. dakika sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ancak farklı olarak bizim tez çalışmamızın ekstübasyon sonrası 1. dakikasında deksmedetomidin grubunda QTc değerleri artış gösterdi.

Cafiero ve arkadaşları elektif minör abdominal cerrahi planlanan ASA I-II olan toplam 50 hastayı randomize şekilde iki gruba ayırmışlar. Trakeal entübasyon sırasında remifentanil ve fentanilin QT ve QTc intervali uzaması üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada rastgele seçtikleri 25 hastaya 0.25 µg/kg/dak remifentanil infüzyonu ve diğer 25 hastaya da 2 µg/kg dozunda fentanili bolus olarak uygulamışlardır. Fentanil grubuyla kıyaslandığında remifentanil grubunda entübasyondan sonra QT ve QTc mesafesinde artış olmadığını, üstelik remifentanilin disritmisi olan hastalarda opioid bazlı tedavi seçeneği olarak tercih edilebileceğini belirtmişlerdir (113).

Kweon ve arkadaşları da remifentanilin QTc üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında; fiziksel durumu ASA-I olan 20-50 yaş arasındaki, 60 hasta rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Bütün hastaların anestezi induksiyonu ve idamesinde sevofluran ve vekuronyum kullanılmış. Entübasyondan 1 dakika önce 0,5 µg/kg remifentanil, 1 µg/kg remifentanil ya da aynı volümde salin uygulanmıştır. QTc aralığı, kalp hızı ve ortalama arter basıncı, induksiyondan önce, induksiyondan 10 dakika ve 15 dakika sonra, laringoskopiden önce ve trakeal entübasyondan hemen ve 1 dakika sonra ölçüldü. Salin ve 0,5 µg/kg remifentanil uygulanan grupta QTc intervali hızla uzadığını, ancak 1 µg/kg remifentanil uygulanan grupta QTc intervalinin stabil kaldığını belirtmişlerdir (114). Bizim tez çalışmamızda da remifentanil 1 µg/kg dozunda uygulanmış ancak QTc intervalinin uzaması ekstübasyonun 1. dakikasında önlenememiştir. Ancak ekstübasyonun 5. dakikasında QTc intervalindeki uzama baskılanmıştır.

Tez çalışmamızda; Endotrakeal entübasyon ile endotrakeal ekstübasyon sırasındaki kardiyovasküler yanıt ile QTc intervalindeki uzamalar karşılaştırıldığında her iki dönemde de benzer etkiler oluştuğu görülmektedir.

Yukarıda da bahsedilen Akçay ve ark.larının yaptığı çalışmada sevofluran ile yapılan genel anestezi ve bupivakain ile yapılan spinal anestezi sırasında ve sonrasındaki hemodinami ve QTc intervali değerlerini kıyaslamışlardır. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldılar ve her iki grupta da 25'er hasta yer almıştır. Her iki gruptaki

değerler başlangıç değerleriyle kıyaslandığında hem entübasyon 1. ve 3. dakikası, hem de ekstübasyonun 1. ve 3. dakikasına denk gelen dönemlerde VİMA grubunda hemodinamik değerler ve QTc intervalinde benzer oranlarda artışlar olduğu görülmüş. VİMA grubunda meydana gelen bu artışların entübasyon ve ekstübasyona bağlı adrenerjik deşarja bağlı olduğu düşünülmüş. Ayrıca entübasyon ve ekstübasyon dönemlerindeki artışlar bazal ölçüm değerleri ile kıyaslandığında iki işlemin de benzer etkiler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Akçay ve ark.larının çalışması bizim çalışmamızın ikinci amacına bulduğumuz yanıtı destekler şekildedir.

Tez çalışmamızda; Anesteziden uyanma ve ekstübasyon sonrası ameliyathane salonunda modifiye aldrete süresi 9-10 olana kadar geçen derlenme süresi de kaydedildi. Çalışmamızın istatistiksel analizine göre derlenme süresi, remifentanil ve deksmedetomidin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ekstübasyon öncesi kullandığımız ajanlar sedatif etkili olduğu için ilaç verilen gruplarda derlenme sürelerinin kontrol grubuna göre uzun çıkması beklediğimiz bir sonuç olmuştur. Fakat üçüncü sedatif ilacımız olan propofol grubunda derlenme süresi ile ilgili anlamlı bir sonuç çıkmadı.

