



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ GEÇİREN  
HASTALARDA POSTOPERATİF ANALJEZİ  
SEDASYON AMAÇLI KULLANILAN MİDAZOLAM  
DEKSMEDETOMİDİN'İN HEMODİNAMİK  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nedim ÖZKAN**

**Tez Danışmanı : Doç.Dr. Nursel ŞAHİN**

*“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”*

**Antalya, 2005**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık eğitimim süresince, başta Sayın Prof. Dr.Atilla RAMAZANOĞLU olmak üzere eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez hocam Sayın Doç.Dr.Nursel ŞAHİN'e

Hastaların hazırlanması ve postoperatif Yoğun Bakım takibinde desteklerini esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan Sayın Hocalarıma ,

Birlikte çalıştığım uzman, asistan, hemşire, tekniker, fizyoterapist, sekreter arkadaşlarıma,

Tüm ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına,

Biyoistatistik Bilim Dalı'ndan sayın Dr.Hakan Gülkesen'e,

Desteklerini esirgemeyen, dostlarıma, sevgili eşime ve oğluma,

Teşekkür ederim

***Dr. Nedim ÖZKAN***

***Antalya, 2005***

# İÇİNDEKİLER

|                                       | <u>Sayfa :</u> |
|---------------------------------------|----------------|
| SİMGELER VE KISALTMALAR               | iv             |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                       | v              |
| GRAFİKLER DİZİNİ                      | vi             |
| ÇİZELGELER DİZİNİ                     | vii            |
| 1. GİRİŞ                              | 1 - 3          |
| 2. GENEL BİLGİLER                     | 4 - 29         |
| 2.1. Total İntravenöz Anestezi (TİVA) | 8              |
| 2.2. Deksmetomidin                    | 10             |
| 2.3. Fentanil                         | 15             |
| 2.4. Midazolam                        | 21             |
| 2.5. Sis-Atrakuryum                   | 24             |
| 2.6. Sevoflurane                      | 27             |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                    | 30 - 35        |
| 4. BULGULAR                           | 36 - 56        |
| 5. TARTIŞMA                           | 57 - 66        |
| SONUÇ                                 | 67 - 68        |
| ÖZET                                  | 69 - 73        |
| KAYNAKLAR                             | 74 - 82        |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|      |                                 |
|------|---------------------------------|
| SSS  | Santral Sinir Sistemi           |
| KABG | Koroner Arter Bypass Greft      |
| BSA  | Vücut Kitle İndeksi             |
| EF   | Ejeksiyon Fraksiyonu            |
| SAB  | Sistolik Arter Basıncı          |
| DAB  | Diastolik Arter Basıncı         |
| OAB  | Orta Arter Basıncı              |
| CVP  | Santral Venöz Basıncı           |
| MPAP | Ortalama Pulmoner Arter Basıncı |
| WPAP | Pulmoner Vec Basıncı            |
| CO   | Kardiyak Output                 |
| CI   | Kardiyak İndeks                 |
| SVR  | Sistemik Vasküler Direnç        |
| SAT  | Saturasyon                      |
| KKT  | Kros Klemp Zamanı               |
| ACT  | Aktive Koagülasyon Zamanı       |
| MI   | Myokard İnfarktüsü              |
| KH   | Kalp Hızı                       |
| PRE  | Preoperatif                     |
| ON   | İnfüzyonun Onuncu Dakikası      |
| EN   | Entübasyon                      |
| C    | Cilt İnsizyonu                  |
| ST   | Sternotomi                      |
| BÖ   | Bypass Öncesi                   |
| BS   | Bypass Sonrası                  |
| OS   | Operasyon Sonu                  |
| Y    | Yoğun Bakım                     |
| B    | Yoğun Bakım Geliş Birinci Saat  |
| D    | Yoğun Bakım Geliş Dördüncü Saat |
| E    | Ekstübasyon                     |
| EB   | Ekstübasyon Birinci Saat        |
| ED   | Ekstübasyon Dördüncü saat       |
| EY   | Ekstübasyon Yirmidördüncü Saat  |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                        | <b><u>Sayfa</u></b> |
|--------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Şekil 2.1:</b> Deksmetomidin'in kimyasal formülü    | <b>10</b>           |
| <b>Şekil 2.2:</b> Alfa-2 Adrenoceptörlerin fizyolojisi | <b>11</b>           |
| <b>Şekil 2.3:</b> Deksmetomidin'in etki mekanizması    | <b>13</b>           |
| <b>Şekil 2.4:</b> Deksmetomidin'in sedatif etkinliği   | <b>14</b>           |
| <b>Şekil 2.5:</b> Fentanil'in kimyasal formülü         | <b>15</b>           |
| <b>Şekil 2.6:</b> Sevofluran'nın kimyasal formülü      | <b>27</b>           |

## GRAFİKLER DİZİNİ

|                                                                     | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Grafik 4.1:</b> Olgulara ait KH değerleri                        | <b>37</b>           |
| <b>Grafik 4.2:</b> Olgulara ait SAB değerleri                       | <b>39</b>           |
| <b>Grafik 4.3:</b> Olgulara ait DAB değerleri                       | <b>41</b>           |
| <b>Grafik 4.4:</b> Olgulara ait OAP değerleri                       | <b>43</b>           |
| <b>Grafik 4.5:</b> Olgulara ait CVP değerleri                       | <b>45</b>           |
| <b>Grafik 4.6:</b> Olgulara ait MPAP değerleri                      | <b>46</b>           |
| <b>Grafik 4.7:</b> Olgulara ait WPAP değerleri                      | <b>48</b>           |
| <b>Grafik 4.8:</b> Olgulara ait CO değerleri                        | <b>49</b>           |
| <b>Grafik 4.9:</b> Olgulara ait CI değerleri                        | <b>51</b>           |
| <b>Grafik 4.10:</b> Olgulara ait sistemik vasküler direnç değerleri | <b>52</b>           |
| <b>Grafik 4.11:</b> Olgulara ait saturasyon değerleri               | <b>54</b>           |
| <b>Grafik 4.12:</b> Olgulara ait ısı değerleri                      | <b>55</b>           |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                                                                                                  | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 4.1:</b> Olguların demografik özellikleri                                               | <b>36</b>    |
| <b>Tablo 4.2:</b> Olgulara ait kalp hızı değerleri (KH,atım/dk)                                  | <b>37</b>    |
| <b>Tablo 4.3:</b> Olgulara ait Sistolik arter basınç değerleri (SAB,mmHg)                        | <b>39</b>    |
| <b>Tablo 4.4:</b> Olgulara ait diastolik arter basıncı değerleri (DAB,mmHg)                      | <b>41</b>    |
| <b>Tablo 4.5:</b> Olgulara ait orta arter basıncı (OAP,mmHg)                                     | <b>43</b>    |
| <b>Tablo 4.6:</b> Olgulara ait santral Venöz basıncı değerleri (CVP,mmHg)                        | <b>44</b>    |
| <b>Tablo 4.7:</b> Olgulara ait ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP,mmHg)                       | <b>46</b>    |
| <b>Tablo 4.8:</b> Olgulara ait pulmoner kapiller vec basıncı (WPAP,mmHg)                         | <b>47</b>    |
| <b>Tablo 4.9:</b> Olgulara ait kardiyak output değerleri (CO,L/dk)                               | <b>49</b>    |
| <b>Tablo 4.10:</b> Olgulara ait kardiyak indeks değerleri (CI,L/dk/m <sup>2</sup> )              | <b>50</b>    |
| <b>Tablo 4.11:</b> Olgulara ait sistemik vasküler rezistans değerleri (Din/sn/cm <sup>-5</sup> ) | <b>52</b>    |
| <b>Tablo 4.12:</b> Olgulara ait saturasyon değerleri (SPO <sub>2</sub> )                         | <b>53</b>    |
| <b>Tablo 4.13:</b> Olgulara ait ısı değerleri (°C)                                               | <b>55</b>    |

## 1. GİRİŞ

Alfa-2 Agonistler ; metildopa, klonidin ve deksmedetomidin olup, santral sinir sisteminde yerleşmiş olan presinaptik ve postsinaptik  $\alpha$ -2 adreno reseptörlerini uyarak etkilerini gösterirler. Presinaptik sinir terminallerinde yerleşmiş olan  $\alpha$ -2 reseptörlerin uyarılması ile adenilatsiklaz aktivitesini inhibe ederek kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzozitozunu sınırlarlar. Dolayısıyla,  $\alpha$ -2 adreno reseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımını inhibe eden negatif bir geri-besleme döngüsü yaratırlar. Ayrıca, vasküler düz kas vazokonstriksiyon oluşturan postsinaptik  $\alpha$ 2-reseptörler içerir.

Daha da önemlisi, santral sinir sistemindeki postsinaptik  $\alpha$ 2-adreno reseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır ve bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar. Bir prototip olan metildopa ; levodopa analogudur, norepinefrin salınımı ve sempatik tonusu azaltır.

Bir  $\alpha$ 2 - agonist olan klonidin, sistemik vasküler direnci azaltarak antihipertansif ve negatif kronotropik etkileri nedeni ile yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Yakın zamanda klonidin ve diğer  $\alpha$ 2 - agonistlerin sedatif özellikleri olduğu gösterilmiştir.

Deksmedetomidin ;  $\alpha$ 2-reseptörlere klonidinden daha yüksek afinitesi olan lipofilik yeni bir  $\alpha$ -metilol derivesidir. Perioperatif dönemde görülen hipertnsiyon, taşikardi gibi pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır.

İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azaltır ; postoperatif olarak kullanıldığında birlikte uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini azaltır. Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçerler. Metildopa ve klonidine benzer şekilde sempatik uyarıları azalttığından deksmedetomidin de sempatolitik bir ajandır.

Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezi gereksiniminin azaltılması, solunumu baskılamaması nedeniyle postoperatif yoğun bakım ünitesinde yapay ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Opioid'ler, dengeli anestezi ve total intravenöz anestezi tekniklerinde, olumsuz cerrahi uyarılara somatik yanıtları ve otonom sinir sistemini bloke ederek gerekli analjeziyi sağlar. Böylece, cerrahi stresi azaltarak girişim sırasında hemodinamik durumun kararlı kalmasına yardımcı olurlar. Anestezide hipnotik bileşen yeterli düzeyde olsa bile, hastalarda uyarılara yanıt olarak taşikardi ve/veya arteriyel kan basıncında artış görülebilir. Bu durum, özellikle kardiyak cerrahi gibi intraoperatif stresin yüksek düzeyde olduğu cerrahi girişimlerde ciddi sorunlar yaratabilir. Yüksek dozda opioid kullanımı bu sempatik yanıtları baskılayabilir, hatta bazı vakalarda tümüyle ortadan kaldırılabilir. Bu uygulamanın en büyük dezavantajı ise, uzun süren solunum depresyonu ve solunum desteği gereksinimidir.

Son yıllarda kalp cerrahisi anestezisi ve yoğun bakım tekniklerinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Yeni yaklaşımlar, hemodinamik stabilitedeki üstünlüğü nedeniyle, yaygın olarak kullanılmakta olan yüksek doz opioid anestezisi yerine düşük doz opioid'lerle birlikte midazolam, propofol, etomidat gibi kısa etkili intravenöz hipnotik ajanların, alfa-2 agonistler'den deksmedetomidin'in ya da inhalasyon ve rejyonel anestezi tekniklerinin kombinasyonlarının kullanılmasını öngörmektedir.

Endotrakeal tüpün erken çekilmesinin öksürme, siliyer fonksiyonun erken dönmesi, nozokomiyal pnömoni insi dansında azalma ve solunumsal dinamiklerin düzelmesi gibi çeşitli potansiyel faydaları vardır (1). Cheng ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada erken ekstübe edilen hastaların intrapulmoner şant fraksiyonlarının belirgin olarak düzeldiğini göstermişlerdir (2). Ayrıca, mekanik ventilasyon kendi başına venöz dönüşü bozabilmekte ve kardiyak outputta düşme meydana getirebilmektedir (31)

Revaskülarizasyon gerektiren hastalarda, miyokardın metabolik gereksinimlerini en düşük düzeye indirebilmek çok önemlidir. Duvar geriliminde ve art yükte artışa neden olan hipertansiyon ile iskemiye yol açan en güçlü uyarı olan taşikardi önlenilebilirse, hiperdinamik iskemiden kaçınmak mümkün olabilecektir (87).

Geleneksel inhalasyon ajanlarının toksitesine ilişkin endişeler nedeniyle, günümüzde daha etkili ve kısa etkili hipnotik ve opioidlerin kullanım alanına girmesiyle TİVA hızla yaygınlaşmaktadır. TİVA tekniği ile daha stabil hemodinami sağlanmakta, postoperatif derlenme süresi kısaltmakta, modern infüzyon sistemleri sayesinde daha dengeli bir anestezi uygulaması mümkün olmaktadır.

Bu nedenledir ki, yeni ajanların araştırılması ve kullanım alanına girebilmesi için birçok çalışma planlanmaktadır.

Anestezi tekniğinin hipnotik ilaçlarla ve alfa-2 agonistlerce desteklenmesinin amacı ise, kullanılan opioid dozunu azaltmak, hemodinamik stabiliteyi bozmadan erken ekstübasyona olanak sağlamak, postoperatif sedasyon ve analjezi sağlamaktır (70).

Çalışmamızda, elektif KABG cerrahisi planlanan ASA II-III grubu hastalarda, analjezi- sedasyon amaçlı, deksmedetomidin ve midazolam ile fentanili kombine ederek ; hemodinamik parametreler açısından karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Alfa-2-adrenoreseptörler ; SSS'de, periferik sinir sisteminde, presinaptik ve post sinaptik otonomik sinir gangliyonlarında yer alırlar. Presinaptik  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerinin uyarılması ile sempatik sinir sisteminde noradrenalin salınımı inhibe olur (96).

Postsinaptik reseptörlerin  $\alpha_2$ -agonistlerce aktivasyonu ; SSS'de sempatik aktiviteyi inhibe ederek kan basıncını ve kalp hızını azaltır aynı zamanda sedasyonda sağlar, sipinal kord'da reseptörlerin  $\alpha_2$ -agonistlerce aktivasyonu ile analjezi meydana getirmektedir (96,41).

Periferik  $\alpha_2$ -adrenoreseptörler kan damarlarının media tabakasındaki vasküler düz kaslarda bulunurlar ve aktivasyonları ile kontraksiyon yaparak potent  $\alpha_2$ -agonistlerin geçici hipertansiyon yapmasında rol alırlar (96).

Klonidin, Deksmetomidin, Mivazerol; alfa-2 adrenerjik agonistlerin sempatolitik, sedatif ve hipnotik, analjezik, perioperatif hemodinamik stabilize edici özellikleri kalp cerrahisinde uygulanma olanağı sağlar (36,52).

Alfa 2 adrenerjik reseptör agonistleri ; kalp atım hızını azaltır, arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansı geçici olarak artırır, postgangliyonik vasküler reseptör aktivasyonu yaparlar, santral etki ile sempatik tonusu azaltırlar, vagal aktiviteyi azaltarak uzun süreli kalp atım hızı ve kan basıncını azaltırlar (7,3,48,9)

Deksmetomidin ülkemizde yeni kullanıma girmiş olan bir alfa2-reseptör agonistidir. Yapılmış olan çalışmalarda alfa2-reseptör agonistlerinin analjezik, sedatif-hipnotik ve sempatolitik özellikleri gösterilmiştir.

Deksmetomidin yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla sıklıkla kullanılan ve diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında hastanın daha fazla koopere olabildiği bir ajandır. Kullanılan terapötik dozlarda derin sedasyon oluşturmaya rağmen, solunum depresyonu yapmaması en önemli avantajıdır. Deksmetomidin son yıllarda kardiyak cerrahide klonidinle karşılaştırıldığında ; yüksek selektivite, daha potent ve kısa etki süresi ile anksiyolitik, sedatif,

analjezik sempatolitik etkileri ile intraoperatif ve postoperatif yoğun bakımda sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılmaktadır (6,91,46,81).

