

FARKLI DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYON HIZLARININ DESFLURAN ANESTEZİSİ ALTINDA BİSPEKTRAL İNDEKS MONİTORİZASYONU REHBERLİĞİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

İnci KARA¹, Cemile Öztin ÖĞÜN²

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon AD, KONYA
²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon AD, KONYA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, dexmedetomidinin bispektral indeks (BIS) rehberliğinde optimum hemodinamik ve hümoral stabilitenin sağlanmasında en uygun infüzyon hızını araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya total abdominal histerektomi-bilateral salpingo ooforektomi planlanan, ASA I-II statüsünde 71 kadın hasta alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. BIS, ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), SpO₂ (SAT) ve solunum sayısı (SS) kontrol değerleri kaydedildi. Sedasyon skorları Ramsay sedasyon skorlaması ile değerlendirildi. Stres hormon analizi için kan örnekleri alındı. Anestezi indüksiyonundan önce her üç gruba deksmedetomidin 1 µgr/kg dozunda 10 dakika içinde uygulandı. İndüksiyonla birlikte gruplara göre 0.2, 0.4 ya da 0.7 µgr/kg⁻¹ idame dozlarında dexmedetomidin infüzyonu uygulanmaya başlandı ve tüm cerrahi süresince devam edildi. İdamede desfluran kullanıldı. Kalp atım hızı, kan basıncı, solunum sayısı ve BIS monitörize edildi. Hemodinamik parametrelere ait ölçümler belli aralarla tekrarlandı. Hastalar ekstübasyon sonrası birinci ve onbeşinci dakikalarda Aldrete derlenme skoruyla değerlendirildi. **Bulgular:** Gruplarda yaş, ağırlık, operasyon süresi, operasyon öncesi BIS değerleri, hemodinamik parametreler, gaz kesme, göz açma, ad söyleme ve komutlara uyma zamanı değerleri ortalaması benzerdi. Olguların hemodinamik ve solunumsal parametrelerinin indüksiyona kadar ki ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. İndüksiyondan itibaren operasyon sonuna kadarki dönemde OAB 40, 60, 80, 90, 100 ve 110. dakikalarda tüm gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi (P<0.05). Hemodinamik parametrelerin kontrol değerlerine göre değişimlerinde üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında anlamlı düşüşler tespit edildi (P<0.05). Cerrahi strese endokrin yanıtın karşılaştırmasında kontrol, insizyon ve ekstübasyon ölçüm değerleri birbirine benzer bulundu. Operasyon sonrası yan etki oranları benzerdi. Sedasyon 30. dakika ve 1. saat ölçümlerinde grup üçde farklılık gösterdi. Çalışma gruplarının Aldrete derlenme skorları da benzerdi. **Sonuç:** Sonuç olarak deksmedetomidine infüzyonu desflurana olan gereksinimi tamamen ortadan kaldırmadı ancak ihtiyacı azalttı. Endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonuna yanıtlar anlamlı olarak baskılanırken cerrahi karşı stres yanıt baskılanmadı. Anestezi idamesi için gerekli optimal dexmedetomidine dozu 0.2-0.4 µgr/kg⁻¹ olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dexmedetomidine, desfluran, bispektral indeks, hemodinami, strese endokrin yanıt

Selçuk Tıp Derg 2009; 27-36

Haberleşme adresi: **Dr. İnci Kara**

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Meram KONYA

e-posta: drincikara@yahoo.com

Geliş Tarihi: 17.11.2008 Yayına Kabul Tarihi: 19.03.2009

SUMMARY

COMPARISON OF DIFFERENT DEXMEDETOMIDINE INFUSIONS UNDER DESFLURANE ANAESTHESIA UNDER BISPEKTRAL INDEX GUIDANCE

Aim: In this study, we aimed to determine the optimal infusion doses of dexmedetomidine which provides optimum hemodynamic and humoral stability under BIS guidance.

Material and Methods: The study included 71 women (ASA physical status I-III) scheduled for total abdominal hysterectomy and bilateral salphingooferectomy. The patients were randomized into three groups. The patients received in random order 1µgr/kg dexmedetomidine load followed by infusions of either 0.2, 0.4 or 0.7 µgr/kg⁻¹ dexmedetomidine. The heart rate, blood pressure, respiratory rate, O₂ saturation and BIS were monitored. Baseline measurements were acquired and measurements were repeated at certain times. Anesthesia was induced with fentanyl 1µg/kg and propofol BIS guided until the lash reflex disappeared and maintainance with desflurane in 50% air and O₂. desflurane was administered according to predetermined hemodynamic criteria. Aldrete recovery score was applied at the first and fifteenth minutes after extubation. **Results:** The two groups were similar in weight, age and duration of surgery. There was no difference between the means of BIS values and hemodynamic parameters before the surgery. After the induction, there were significant differences between the MAP values of three groups during 40th.,60th.,80th., 90th., 100th., 110th. minutes (P 0.005). There were significant reductions between control values and hemodynamic parameters in all three groups. All the neuroendocrin humoral responses to the surgery were not statistically significant. Postoperative adverse event rates were similar. The Aldrete recovery scores were similar between the groups. **Conclusion:** As a result dexmedetomidine infusion did not completely abolish the need for desflurane but diminished its requirement. The hemodinamic response to endotracheal intubation and skin incision was signifiantly blunted but was not able to attenuated the stress response on surgery. The optimal dose of dexmedetomidine for maintainance of anaesthesia with desflurane appears to be in the range of 0.2-0.4 µgr/kg⁻¹.