Hayranı Q. ve ark.larının yaptığı elektif otolojik cerrahi planlanan ASA I-II olan 74 yetişkin hastayı içeren çalışmada(18-60 yaş) hastaları sevofluran-remifentanil, sevofluran-deksmedetomidin (0,5 µg/kg) veya sevofluran-deksmedetomidin (0.7 µg/kg) alacak şekilde rastgele üç gruba ayırmışlar. Ameliyat sonunda sevofluran 1.0 MAC'a düşürüldü ve 10 dakika süreyle şu infüzyonlar uygulandı: Grup SR'de remifentanil 0.03 µg/kg/dk, Grup SD5'te deksmedetomidin 0.5 µg/kg ve Grup SD7'de deksmedetomidin 0.7 µg/kg. Hastaların anestezi öncesi, infüzyon başlangıcında, ekstübasyonda ve ekstübasyondan 1, 5, 10 ve 15 dakika sonra solunum ve hemodinamik profiller ile PACU'da ekstübasyondan uyanıklığa kadar geçen süre (yani sözlü komutla gözün açılması) kaydedildi. Hastalar 9 veya 10 puanlık bir modifiye aldrete skoru elde edene kadar PACU'da kaldı. Çalışmanın sonucunda; Ekstübasyondan 1 dakika sonra tanımlandığı gibi sorunsuz trakeal ekstübasyon oranı Grup SR ve SD7 için aynıydı, ancak Grup SD5 için diğer iki gruba göre daha düşüktü. Ekstübasyondan uyanıklığa kadar geçen süreyi üç grupta da benzer bulunmuş (116). Bizim çalışmamızda da bütün hastalarda sevofluran ile idame anestezisi uygulanmış olup ekstübasyon öncesi 3 farklı sedatif ajan ve kontrol grubu olarak SF kullanılmış olup, hastaların ekstübasyon sonrası aldrete skoru 9-10 olana kadar geçen derlenme süreleri kaydedildi. Remifentanil veya

deksmedetomidin gruplarındaki derlenme süresi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Hayrani ve ark.larının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da deksmedetomidin ve remifentanil grupları arasında anlamlı bir fark yoktur.

Kweon ve ark.larının çalışmasında(114); Entübasyon sonrası salin yapılan kontrol grubunda iki hastada, 0.5 µg/kg remifentanil yapılan grupta da bir hastada ventriküler ektojik atım görülmüş. Tedavi görmeden ortadan kaybolmuşlar. 1.0 µg/kg remifentanil yapılan grupta ise aritmi gözlenmemiş. Bizim çalışmamızda ise remifentanil grubunda sadece 1 hastada bradikardi gözlemlendi, ancak çalışmamızda VES sadece propofol grubunda 1 hastada görüldü.

Aksu ve ark.larının çalışmasında (101) deksmedetomidinin ekstübasyon sonrası öksürüğü daha iyi baskılandığı gözlemlenmiş, yine Luthra ve ark.larının çalışmasında da (102) farklı dozlarda deksmedetomidin yapılan 2 grupta da ekstübasyon sonrası öksürüğün anlamlı şekilde baskılandığını bulmuşlar. Shajar ve ark.larının propofol ve salini kıyasladıkları çalışmada da propofolün ekstübasyon sonrası öksürük ve zorlanmayı azalttığını bulmuşlar. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel şekilde deksmedetomidin ve propofol grubunda hiç öksürük görülmez iken kontrol grubunda 1 hastada öksürük ve 1 hastada (kronik sigara kullanan) bronkospazm görüldü.

Yine Shajar ve ark.larının çalışmasında (103) remifentanil grubunda yan etki olarak hiç bradikardi veya hipotansiyon görülmemiştir. Buna zıt olarak bizim çalışmamızda remifentanil grubundan bir hastada bradikardi görüldü. Shajar'ın çalışmasında görülmemesi çalışmalar arası method farklılığından olabilir. Bu farklılık onların çalışmasında vaka sonunda glikopirolat ile neostigmin birlikte uygulanmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ayrıca bizim çalışmamızda deksmedetomidin grubunda 1 hastada ST depresyonu görülmüştür. Hiçbir hastada desaturasyon gelişmemiştir. Çalışmamızda genel olarak yan etkiler çok düşük oranda görüldüğü için gruplar arası istatistiksel bir anlamlılık yoktur.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda elektif batın cerrahisi hastalarında ekstübasyon öncesi remifentanil, propofol, deksmedetomidin ve kontrol grubu hastalarında sempatik uyarı artışına bağlı görülen hemodinamik veri artışı ve QTc artışı oranlarını kıyaslayarak sempatik hiperaktivasyonu önlemede hangi ilacın daha etkili olduğu, QTc artışını baskılamak için uygulanan sedo-analjezik ajanlardan en uygun olan ajanı seçmeyi planladık.