«Opioid», «narkotik analjezik», «narkotik anestetik» terimleri spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etkiler gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Bu ilaçların çoğu yalnızca intravenöz analjezik olarak değil, primer intravenöz anestetik olarak da kullanılır. DeCastro ve Lowenstein, opioidlerin yüksek dozlarda tam bir anestezi oluşturduğunu açıklamışlardır (59).

Opioidlerin üzerinde en çok çalışılan ve bilinen fonksiyonu analjezi olması yanında, pituitier ve adrenal medulla hormonlarının salınımı ve aktivitesi, kardiyovasküler ve gastrointestinal fonksiyonların kontrolü, solunumun regülasyonu, ruhsal durum, susama, hücre büyümesi ve immün sistemin kontrolü gibi daha birçok işlevleri vardır. Opioidler, ayrıca mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen metabolizma ve oksijen tüketimiyle ilişkili olarak vücut ısısında değişikliklere neden olmaktadır. Opioidler, bolus dozlar veya bir yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilirler.

Opioidler kardiyak anestezide ; yüksek doz opioid ve dengeli anestezi (balanced anaesthesia) teknikleri şeklinde geniş kullanım alanı bulmuştur. Yüksek doz opioid tekniğinin kullanımı intravenöz ve inhalasyon anesteziyelerinden daha az miyokardiyal depresyona neden olmaktadır. Ayrıca cerrahiye hormonal ve metabolik yanıtları baskıladığı bilinmektedir (17,53,62,103).

Fentanil kardiyovasküler cerrahide ilk kez Stanley ve Webster tarafından 1978’de kullanılmıştır. Anestezi için yüksek dozlarda (50-100 mg/kg) bile hemodinamik etkisi minimal olup, kalp hızını azaltır, kan basıncını regüle eder, sistemik vasküler direnci ve kardiyak out-put’u değiştirmez. Morfinle karşılaştırıldığında intravenöz mayi gereksimi ve ödem oluşumu daha azdır (53).

Bu teknik koroner arter cerrahisi sırasında gelişebilecek hipertansif yanıtların insidansını azaltırsa da, postoperatif dönemde sistemik vasküler direnci korumak için klonidin ve deksmedetomidin gibi alfa adrenejik agonistlerin kullanılma ihtiyacını artırabilir (102).

Opioidler genel anesteziyelerin aksine düşünce ve bilinçliliğin oluşumunda rol oynayan serebral korteksi etkilemeksizin limbik sistem, talamus, sitriatum, hipotalamus, orta beyin ve spinal kord içeren subkortikal bölgede etki gösterirler.

Bu yüzden opioidlerin tek başına bilinçsizlik yapması beklenmemelidir ve diazepam, thiopental, skopolamine, azotprotoksit ya da inhalasyon anestezikleri gibi diğer santral sinir sistemi depresanları ile desteklenmesi önerilmektedir. Yüksek doz opioid kullanıldığında, subkortikal opioid reseptörlerin büyük bir kısmı tutulabilir. Bu da bilginin ulaştırılmasında yetersizlik yaratarak bazı hastalarda bilinçsizlik ve amnezi oluşturabilir (49,79,101).

Fentanil intravenöz uygulandığında oluşan bradikardi'nin etkisi tam bilinmemektedir. Deneysel olarak santral vagal nukleusun stimülasyonunun buna neden olduğu düşünülmektedir (54). Hipotansiyon yüksek doz fentanil anestezisinde nadir olarak görülür, çünkü morfinde olduğu gibi histamin salınımına neden olmaz (53,101).

Kardiyak cerrahide 50-100 mg/kg gibi yüksek doz fentanil anestezisi sırasında bile sternotomi ve sonrasındaki hipertansif atak insidansı %45-100 oranlarına ulaşabilmektedir. Kardiovasküler cerrahideki bu hipertansif ataklar ayrıca uygulama oranları ve dozları verilmiş zamanları, endotrakeal entübasyon, kas gevşemesi için kullanılan kalsiyum kanal bloker kullanımı ve diğer faktörlere bağlı gelişebilir. Sigara, alkol ve kafein alışkanlığı olan kişilerde fentanil ihtiyacında artma olabilir (53).

Yüksek doz fentanil anestezisinin ventrikül fonksiyonlarına etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sol ventrikül yetmezlikli olgularda tespit edilen plazma fentanil konsantrasyonlarının normal olgulardakine benzer olduğu saptanmıştır. Bunun da anestezi derinliğinden çok, myokardiyal rezervle ilgili olabileceği belirtilmiştir (104).

Fentanil ve diğer tüm agonist opioidler doza bağımlı olarak solunum depresyonu yaparlar. Asıl etki solunum merkezinin karbondioksit ile duyarlılığındaki azalmadır. Başlangıçta solunum oranı tidal volümden daha fazla etkilenir, bazen artabilir. Doz artışı ile solunum ritmi ve refleksler bozulabilir. Bu da, ilacın medulla ve pontaki solunum merkezini etkilemesi ile olmaktadır. Solunum depresyonu intravenöz enjeksiyondan 5-10 dakika sonra görülür. Fentanil'in intravenöz uygulanımından sonra görülen solunum depresyonu bazen analjezik etkisi ortadan kalksa bile devam edebilir (53,62).

Yüksek dozda kullanılan bütün opioidler özellikle torasik olmak üzere, kısmen abdominal ve ekstremitelerinde rijiditeye neden olurlar. Bu durum fentanil'de daha fazla görülmektedir. Bu rijidite opioidin hızlı enjeksiyonu, nitroz oksidin kombinasyonu ve yaşlılarda artarak ventilasyonda ciddi sorunlar yaratabilir (53,62,89).

Morfin anestezisi tekniğinde ortaya çıkan, yetersiz amnezi, histamin salınımı, uzamış postoperatif solunum depresyonu, vazodilatasyon nedeniyle kan volümünün artırılma gereksinimi, hipotansiyon ve hipertansiyon gibi problemler, morfinin tek başına anestetik olarak popülaritesini azaltmıştır (68).

İntravenöz anestetik olarak çok kısa etkili barbitüratların ortaya çıkışı dengeli anestezi kavramının popüler olmasını sağlamış ve opioidler intraoperatif olarak da kullanılmaya başlanmıştır. N<sub>2</sub>O + Narkotik anestezisinde ilk olarak tiyopental, d-tübokürarin ve opioid (morfin, dolantin) kullanılmış, İnnovar (talamonol) + N<sub>2</sub>O anestezisinde ise hipnotik, sedatif veya trankilizanlar gibi intravenöz bir ajan uygulamaya eklenmiştir (68).

Opioidler, potent inhalasyon ajanlarının uygulandığı anestezi sırasında da kullanılırlar. Bu uygulama şeklinde, opioidler inhalasyon anestetiklerine olan gereksinimi ve buna bağlı olarak da inhalasyon ajanlarının kardiyovasküler ve diğer organ sistemleri üzerindeki depresif etkilerini azaltırlar.

Morfinin tersine fentanil, dengeli anestezinin (N<sub>2</sub>O + Narkotik) bir komponenti olarak hem inhalasyon anestetiğine yardımcı bir ilaç, hem de yüksek dozlarda (50-150 µg/kg) primer veya tek başına anestetik olarak popüler olmuştur. Bu nedenledir ki, geçmişte kardiyak cerrahi için en sık fentanilin 50 ile 100 µg/kg arasında değişen yüksek dozları ile dengeli anestezi tekniği kullanılmaktaydı. Fentanilin yüksek dozlarda kullanımında ortaya çıkan en önemli problem ise postoperatif uzamış solunum depresyonudur. Ancak, yine de fentanil + oksijen anestezisi, morfine göre postoperatif solunum depresyonuna daha az neden olur, daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlar, histamin salınımına neden olmaz ve vazodilatasyon oluşturmaz (68).

Cerrahi ve anestezi tekniklerdeki gelişmeler sonucunda gerçekleştirilen miyokard korunması, ante-retrograd perfüzyon, normotermiyle postoperatif titremenin önlenmesi, postoperatif hemostaz için nonfarmakolojik teknikler ve farmakolojik

olarak aminokaproik asit ve aprotinin kullanımı ile artık günümüzde hastalar ekstübasyona daha çabuk hazır hale getirilebilmektedir.

Kardiyak cerrahide en uygun anestezi tekniği; 1) intraoperatif hipnoz, amnezi ve analjezi, 2) düşük miyokardiyal depresyon ile birlikte hemodinamik stabilite, 3) inotrop desteği gerektirmeyen çabuk derlenme özelliklerini içermelidir.

Erken derlenme hangi nedenle gündeme gelirse gelsin ya da yeni ajan tercihi hangi sebeple olursa olsun, miyokard iskemi riskinin bypass'da en fazla görüldüğü erken postoperatif dönem göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sorun ise sedasyonun derecesi ile ilgili olmayıp kan basıncının kontrolü ile ilgilidir.

Solunum, açık kalp cerrahisinde hastanın yoğun bakımda kalma kriterlerinden sadece biridir. Cerrahi girişim ve ekstrakorporal dolaşım hemodinami ve hemostazı bozar. Hastanın yoğun bakıma alınışı ve burada kalması, bozulmuş ya da sınırda olan fizyolojik dengelerin yeniden kurulmasına yardımcı olmak içindir. Kalp cerrahisi sonrası hastanın daha alt bir üniteye alınması, tek başına ekstübe edilebilir olması ile ilgili değildir. Kimi zaman solunumun kendi sorun olmadığı halde, diğer sorunlar normale dönene dek hastaya mekanik ventilasyon uygulanımı devam ettirilmektedir. Sadece erken derlenme değil, hastanın günlük yaşamına erken dönmesi, konforu, operasyona ait kötü anılarının olmayışı ve memnuniyeti de önemlidir (99).

## **2.1. TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TİVA)**

İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de iv anestetik kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu uygulama, hipnotik etkinin iv ajanın infüzyon şeklinde verilmesi ile sağlandığı bir dengeli anestezi şekli olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, aynı zamanda hızlı, kolay ve güvenilir bir anestezi sağlarken, genellikle da ekonomik de olmaktadır (28).

Genel anestezide hipnotik ve analjezik etkinin iv ajanlarla sağlandığı dengeli bir anestezi şekli olarak tanımlanabilen TİVA 1959 yılından bu yana uygulanmaktadır. 1975 yılında Savage ve arkadaşlarının altein kullanarak yaptıkları TİVA uygulamaları ile popülerite kazanmıştır (80).

TİVA’da amaç infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli bir plazma düzeyini oluşturmak ve idame ettirmektir. Bu nedenle ilaçları düzenli ve kontrollü infüzyon şeklinde verebilmek için ayarlanabilen dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası ve enjektör pompası gibi cihazlar kullanılmaktadır. İlaçlar aralıklı bolus şeklinde de verilebilir, ancak EEG (Elektroensefalografi) analizleri ile hipnotik ajanların sürekli infüzyonunun aralıklı bolus uygulamadan daha dengeli hipnotik etki oluşturdukları gösterilmiştir (83).

TİVA uygulamasında ventilasyon için % 100 oksijen veya oksijen/hava karışımı kullanılır. Anestezi derinliği EEG, frontal elektromyografi yada kan basıncı ve kalp atım hızı gibi klasik yöntemlerle saptanabilir (60).

İnfüzyon şeklinde uygulanan ilacın kümülatif etkisi, üzerinde durulması gereken en önemli konudur. İlacın plazma düzeyi indüksiyon dozundan sonra hızla yükselir, daha sonra dağılım, atılım ve metabolizma sonucu giderek azalır. TİVA’da hedef infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır (28).

**İdeal bir intravenöz anestezi ajanının farmakolojik özellikleri: (68,100,1)**

- Uyku kol-beyin dolaşım süresinde başlamalıdır.
- Hızlı metabolize olmalı, kümülatif etkisi olmamalı ve metabolitleri inaktif olmalıdır.
- İndüksiyon sırasında kas rijiditesi ve myokloniye neden olmamalıdır.
- Kardiyovasküler sistemi minimal etkilemelidir.
- Solunum frekansını ve derinliğini etkilememelidir.
- Anti analjezik etkiye sahip olmamalıdır.
- Nöromüsküler bloker ajanlarla etkileşmemelidir.
- Anestezide kullanılan diğer ilaçlarla uyumlu olmalıdır.
- Bulantı ve kusmaya neden olmamalıdır.
- Hepatotoksik etkileri olmamalı ve metabolitleri de nontoksik olmalıdır.

**TİVA’nın avantajları : (68,100,1)**

- Kullanılan intravenöz anesteziğin depolanması kolaydır.
- Araç-gereç ihtiyacı azdır.
- Ameliyathane personeli anestezi gazlara maruz kalmamaktadır.

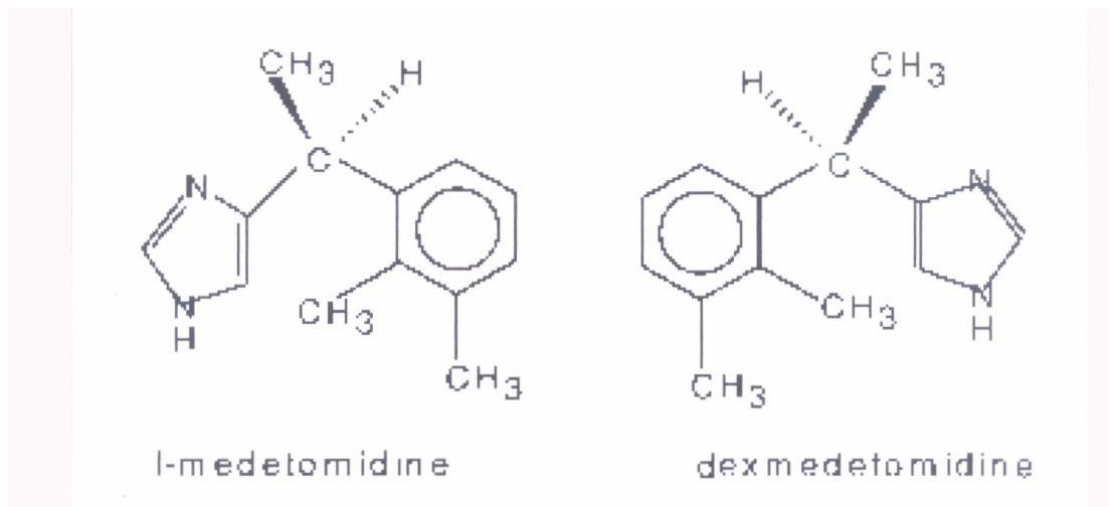
- Spesifik ajanlar ile spesifik etkiler elde edilmekte, yan etki azalmaktadır.
- Kardiyovasküler yan etkiler az olmaktadır.
- Doz-etki ilişkisi önceden bilinmektedir.
- Antagonizasyon mümkün olmaktadır (opioidler, benzodiazepinler, kas gevşeticiler).
- Uyanma rahat olmakta ve iyi bir postoperatif analjezi sağlanmaktadır.
- Bulantı ve kusma gibi postoperatif komplikasyonlar az olmaktadır.

#### **TİVA'nın dezavantajları : (68,100,1)**

- Solunum depresyonu olabilmesi nedeni ile uyanma odası şarttır.
- TİVA'da kombine ilaç kullanımı ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkiler.
- Hastaların fizik durumlarına göre doz ihtiyacı değişir.
- Yetersiz plazma konsantrasyonu ve intraoperatif uyanıklık oluşabilir.
- İntravenöz ilaçların birikici etkisi olabilir.
- İntravenöz infüzyon için kullanılan damarda nadir de olsa tromboflebit oluşabilir.