Key Words: Dexmedetomidine, desflurane, bispectral index, hemodynamic, endocrine response on stress.

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz anestezi uygulamalarında gelişen teknolojinin de desteğiyle neredeyse her bireye özel olarak ne kadar anestetik ajan gerektiği tespit edilmeye başlanmıştır. Anesteziyologlar için, öteden beri ulaşılması oldukça güç bir hedef olan anestetik ilaçların santral sinir sistemi üzerine etkilerini ve anestezi derinliğini monitörize etmek ise artık güncel bir konu olmuş ve çok yakında rutin uygulamalar arasına gireceğine kesin gözüyle bakılmaktadır (1,2).

Anestezi derinliği geleneksel olarak standart dozlarda verilen anestetik ilaçlardan sonra, hastanın vital bulgularının dikkatle takip edilmesi ya da cilt insizyonuna hareket ederek cevap verip vermemesinin gözlenmesi yoluyla tahmin edilmektedir (2,3). Fakat bazı hipnotik ilaçların (propofol, tiyopental) hareketsizlik olmadan hipnotik etki sağladıkları, opioid analjeziklerin

ise EEG üzerine minimal etki yapan dozlarda bile hareketi baskılayabildikleri bilinmektedir (1). Standart ilaç dozları genellikle orta yaşlı erkek hastalar esas alınarak oluşturulmuştur. Oysa bilindiği gibi yaş, cinsiyet, mevcut hastalık gibi etkenler yeterli anestezi derinliği sağlamak için gerekli ilaç dozunu etkilemektedirler (2).

Son birkaç yıldır, anestezi durumunun hipnotik komponentinin sayısal olarak ölçümüne olanak sağlayan bispektral indeks (BIS) monitörü kullanılmaya başlanmıştır. BIS, anestetik ilaçların santral sinir sistemi üzerine sedatif ve hipnotik etkilerinin kantitatif olarak ölçülmesine yardımcı olan, EEG'den elde edilen bir indekstir (4,5).

Alfa-2 adrenoreseptör agonistleri anestezi ve cerrahiye bağlı hemodinamik ve stres yanıtın azaltılması amacıyla son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Klonidin, alfa-2 agonistlerinin prototipi olup, 25 yılı

aşkın bir süredir hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat alfa-1 reseptör aktivitesi klonidinin anestezide kullanımını kısıtlamıştır. Ülkemizde yeni kullanıma giren deksmedetomidin, klonidine göre alfa-2 reseptörler üzerine çok daha fazla selektif etkiye sahiptir. Sempatik sinir uçlarındaki alfa-2 reseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engeller. Santral sinir sistemindeki alfa-2 reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olurken spinal kortta analjezi oluşturur.

Biz bu çalışmamızda, BIS rehberliğinde desfluran anestezisi altında optimum hemodinamik ve hümorale stabilitenin sağlanmasında en uygun dexmedetomidinin infüzyon dozunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, etik kurul onayı alındıktan sonra, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ameliyathanesinde, konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alınan, ASA I-II grubu, total abdominal histerektomi-bilateral salpingo ooforektomi (TAH-BSO) planlanan ve yaşları 18-65 arasında değişen 71 kadın hasta alındı. Kullanılacak ilaçlara alerjisi olduğu bilinen, dijital, beta bloker, alfa metil dopa, trisiklik antidepressan kullanan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar rastgele üç gruba (Grup I [n = 24], Grup II [n = 24], Grup III [n = 23]) ayrıldı. Premedikasyon amacıyla hastaların tümüne operasyondan önceki gece ağızdan 10 mg diazepam ve operasyondan 30 dakika önce de kas içi atropin sülfat 0.5 mg uygulandı. Operasyon odasında periferik bir vane kateter yerleştirilerek 6-8 ml/kg ringer laktat infüzyonu başlanan olgulara, ikinci bir damar yolu da stres hormonlarının (glikoz, kortizol, insülin, ACTH) alınması için açıldı. Kan örnekleri insizyon ve ekstübasyon sonrası ikinci dakikada tekrar alındı. Periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), EKG, non invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu (Datex-Ohmeda S/5 ADU, SWEDEN), Bispektral indeks (BIS Aspect A-2000) monitorizasyonu

uygulandı. BIS, ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) , SpO₂ (SAT) ve solunum sayısı (SS) kontrol değerleri kaydedildi. Sedasyon skorları "Ramsay sedasyon skorlaması" ile değerlendirildi.