Ekstübasyon öncesi 3 farklı sedatif ajan veya SF'ten birini kullanarak ve sınırlı sayıda hastayı randomize şekilde 4 gruba ayırarak yaptığımız bu çalışma;

1. Ekstübasyon sonrası 1. dakikada çalışma ilaçlarının QTc intervalindeki uzamayı engellemekte yetersiz kaldığını, ancak ekstübasyon sonrası 1. dakikada propofolun QTc intervalinin baskılanması açısından daha avantajlı olduğunu ayrıca, ekstübasyon sonrası 5. dakikada remifentanil, propofol ve deksmedetominin QTc intervalindeki uzamayı baskıladığını göstermektedir.
2. Diğer taraftan entübasyon ve ekstübasyon dönemlerinde benzer hemodinamik yanıt ve QTc uzaması oluşmuştur.

Çalışmamızda kullanılan ajanlar rutinde uygulandığı gibi düşük dozdan uygulanmış olup remifentanil ve deksmedetomidinin QTc intervalindeki artışı baskılamada propofole göre daha az etkili olmasının doz yetersizliğine veya örneklem kısıtlılığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde bu konudaki çalışmalar arttıkça ilaçların bu konudaki etkinliğinin de daha netlik kazanacağı kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızın sadece ASA I-II grup hastalarda uygulandığı göz önüne alınırsa, daha riskli hastalarda entübasyon ve ekstübasyona bağlı oluşan adrenerjik deşarjın önlenmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Endotrakeal entübasyon ve/veya endotrakeal ekstübasyon işlemleri öncesinde olası bir QTc intervali uzaması ve ventriküler disritmi gelişimini önlemek için propofol uygulanabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Arildsen, H., May, O., Christiansen, E. H., & Damsgaard, E. M. (1999). Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *International journal of cardiology*, 71(3), 235-242.
2. Andreoli, T. E., Cecil, R. L. F., Carpenter, C. C. J., Griggs, R. C., & Loscalzo, J. (2001). *Cecil essentials of medicine*. Saunders.
3. Seyhan, S. B. *Geriatrik Anestezi*. Academic Researches in Health Sciences.
4. Baytaş, V., Özcan, M. S., Çatav, S., Başaran, C., Uysalel, A., & Özgencil, G. E. (2011). Jinekolojik malignitelerde anestezi ve temel ilkeler. *Anestezi Dergisi*, 19(4), 195-200.
5. Andreoli, T. E., Cecil, R. L. F., Carpenter, C. C. J., Griggs, R. C., & Loscalzo, J. (2001). *Cecil essentials of medicine*. Saunders.
6. Tüzüner, F. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. 1. Baskı ed. 2010: MN Medikal ve Nobel.
7. Morgan GE (Çeviri Editörleri: M Tulunay, H.C., ed. *Klinik Anesteziyoloji*. 4 ed.
8. Kayhan, Z., ed. *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık: Ankara, 3 ed. 2004.
9. Smith, I., Nathanson, M., & White, P. F. (1996). Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic. *British journal of anaesthesia*, 76(3), 435-445.
10. Hatch, D. J. (1999). New inhalation agents in paediatric anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 83(1), 42-49.
11. Eger 2nd, E. I. (1994). New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 80(4), 906-922.
12. Torri, G. (2010). Inhalation anesthetics: a review. *Minerva anesthesiologica*, 76(3), 215-228.
13. Ebert, T. J., Muzi, M., & Lopatka, C. W. (1995). Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: a comparison to desflurane. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 83(1), 88-95.
14. Endo, T., Sato, K., Shamoto, H., & Yoshimoto, T. (2002). Effects of sevoflurane on electrocorticography in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 14(1), 59-62.