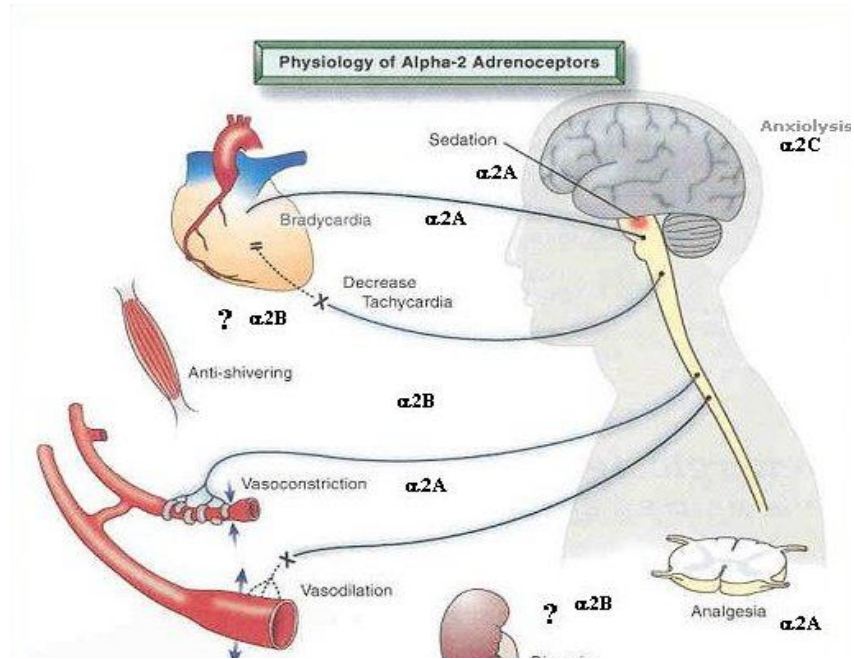
## **2.2. DEXMEDETOMİDİN**

**Şekil 2.1.** Deksmedetomidin'in kimyasal formülü



Yüksek selektiviteli ve potent  $\alpha_2$  - adrenoreseptör agonistti olup yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılan yeni bir ajandır. Yoğun bakım uygulamalarında cerrahinin neden olduğu stres yanıtın azaltılması ve analjezi kalitesi açısından  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonistleri kadar etkili, sedatif ve anksiyolitik bir ajan olarak sunulmaktadır. Tedavi dozu güvenli olup solunum depresyonuna neden olmaz (96,50).

**Şekil 2.2.** Alfa-2 Adrenoceptörlerin fizyolojisi



Alfa-2 Agonistler ; santral sinir sisteminde yerleşmiş olan presinaptik ve postsinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörlerini uyararak etkilerini gösterirler. Presinaptik sinir terminallerinde yerleşmiş olan  $\alpha_2$  reseptörlerin uyarılması ile adenilatsiklaz aktivitesini inhibe ederek kalsiyum iyonlarının sinir terminaline yeniden girişini azaltır ve norepinefrin içeren depo veziküllerin daha sonraki egzositozunu sınırlarlar.

Dolayısıyla,  $\alpha_2$  adrenoreseptörler nörondan daha fazla norepinefrin salınımını inhibe eden negatif bir geri-besleme döngüsü yaratırlar. Ayrıca, vasküler düz kas vazokonstriksiyon oluşturan postsinaptik  $\alpha_2$ -reseptörler içerir.

Daha da önemlisi, santral sinir sistemindeki postsinaptik  $\alpha_2$ -adrenoreseptörlerin uyarılması sedasyona neden olur ve sempatik deşarjı azaltır ve bu da periferik vazodilatasyon yolu ile kan basıncında düşmeye yol açar.

Bir  $\alpha_2$  - agonist olan klonidin, sistemik vasküler direnci azaltarak antihipertansif ve negatif kronotropik etkileri nedeni ile yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Yakın zamanda klonidin ve diğer  $\alpha_2$ -agonistlerin sedatif özellikleri olduğu gösterilmiştir.

Dexmedetomidin, medetomidinin dextro-stereoizomeri ve aktif maddesi olup yıllarca veteriner anesteziye kullanılan bir ajandır. Yüksek selektif  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonisti olup afinitesi klonidinden sekiz kat daha fazladır (96).

Dexmedetomidine hızlı ve genişçe bir dağılım hacmine sahiptir dağılım yarı ömrü 5-6 dakikadır, eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat'tir, ortalama 118 litrelik bir kararlı-durum dağılım hacmi, klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39L/saat'tir (96,72).

Deksmedetomidinin postoperatif sedasyon ve analjezik amaçlı infüzyon olarak kullanılması 24 saatle sınırlıdır. Dexmedetomidin metabolizması karaciğerde faz1 ve faz2 reaksiyonla ; atılımı idrarla ve feçesle olmaktadır (96).

Dexmedetomidin P450 metabolizmasını laboratuarda inhibe etmesine rağmen klinik olarak plazma konsantrasyonunda ve ilacın etkinliğinde değişiklik beklenmez. Deksmedetomidinin dozu hepatik yetersizlikte azaltılmalı, renal yetersizlikde normalden farkı yoktur, cinsiyet, geriatri etkilemiyor ancak çocuklarda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Dexmedetomidin etomidate'ta benzemez ve köpeklerdeki adrenal steroid yapımına etkisizdir (96).

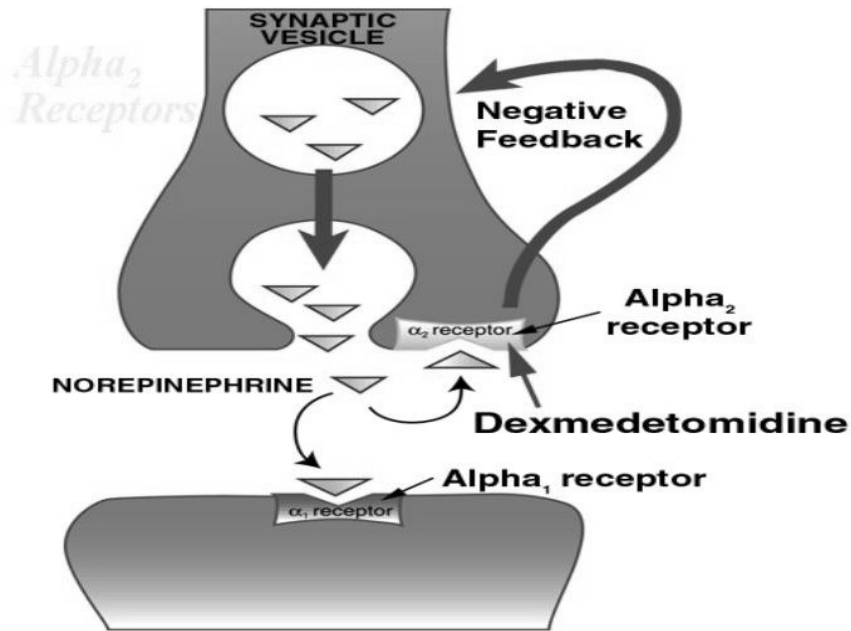
Klonidin, Deksmedetomidin, Mivazerol ile yapılan bir çalışmada alfa-2 adrenerjik agonistlerin sempatolitik, sedatif ve hipnotik, analjezik, perioperatif hemodinamik stabilite edici özellikleri karşılaştırılmış Dyck ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmada ; intravenöz deksmedetomidin infüzyonundan beş dakika sonra OAP değerleri bazal değerlere göre % 22 daha yüksek ve kalp hızı değerleri ise bazal değerlere göre %27 daha düşük bulmuşlar. Aynı çalışmada dört saat sonraki hemodinamik değerleri ise OAP % 20 ve kalp hızı % 5 daha düşük olarak tespit etmişler (29,36,52).

Alfa 2 adrenerjik reseptör antagonistleri ; kalp atım hızını azaltır, arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansı geçici olarak artırır, postgangliyonik vasküler reseptör aktivasyonu yaparlar, santral etki ile sempatik tonusu azaltırlar, vagal aktiviteyi azaltarak uzun süreli kalp atım hızı ve kan basıncını azaltırlar (48,9).

Deksmedetomidin son yıllarda kardiyak cerrahide klonidinle karşılaştırıldığında ; yüksek selektivite, daha potent ve kısa etki süresi ile anksiyolitik, sedatif, analjezik sempatotolitik etkileri ile intraoperatif ve postoperatif yoğun bakımda sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılmaktadır (15,18,2).

Deksmedetomidin infüzyonunun başlangıcında geçici bir kan basıncı artması, daha sonra azalmayla doza bağımlı bifazik etki gözlenir (8-22). Deksmedetomidinin kardiyovasküler anestezide önerilen dozu 1 µgr/kg 10 dakika yükleme 0.2-0.7 µgr/kg/saat infüzyon ile; hemodinamik stabilite, entübasyon'a azalmış hemodinamik yanıt, azalmış myokard oksijen ihtiyacı, azalmış miyokardiyal iskemi, azalmış miyokardiyal infarktüs gibi olumlu etkileri elde edilir.

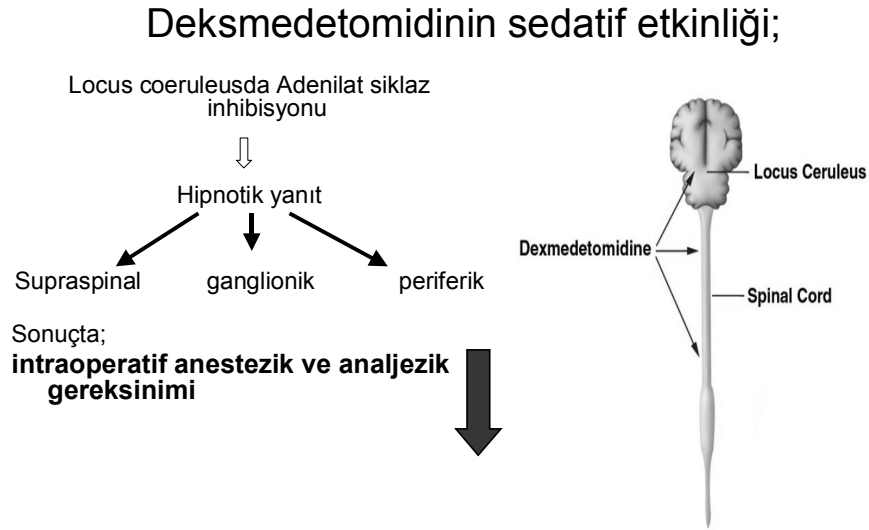
**Şekil 2.3 :** Deksmedetomidin'in etki mekanizması



Deksmedetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak post-sinaptik alfa-2 adrenoreseptörler aracılığı ile gerçekleştirdiği ve bunlarında inhibitör pertussis toksinine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi artırdığı düşünülmektedir.

Deksmedetomidinin sedatif etkinliği Locus Coeruleus da adenilat siklaz inhibisyonu yaparak suprasipinal, ganglionik, periferik etkileri ile hipnotik yanıt oluşturarak sonuçta intraoperatif anestezi ve analjezik gereksinimini azaltır (64,44,94).

**Şekil 2.4 :** Deksmedetomidin'nin sedatif etkinliği

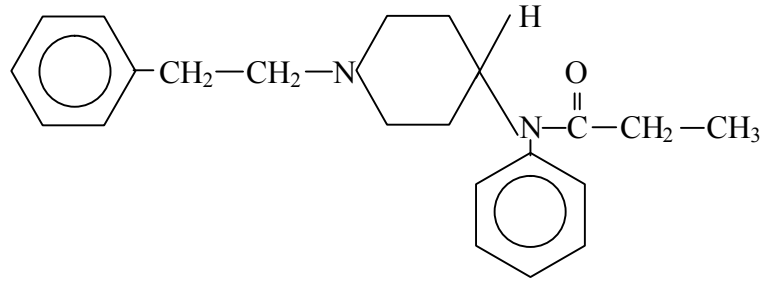


Deksmedetomidin; yoğun bakımda sedasyon amaçlı kullanıldığında; solunum depresyonu yapmaz, analjezik etkisi ile opioid tüketimini azaltır, üşüme titremeyi azaltır,ekstübasyona hiperdinamik yanıtı azaltır,kas rijiditesini azaltır, artmış idrar çıkışı, koopere ve uyandırılabilir hasta ile avantaj sağlar (20,51,66).

### 2.3. FENTANİL

Fentanil, 4-anilopiperidine serisinden sentetik bir fenilpiperidindir. Fentanil, her mililitresinde 50 µ fentanil içeren akıcı solüsyon şeklindeki sitrat tuzu şeklinde bulunur.

**Şekil 2.5 :** Fentanilin yapısal formülü



Fentanilin iyonizasyon sabiti pKa 8.42 olup, ilacın fizyolojik pH'da yalnızca % 8.4'ü noniyonize formda bulunur. İnsanlarda, fentanil morfine göre 60-80 kez daha potentir.

Fentanilin yağda çözünürlüğü oldukça yüksektir. Yağda çözünürlük, ilacın özellikle santral sinir sistemi gibi yağ içeriği fazla olan organ ve dokulara geçiş ve çıkış hızını kolaylaştıran önemli bir faktördür. Fentanil, bu özelliğinden dolayı iv enjeksiyonundan hemen sonra kan-beyin engelini geçerek hızlı bir şekilde etki gösterir. Fentanil'in santral sinir sistemine geçişi morfinden 156 kez daha hızlıdır (65). Bununla birlikte, şişmanlarda, yüksek miktarda fentanil kendisi için depo görevi gören yağ dokusu tarafından tutulup, plazma konsantrasyonu düşme gösterdiği zaman dolaşıma tekrar yavaş bir şekilde salınmaktadır (85).

Fentanil, kan-beyin engelini hızlı geçiş özelliğinden dolayı aynı zamanda plasental bariyeri de hızlı bir şekilde geçebilmektedir (32,26).

Fentanil, pimer olarak karaciğerde *N*-dealkilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize olarak inaktif metabolitlerine dönüşür. % 10'dan azı idrarla değişmeden atılır. Hiç bir metaboliti aktif değildir. Eliminasyon yarı ömrü 2 - 4 saattir (68).

Fentanilin karaciğerden atılımı yüksek olmakla birlikte, atılım kan akım hızıyla ilişkilidir.

Karaciğer kan akımını azaltan faktörler fentanil metabolizmasını etkilemektedir. Bu durum, özellikle aşırı kan kaybına neden olarak intravasküler ve ekstra vasküler alanlar arasındaki şift oluşmasına neden olan büyük operasyonlarda önem arz etmektedir.

Bu nedenledir ki, kardiyak cerrahi sırasında fentanilin kinetik özelliklerinin belirgin şekilde değişiklik göstermesi sürpriz değildir. Fentanil, 7.4 pH'da % 80-85 oranında plazma proteinlerine bağlanır (65). Bu nedenle etkisi çok çabuk başlar ve kısa sürer. Fentanilin bolus iv enjeksiyonundan sonra plazma konsantrasyonu hızlı bir şekilde düşüş gösterir. Bu yüzden fentanilin 10 µ/kg'a kadar olan orta dozlarında etki süresi kısadır. Fentanilin birikici etkisini önleyebilmek için, dozların hastanın ihtiyacı ve cevabına göre ayarlanması gerekmektedir. Fentanil, sürekli iv infüzyon şeklinde verildiğinde infüzyonun süresine bağlı olarak plazma konsantrasyonunda belirgin bir şekilde azalma olmaktadır (105)

Fentanilin akciğerlerde belirgin ilk geçiş tutulumu (% 70-85) vardır (77,90). Propranolol kullanan hastalarda, akciğer dokusunun ilaçların tutulumundaki yarıya bağlı olarak, fentanilin pulmoner ilk geçiş tutulumu azalma göstermektedir (78).

Fentanil intravenöz, intramusküler, intratekal, intranasal, epidural ve subkutan yollarla verilebilir.

#### **Farmakokinetiğe etki eden faktörler:**

**Yaş:** Erişkinlerde fentanilin farmakokinetiği yaşla ilişkili görülmemektedir (85). Yaşlı hastalar narkotiklerin anestetik ve solunum depresan etkilerine daha hassastırlar. 10-20 µg/kg dozundaki fentanilden sonra hiperventilasyon postoperatif solunum depresyonunu artırır ve uzatır. Nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımındaki azalmaya bağlı olarak karaciğerden atılımın yavaşlamasıdır (68).

Çocuklardaki fentanil farmakokinetiği erişkinlere benzerlik göstermesine rağmen yeni doğanlarda belirgin olarak farklıdır. Yeni doğanlarda, klirenste belirgin bir azalma ve  $t_{1/2\beta}$ 'de belirgin bir artma vardır. Bu durum özellikle abdominal

cerrahide belirgin olarak gözlenmektedir. Erken yeni doğan döneminde klirensteki bu azalma, opioid metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P-450 izoenziminin immatür olmasıyla ilişkili görülmektedir. Yeni doğanlarda P-450 enzim aktivitesi erişkinlerin yalnızca %25-50'si kadardır.