Anestezi indüksiyonundan önce her üç gruba deksmedetomidin (Precedex® ABBOTT) 1µgr/kg dozunda 10 dakika içinde uygulandı ve hemen akabinde infüzyona ara verilmeksizin her grup için farklı dozlarda [Grup I: 0.2 µgr/kg/saat, grup II: 0.4 µgr/kg/saat, grup III: 0.7 µgr/kg/saat] dexmedetomidin idamesi uygulanmaya başlanarak cerrahi süresince devam edildi. Hemodinamik, solunumsal ve sedasyona ait parametrelere dair ölçümler 1µgr/kg deksmedetomidin yükleme dozu öncesi kontrol değeri olarak, deksmedetomidin yüklemesinin 1., 3., 6. ve 10. dakikasında, indüksiyon, entübasyon ve cilt insizyonu periyotlarından 1 dakika sonra ve operasyon sırasında 10 dakika ara ile operasyon sonuna kadar ve ekstübasyonda tekrarlandı.

Deksmedetomidin yüklemesinin hemen ardından, deksmedetomidin idamesiyle birlikte anestezi indüksiyonuna başlandı. Anestezi indüksiyonunda 1µgr/kg, fentanil (Fentanyl Citrate® ABBOTT) uygulanmasının ardından BIS değeri 60 veya altına ininceye kadar propofol (Propofol® Fresenius Kabi) ve kas gevşemesi için 0.6 mg/kg dozunda atrakuryum (Tracrium® GlaxoSmithKline) uygulandı. Anestezi idamesi yaşa göre düzeltilmiş olarak ve önceki çalışmalara dayanarak 0.5 MAC %50-50 O₂-hava karışımında desfluran ile başlanıp anestezi derinliği her üç dakikada bir hemodinami ve BIS rehberliğinde değerlendirilerek desfluran konsantrasyonu % 0.5 konsantrasyonda artırıldı veya azaltıldı. BIS değerleri operasyon boyunca 40-60 değerleri arasında tutuldu. Ayrıca olası yüzeysel anestezi bulgularının (spontan hareketler, terleme, göz yaşarması) klinik olarak gözlenerek kaydedilmesi kararlaştırıldı. Gerekli oldukça indüksiyonda kullanılan kas gevşetici miktarı indüksiyonda kullanılan dozun 1/4 kadarı oranında eklendi.

Abdominal fasyanın kapatılmasını müteakip deksmedetomidin infüzyonu sonlandırıldı. Son

cilt sütürü ile de desfluran idamesi sonlandırılarak rezidüel nöromüsküler blok 1 mg neostigmin + 0.5 mg atropin ile antagonize edildi. Ekstübasyon ve sonrası görülen yan etkiler, tüm hastaların sözlü uyarı ile göz açma, ad söyleme ve komutlara uyma süreleri kaydedildi. Ekstübasyonun 1. ve 15. dakikalarında hastalar Aldrete derlenme skoruyla değerlendirildi. BIS değerinin 80 üzerinde olması ve Aldrete skorunun 8 ve üzerinde olmasından sonra hastalar postoperatif bakım odasına alındılar. Burada sedasyon durumları, SpO₂, solunum sayısı, ağrı düzeyleri ve yan etkiler (bradikardi, hipotansiyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, ağrı ve titreme) yönünden takip edilen hastalar birinci saat sonunda servislerine gönderildi. Yan etkiler ve sedasyon skorları postoperatif 30. dk, 1, 3, 6, 12 ve 24. saatlerde tekrar değerlendirildi.

İstatistik yöntem

Verilerin gruplar arası karşılaştırması parametrik şartların sağlanabildiği durumlarda ANOVA, ikincil test olarak post hoc Tukey- HSD testi, parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda ise Kruskal Wallis varyans analizi ile yapıldı. Bu test sonucu anlamlı fark çıkan parametrelerde ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney- U testi yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmaları kıkare testi ile yapıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde

parametrik verilerde tekrarlayan ölçümler için varyans analizi uygulandı. Parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda ise önce Friedman testi uygulandı. Bu teste göre fark tespit edilen parametrelere Wilcoxon Signed Ranks testi Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi P<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm olgular çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 42.9±8.8, ağırlık ortalaması 70.3±10.9 ve operasyon süresi ortalaması 69.8±31.2 idi. Üç grup arasında yaş, ağırlık ve operasyon süresi ortalamaları benzerdi (P>0.05)(Tablo 1).

Deksmedetomidin yükleme dönemi

Olguların hemodinamik parametreleri incelendiğinde deksmedetomidin yükleme dozunun uygulandığı indüksiyon öncesi dönemde KAH, OAB, SAT ve SS ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bu periyotta gözlenen KAH'daki ve OAB'daki tüm düşüşler % 20'lik değişim sınırları içerisinde kaldı. Her üç grupta da desaturasyon gözlenmedi. Ramsay sedasyon skorları açısından değerlendirilen hastaların kontrol, deksmedetomidin infüzyonunun 1, 3, 6, 10. dakikası ve indüksiyon aşamalarında gruplar arasında fark gözlenmedi (P>0.05). Grup içi değerlendirmelerde; tüm gruplarda yükleme

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Grup I (n=24) Ortalama±ss	Grup II(n=24) Ortalama±ss	Grup III(n=23) Ortalama±ss	P
Yaş	41.0±10.2	42.7±7.9	45.2±7.8	>0.05
Kilo	70.2±10.5	69.5±11.2	71.2±11.2	>0.05
Operasyon süresi	74.5±30.4	70.1±31.0	64.4±32.7	>0.05

Tablo 2. Anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan ilaçların doz ortalamaları

	Grup I Ortalama±ss	Grup II Ortalama±ss	Grup III Ortalama±ss	P
Propofol (mg)	56.2±20.4	56.5±16.6	61.7±17.2	>0.05
Atrakuryum (mg)	49.4±12.5	49.0±10.8	51.5±12.9	>0.05
Desfluran (ml)	61.5±25.3	59.0±23.9	55.2±25.9	>0.05

dozunun başlatılmasının 6. dakikasından itibaren sedasyon skorları kontrol değerlerine göre arttı ($p < 0.05$).