15. Reiz, S., Bålfors, E., Sørensen, M. B., Ariola, S., Friedman, A., & Truedsson, H. (1983). Isoflurane—a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 59(2), 91-97.
16. Moore, M. A., Weiskopf, R. B., Eger 2nd, E. I., Wilson, C., & Lu, G. (1993). Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 79(5), 943-947.
17. Young, C. J., & Apfelbaum, J. L. (1996). Adult clinical experience with sevoflurane and pharmaco-economic aspects. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 47(1), 29-42.
18. Frink Jr, E. J., Morgan, S. E., Coetzee, A., Conzen, P. F., & Brown Jr, B. R. (1992). The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *The Journal of the Ame.*
19. Frink Jr, E. J. (1995). Desflurane--a new inhalation anesthetic. *Western journal of medicine*, 162(1), 54.
20. Goff, M. J., Arain, S. R., Ficke, D. J., Uhrich, T. D., & Ebert, T. J. (2000). Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(2), 404-408.
21. Leung, J. M., & Pastor, D. A. (1998). Dissociation between haemodynamics and sympathetic activation during anaesthetic induction with desfluranes. *Canadian journal of anaesthesia*, 45(6), 533-540.
22. Saidman, L. J. (1991). The role of desflurane in the practice of anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 74(3), 399-401.
23. Rampil, I. J., Lockhart, S. H., Eger, E. I., Yasuda, N., Weiskopf, R. B., & Cahalan, M. K. (1991). The electroencephalographs effects of desflurane in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 74(3), 434-439.
24. Caldwell, J. E., Laster, M. J., Magorlan, T., Heler, T., Yasuda, N., Lynam, D. P., ... & Weiskopf, R. B. (1991). The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *The Journal of the American Society*.

25. Wedel, D. J., Gammel, S. A., Milde, J. H., & Iaizzo, P. A. (1993). Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology*, 78(6), 1138-1144.
26. Zaleski, L., Abello, D., & Gold, M. I. (1993). Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesthesia & Analgesia*, 76(2), 353-356.
27. Richards, M. J., Skues, M. A., Jarvis, A. P., & Prys-Roberts, C. (1990). Total iv anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 65(2), 157-163.
28. Morgan, G. E., Mikhail, M. S., & Murray, M. J. (2002). *Clinical anesthesiology* (No. RD 81. M67 2002).
29. Hemmings, H. C., & Hopkins, P. M. (2006). *Foundations of anesthesia: basic sciences for clinical practice*. Elsevier Health Sciences.
30. RD, M. (2005). *Miller's anesthesia*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 1763-98.
31. Kayhan Z, *Klinik Anestezi*, 2. Baskı, Logos Yayıncılık Tic.A. Ş. 1997; 83–108.
32. Tomlin, S. L., Jenkins, A., Lieb, W. R., & Franks, N. P. (1999). Preparation of barbiturate optical isomers and their effects on GABA (A) receptors. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 90(6), 1714-1722.
33. Lebowitz, P. W., Cote, M. E., Daniels, A. L., Ramsey, F. M., Martyn, J., Teplick, R. S., & Davison, J. K. (1983). Comparative Cardiovascular Effects of Midazolam and Thiopental in Healthy Patients. *Survey of Anesthesiology*, 27(3), 141.
34. Kissin, I., Motomura, S., Aultman, D. F., & Reves, J. G. (1983). Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. *Anesthesia and analgesia*, 62(11), 961-965.
35. Kayaalp SO, *Tıbbi Farmakoloji*, 11. baskı, Feryal Matbaacılık, 2005; 672–677.
36. Baughman, V. L. (2002). Brain protection during neurosurgery. *Anesthesiology Clinics of North America*, 20(2), 315-327.

37. Reves, J. G., Glass, P. S., & Lubarsky, D. A. (2000). Nonbarbiturate intravenous anesthetics In: Miller RD, ed. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 234.
38. PL, B. (2001). Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. MillerRD. Anesthesia. Fifth edition, Churchill livingstone, 273-376.
39. Kumar, A. N. A. N. D., & Bleck, T. P. (1992). Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Critical care medicine*, 20(4), 483-488.
40. Shalansky, S. J., Naumann, T. L., & Englander, F. A. (1993). Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clinical pharmacy*, 12(7), 483-487.
41. Roy-Byrne, P. P., Uhde, T. W., Holcomb, H., Thompson, K., King, A. K., & Weingartner, H. (1987). Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects. *Psychopharmacology*, 91(1), 30-33.
42. Nordt, S. P., & Clark, R. F. (1997). Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *The Journal of emergency medicine*, 15(3), 357-365.
43. Fragen, R. J. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clinical therapeutics*, 19(3), 405-419.
44. Collins, V. J., Gorospe, C. A., & Rovenstine, E. A. (1960). Intravenous nonbarbiturate, nonnarcotic analgesics: preliminary studies. I. cyclohexylamines. *Anesthesia & Analgesia*, 39(3), 302-306.
45. Gertler, R., Brown, H. C., Mitchell, D. H., & Silvius, E. N. (2001, January). Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 14, No. 1, pp. 13-21). Taylor & Francis.
46. Vincent, G. M., Timothy, K. W., Leppert, M., & Keating, M. (1992). The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *New England Journal of Medicine*, 327(12), 846-852.
47. Allan, W. C., Timothy, K., Vincent, G. M., Palomaki, G. E., Neveux, L. M., & Haddow, J. E. (2001). Long QT syndrome in children: the value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. *Journal of Medical Scre.*