**Böbrek ve karaciğer hastalığı:** Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda fentanilin farmakokinetiği ile ilgili veriler sınırlıdır. Fentanil, plazma ADH, renin veya aldosteron salınımına neden olmaz ve renal fonksiyonu korur. Fentanil-O<sub>2</sub> anestezisinde idrar volümünde artma, idrar Na atılımı ve idrar osmolalitesinde azalma oluşur (68).

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda fentanilin metabolitlerinin birikmesi muhtemeldir, ancak bunların farmakolojik olarak inaktif olmasına kadar geçen süreye kadar klinik etkileri görülmemektedir. Fentanil, anefrik hastalara verildiğinde istenmeyen yan etkiler gözlenmemiştir (16).

Karaciğerin fentanil biyotransformasyonunda birincil organ olması nedeniyle, karaciğer hastalıklarında hepatik disfonksiyona bağlı olarak fentanilin farmakokinetiğinde değişiklik gözlenmesi beklenen bir sonuçtur. Fentanilin klirensindeki değişiklik üzerinde üç faktör etkili olmaktadır. Bunlardan birincisi; karaciğer kan akımında azalma, ikincisi; enzim aktivitelerinde bozulma ve üçüncü olarak da plazma proteinlerindeki değişikliklerdir. Hepatik disfonksiyon sıklıkla hipoproteinemi ile ilişkilidir. Fentanilin % 60-80 oranında plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle hipoproteinemi durumunda plazma fentanil konsantrasyonunda artış olmaktadır (35).

**Hemodinami üzerine etkileri:** Fentanil, kardiyak cerrahide indüksiyon ve entübasyon için 25-30 µg/kg (yavaş), idame için 5 µg/kg gerektiğinde ya da 0,3-0,5 µg/kg/dk sürekli infüzyon şeklinde kullanılabilir. Kullanılan total fentanil dozu genelde 50-100 µg/kg.dır.

Yapılan bir çalışmada, 100 µ/kg dozundaki fentanilin kardiyak cerrahide kullanımının, şiddetli torasik ve abdominal rijidite oluşturarak 380 hastanın % 7.6'sında postoperatif dönemde uzamış solunum depresyonuna neden olduğu

bildirilmiştir (12). Göğüs duvarı rijiditesi postoperatif devrede de oluşabilir. Bu, fentanilin plazma seviyesinin ikinci bir pik oluşturmaya bağlıdır.

Fentanilin analjezik (2-10 µg/kg) ve anestetik (30-100 µg/kg) dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyon nadiren görülür. Çünkü fentanil histamin salınımına neden olmaz, miyokard kontraktilitesinde ya çok az ya da hiç bir değişiklik oluşturmaz (68)

Kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner vec basınç ve diğer tüm hemodinamik parametreler fentanil ile anestezi endüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Hipotansiyon çok enderdir ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi nedeniyle oluşur (68).

**Solunum sistemine etkileri:** Solunum depresyonu oluşturan fentanil konsantrasyon eşiği yaklaşık 1 ng/mL'dir. Fentanilin 1.5-2 ng/mL arasındaki plazma konsantrasyonları iyi bir postoperatif analjezi sağlar.

Fentanil, eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. İndüksiyonda 10 µg/kg dozunda verilen fentanil genellikle önemli bir solunum depresyonu oluşturmaz ancak bazen 5 saat sonra bile solunum depresyonuna neden olabilir. Önemli olan bir nokta fentanilin ciddi solunum depresyonuna neden olabilecek kan seviyesinin küçük dozlardan sonra bile saatlerce devam edebilmesidir. Fentanilin anestetik dozları (50-100 µg/kg veya üstü) saatler boyunca devam eden solunum depresyonu oluşturabilir (42,11). Fentanil konsantrasyonu periferdeki konsantrasyonunun altına düşükçe perifer bir depo görevi görmekte ve plazmaya tekrar ilacı salıvermektedir. Böylece postoperatif devrede uyanma sırasında solunum depresyonu tekrarlayabilmektedir. Sonuçta fentanilin yarılanma zamanı uzamakta ve yoğun bakım şartlarında sürekli analjezi elde edilmesi sağlanmaktadır (67).

**Santral sinir sistemine etkileri:** Fentanil EEG'de ilerleyici yavaşlamaya neden olur. Kan-beyin dengelenme yarı ömrü ( $t_{1/2k_{e0}}$ ) fentanil için 6.4 dakika, alfentanil için ise 1.1 dakikadır (84). Fentanil, beyin kan akımı ve beyin metabolizmasını düşürür. Bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

Narkotik analjezikler ve diğer anestetik ajanlar nöroeksitatör fenomene neden olabilirler. Fentanilin kullanıldığı bir çok hastada grand-mal tipinde epileptik nöbetler bildirilmiştir. Bu etki subkortikal (limbik sistem) aktivitenin artması ile oluşur, çünkü; limbik sistem opioid reseptörleri ve endojen peptidlerden zengin bir bölgedir. Bunlar epileptojenik özelliğe sahiptir (68).

Fentanil, cerrahiye endokrin ve metabolik cevabın azaltılmasında morfinden daha etkilidir. Yüksek doz fentanil anestezisi hormonal stres cevabı önler, morfinin aksine plazma ADH, renin ve aldosteron seviyesinin yükselmesini engeller. Fentanil halotanla karşılaştırıldığında cerrahiye karşı hiperglisemik cevabı önler ve kortisol ve GH seviyesini düşürür (68).

Meperidin, Bronkospazma eğilimi olan olgularda morfine iyi bir alternatiftir. Postoperatif titremenin tedavisinde de özel bir yeri vardır (25-50 mg iv)

Kardiyak cerrahi sonrasında ağrı, hastanın morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek düzeyde ciddi bir sorun olmaktadır. Bu nedenle kardiyak anestezi, kardiyak cerrahi ve yoğun bakımdaki gelişmelere paralel olarak postoperatif ağrı tedavisinde de ilerlemeler kaydedilmiştir.

Kardiyak cerrahi sonrası ağrı tedavisi hastaların postoperatif dönemde ventilatöre ve yoğun bakım desteğine gereksinimi azaltmıştır. Buna karşılık reoperasyonların, acil girişimlerin artması, artık daha çok sayıda yaşlı, eşlik eden kardiyak ve sistemik hastalığı bulunan hasta alınmaya başlaması postoperatif analjezi ve sedasyon ihtiyacını artırmıştır.

Bu hastalardaki kronik kalp yetersizliği, hepatik konjesyona ve renal bozukluklara neden olarak ilaç metabolizmalarını da değiştirebilmektedir. Bu nedenle postoperatif hastaların sedatif ve analjezik gereksiniminin her hasta için farklı olacaktır.

Ciddi ağrı, sempatik sinir sistemi için güçlü bir uyarıcı olduğundan kalp hızı ve kan basıncını dramatik ölçüde arttırabilir. Bu tür bir uyarının kardiyak bir hastada erken postoperatif dönemdeki etkileri ciddi boyutlara çıkabilir.

Hem taşikardi, hem de hipertansiyon; miyokardın oksijen dengesi üzerinde olumsuz etki göstererek aritmiler, akut iskemi ve kalp yetersizliği oluşumunu tetikleyebilir. Bu hipertansif ataklar sırasında ise hasta, operasyonda heparinize

edilmiş olduğundan postoperatif kanama açısından ilave bir risk almak durumunda kalabilir.

Ağrı, kardiyak cerrahi sonrası gelişen hipertansiyonun pek çok nedeni arasında yer alan bir faktördür. Majör bir faktör olmamakla beraber hipertansiyonun önlenmesinde ve tedavisinde analjezi ile sedasyonun da dikkatle gözden geçirilmesi gerekmektedir

Tedavi edilmemiş bir ağrı öksürmeyi ve solunum fonksiyonlarını bozacağından atelektazi ve pnömoniye yol açabilecektir.

Ağrının derin ven trombozu oluşumuna neden olabilecek hareketsizlik periyodunu uzatması da mümkündür. Akut dönemde ağrının kontrolü ayrıca kronik ağrı sendromlarının gelişimini de önleyebilir

Postoperatif dönemde ağrı tedavisine sıklıkla sedasyonun da eşlik etmesi gerekir. Bu olgularda sedatif ajanlar kullanılmadan önce ağrı kontrolü optimize edilmiş olmalıdır. Sedasyon anksiyeteyi baskılayacak ve kas gevşeticiye gereksinim bırakmayacak düzeyde olmalı, olumsuz kardiyopulmoner etkilere de yol açmayacak bir doz seçilmelidir.

Yetersiz sedasyon; huzursuzluk, ajitasyon, taşikardi ve hipertansiyona neden olurken sedasyonun aşırıya kaçması da hipotansiyon, respiratuar eforun azalması, hiperkarbi ve gastrik hipomotiliteye yol açacaktır.

Aşırı sedasyon ayrıca mevcut hastalığı da maskeleyerek yoğun bakımda kalış süresini de uzatabilir. Kardiyak cerrahi geçiren olgular genellikle operasyon sonrasında; normotermik, hemodinamik açıdan stabil ve depresan ilaçların etkilerinden kurtuluncaya dek mekanik olarak ventile edilirler.

Pek çok klinikte soğuk kardiyopulmoner bypass teknikleri kullanıldığından hastaların operasyon sonrasında hipotermik olmaları olağandır. Postoperatif dönemde görülen titreme, vücudun oksijen tüketimini iki katına çıkarabileceğinden ekstrakorporeal dolaşımdan yeni çıkmış miyokard üzerinde olumsuz etkileri olabilecektir (91,47).

Titreme ayrıca parazit oluşturarak hemodinamik monitörizasyonu da etkileyebilir. Bazı olgularda titremenin kontrolü ancak mekanik ventilasyon desteği ve nöromusküler bloker kullanımı ile mümkün olabilir. Bu aşamada uygun bir sedasyon tekniği endikedir (2,3,4)

Kardiyak cerrahi sonrasında miyokard fonksiyonu ve periferik vasküler rezistans değişiklikleri nedeniyle hemodinamik instabilite ile sıkça karşılaşmaktadır (18).

Laktik asidoz da bu tablonun ayrılmaz bir bulgusudur.

Kontrollü mekanik ventilasyon, miyokard fonksiyonu üzerine ek bir yük getirecek olan hipoksi ve hiperkarbi gelişimini önleyecektir.

Entübe, mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında ; trakeal tüpün tolere edilmesi, yapay solunum uygulanması ve bronşial aspirasyon, fizyoterapi, kateter yerleştirilmesi gibi diğer yoğun bakım uygulamalarında analjezi ve sedasyon gereklidir (96).

Sedasyon ; stres yanıtını ve stresin neden olduğu anormallikleri düzelterek ortadan kaldıracaktır ancak sedasyon uygulanmasına bağlı olarak potansiyel yan etkileri nedeniyle morbiditeyi artırıp, klinik gidişatı uzatabilir (96).

Sedasyon teknikleri değişiyor ve geleneksel ajanların santral sinir sistemi üzerine olan farklı etkileri araştırılarak deksmedetomidin gibi yeni ajanlar geliştirilmektedir (96).

## **2.4. MIDAZOLAM**

Diğer benzodiazepinler gibi, anksiyolitik ve sedatif-hipnotik özelliklerini, MSS'nin bir majör inhibitör nörotransmitteri olan, GABA'nın etkilerini artırmak suretiyle ortaya koyar.

Midazolam diğer benzodiazepinlerden, etkisinin çabuk başlaması ve etki süresinin kısa olması ile ayrılabilir (66). Midazolam çözünür bir imidazobenzodiazepin olup, fizyolojik pH 'da lipofilik olduğundan kan-beyin engelini kolayca geçebilir. Midazolam İV, İM veya rektal yoldan uygulanabilir. İntravenöz uygulama etkinin çabuk ortaya çıkmasını sağlar. İM uygulama sonrasında emilim hızlı ve yüksek oranda olup pik plazma düzeylerine 20 dakika içinde ulaşılır. Rektal uygulamada emilim daha yavaştır. Midazolam hızla ve yüksek oranda bir inaktif metabolite yıkılır ve vücuttan hızla atılır. Eliminasyon hızı uygulama yoluna bağlı değildir, ancak kişisel farklılıklar gözlenmektedir.

Eliminasyon çocuklarda daha hızlı, hepatik veya renal disfonksiyonu olan hastalarda daha yavaştır. Anestezide midazolam ile birlikte kullanılan opioidler,

midazolam ile sinerjik etkileşimler gösterirler. Birlikte kullanıldıklarında aşırı sedasyondan kaçınmak için, verilen midazolam dozu azaltılmalıdır (30).

Midazolam doza bağlı olarak uyuklama halinden derin hipnoza dek değişen sedasyon oluşturur. İV midazolam enjeksiyonu sonrasında sedasyonun ortaya çıkışı hızlı olup, sağlıklı yetişkinlerde en az 2.5mg'lık bir doz gerektirir. İM enjeksiyon sonrasında da sedasyonun ortaya çıkışı hızlı olup, maksimal etkiye enjeksiyondan sonra 45 dakika içinde ulaşılır. Sedasyona ek olarak midazolam doza bağlı olarak amnezi de oluşturur.

Klinik dozlarda kardiyovasküler ve respiratuar fonksiyonlar üzerine olan etkiler minimaldir. Diazepamın aksine, midazolam lokal olarak daha iyi tolere edilir. Sağlıklı yetişkinlerde premedikasyon için anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce 0.07-0.1 mg/kg im. midazolam verilmesi önerilmektedir. Yaşlı veya özürlü hastalarda daha düşük dozlar kullanılmalıdır.

Çocuklarda, yine anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce verilecek olan, 0.15-0.2 mg/kg im midazolam uygulanması ya da rektal yoldan 0.35-0.45 mg/kg verilmesi, premedikasyon için uygundur.

İV midazolam hızlı ve rahat bir anestezi indüksiyonu sağlar. Aşırı sedasyon görülmeksizin, yeterli anesteziye ulaşmak için dozlar titre edilmelidir.

Midazolam, kalbin kontraktilitesini etkilemeksizin, kalp yükünü azalttığından ve entübasyon gibi olaylara karşı stres yanıtlarını inhibe edebildiğinden dolayı kardiyak hastalar için özellikle avantajlı olabilir.

Midazolam yüksek oranda metabolize edilmesi ve vücuttan hızlı atılmasıyla, kısa bir eliminasyon süresine sahip olup TİVA'da kullanılabilir. Opioidler haricindeki diğer kısa etkili iv ajanlara göre, spesifik benzodiazepin antagonist flumazenil'in kullanılması ile etkilerinin hızla ortadan kaldırılabilmesi avantajına sahiptir. TİVA da ketamin veya diğer narkotik analjeziklerle birlikte kullanıldığında tavsiye edilen midazolam dozu 0.03-0.1 mg/kg/saat arasındadır.

Midazolam'ın eliminasyonu fentanil tarafından inhibe edilir ve etki süresi uzar (37). Suda çözünen bir imidazobenzodiazepin türevi olan midazolam yüksek düzeyde amnezi oluşturabilme özelliği ile birlikte, etkisinin çabuk başlaması kısa yarı ömrü ve kısa etki süresi nedeniyle erken uyanmanın arzu edildiği durumlarda ilk tercih edilen benzodiazepindir.

Anestezi indüksiyonunda midazolam ve tiyopental'in kombine kullanımları araştırılmış ve iki ajan arasında sinerjistik etkileşim olduğu saptanmıştır. Her iki ajanda inhibitör nörotransmitter olan GABA'yı potansiyelize etmektedirler. Barbütüratlar, benzodiazepinlerin reseptörlere bağlanmasında hızlandırır (95,86).

Arzulanan plazma konsantrasyonlarına hızla ulaşabilmek için, genellikle anestezi bir bolus midazolam dozu ile indüklenir ve ardından girişimin sonlarına dek plazma konsantrasyonları sürekli infüzyon ile idame ettirilir. Midazolam TİVA da alfentanil ve propofol ile kombine kullanıldığında amnezi yapma özelliğinden faydalanılır (34,33,74,75).