İndüksiyon ve intraoperatif Dönem

Ameliyat esnasında anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan propofol, desfluran ve atrakuryum toplam dozları üç grupta da benzerdi ($P > 0.05$) (Tablo 2). İntraoperatif süreçte üç grupta da hastalara ek fentanil dozu yapılması gerekmedi.

KAH indüksiyondan itibaren operasyon sonuna kadar ki dönemde her bir ölçüm zamanında gruplar arasında farklılık göstermedi. İndüksiyondan itibaren operasyon sonuna kadarki dönem değerlendirildiğinde intraoperatif sürede OAB 40, 60, 80, 90, 100 ve 110. dakikalarda gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($P < 0.05$). Farklılığın ilk tespit edildiği 40. dakikadan itibaren intraoperatif dönemin sonuna kadar tüm ölçüm zamanlarında üçüncü grup en düşük ölçüm değerlerine sahipti ($P < 0.05$). Diğer ölçüm zamanlarında ise gruplar arasında farklılık tespit edilmedi ($P > 0.05$) (Tablo 3). Grup içi istatistiksel değerlendirme sonucunda; OAB ve KAH değerleri değişimleri araştırıldığında üç grupta da değişik ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı düşüşler tespit

edildi ($P < 0.05$). Bu periyotta gözlenen tüm düşüşler % 20'lik değişim sınırları içerisinde bulunduğundan atropin ve efedrin kullanımını gerektirmedi. (Tablo 3).

Entübasyon sonrası mekanik olarak solutulan hastaların ekstübasyon sonrası solunum sayıları ve saturasyon değerleri gruplar arasında benzerdi ($P > 0.05$).

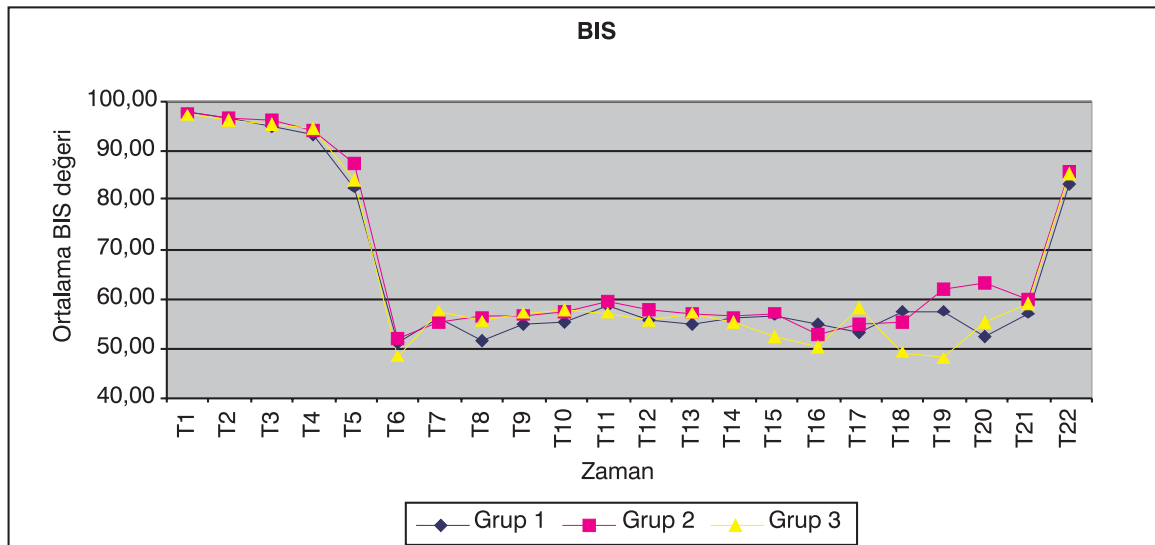
Anestezi derinliği ve sedasyon verilerinin değerlendirilmesi

Hastaların operasyon öncesi uyanıklığını değerlendirmede kullanılan BIS kontrol değerleri her üç grupta da benzerdi. Deksmetomidin yükleme, indüksiyon, insizyon ve ekstübasyon aşamalarında kaydedilen BIS değerlerinin ortalamaları her üç grupta da benzerdi ($P > 0.05$) (Grafik 1).