48. Shearer, E. S. (1990). Convulsions and propofol. *Anaesthesia*, 45(3), 255-256.
49. Reves, J. G. (1999). Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesthesia & Analgesia*, 89(4S), 4.
50. Aantaa, R. (1993). Dexmedetomidine, a novel alpha 2-adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future*, 49-56.
51. MacDonald, E. W. E. N., Scheinin, M. I. K. A., Scheinin, H. A. R. R. Y., & Virtanen, R. A. I. M. O. (1991). Comparison of the behavioral and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *Jo.*
52. Mantz, J, Dexmedetomidine. *Drugs Today (Bare)*, USA, 1999; 35: 3, 151-7.
53. Bhana, N., Goa, K. L., & McClellan, K. J. (2000). Dexmedetomidine. *Drugs*, 59(2), 263-268.
54. Glass, P. S., Hardman, D., Kamiyama, Y., Quill, T. J., Marton, G., Donn, K. H., ... & Hermann, D. (1993). Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesthesia & Analgesia*, 77(5), 1031-1040.
55. Samra, S. K., Vanderzant, C. W., Domer, P. A., & Sackellares, J. C. (1987). Differential effects of isoflurane on human median nerve somatosensory evoked potentials. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 66(1), 29-35.
56. Egan, T. D., Lemmens, H. J., Fiset, P., Hermann, D. J., Muir, K. T., Stanski, D. R., & Shafer, S. L. (1993). The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *The Journal of the American Society* .
57. Buerkle, H., & Yaksh, T. L. (1996). Continuous Intrathecal Administration of Short-lasting micro Opioids Remifentanil and Alfentanil in the Rat. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 84(4), 926-935.
58. James, M. K., Feldman, P. L., Schuster, S. V., Bilotta, J. M., Brackeen, M. F., & Leighton, H. J. (1991). Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeuti.*

59. Dershwitz, M., Hoke, J. F., Rosow, C. E., Michalowski, P., Connors, P. M., Muir, K. T., & Dienstag, J. L. (1996). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 44(1), 1-7.
60. Kapila, A., Glass, P. S., Jacobs, J. R., Muir, K. T., Hermann, D. J., Shiraishi, M., ... & Smith, R. L. (1995). Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 83(5), 968-975.
61. Minto, C. F., Schnider, T. W., Egan, T. D., Youngs, E., Lemmens, H. J., Gambus, P. L., ... & Shafer, S. L. (1997). Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: I. Model development. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 87(2), 253-259.
62. Jhaveri, R., Joshi, P., Batenhorst, R., Baughman, V., & Glass, P. (1997). Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 87(2), 253-259.
63. Song, D., Whitten, C. W., & White, P. F. (2000). Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 90(5), 1111-1113.
64. Kısıkin Özkayra, A. (2004). Laparoskopik ameliyatlarda propofol-remifentanil anestezisinin sevoflurane-remifentanil anestezisi ile karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). İstanbul: TC Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
65. Hampton JR. *Pratik EKG*, 3. baskı. Nobel Tıp Kitap evleri. İstanbul 1999.
66. Acartürk E. *Pratik Elektrokardiyografi*, 5. baskı. İstanbul 2005; 11-25.
67. Schwartz, P. J., Moss, A. J., Vincent, G. M., & Crampton, R. S. (1993). Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*, 88(2), 782-784.
68. Oktay S, Süleymanlar G. *Pratik Elektrokardiyografi*, 2. baskı. Güneş tıp kitabevi.
69. Smith, I., White, P. F., Nathanson, M., & Gouldson, R. (1995). Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesia Progress*, 2(42), 63.