Bu gruptaki ilaçların anksiyolitik, sedatif, amnezik ve antikonvülsif etkileri genelde arzu edilen etkilerdir. Analjezik özellikleri olmamasına karşın opioidlerin analjezik potentlerini arttırarak analjezik gereksinimini azaltırlar.

Sağlıklı olgularda kardiyovasküler sistem üzerine etkileri minimal olmasına karşın kardiyak hastalarda hipotansiyona neden olabilirler. Solunum depresyonu oluşturabilirler, opioidlerle birlikte kullanıldıklarında ise bu risk daha da artar. Midazolam yoğun bakımlarda sedasyon amacıyla daha sık kullanılan bir ilaç olmaya başlamıştır.

Diazepamdan daha potent, suda eriyen ve iritan olmayan bir benzodiazepindir. Etkisi hızlı başlar, etki süresi ve eliminasyon yarı ömrü kısadır, bir miktar kümülasyona neden olabilir.

Midazolamın farmakolojisi, kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Kritik hastalar ile yaşlı olgularda ve majör cerrahi sonrası eliminasyonu gecikebilir.

Etkinin sonlanması; yaş, uygulanan doz, infüzyon süresi, karaciğer ve renal fonksiyon gibi pek çok faktör belirler. Uzun süreli kullanımında tolerans gelişebilir. Entübe olgularda amnezi ve sedasyon için 1-2 mg.'lık artan dozlarda midazolam kullanılabilir.

## 2.5. SİS-ATRAKURYUM

Sis-Atrakuryum, non-depolarizan benzilizokinolinyum yapısında, organa bağımlı olmayan eliminasyon ve kardiyovasküler stabilite (doza bağımlı olmayan histamin salıverici özelliği dahil) özelliklerini bir araya getiren, iv yolla uygulanan, ilk orta etki süreli nöromusküler blokerdir.

Sis-Atrakuryum, cerrahide trakea entübasyonunu, kontrollü ventilasyonu ve diğer girişimleri, yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyonu kolaylaştırır.

### **Kimyasal adı:**

Sis-Atrakuryum besilatın kimyasal adı: (1R, 1'R, 2R, 2'R,)-2,-2'-(3, 11-diokso-4, 10-dioksatridekatemilen)bis(1,2,3,4,-tetrahidro-6,7-dimetoksi-2-metil-1-trilizokinolinyum) dibenzensülfonattır. Sis-Atrakuryum besilat, genellikle sisatrakuryum olarak anılır. Besilat, dibenzensülfonat olan kimyasal adın kısaltılmış şeklidir. Sis-Atrakuryum, atrakuryumun 1R-cis, 1'R-cis izomeridir.

Organ bağımlı olmayan eliminasyon ve kardiyovasküler stabilite özelliklerinin bir arada oluşu sis-atrakuryuma doz esnekliği kazandırır ve yaşlılar, pediatrik hastalar, böbrek ya da karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalar, ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlar ve yoğun bakım hastaları dahil geniş bir hasta spekturumunda öngörülebilir bir kullanım olanağı sağlar.

### **Etki mekanizması:**

Sis-atrakuryum, asetilkolinin etkilerini antagonize etmek üzere, motor son plaktaki kolinerjik reseptörlere bağlanarak nöromusküler transmisyonu kompetitif olarak bloke eder. Sis-atrakuryumun etkisi, neostigmin ya da edroforyum gibi antikolinesterazlarla etkili bir biçimde antagonize edilebilir.

### **Etki gücü:**

Opiod/azot protoksit/oksijen anestezisi altındaki erişkinlerde, sis-atrakuryum ED<sub>95</sub> dozu 0.05 mg/kg.dır (4,58) .

**Metabolizma:**

pH'ya ve ısıya bağımlı kimyasal bir işlem olan, organa bağımlı olmayan spontan Hofmann degradasyonunun sis-atrakuryumun eliminasyon unda en etkin yolak olduğu gösterilmiştir. Karaciğer ve böbrekler, sis-atrakuryumun eliminasyon unda önemsiz bir rol oynarken, metabolitlerinin eliminasyon unda birincil yolaklardır. Bu metabolitlerin nöromusküler blok oluşturucu etkileri yoktur.

Sis-atrakuryumun degradasyonunda ester hidrolizinin rolünün önemsiz olduğu düşünülmektedir. Uygulanan sis-atrakuryum dozunun yaklaşık % 80'i organa bağımlı olmayan eliminasyonla atılmaktadır (55). Geriye kalan kısmının büyük bir bölümüyse değişmeden böbrek yoluyla atılır.

Laudozin ve monokuterner akrilat metaboliti, sis-atrakuryumun Hofmann degradasyonu sonucu oluşan ilk metabolitleridir (98). Laudozin daha sonra glukuronik asitle konjugasyona uğrayarak desmetil metabolitine dönüşür ve idrarla atılır.

**Sis-atrakuryumun farklı hasta gruplarında farmakokinetik özellikleri:**

Sis-atrakuryumun infüzyon sonrası farmakokinetik özellikleri, tek bolus enjeksiyonlarından sonraki farmakokinetik özelliklerine benzemektedir. Sis-atrakuryum infüzyon undan sonra nöromusküler bloğun ortadan kalkma profili, infüzyon süresinden bağımsızdır ve tek bolus enjeksiyonundan sonraki profile benzer (88).

Sis-atrakuryumun dağılım hacmi, moleküler ağırlığının büyük olması ve polaritesi nedeniyle sınırlıdır.

**Ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalar**

Sis-atrakuryum, KABG ameliyatına giren, ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yeterli düzeyde nöromusküler blok oluşturmaktadır. Sis-atrakuryumun 0.1 mg/kg dozunda hızlı bolus uygulaması, ortalama arter basıncında ve kalp hızında klinik açıdan önemli bir etkiye yol açmaz (97,56)

### **Yoğun bakım hastaları**

Sis-atrakuryum, mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak için nöromusküler blok gereken yoğun bakım ünitesi hastalarında son derece iyi tolere edilmiştir. Yoğun bakım hastalarında sis-atrakuryum uygulamasının birikim yada taşiflaksiye yol açtığına ilişkin kayda değer bir kanıta rastlanmamıştır (43).

Yoğun bakım ünitesinde uzun süreli atrakuryum infüzyonları uygulamasının, laudanozin birikimine neden olma olasılığı sorunlardan birisidir. Laudanozinin nöromusküler bloker etkisi olmamakla birlikte, bazı hayvan türlerinde, serebral iritasyon ve konvülsiyonlara yol açtığı bildirilmiştir (38,13). Laudanozinin bu etkisinin nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Sis-atrakuryum alan hastalardaki laudanozin konsantrasyonları, atrakuryum alan hastalarınkinin yaklaşık üçte biridir (10). Ayrıca, sis-atrakuryum uygulanan yoğun bakım hastalarında ve hatta organ işlev bozukluğu olan hastalara uzun süreli infüzyonlardan sonra bile konvülsiyon bildirilmemiştir.

Erişkin yoğun bakım hastalarında, sis-atrakuryumun başlangıç infüzyon hızının 3 µ/kg/dk olması önerilmektedir.

İzofluran ya da enfluran anestezisinin nöromusküler bloğu güçlendirdiği bilinmektedir. Bu nedenle, beklenildiği gibi, stabil İzofluran ya da enfluran anestezisi sırasında, 0.1 mg/kg dozunda sis-atrakuryum uygulamasının ardından geçen süre ortalama 3.7 dakika, opioid anestezisi sırasında maksimum blok oluşması için geçen süre ortalamadan 5.0 dakika daha kısadır.

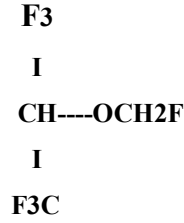
### **Klinik etki süresi ve bloğun ortadan kalkma hızı**

Sis-atrakuryum infüzyonunun durdurulmasından sonra nöromusküler bloğun kendiliğinden ortadan kalkma süresi, infüzyon süresinden bağımsızdır (5). Bu nedenle, sis-atrakuryumun birikme özelliği yoktur.

## 2.6. SEVOFLURAN

1970'te izole edilmiş, 1975'te ilk klinik uygulaması bildirilmiş bir metil propil-eterdir. Mevcut inhalasyon anesteziğilerinden daha hızlı etkilidir (27,45).

**Şekil 2.6:** Sevofluran'ın kimyasal formülü



### Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran'ın kaynama noktası 58°C olup 20°C'de 160 mmHg vapor basıncında satıredir. Bu bulgular halotan, enfluran ve izofluran'a benzer. Kan gaz partiyon kat sayısı 0.68 olup, izofluran'ın yarısıdır (27).

Sevofluran MAC değeri %1.71 ile %2.05 arasında rapor edilmiştir. %60 N2O eklenmesi ile erişkin hastalarda bu oran %1.1'e kadar düşmektedir. Çocuklarda MAC %2.6 (N2O eklenmesi ile %2'ye düşer) ve neonatellerde %3.3'tür. (45).

### Metabolizma Ve Toksisite

Sevofluran %5 den daha az oranda karaciğerde metabolize edilerek inorganik florid ve hexafluroizopropanol (HFIP) açığa çıkarır. Metabolizmasının hızlı olması nedeniyle birkaç dakika içinde plazmada metabolitler ortaya çıkar, yaklaşık bir saatte hızla azalarak pik düzeyin altına düşer. Hızlı pulmoner eliminasyon, sınırlı biotransformasyon ve renal deflorinasyon ile anesteziğ ajanın organ toksisitesini sınırlamaktadır. Plazma metabolit düzeyi inspre edilen doza bağımlı olmakla birlikte sevofluranın biotransforme olan yoğunluğuna da bağılıdır (45).

### **Kardiyovasküler Sisteme Etkisi**

Yeni volatil anesteziklerin kalp üzerine etkileri ilgi konusudur. Bu ilginin kaynağı; izofluran'ın desflurandan daha çok kalp atım hızını artırmasına bağlı miyokard iskemisi riskini taşıyan hastaların ayırt edilmesi gereğidir (23).

Sevofluranın kardiyovasküler sisteme etkileriyle ilgili olarak insan çalışmaları 1981 yılında başlamıştır. %2-3 konsantrasyonda 1 saat süre ile sevofluran uygulanan premedikasyonsuz gönüllülerde çalışma periyodu boyunca ve derlenme döneminde kalp hızının değişmediği bulunmuştur (40).

Gönüllü kişilerde ve hastalarda yapılan son çalışmalarda sevofluran izofluran ile karşılaştırıldığında, hemodinaminin sevofluranda daha stabil ve kalp hızının izoflurandan daha düşük olduğu belirtilmektedir (24).

Anestezi sırasında opioid adjuvanlar eklendiğinde sevofluran kullanımında gözlenen kalp hızı değişiklikleri ihmal edilebilir düzeydedir (23).

Kardiyak aritmi yapabilecek dozda adrenalin kullanımında volatil anesteziklerin çoğu miyokardı hassaslaştırır. Volatil anesteziklerle gelişen kan basıncındaki değişiklikler bu ajanların kalp ve vasküler düz kaslar üzerindeki doza bağlı ,direkt etkilerinden dolayıdır.

### **Hepatik Etkiler**

Hepatik fonksiyonlara etkisi genellikle diğer potent ajanlarda olduğu gibi doza bağlıdır. Değişen kan akımı ile azalan oksijen hepatosellüler harabiyet oluşturabilir. Sevofluran ile ilgili hepatotoksisite oldukça nadirdir ve bununla ilgili potansiyel mekanizmalar araştırılmaktadır (25).

### **Renal Etkiler**

Sevofluranın inorganik florid açığa çıkarması nefrotoksisite için predispozan faktör olarak kabul edilmekle birlikte, yapılan hayvan ve insan çalışmalarında uzun süreli sevoflurana maruz kalmada renal toksisite gözlenmemiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan olgularda enfluran ve sevofluran anestezisi uygulamasında, plazma flor düzeyi sevofluran grubunda daha yüksek bulunmuş, fakat böbrek fonksiyonları normal bulunmuştur (25).

**Santral Sinir Sistemi Etkisi**

Sevofluranın santral sinir sistemine olan etkileri, izofluranın etkilerine benzer ve klinik olarak uygun dozlarda verildiğinde bu etki önemli derecede değildir. Scheller ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu ajanın 0.5-1 MAC'da uygulanması ile kafa içi basıncında ,hafif artışa neden olduğu ancak serebral kan akımı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (82).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Hastane Etik Komite izni alınarak, elektif koroner arter bypass cerrahisi planlanan ASA fiziksel skoru II-III olan, 18-70 yaş arası, 36 erkek 4 kadın hasta olmak üzere toplam 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele olarak 20'şer kişilik Grup 1 (dexmedetomidin) ve Grup 2 (midazolam) olarak iki gruba ayrıldılar.

Dexmedetomidin'nin 2 ml.lik ampullerinde ml.de 100µg olup salin ile dölüe edilerek ml.de 1 µg olacak şekilde ayarlanarak, 10 dk 1µgr/kg/saat dexmedetomidine hemodinamik ölçümler alındıktan sonra Ramsey sedasyon skalası 3 olduğunda infüzyon 11 dk'da 0.2-0.4 µgr/kg/saat'e düşüldü. Fentanil 20-30 µgr/kg dozda 5 dk'da infüzyon şeklinde başlandı. Torax rijiditesi kaydedilerek, entübasyon için 0.15 mg/kg cisatracyum uygulanacak .%100 O2 ile manuel ventilasyon uygulandı.

Midazolam 0.05-0.07 mg/kg sonrası hemodinamik ölçümler alındıktan sonra Ramsey sedasyon skalası 3 olduğunda.Fentanil 20-30 µgr/kg dozda 5 dk'da infüzyon şeklinde başlanarak.toraks rijiditesi kaydedildi ve entübasyon için 0.15 mg/kg cisatracyum uygulanacak. %100 O2 ile manuel ventilasyon uygulandı.

Birinci gruptaki hastalara (Grup 1) dexmedetomidin + fentanil, ikinci gruptaki hastalara (Grup 2) midazolam + fentanil verildi. Fentanil 20-30 µg/kg yükleme dozu takiben 0,15 µg/kg idame doz olarak verildi, ekstrakorporal dolaşım sırasında idame infüzyonlara devam edildi ve gerektiğinde ek dozlarda fentanil ve kas gevşetici puşe olarak pompadan takviye edildi.

Her iki grupta da oksijen + kuru hava ile volatil anestezi ajan olarak sevofluran (MAC 0.8-1) açıldı. Kas gevşetici ajan olarak cis-atrakuryum entübasyon dozu 0,15 mg/kg.dan verilerek infüzyon kullanılmadı, aralıklı bolus dozlarda kullanıldı. Postoperatif yoğun bakım takibinde infüzyonlar doz titrasyonu yapılarak 24 saat infüzyon şeklinde sürdürüldü.

Ejeksiyon Fraksiyonları, % 35'in altında olanlar veya ciddi kalp yetmezliği tablosu bulunanlar, opioidlere karşı aşırı duyarlılığı ve ilaç alışkanlığı olanlar, antipsikotik ilaç kullananlar, belirgin valvüler disfonksiyonu, ciddi böbrek,

karaciğer, akciğer ve endokrin hastalığı, kontrol edilemeyen hipertansiyonu, şiddetli hipotansiyon ve bradikardisi olanlar, son üç gün içinde miyokard infarktüsü geçirenler, acil olarak operasyona alınanlar, morbid obezler (ideal vücut ağırlığının % 50 üzerinde olanlar), reooper edilenler, koagülopatisi bulunanlar, nörolojik hastalığı, psikiyatrik bozukluğu olanlar, trisiklik anti depresan, antikonvülzan ve klonidin kullanan hastalar, 6 saatten uzun süren operasyonlar çalışma dışında bırakıldı.

Bütün hastalar operasyondan bir gün önce ziyaret edilerek çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onayları alındı. Her iki gruptaki hastalara operasyondan bir gece önce 10 mg oral diazepam ile premedikasyon yapıldı. Operasyon sabahı hastalar ameliyat masasına alınarak, monitörizasyon ve kateterizasyon işlemi öncesinde intravenöz 0.05 mg/kg midazolam ile sedatize edildiler. 5 elektrodlu EKG, noninvaziv kan basıncı, oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitorize edildi.