Derlenme dönemi

Desfluran idamesinin kesilmesi, göz açma, ad söyleme, komutlara uyma zamanı ve ekstübasyon sonrası 1. ve 15 dakikalardaki Aldrette derlenme değerleri ortalaması benzerdi ($P > 0.05$). Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Grup III'de göz açma, ad söyleme ve komutlara uyma zaman değerleri daha uzundu (Tablo 4).

Grafik 1. BIS değerlerinin zaman içindeki değişimi



Postoperatif 30. dakikada Ramsay sedasyon skorlamasına göre değerlendirilen hastalarda gruplar arasında farklılık tespit edildi. Üçüncü grup sedasyon skorları diğer gruplardan daha yüksekti ($P<0.05$).

Cerrahi strese nöroendokrin yanıt değerlendirilmesi

Cerrahi strese endokrin yanıtı değerlendirmede kullandığımız parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında kontrol, insizyon ve ekstübasyon esnasındaki ölçüm değerleri ortalaması birbirine benzer bulundu ($P>0.05$).

Grup içi değerlendirmede ise; endokrin yanıt parametrelerinden glikozun zaman içindeki değişimleri grupların tamamında anlamlı artış gösterdi ($P<0.05$). Bu değişim kortizolde her

grup ve ölçüm zamanı için artış yönünde olup, sadece ekstübasyon değeri kontrol değerine göre anlamlı farklılık gösterdi ($P<0.05$). İnsülin değerleri ise tüm gruplarda cerrahi insizyonda kontrol değerlerine göre düşüş gösterip daha sonra ekstübasyonda artış göstererek en üst ortalama değerleri aldı. İnsülin değerlerindeki bu değişim Grup 1 de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, insülin değerleri grup II ve III de kontrol değerlerine göre anlamlı değişiklik tespit edildi ($P<0.05$). ACTH ortalama değerlerinin her üç grupta da zaman içinde arttığı tespit edildi. Bu artışlar ölçüm zamanlarının hepsinde her üç grupta da kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$).

Yan etki

Hastaların operasyon sonrası yan etki

Tablo 3. Tüm gruplarda hemodinamik parametrelerin zamana göre değişimi

		Grup I	Grup II	Grup III	p
		Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
OAB	Kontrol	105.12±13.1	108.33±14.0	107.43±9.4	$P>0.05$
	İndüksiyon	92.00±22.4	90.13±13.3*	89.17±12.9*	$P>0.05$
	Entübasyon	99.92±20.0	100.54±20.7	94.57±14.3*	$P>0.05$
	İnsizyon	95.63±17.2	91.71±14.8*	85.35±16.9*	$P>0.05$
	Ekstübasyon	100.92±13.6	97.88±16.2	98.0±14.5	$P>0.05$
	p	$P>0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	
KAH	Kontrol	88.25±19.4	91.42±16.6	88.61±18.1	$P>0.05$
	İndüksiyon	69.50±15.4*	65.33±9.9*	67.04±15.4*	$P>0.05$
	Entübasyon	77.50±20.3	81.00±18.6	75.39±16.8*	$P>0.05$
	İnsizyon	73.71±14.7*	73.50±15.4*	73.22±15.1*	$P>0.05$
	Ekstübasyon	84.50±14.1	83.75±14.1	82.30±13.3	$P>0.05$
	p	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	

* Kontrol değerine göre anlamlı farklılık tespit edilen parametreler $P<0.05$

Tablo 4. Hastaların derlenme bulguları ortalamaları

	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
Aldrete derlenme skoru 1. dk	7.9±1.3	6.9±1.5	7.2±1.7	>0.05
Aldrete derlenme skoru 15. dk	9.9±0.4	10.0±0.2	9.8±0.6	>0.05
Göz açma zamanı	3.9±1.5	4.0±3.0	4.5±2.6	>0.05
Komutlara uyma zamanı	3.9±1.5	4.0±3.0	4.5±2.6	>0.05
Ad söyleme zamanı	5.1±1.5	5.5±3.3	5.8±3.1	>0.05

değerlendirmesinde ağız kuruluğu, bradikardi, hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve titreme hiçbir hastada görülmedi. Bulantı ve kusma üç grup hastada da benzer oranlarda tespit edildi.

Hastaların sedasyon skorları grup III'te 30 dakika ve 1 saatlik ölçümlerde diğer gruplardan farklılık gösterirken ($p < 0.05$) diğer zamanlarda gruplar arasında benzerlik vardı ($P > 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın en dikkat çekici bulgusu deksmedetomidinin entübasyon, cerrahi insizyon gibi stres içeren durumlarda hemodinamik yanıtı körelttiği, hemodinamik stabilitenin cerrahi süresince devam ettiği fakat nöroendokrin yanıtı baskılamada yetersiz kaldığı ve uygulanan üç farklı idame rejiminin bu sonucu değiştirmedir.

Santral ve periferik sempatik sinir sistemi üzerinden hemodinamiyi etkileyebilen bir ajan olan deksmedetomidinin kullanılan inhalasyon anestezisinin konsantrasyonunu etkileyebileceği muhakkaktır. Biz çalışmamız sırasında hemodinamik parametrelerle birlikte BIS değerlerini ve yüzeysel anestezinin klinik bulgularını (spontan hareketler, terleme, göz yaşarması) birlikte değerlendirdik ve herhangi bir uyumsuzluk tespit etmedik.