70. Coşkun, D., Akçalı, D., & Çelebi, S. (2012). Total intravenous anesthesia with target controlled infusion: The pleasant journey of propofol and remifentanil| Hedef kontrollü infüzyon cihazı ile total intravenöz anestezi: Propofol ve remifentanilin.
71. Southorn, P. A., & Powis, G. (1988, April). Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 63, No. 4, pp. 381-389). Elsevier.
72. Klimscha, W., Ullrich, R., Nasel, C., Dietrich, W., Illievich, U. M., Wildling, E., ... & Sladen, R. N. (2003). High-dose remifentanil does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *The Journal of the American Societ.*
73. Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., & Larson, C. P. (2006). Fluid management and transfusion. *Clinical anesthesiology*, 4, 690-707.
74. Marik, P. E. (2004). Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Current pharmaceutical design*, 10(29), 3639-3649.
75. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy DM. Intravenous nonopioid.
76. Wong, H. Y., Fragen, R. J., & Dunn, K. (1991). Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology*, 74(4), 675-679.
77. Boysen K, Sanchez R, Krinkel JJ, Hansen M, Hear PM, Dyberg V. Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33(8): 689-92.
78. Guignard, B., Coste, C., Costes, H., Sessler, D. I., Lebrault, C., Morris, W., ... & Chauvin, M. (2002). Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesthesia & Analgesia*,.
79. RD, M. (2005). *Miller's anesthesia*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 1763-98.
80. Glass, P. S., Gan, T. J., & Howell, S. (1999). A review of the pharmacokinetics and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther and pharmacodynamics of Remifentanil*. *Anesth Analg*, 89, 57-514.

81. Vree TB, Baars AM, de Groot PM. High-performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *J Chromatogr.* 1987 Jul 3;417(2):458-64. doi: 10.1016/0378-4347(87)80145-7. PM.
82. Salvon, J. H. (1994). Intravenous Anesthetic Agents. *Journal of Pharmacy Practice*, 7(1), 13–21. <https://doi.org/10.1177/089719009400700104>.
83. Mitterschiffthaler, G., Theiner, A., Hetzel, H., Fuith, LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988; 60: 109–11.
84. Servin, F, Servin, F., Desmots, J. M., & Watkins, W. D. (1999). Remifentanil as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care. *Anesthesia & Analgesia*, 89(4S), J.M. Desmots, and W.D. Watkins, Remifentanil as an analgesic.
85. Vasile, B., Rasulo, F., Candiani, A., & Latronico, N. (2003). The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive care medicine*, 29(9), 1417-1425.
86. Naguib, M. (2005). *Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. Anesthesia.*
87. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara: 2002.*
88. Harris, C. E., Murray, A. M., Anderson, J. M., Grounds, R. M., & Morgan, M. (1988). Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia*, 43, 32-36.
90. Sebel, P. S., Hoke, J. F., Westmoreland, C., Hug, C. C., Muir, K. T., & Szlam, F. (1995). Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentamil. *Anesthesia & Analgesia*, 80(5), 990-993.
91. Cohen, J., & Royston, D. (2001). Remifentanil. *Current opinion in critical care*, 7(4), 227-231.
92. McEwan, A. I., Smith, C., Dyar, O., Goodman, D., Smith, L. R., & Glass, P. S. (1993). *Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. Anesthesiology*, 78(5), 864-869.

93. Amin, H. M., Sopchak, A. M., Esposito, B. F., Henson, L. G., Batenhorst, R. L., Fox, A. W., & Camporesi, E. M. (1995). Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifent.
94. Prielipp, R. C., Coursin, D. B., Scuderi, P. E., Bowton, D. L., Ford, S. R., Cardenas, V. J., ... & Murray, M. J. (1995). Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. .
95. Breslow, M. J. (1992). The role of stress hormones in perioperative myocardial ischemia. *International anesthesiology clinics*, 30(1), 81-100.
96. Mark, J., & Wierda, K. H. (1991). New muscle relaxants: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Current Opinion in Anesthesiology*, 4(4), 588-592.
97. Breslow MJ, Jordan DA, Christopherson R, Rosenfeld B, Miller CF, Hanley DF, Beattie C. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. *JAMA*. 1989, 261(24):3577-3581.
98. Lea-Febirger. *Endotracheal Anesthesia Complications*. Collins VJ. Editor: *Principles of Anesthesia*. 3th edition, Philedelphia 1993; 1:571-75.
99. Warner, D.S., et al., Intracranial pressure and hemodynamic effects of.
100. Haber, G. W., & Litman, R. S. (2001). Generalized tonic-clonic activity after remifentanil administration. *Anesthesia & Analgesia*, 93(6), 1532-1533.
101. Recep Aksu, Aynur Akın, Cihangir Biçer, Aliye Esmoğlu, Zeynep Tosun, and Adem Boyacı, (2007). Comparison of the Effects of Dexmedetomidine Versus Fentanyl on Airway Reflexes and Hemodynamic Responses to Tracheal Extubation During Rhinoplasty: A Double-Bl.
102. Luthra, A., Prabhakar, H., & Rath, G. P. (2017). Alleviating stress response to tracheal extubation in neurosurgical patients: a comparative study of two infusion doses of dexmedetomidine. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 8(S 01), S049-S056.
103. Shajar, M. A., Thompson, J. P., Hall, A. P., Leslie, N. A., & Fox, A. J. (1999). Effect of a remifentanil bolus dose on the cardiovascular response to emergence