Anestezi indüksiyonundan önce, hastalara lokal anestezi eşliğinde sol antekubital vene 14 G venöz intraket, sol radial artere 20 G radial arter kanülü, sağ jugularis internaya ise 7 F intradüser yerleştirilerek, devamlı CO ölçer termodilüsyonlu pulmoner arter kateteri (Edwards Lifesciences 7,5 F) takıldı. Saatte ortalama 300 ml olacak şekilde sıvı replasmanı başlandı. İndüksiyon öncesi hemodinamik ölçümler; kalp hızı (KAH), sistolik-ortalama-diastolik kan basıncı (SAB, OAB, DAB), santral venöz basınç (CVP), pulmoner arter basıncı (PAP), pulmoner kapiller vec basıncı (PCWP), kardiyak output (CO), atım volümü (SV), pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), oksijen satürasyonları (SpO<sub>2</sub>) kaydedildi. Bu ölçümler ; preoperatf, infüzyonun 10. dakikasında, entübasyon, cilt insizyonu, sternotomi sonrası, bypass öncesi, bypass sonrası, yoğun bakım ünitesine varış, birinci saat, ikinci saat, dördüncü saat, ekstübasyon öncesi ve sonrası, birinci, ikinci, dördüncü ve yirmidördüncü saatlik dönemlerde tekrarlandı. İndüksiyon öncesinde tüm hastalar 3 dakika süreyle % 100 O<sub>2</sub> ile solutuldu.

Grup 1'deki hastalara 1 µg/kg dexmedetomidin 10 dk infüzyonun ardından, Grup 2'deki hastalara ise 0.05-0.07 µg/kg midazolam 3 dakika içinde ve daha sonra da 0.15 mg/kg sis-atrakuryum iv bolus verildi. Yüksek doz fentanil 20-30 µg/kg yavaş puşe verilerek toraks rijiditesi kaydedildi.

Entübasyonun ortalama süresi yaklaşık 5-6 dakika civarındaydı. Entübasyonu takiben, deksmedetomidin 0.4 µg/kg/saat, 0.15 µg/kg/saat fentanil yada midazolam 0.05-0.1mg/kg/saat, 0.15 µg/kg/saat fentanil dozunda infüzyonlara başlandı.% 50 O<sub>2</sub> + % 50 kuru hava, 10 ml/kg tidal volüm ve dakikada 12 solunum sayısı olacak şekilde IPPV modunda mekanik ventilasyon uygulandı.

Hastalar yüzeysel anestezi belirtileri açısından sürekli olarak gözlendi. Kalp hızının kardiyopulmoner bypass'dan önceki dönemde 1 dakika ya da daha uzun süreli > 90 atım/dakika ya da pace takılı olmayan kalp hızının kardiyopulmoner bypass sonrası dönemde 1 dakika ya da daha uzun süreli > 100 atım/dk olması; kardiyopulmoner bypass öncesi dönemde sistolik kan basıncının preoperatif bazal değerlerin 15 mmHg üzerinde olması veya sistolik kan basıncının kardiyopulmoner bypass öncesi ve sonrası dönemde 1 dakika ya da daha uzun süre > 140 mmHg olması, ortalama arteriyel basıncın kardiyopulmoner bypass süresince > 80 mmHg olması, somatik yanıtlar (gros hareket, kaş çatma, göz açma, yutkunma) ve otonomik yanıtlar (göz yaşarması, terleme) gözlendiği durumlar yüzeysel anestezinin belirtileri olarak kabul edildi. Yüzeysel anestezi belirtileri saptandığında 2.0 µg/kg fentanil bolus olarak uygulandı.

Maksimum opioid infüzyon hızına ulaşıldıktan sonra 5 dakika içinde yanıtlar kontrol edilemediyse buna rağmen yüzeysel anestezi bulguları devam ederse nitrogliserin ya da β-bloker gibi diğer ajanlar verildi.

Sistolik kan basıncının 1 dakika ya da daha uzun süre < 80 mmHg olması veya arteriyel basıncın bypass dönemi süresince 1 dakika ya da daha uzun süre < 40 mmHg olması ya da kalp hızının 1 dakika ya da daha uzun süre < 40 atım/dk olması durumları derin anestezi belirtileri olarak kabul edildi. Hipotansiyon, eğer hastalar hipovolemikse intravenöz sıvıların arttırılmasıyla tedavi edildi. Yanıt alınamazsa opioid ve/veya diğer ajanların infüzyon hızları düşürüldü. Eğer kan basıncı hızla düşerse, idame infüzyon hızı azaltılırken aynı zamanda vazopressör tedaviye de başlandı. Bu önlemlere rağmen başarılı olunamadıysa diğer vazopressör tedavi rejimleri uygulandı. Bradikardi ise, opioid ve/veya hipnotik infüzyon hızları düşülerek ve/veya inotropik ilaçlar verilerek tedavi edilmeye çalışıldı.

Hastalara 3 mg/kg heparin yapılarak aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 450-600 saniyeye çıkarıldı. Kanülasyonu takiben ekstrakorporal dolaşıma geçildi. Ekstrakorporal dolaşım süresince Hct % 25-30, ortalama arter basıncı 50-80 mmHg, pompa debisi en az 2 L/m<sup>2</sup> düzeyinde tutuldu. Tüm hastalara orta derecede hipotermi (28-32°C), membranöz oksijenatör uygulandı. Kros klemp uygulamasını takiben antegrad soğuk kristaloid kardiyopleji ve terminal sıcak kan kardiyoplejisi kullanıldı. Ekstrakorporal dolaşım süresince deksmedetomidin / midazolam, fentanil infüzyon hızlarında değişiklik yapılmadı.

Hastalar yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra Grup 1'e dexmedetomidin 0.2-0.4 µg/kg/saat infüzyon hızından, Grup2'ye midazolam 0.05-0.1 mgr/kg/saat infüzyon hızından başlandı. Ekstübasyon için weaning kriterleri oluşuncaya kadar infüzyonlara aynı dozlarda devam edildi. Ek sedasyon ihtiyacı olursa, infüzyon hızları Ramsay Sedasyon Skoru 3-4 olacak şekilde titre edildi. Ek analjezi ihtiyacı olursa 0.05 –0.1 mg fentanil verildi.

Hastalar hemodinamik olarak stabil ve normotermik olduklarında (vücut ısı >36°C) olduklarında, belirgin aritmileri olmaması durumunda, göğüs tüpü drenajları <100 ml/saat, idrar çıkışları ≥50 ml/kg/saat olduğunda weaning işlemine başlandı. Yoğun bakım idame infüzyon hızlarının azaltılması sırasında hastaların ventilatörden ayrılma işlemine de başlandı. Bu dönemde ek sedasyon ihtiyacı olduğunda 0.05 mg bolus doz fentanil uygulandı.

Entübe mekanik ventilatöre bağlı olan hastaların oksijenizasyonları saatlik kangazı ile takip edildiler. Uygun klinik duruma gelen hastalar ekstübe edilerek. Ekstübasyonu takiben sürekli infüzyona Ramsey sedasyon skalasına bakılarak maksimum 24 saat devam edildi.

Ramsey sedasyon skalası saatlik izlenerek ve infüzyon hızındaki değişiklikler ile bolus dozları ; fentanil, midazolam ve dexmedetomidin total dozlarında kaydedildi.

Kalp hızı, arteriyel kan basıncı, santral venöz basınç, PAP, vücut ısı, idrar autputu, solunum hızı, SPO<sub>2</sub> (arteriyel oksijen saturasyonu), kan gazı değerleri ve CO cihazı ile monitorize edilerek operasyon süresince ve, postop 24 saat boyunca saatlik aralıklarla kaydedilerek 12 derivasyonlu EKG sürekli bağlı kaldı.

### **Ekstübasyon kriterleri**

Sesli uyarana hastanın cevap vermesi

Oksijen saturasyonu  $>94\%$   $FiO_2 <0.50$

Solunum hızı  $<20$  /dk , Solunum sıkıntısı olmayan hasta

$PaCO_2 <50$  mmHg ,  $PH >7.30$  ,  $Isı >36$  °C

Göğüs tüpü drenajı  $<100$  ml/saat

Hemodinamik stabilite (önemli inotropik gerekmemesi ve kontrol edilemeyen aritmi olmaması)

Hastalar, yeterli mental durum (emirlere uyma), yeterli  $SpO_2$  ( $FiO_2 \leq 0.5$  iken  $\geq 90\%$ ), yeterli oksijenizasyonun sürdürülmesi için gerekli solunum çabası,  $pH \geq 7.25$ , ve  $PaCO_2 \leq 55$  mmHg, inotrop ve vazopressör ihtiyacı olmadığı şartlar oluştuğunda ekstübe edildiler.

Hastalar, hemodinamik olarak stabil olduklarında, yeterli  $SpO_2$  (maske ile  $FiO_2 \leq 0.5$  iken  $\geq 90\%$ ), kontrol edilemeyen aritmilerin bulunmaması, inotrop ya da vazopressör ihtiyacının olmaması , göğüs tüpü drenajının  $< 50$  ml/saat olması, nöbet olmaması, ve yeterli idrar çıkışı ( $>0.5$  ml/kg/saat) olması durumunda yoğun bakım ünitesinden çıkarıldılar. Hemodinamik ve kardiyak ritim açısından stabil olduklarında, insizyon yerlerinin temiz ve kuru olması, ateş olmaması , idrar ve gaita yapabilmesi, bağımsız hareket edebilme ve yemek yiyebilmesi durumlarında ise hastaneden taburcu edildiler.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boyları, kiloları, bsa, aortik kros klemp süreleri, ekstübasyon zamanları, yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri kaydedildi.

İstatistiksel analizlerde; gruplar arası karşılaştırmalarda sayısal değişkenler için Mann-Whitney testi, Grup içi karşılaştırmalarda Friedman testi, grup içi ikili karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

**Ramsey Sedasyon Sıkalası**

1. Sinirli ,ajite ve/veya huzursuz
2. Koopere,oryante ve sakın
3. Sadece emirlere uyar
4. Uyur,glebellaya vurma veya yüksek sesli komuta hemen yanıt verir
5. Uyur,glebellaya vurma veya ağırlı uyarana yavaş yanıt
6. Ağırlı uyarana yanıt yok(96,69)

#### 4. BULGULAR

Araştırma gruplarını oluşturan Grup I ile Grup II arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ; Tablo 4.1)

**Tablo 4.1:** Olguların Demografik Özellikleri

|                        | Grup 1 (20)       | Grup2 (20)        |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| Yaş (yıl)              | 61,9 $\pm$ 11,13  | 59,55 $\pm$ 10,91 |
| Boy (cm)               | 168 $\pm$ 10,16   | 168,70 $\pm$ 6,91 |
| Ağırlık (kg )          | 73,4 $\pm$ 11,65  | 72,25 $\pm$ 7,12  |
| BSA (m <sup>2</sup> )  | 1,83 $\pm$ 0,18   | 1,82 $\pm$ 0,11   |
| EF %                   | 56,10 $\pm$ 10,86 | 60,10 $\pm$ 6,46  |
| Kros Klemp Zamanı (dk) | 56,50 $\pm$ 11,01 | 56,45 $\pm$ 10,78 |

*İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır*

#### **Kalp atım hızı (KH)**

Olgulara ait kalp atım hızı verileri tablo 4.2 ve grafik 4.1’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Grup 1’de bypass sonrası kalp hızı değerleri Grup 2 ‘ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ )

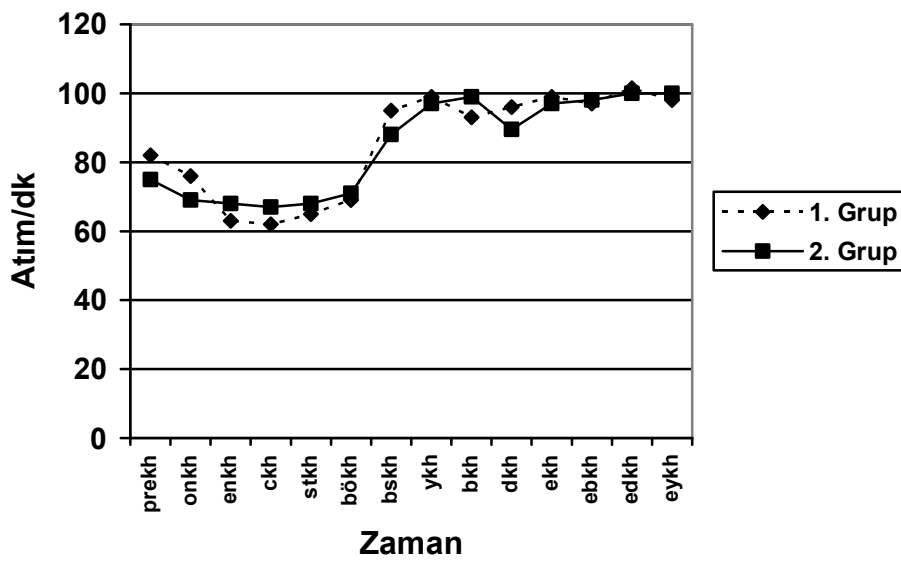
Grup içi karşılaştırmalarda ; Grup 1’de ölçülen tüm zamanlardaki kalp hızı değerleri ile preoperatif kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup 2’de sternotomi sonrası ve bypass öncesi kalp hızı değerleri preoperatif kalp hızı değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.2 :** Olgulara ait KH değerleri (atım/dk)

|                         | Grup 1         | Grup 2        |
|-------------------------|----------------|---------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 81,70 ± 13,94  | 75,45 ± 15,87 |
| İnfüzyon onuncu dk      | 76,10 ± 18,01  | 69,10 ± 14,11 |
| Entübasyon              | 62,80 ± 9,58   | 67,65 ± 13,98 |
| Cilt insizyonu öncesi   | 62,30 ± 7,51   | 67,50 ± 12,67 |
| Sternotomi sonrası      | 64,80 ± 10,0   | 67,70 ± 13,73 |
| Bypass öncesi           | 68,70 ± 11,95  | 70,85 ± 16,66 |
| Bypass sonrası          | 95,00 ± 7,97*  | 88,20 ± 16,22 |
| Yoğun bakıma geliş      | 99,50 ± 12,21  | 96,60 ± 14,97 |
| YB geliş 1.saat         | 92,90 ± 12,34  | 98,60 ± 20,28 |
| YB geliş 4. saat        | 96,10 ± 10,40  | 89,50 ± 15,26 |
| Ekstübasyon sonu        | 98,70 ± 11,77  | 97,10 ± 12,15 |
| Ekstübasyon 1.saat      | 97,30 ± 11,89  | 98,40 ± 10,96 |
| Ekstübasyon 4. saat     | 101,50 ± 11,64 | 99,60 ± 7,64  |
| Ekstübasyon 24.saat     | 97,70 ± 11,14  | 100,40 ± 8,23 |

\* $p < 0,05$  İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafik 4.1 :** Olgulara ait KH değerleri (mmHg)



### **Sistolik Arter Basıncı (SAB)**

Olgulara ait sistolik arter basıncı verileri tablo 4.2 ve grafik 4.1’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Grup 1 de SAB değerleri Grup 2 ile karşılaştırıldığında daha stabil olup özellikle yoğun bakım ve ekstübasyon sonu değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Grup 2’de infüzyon sonrası SAB değerleri Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Her iki grup’da da bypass öncesi ve sonrası ile yoğun bakıma geliş SAB değerleri benzerdi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Grup 1’de; infüzyonun onuncu dakikası, cilt insizyonu SAB değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek iken, Grup 2 de yoğun bakım’a geliş dördüncü saat ve Ekstübasyon sonrası birinci saat ve yirmi dördüncü saat SAB değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

### **Grup içi karşılaştırmalarda;**

Grup 1’de bütün ölçüm zamanlarındaki SAB değerleri preoperatif SAB değerlerinden daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Grup 2’de bütün ölçüm zamanlarındaki SAB değerleri preoperatif ölçülen SAB değerlerine göre istatistiksel yönden anlamlı düşme görülmüştür ( $p<0,05$ ).