Deksmedetomidinin intravenöz yoldan bolus olarak verilmesiyle bifazik kardiyovasküler etki gözlenebilir. Damar düz kasındaki alfa 2 adrenoseptörleri direkt olarak etkilemesi kan basıncında geçici artış meydana getirir ve refleks yanıt olarak kalp hızı azalır. Daha sonra sempatik etkinin inhibisyonu ile kan basıncındaki bu artışı, düşme takip eder (6). Bloor ve ark (7), deksmedetomidinin değişen infüzyon dozlarının hemodinamik stabilizeye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında bifazik etki tespit etmişler, deksmedetomidin infüzyonunun üçüncü dakikası sonrasında tüm gruplarda geçici kan basıncı artışı gözlemişlerdir. Bu artış 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyondan sonra sistolik arter basıncı % 7, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyondan sonra ise %11 olarak bulunmuştur. 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyonu 2 dakikada içinde tamamladıktan 1 dakika sonra

diastolik arter basıncında artış % 20, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infüzyon sonrasında ise % 29 olarak tespit edilmiştir. 0.25, 0.50 1.0, 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozlarının kullanıldığı bu çalışmada doza bağımlı hemodinamik etkileri gözlenmiş, "yüksek doz, yüksek etki" tespit edilmiştir. Alfa 2 adrenerjik agonistlerin sebep olduğu hipertansiyonun bazı hayvan modellerinde (8,9) uzun süreli kullanımla ilişkili olduğu insanlarda gözlenen hipertansif cevabın ise kısa ve hızlı uygulamanın santral sinir sisteminde lokalize alfa 2 adreno reseptörlerin uyarılması aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir (10). Bizim çalışmamızda 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yükleme dozunun 10 dakika içerisinde verilmesi sebebiyle hipertansif cevabı, dolayısıyla bifazik etkiyi gözlemedik. Yüklemeden anestezinin indüksiyonuna kadar geçen süre içinde ortalama arter basıncında, kontrol değerlere göre her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşüş gözledik. Pek çok çalışmanın aksine çalışmamızda hipotansif cevabının gelişmemesini yeterli sıvı verilmesi ile açıklayabiliriz.

Aho ve ark (11) 0.6, 1.2, 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intramusküler deksmedetomidin ile premedikasyonları yapılan hastaların ortalama arter basıncında, doza bağlı düşme olduğu sonucuna varmışlardır. İndüksiyon döneminden itibaren idamede farklı infüzyon hızlarının kullanıldığı çalışmamızda operasyon sonuna kadarki dönemde farklı zamanlarda ortalama arter basınçları yönünden farklılıklar tespit ettik. Ortalama arter basıncındaki en anlamlı düşüşü, infüzyon hızı 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ olan Grup III'te tespit ettik. Fakat bu etkinin önceden tahmin edilebilir ve kontrol edilebilir olması neticesi yaptığımız müdahaleler, tüm operasyon süresi boyunca her üç grubun da hemodinamik açıdan stabil kalmasını sağlamıştır. Çalışmamızda ortalama arter basınçlarındaki düşüşler herhangi bir vazopressör tedavi gerektirmemiştir. Volüm replasmanı ve BIS rehberliğinde desfluran konsantrasyonlarında yapılan değişiklikler ortalama arter basıncının normale gelmesi için yeterli olmuştur.

Deksmedetomidin uygun dozlarda, laringoskopi ve entübasyona cevap olarak gelişen taşikardiye önler. Devamlı deksmedetomidin infüzyonu

ise bradikardiye sebep olabilir (10). Bloor ve ark (7) yaptıkları çalışmada kalp atım hızındaki düşüşün deksmedetomidin infüzyonu döneminde kan basıncı artışına denk düştüğünü bildirmiştir. Aanta ve ark. (6) ise 1 µg/kg deksmedetomidinin kalp atım hızında % 18 azalma meydana getirdiğini bulurken 0.5 µg/kg da kalp atım hızında değişikliğe rastlamamışlardır. İndüksiyona kadar benzer infüzyon hızlarının kullanıldığı çalışmamızda deksmedetomidin yükleme dozunun verildiği süreçte tüm hastalarda kontrol değerlere göre kalp atım hızında ortalama % 11.5 oranında düşme gözlemedik. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Anestezi idamesi döneminde her üç grupta her bir ölçüm zamanında kalp atım hızında farklılık gözlemedik. Nitekim M.Aho ve ark (12) da anestezi idamesinde daha önceden belirledikleri hedef plazma konsantrasyonunda uyguladıkları deksmedetomidini salin solüsyonu ile karşılaştırdıkları çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde infüzyonun ilk 10 dakikasında kalp atım hızında düşüşe sebep olduğu, daha sonraki periyotlarda ise gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Hoque ve ark (13), deksmedetomidinin sedatif dozda infüzyonunun otonomik sinir sistemi refleksi cevabı üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, deksmedetomidin infüzyonunun barorefleksi hassasiyetinde değişikliğe neden olmaksızın sistemik sempatik tonusta kompanse edilebilir bir azalma oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Nitekim çalışmamızda 0.7 µg/kg/dk lık dozun anestezi idamesinde kullanıldığı Grup III'te gözlediğimiz ortalama arter basıncındaki düşüşlerin kalp atım hızında artışla denk düştüğünü tespit ettik.