- from anaesthesia and tracheal extubation. British journal of anaesthesia, 83(4), 654-656.*
104. Abdelzaam, E. S. M., & Eldemrdash, A. M. (2019). *A Comparative Study between Dexmedetomidine Alone versus Combined Low Dose of Dexmedetomidine and Lidocaine for the Hemodynamic Response to Endotracheal Extubation in Patient Undergoing Abdominal Surgery—A .*
105. Nho, J. S., Lee, S. Y., Kang, J. M., Kim, M. C., Choi, Y. K., Shin, O. Y., ... & Kwon, M. I. (2009). *Effects of maintaining a remifentanil infusion on the recovery profiles during emergence from anaesthesia and tracheal extubation. British Journal of Anaes.*
106. Eshak, Y., Khalid, A., & Bhatti, T. H. (1998). *Small dose propofol attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation. Anesthesia & Analgesia, 86(2S), 5S.*
107. Hartley, M., & Vaughan, R. S. (1993). *Problems associated with tracheal extubation. BJA: British Journal of Anaesthesia, 71(4), 561-568.*
108. Vaziri, M. T. M., Jouybar, R., Vaziri, N. M., Vaziri, N. M., & Panah, A. (2013). *Attenuation of cardiovascular responses and upper airway events to tracheal extubation by low dose propofol. Iranian Red Crescent Medical Journal, 15(4), 298.*
109. Akçay, M., Albayrak, D., Akçay, F. K., Baydar, M., Pehlivan, V., & Göğüs, N. (2004). *Sevofloran ile yapılan VİMA ve bupivakainle yapılan spinal anestezi yöntemlerinin QT dispersiyonuna olan etkilerinin karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim.,*
110. Paventi, S., Santevecchi, A., & Ranieri, R. (2001). *Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. Minerva Anestesiologica, 67(9), 637-640.*
111. Lindgren, L., Yli-Hankala, A., Randell, T., Kirvelä, M., Scheinin, M., & Neuvonen, P. J. (1993). *Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. British Journal of .*

112. Cho, J. S., Kim, S. H., Shin, S., Pak, H. N., Yang, S. J., & Oh, Y. J. (2016). *Effects of dexmedetomidine on changes in heart rate variability and hemodynamics during tracheal intubation. American Journal of Therapeutics, 23(2), e369-e376.*
113. Kim, N. Y., Han, D. W., Koh, J. C., Rha, K. H., Hong, J. H., Park, J. M., & Kim, S. Y. (2016). *Effect of Dexmedetomidine on Heart Rate-Corrected QT and Tpeak-Tend Intervals During Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy With Steep Trendelenburg Position.*
114. Cafiero, T., Di Minno, R. M., & Di Iorio, C. (2010). QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanil and fentanyl. *Minerva anesthesiologica, 77(2), 160-165.*
115. Kweon, T. D., Nam, S. B., Chang, C. H., Kim, M. S., Lee, J. S., Shin, C. S., ... & Han, D. W. (2008). *The effect of bolus administration of remifentanil on QTc interval during induction of sevoflurane anaesthesia. Anaesthesia, 63(4), 347-351.*
116. Fan, Q., Hu, C., Ye, M., & Shen, X. (2015). *Dexmedetomidine for tracheal extubation in deeply anesthetized adult patients after otologic surgery: a comparison with remifentanil. BMC anesthesiology, 15(1), 1-7.*