Solunumsal stabilizasyon, sedatif özelliği olan ve bu amaç için kullanılan bir ajan için yaşamsal önem taşımaktadır. Frangaulidau ve ark (14) sedasyonu yeniden tanımladıkları çalışmalarında, yoğun bakım şartlarında kullanılan tipik sedatif ve analjezik ajanların ventilasyon üzerine etkilerini hatırlattıktan sonra, diğerlerinin aksine deksmedetomidinin respiratuar depresyon oluşturmadığını klinik

bir çalışma ile göstermişlerdir. Mantz J (15) respiratuar stabilizeyi "Deksmedetomidinin ilginç bir özelliği" diyerek tanımlamıştır. Venn ve ark (16) postoperatif yoğun bakım gerektiren cerrahi hastalarında deksmedetomidinin respiratuar etkilerini (solunum hızı, oksijen saturasyonu, arteriyel Ph, PaCO₂) plasebo ile karşılaştırmış ve fark olmadığını göstermişlerdir. Postanestezik bakım ünitelerinden yoksun klinikler için bu durum çok büyük bir öneme sahiptir zira postoperatif dönemde gelişebilecek solunum depresyonu müdahale gerektiren ciddi bir durumdur. Klinik dozlar dışında yüksek olarak kullanılan deksmedetomidin infüzyonu ani gelişen düzensiz solunum ve kısa apne epizotlarına sebep olabilmektedir. Lawrence ve ark (17) 2 µg /kg deksmedetomidinin infüzyonu ile yaptıkları çalışmada bunu tespit etmişlerdir. Ayrıca Ebert ve ark (18), Belleville ve ark (19) deksmedetomidinin istenmeyen solunumsal etkilerinin ancak yüksek dozlarda ve hızlı infüzyon ile oluşabileceğini savunmuşlardır. Klinik dozların indüksiyon öncesi ve anestezi idamesinde kullanıldığı çalışmamızda solunumsal olarak değerlendirilen olgularımızda indüksiyon öncesi ve postoperatif herhangi bir zamanda desaturasyon, düzensiz solunum veya apne epizodu gözlemedik. Preoperatif ve ekstübasyon dönemi dahil hiçbir dönemde ortalama periferik oksijen saturasyonu değerlerimiz % 97 nin altına düşmedi. Bulgularımızı destekleyen bir başka çalışmada da Jaakola ve ark (20) oksijen saturasyonları tüm çalışma boyunca % 95-97 arasında tespit etmiş, deksmedetomidinin 0.25, 0.50 ve 1 µg /kg dozları arasında istatistiksel farklılığa rastlamamışlardır. Benzer şekilde anestezi idamesi sırasında kullandığımız farklı infüzyon hızlarının postoperatif dönemde solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyonu değerleri yönünden farklılık oluşturmadığını tespit ettik. Bulgularımız literatürle uyumaktadır.

Plazma renin aktivitesi, arginin, vazopressin, kortizol ve atrial natriüretik peptid salınımının normal insanlarda deksmedetomidin tarafından çok az miktarda etkilendiği, insan growth hormon salınımının ise arttığı bilinmektedir. Deksmedetomidinin pankreatik beta

hücrelerindeki alfa 2 reseptör aktivasyonu sebebiyle insülin sekresyonunu azaltmaktadır. Bazal şartlar altında alfa2 adrenoreseptör agonistler doğrudan kortizol sekresyonunu etkilemez (19). Klonidin anestezi ve cerrahiye kortizol cevabını baskılamaz. Benzer olarak plazma kortizol seviyeleri de dexmedetomidin tarafından etkilenmez (21), dolayısıyla strese nöroendokrin yanıtı değerlendirmede kortizolün plazma düzeyini esas almak daha anlamlı olacaktır. Bizde çalışmamızda mevcut bilgilerden yola çıkarak ve çalışmamız kortizol serum düzeylerini esas alarak deksmedetomidinin strese hormonal yanıtın modülasyonunda yetersiz kaldığı kanaatine vardık. Çalışmamızı destekler biçimde Venn ve ark. (22) cerrahi sonrası yoğunbakım gerektiren hastalarda deksmedetomidinin adrenal steroidogenezi baskılamadığı ve ACTH veya kortizol düzeylerinin deksmedetomidinden etkilenmediği sonucuna varmışlardır.

Anestezi sonrası mental durumun değerlendirilmesi ile ilgili birçok test tanımlanmıştır. Mental performansın ölçümü için doğru testin seçimi beklenen disfonksiyonun tipi ile ilgilidir (23). Aldrete skoru, anestezi uygulamasından sonra hastanın fiziksel durumunu hızlı ve basitçe değerlendirmeye olanak vermektedir. Bu testin objektif verileri esas alması bu dönemdeki hastanın değerlendirilmesinde üstünlük sağlamaktadır. Biz de çalışmamızda erken postanestezik değerlendirme için aldrete skorunu kullanmayı uygun bulduk. Ayrıca derlenme sürecinde şuur durumunu hem BIS rehberliğinde sayısal olarak hemde göz açma, komutlara uyma, ad söyleme gibi verilerle klinik açıdan değerlendirdik.

Hall ve ark. (24) nın sağlıklı gönüllerde

gerçekleştirdikleri ve deksmedetomidini hem yükleme hem de idamede iki ayrı dozda kullandıkları çalışmalarında bizim sonuçlarımızı destekler tarzda gruplar arasında derlenme açısından fark tespit edemediklerini bildirmişlerdir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda en yüksek dozun kullanıldığı Grup III'te derlenme süresinin klinik olarak biraz daha uzun olduğunu tespit ettik fakat bu durum herhangi bir olumsuzluğa yol açmadı. Deksmetomidinin diğer sedatif ilaçlar ile karşılaştırıldığı çalışmalarda (25) kendisinden beklenmedik şekilde derlenmenin hızlı olduğu bildirilmiş bu durumun deksmedetomidini ayrıcalıklı yaptığı ifade edilmiştir. Çalışmamız plasebo grubumuzun olmayışı nedeniyle eleştirilebilir fakat referansımız olan yayınlarda derlenme açısından deksmedetomidinin plasebo grupları ile de aralarında fark olmadığı (18,24), hatta bazı yayınlarda kullanılan İnhalasyon anestetiğinin yüzde kontrasyonunu azaltması sebebiyle derlenmenin plasebo grubundan daha iyi olduğu gösterilmiştir (26,27).

Sonuç olarak; aynı yükleme dozu sonrası uygulanan farklı dexmedetomidin dozlarının laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyona karşı gelişen kardiyovasküler cevabı köreltmüş olduğu fakat cerrahiye nörohumoral cevabın modülasyonunda yetersiz kaldığı görülmüştür. Deksmetomidin tüm idame dozlarında BIS rehberliğinde yeterli hipnotik düzey sağlamış ve operasyon süresince tüm hastalar hemodinamik açıdan stabil kalmışlardır. Derlenmenin olaysız gerçekleştiği klinik çalışmamızda deksmedetomidinin anestezi idamesinde desfluranla birlikte BIS rehberliğinde düşük veya orta dozlarda kullanılabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rosov C, Manberg PJ. Bispectral Index Monitoring. Anest Clin North Am 1998; 2:89-107.
2. Glass PS, Johansen J. The Bispectral Index Monitor. Surgical Services Management 1998; 4: 50-52.
3. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, Cork R, Jopling M, Smith NT, et al. A Multicenter Study Of Bispectral Electroencephalogram Analyses For Monitoring Anesthetic Effect. Anesth Analg 1997; 84: 891-899.

4. Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead R. Incidence Of Awareness With Recall During General Anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437.
5. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of Volatile Anesthetics Using Bispectral Index Facilitates Recovery After Ambulatory Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-8.
6. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, alfa2 adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacology & Toxicology* 1991; 68:394-98.
7. Bloor BC, Denham SW, Belleville JP. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic Changes *Anesthesiology* 1992; 77:1134-42.
8. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, McIntee DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *L Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16:616-23.
9. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warttier DC. The effects of the stereoisomers of the alpha2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75:499-511.
10. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Pankilainen R, Ruskaaha H, Viinamaki O, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:33-42.
11. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992; 75: 932-939.
12. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidin infusion for maintenance of anesthesia in patient undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75:940-6.
13. Houge CW, Talke P, Stein P, Richardson C, Domitrowich PP, Sesler DI, et al Autonomic Nervous System responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002; 97: 592-8.
14. Frangoulidou E, Kuhlen R, Marengi C. Sedative agents and Respiratory depression: a unique profile of dexmedetomidine. In Maze M, Morrison P. Redefining Sedation: Internatinal Congress and Symposia Series 221 (Royal Society of Medicine Press Ltd.) 1998: 41-50.
15. Mantz J. Dexmedetomidine *Drugs Today* 1999; 35(3): 151-7.
16. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit. Care* 2000; 4: 302-308.
17. Lawrence CJ, Lange S. Effects of single preoperative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and perioperative hemodynamic stability. *Anesthesia* 1997; 52:736-744.
18. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
19. Belleville JP, Denham S, Bloor C, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1992; 17:1125-1133.
20. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine -a novel alpha2 adrenoceptor agonist- in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46: 281-285.
21. Oyama T, Wakayama S. The endocrine responses to general anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1988; 26: 176-181.
22. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unite. *Br J Anesth* 2001; 86(5):650-6.
23. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924-933.
24. Hall JE, Uhrich TD, Barney J, Shahbaz R, Ebert T. Sedative, Amnestic, Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
25. Venn RM, Grounds RM. Comprison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-90.
26. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T, Griffin J, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*.2008 Jun; 106(6): 1741-8
27. Turan G, Ozgultekin A, Turan C, Dincer E, Yüksel G. Advantageous effects of dexmedetomidine on haemodynamic and recovery responses during extubation for intracranial surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2008 Oct; 25(10): 816-20