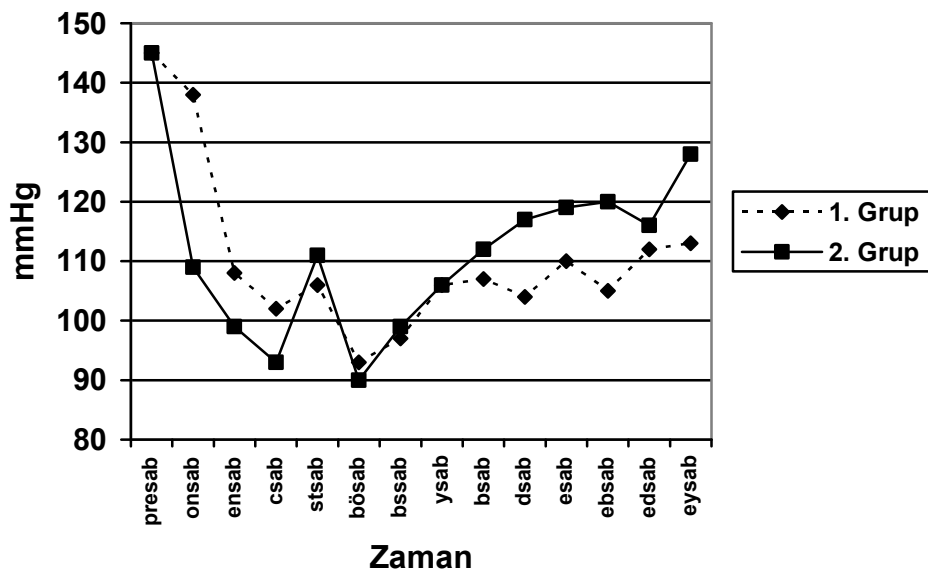
**Tablo 4.3 :** Olgulara ait sistolik arter basıncı değerleri (SAB , mmHg)

|                         | Grup 1         | Grup 2          |
|-------------------------|----------------|-----------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 144.50 ± 22,31 | 144,80 ± 27,38  |
| İnfüzyon onuncu dk      | 137,8 ± 21,35  | 108,85 ± 20,73* |
| Entübasyon              | 108,40 ± 15,80 | 99,05 ± 20,97   |
| Cilt insizyonu öncesi   | 102,30 ± 14,88 | 92,75 ± 15,22*  |
| Sternotomi sonrası      | 105,90 ± 12,97 | 110,65 ± 9,53   |
| Bypass öncesi           | 92,90 ± 14,70  | 90,35 ± 11,62   |
| Bypass sonrası          | 97 ± 18,01     | 98,65 ± 13,64   |
| Yoğun bakıma geliş      | 105,90 ± 16,47 | 105,75 ± 17,58  |
| YB geliş 1.saat         | 107,00 ± 10,82 | 112,05 ± 16,64  |
| YB geliş 4. saat        | 103,50 ± 13,12 | 116,80 ± 13,94* |
| Ekstübasyon sonu        | 110,10 ± 14,27 | 118,55 ± 14,71  |
| Ekstübasyon 1.saat      | 104,70 ± 11,73 | 120,05 ± 17,72* |
| Ekstübasyon 4. saat     | 112,10 ± 16,67 | 115,80 ± 17,15  |
| Ekstübasyon 24.saat     | 113,00 ± 11,94 | 128,15 ± 18,94* |

\*P<0,05

İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafik 4.2 :** Olgulara ait SAB değerleri



### **Diastolik arter basıncı (DAB)**

Olgulara ait diastolik arter basıncı verileri tablo 4.4 ve grafik 4.3 de gösterilmiştir.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Grup 2’de infüzyon onuncu dakikası, entübasyon sonu, cilt insizyonu, bypass sonrası ve yoğun bakıma geliş DAB değerleri Grup 1’e göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup 2’de yoğun bakıma geliş dördüncü saat ve Ekstübasyon sonrası birinci saat DAB değerleri Grup 1’e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Grup içi karşılaştırmalarda; Grup 1’de preoperatif DAB ile infüzyon un onuncu dakikası DAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır( $p>0.05$ ), diğer ölçüm zamanlarında DAB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Grup 2’de preoperatif DAB değerleri ile Ekstübasyon sonu dördüncü saat ve Ekstübasyon sonrası yirmi dördüncü saat ölçülen DAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu dönemler dışında kalan bütün ölçüm zamanlarında DAB değerlerinin preoperatif DAB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

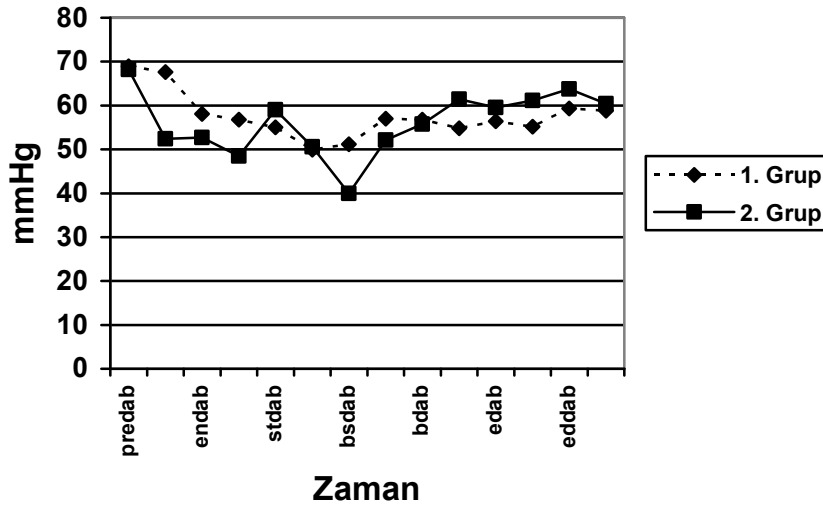
**Tablo 4.4 :** Olgulara ait DAB değerleri (mmHg)

|                         | Grup 1        | Grup 2         |
|-------------------------|---------------|----------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 68,90 ± 12,70 | 68,20 ± 7,17   |
| İnfüzyon onuncu dk      | 67,60 ± 10,97 | 52,40 ± 6,18*  |
| Entübasyon              | 58,10 ± 8,57  | 52,70 ± 8,01*  |
| Cilt insizyonu öncesi   | 56,80 ± 9,72  | 48,52 ± 12,03* |
| Sternotomi sonrası      | 55,10 ± 9,67  | 59,25 ± 10,32  |
| Bypass öncesi           | 49,90 ± 10,43 | 50,60 ± 7,63   |
| Bypass sonrası          | 51,20 ± 11,14 | 39,95 ± 9,09*  |
| Yoğun bakıma geliş      | 57,00 ± 8,20  | 52,15 ± 12,65* |
| YB geliş 1.saat         | 56,80 ± 6,58  | 55,75 ± 6,98   |
| YB geliş 4. saat        | 54,80 ± 5,61  | 61,45 ± 5,53*  |
| Ekstübasyon sonu        | 56,40 ± 8,48  | 59,55 ± 8,09   |
| Ekstübasyon 1.saat      | 55,20 ± 8,61  | 61,15 ± 5,73   |
| Ekstübasyon 4. saat     | 59,30 ± 7,07  | 63,80 ± 12,30* |
| Ekstübasyon 24.saat     | 58,80 ± 5,30  | 60,40 ± 13,53  |

\* $p < 0.05$

İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafık 4.3 :** Olgulara ait DAP değerleri (mmHg)



## **Ortalama Arter Basıncı (OAP)**

Olgulara ait ortalama arter basıncı verileri tablo 4.5 ve grafik 4.4’de gösterilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede ; Grup 2’de infüzyon un onuncu dakikası, entübasyon sonrası, cilt insizyonundaki OAP değerleri Grup 1’e göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ )

Grup 2 ‘de yoğun bakıma geliş dördüncü saat ile ekstübasyon un birinci saat değerleri Grup 1’e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Grup içi karşılaştırmalarda;

Grup 1’de infüzyon un onuncu dakikasındaki OAP değerleri dışındaki kalan bütün ölçüm zamanlarında OAP değerleri preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Grup 2 ‘deki bütün ölçüm zamanlarındaki OAP değerleri preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Gruplar arasında analjezik gereksinimi,ekstübasyon zamanı, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi açısından yapılan karşılaştırmada; analjezik ihtiyacı Grup 1’de daha az olurken Grup 2’de daha fazla idi.

Ekstübasyon süreleri Grup I' de ortalama  $11 \pm 4,51$  saat olup Grup 2' de ortalama  $15 \pm 4,04$  saat olduğu görüldü.Her iki grup arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

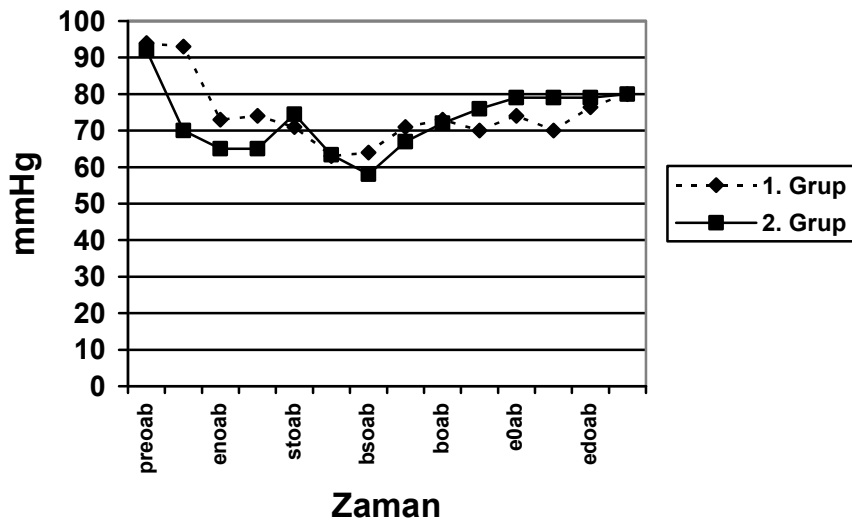
Yoğun bakımda kalış süreleri her iki grup tada benzerdi istatistik olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ )

**Tablo 4.5 :** Olgulara ait Ortalama Arter Basıncı değerleri (OAP,mmHg)

|                         | Grup 1        | Grup 2         |
|-------------------------|---------------|----------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 93,8 ± 14,23  | 92,25 ± 12,26  |
| İnfüzyon onuncu dk      | 93,1 ± 16,78  | 69,75 ± 7,55*  |
| Entübasyon              | 73,70 ± 11,68 | 64,7 ± 9,17*   |
| Cilt insizyonu öncesi   | 74,50 ± 12,38 | 61,50 ± 13,09* |
| Sternotomi sonrası      | 71,40 ± 10,46 | 74,55 ± 9,36   |
| Bypass öncesi           | 62,70 ± 9,21  | 63,45 ± 8,61   |
| Bypass sonrası          | 63,60 ± 11,54 | 58,20 ± 10,00  |
| Yoğun bakıma geliş      | 70,60 ± 13,74 | 67,35 ± 12,51  |
| YB geliş 1.saat         | 72,90 ± 5,24  | 71,65 ± 10,58  |
| YB geliş 4. saat        | 70,20 ± 7,03  | 76,25 ± 7,79*  |
| Ekstübasyon sonu        | 74,3 ± 8,82   | 79,10 ± 6,65   |
| Ekstübasyon 1.saat      | 69,80 ± 9,27  | 79,20 ± 6,65*  |
| Ekstübasyon 4. saat     | 76,40 ± 8,56  | 78,85 ± 9,94   |
| Ekstübasyon 24.saat     | 79,20 ± 8,93  | 80,10 ± 8,06   |

\*p<0,05 İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafik 4.4 :** Olgulara ait OAP değerleri (mmHg)



### Santral Venöz Basıncı (CVP)

Olgulara ait CVP değerleri tablo 4.5 ve grafik 4.4 'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Grup 2'de infüzyonun onuncu dakikası, ekstübasyon sonu, ekstübasyonun birinci, dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerindeki CVP değerleri Grup 1'e göre anlamlı derecede yüksek iken, sternotomi sonrası CVP değerleri Grup 2'de daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) Grup içi karşılaştırmada ;

Grup 1'de entübasyon sonu CVP değerlerinin yüksekliği dışında kalan tüm zamanlardaki ölçülen CVP değerleri preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ )

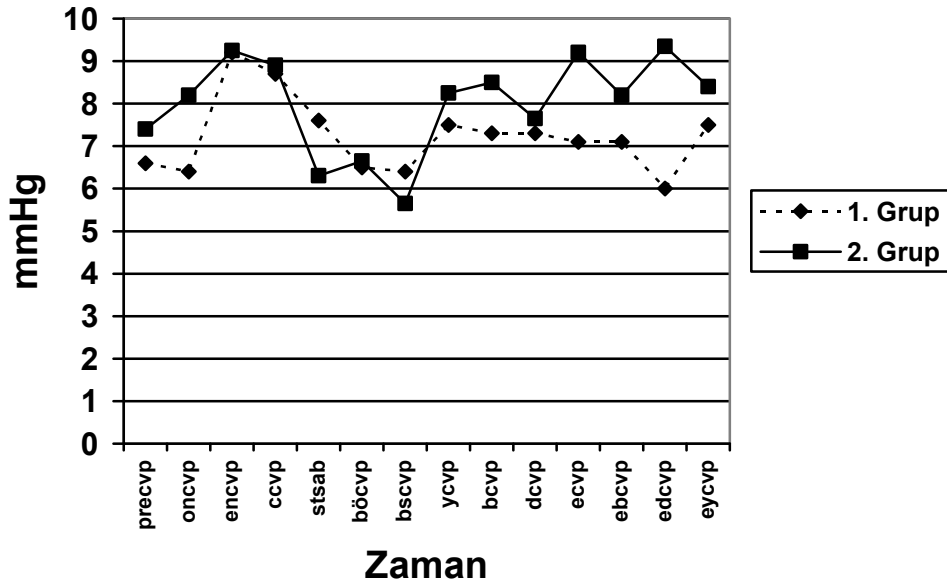
Grup 2'de entübasyon sonu, cilt insizyonu, ekstübasyon sonrası ve ekstübasyonun dördüncü saatindeki CVP değerleri preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, sternotomi sonrası ve bypass sonrası değerleri düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ )

**Tablo 4.6 :** Olgulara ait CVP değerleri

|                         | Grup 1      | Grup 2       |
|-------------------------|-------------|--------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 6,6 ± 2,94  | 7,4 ± 2,18   |
| İnfüzyon onuncu dk      | 6,40 ± 2,16 | 8,20 ± 2,64* |
| Entübasyon              | 9,20 ± 3,63 | 9,25 ± 2,55  |
| Cilt insizyonu öncesi   | 8,70 ± 2,86 | 8,90 ± 2,77  |
| Sternotomi sonrası      | 7,6 ± 1,90  | 6,30 ± 1,86* |
| Bypass öncesi           | 6,50 ± 2,25 | 6,65 ± 2,97  |
| Bypass sonrası          | 6,55 ± 2,32 | 5,65 ± 2,10  |
| Yoğun bakıma geliş      | 7,50 ± 2,87 | 8,25 ± 2,70  |
| YB geliş 1.saat         | 7,30 ± 2,43 | 8,50 ± 2,43  |
| YB geliş 4. saat        | 7,30 ± 2,83 | 7,65 ± 1,98  |
| Ekstübasyon sonu        | 7,10 ± 1,86 | 9,20 ± 1,15* |
| Ekstübasyon 1.saat      | 7,10 ± 1,91 | 8,20 ± 1,19  |
| Ekstübasyon 4. saat     | 6,0 ± 1,83  | 9,35 ± 2,36* |
| Ekstübasyon 24.saat     | 7,50 ± 1,23 | 8,40 ± 0,99* |

\* $p<0.05$  İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafik 4.5 : Olgulara ait CVP değerleri (mmHg)**



#### **Pulmoner Arter Basıncı (MPAP)**

Olgulara ait pulmoner arter basıncı verileri tablo 4.7 ve grafik 4.6’da gösterilmiştir.

Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmada ; Grup 2’de preoperatif, ekstübasyon sonu, ekstübasyon sonu birinci ve dördüncü saatlerdeki MPAP değerleri Grup 1’e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Grup içi karşılaştırmalarda;

Grup 1’de entübasyon sonrası MPAP değerleri preoperatif MPAP değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, bypass öncesi değerleri düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ )

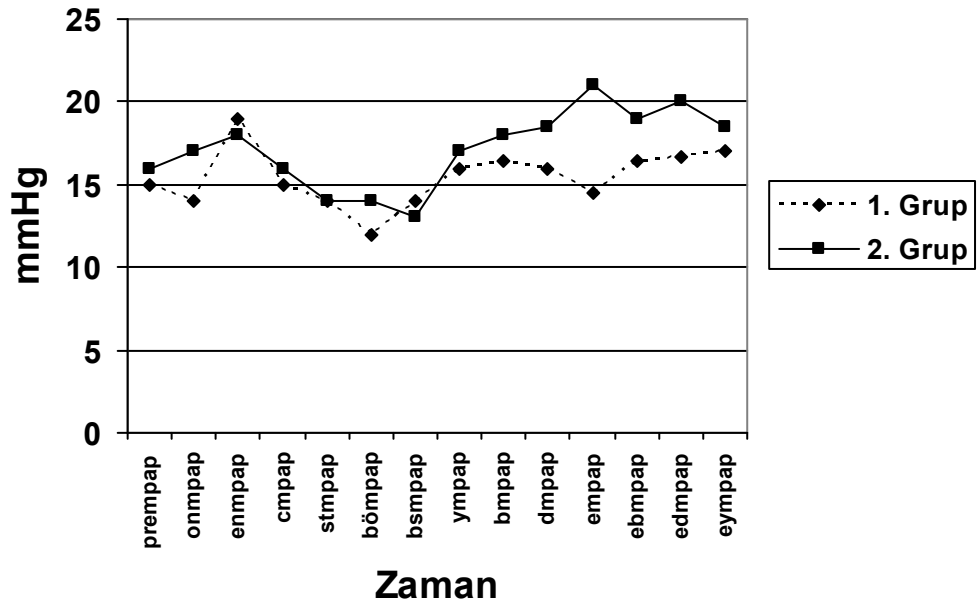
Grup 2’de entübasyon sonrası, bypass sonrası, yoğun bakıma geliş dördüncü saat, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerdeki ölçülen MPAP değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede preoperatif değerlere göre yüksek iken, sternotomi sonrası değerleri düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.7:** Olgulara ait MPAP değerleri (mmHg)

|                         | Grup 1       | Grup 2        |
|-------------------------|--------------|---------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 14,90 ± 4,01 | 16,25 ± 4,19* |
| İnfüzyon onuncu dk      | 14,40 ± 4,0  | 16,55 ± 3,20  |
| Entübasyon              | 19,40 ± 3,08 | 18,05 ± 3,12  |
| Cilt insizyonu öncesi   | 14,90 ± 2,53 | 16,45 ± 2,74  |
| Sternotomi sonrası      | 14,4 ± 3,11  | 13,75 ± 4,67  |
| Bypass öncesi           | 12,0 ± 2,15  | 14,35 ± 5,20  |
| Bypass sonrası          | 13,80 ± 3,96 | 13,25 ± 3,86  |
| Yoğun bakıma geliş      | 16,30 ± 3,92 | 16,90 ± 0,56  |
| YB geliş 1.saat         | 16,40 ± 3,43 | 18,30 ± 4,30  |
| YB geliş 4. saat        | 16,00 ± 4,12 | 18,50 ± 4,53  |
| Ekstübasyon sonu        | 14,50 ± 3,95 | 21,20 ± 2,7*  |
| Ekstübasyon 1.saat      | 16,40 ± 4,92 | 19,75 ± 5,10* |
| Ekstübasyon 4. saat     | 16,70 ± 6,17 | 20,25 ± 5,33* |
| Ekstübasyon 24.saat     | 17,20 ± 4,39 | 18,50 ± 4,08  |

\* $p < 0,05$  İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafik 4.6 :** Olgulara ait MPAP değerleri (mmHg)



### **Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı (WPAP)**

Olgulara ait pulmoner kapiller uc kapanma basıncı verileri tablo 4.8 ve grafik 4.7’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında PCWP değerlerinde istatistiksel olarak ; Grup 2’de ekstübasyon sonrası, ekstübasyonun birinci, dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerindeki ölçülen değerlerde Grup 1’e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ )

Grup içi karşılaştırmalarda;

Grup 1’de, preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede entübasyon sonrası WPAP artmış iken bypass öncesi değerlerin düştüğü görülmüştür ( $p<0,05$ )

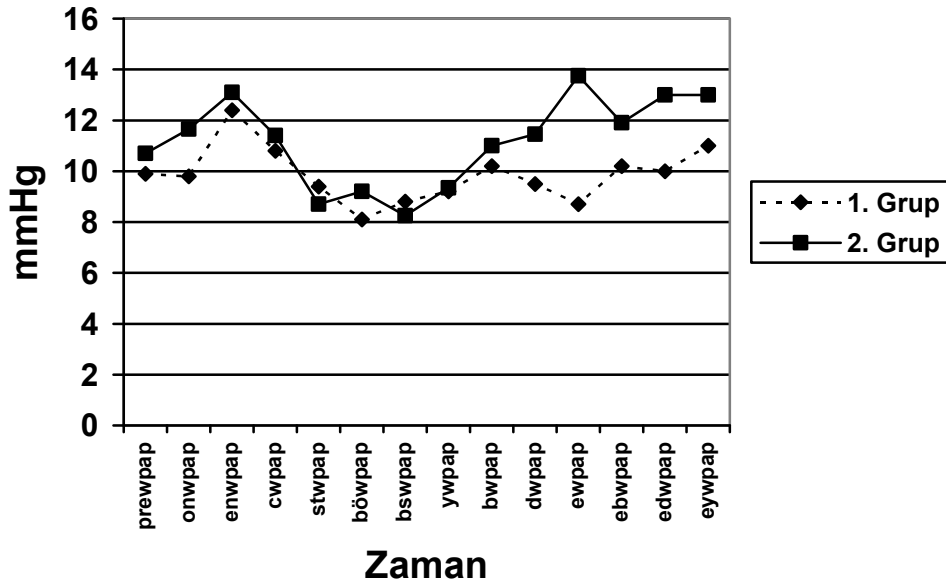
Grup 2’de preoperatif değerlere göre sternotomi sonrası, bypass sonrası, değerleri düşük iken ekstübasyon sonrası, ekstübasyon un dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerindeki ölçülen WPAP değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.8 : Olgulara ait WPAP değerleri**

|                         | Grup 1       | Grup 2        |
|-------------------------|--------------|---------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 9,9 ± 3,76   | 10,75 ± 4,26  |
| İnfüzyon onuncu dk      | 9,8 ± 3,96   | 11,65 ± 4,71  |
| Entübasyon              | 12,4 ± 3,15  | 13,1 ± 4,88   |
| Cilt insizyonu öncesi   | 10,8 ± 2,37  | 11,40 ± 3,56  |
| Sternotomi sonrası      | 9,40 ± 2,30  | 8,70 ± 3,68   |
| Bypass öncesi           | 8,10 ± 2,40  | 9,25 ± 3,95   |
| Bypass sonrası          | 8,80 ± 2,70  | 8,25 ± 3,95   |
| Yoğun bakıma geliş      | 9,20 ± 2,33  | 9,35 ± 2,64   |
| YB geliş 1.saat         | 10,20 ± 3,39 | 11,05 ± 3,25  |
| YB geliş 4. saat        | 9,50 ± 2,91  | 11,45 ± 3,95  |
| Ekstübasyon sonu        | 8,70 ± 3,04  | 13,75 ± 3,56* |
| Ekstübasyon 1.saat      | 10,20 ± 3,96 | 11,90 ± 2,44* |
| Ekstübasyon 4. saat     | 10,00 ± 4,67 | 12,95 ± 4,11* |
| Ekstübasyon 24.saat     | 10,60 ± 2,94 | 12,85 ± 3,96* |

*\* $p<0,05$  İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır*

**Grafik 4.7 : Olgulara ait WPAP değerleri (mmHg)**



### **Kardiyak Output (CO)**

Olgulara ait kardiyak output verileri tablo 9 ve grafik 8 'de gösterilmiştir. Gruplar arasında CO değerleri ; Grup 2'de bypass sonrası, yoğun bakıma geliş, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerdeki ölçülen CO değerleri Grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ )

Grup içi karşılaştırmalarda ;

Grup 1'de, preoperatif değerlere göre, entübasyon sonrası ölçülen CO değerlerinde anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ )

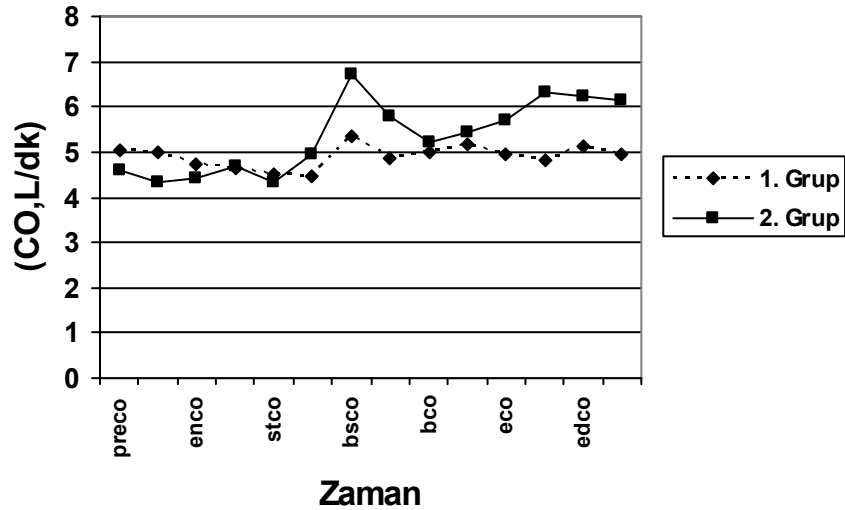
Grup 2'de, preoperatif değerlere göre ; entübasyon sonrası, cilt insizyonu, sternotomi sonrası ve bypass öncesi ölçülen CO değerleri düşük iken, bypass sonrası, yoğun bakıma geliş, birinci, dördüncü saat, ekstübasyon sonu, birinci, dördüncü ve yirmi dördüncü saat, ölçülen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.9 :** Olgulara ait CO değerleri

|                         | Grup 1      | Grup 2       |
|-------------------------|-------------|--------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 5,02 ± 1,51 | 4,60 ± 0,77  |
| İnfüzyon onuncu dk      | 5,01 ± 1,32 | 4,35 ± 0,66  |
| Entübasyon              | 4,74 ± 1,25 | 4,41 ± 0,79  |
| Cilt insizyonu öncesi   | 4,65 ± 1,24 | 4,68 ± 0,99  |
| Sternotomi sonrası      | 4,51 ± 1,31 | 4,32 ± 0,67  |
| Bypass öncesi           | 4,47 ± 1,16 | 4,97 ± 0,89  |
| Bypass sonrası          | 5,33 ± 1,13 | 6,74 ± 1,99* |
| Yoğun bakıma geliş      | 4,88 ± 0,81 | 5,77 ± 1,11* |
| YB geliş 1.saat         | 4,98 ± 1,31 | 5,22 ± 1,01* |
| YB geliş 4. saat        | 5,18 ± 1,31 | 5,44 ± 0,95  |
| Ekstübasyon sonu        | 4,96 ± 0,80 | 5,70 ± 1,0*  |
| Ekstübasyon 1.saat      | 4,80 ± 0,75 | 6,33 ± 1,40  |
| Ekstübasyon 4. saat     | 5,11 ± 0,93 | 6,25 ± 1,35* |
| Ekstübasyon 24.saat     | 4,95 ± 0,68 | 6,16 ± 1,22* |

\* $p < 0,05$  İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafik 4.8 :** Olgulara ait CO değerleri (CO,L/dk)



### Kardiyak İndeks (CI)

Olgulara ait kardiyak indeks verileri tablo 4.10 ve grafik 4.9'da gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada ; Grup 2'de bypass sonrası, yoğun bakıma geliş, ekstübasyon sonrası, ekstübasyonun birinci, dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerindeki ölçülen CI değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede Grup 1'e göre yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Grup içi karşılaştırmalarda ; Grup 1 'de ; preoperatif ölçülen CI değerleri ile entübasyon sonu, cilt insizyonu ve sternotomi sonrası ölçülen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Grup 2'de ; preoperatif ölçülen CI değerleri ile karşılaştırıldığında ; infüzyonun onuncu dakikası, entübasyon sonrası, cilt insizyonu, sternotomi sonrası ve bypass öncesi ölçülen değerler düşük iken, bypass sonrası, yoğun bakıma geliş, birinci, dördüncü saat, ekstübasyon sonrası, birinci, dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerdeki ölçülen CI değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

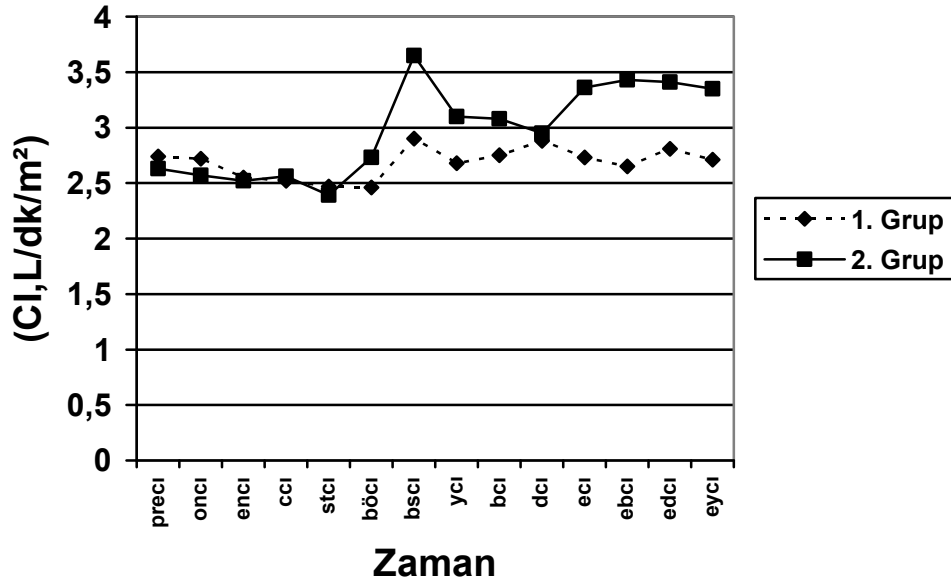
**Tablo 4.10 :** Olgulara ait CI değerleri

|                         | Grup 1      | Grup 2       |
|-------------------------|-------------|--------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 2,74 ± 0,75 | 2,63 ± 0,47  |
| İnfüzyon onuncu dk      | 2,72 ± 0,65 | 2,57 ± 0,44  |
| Entübasyon              | 2,55 ± 0,57 | 2,52 ± 0,43  |
| Cilt insizyonu öncesi   | 2,52 ± 0,60 | 2,56 ± 0,48  |
| Sternotomi sonrası      | 2,47 ± 0,65 | 2,39 ± 0,40  |
| Bypass öncesi           | 2,46 ± 0,60 | 2,73 ± 0,45  |
| Bypass sonrası          | 2,90 ± 0,55 | 3,65 ± 0,90* |
| Yoğun bakıma geliş      | 2,68 ± 0,40 | 3,10 ± 0,56* |
| YB geliş 1.saat         | 2,75 ± 0,60 | 3,08 ± 0,47  |
| YB geliş 4. saat        | 2,88 ± 0,65 | 2,95 ± 0,45  |
| Ekstübasyon sonu        | 2,73 ± 0,56 | 3,36 ± 0,64* |
| Ekstübasyon 1.saat      | 2,65 ± 0,48 | 3,43 ± 0,65* |
| Ekstübasyon 4. saat     | 2,81 ± 0,55 | 3,41 ± 0,63* |
| Ekstübasyon 24.saat     | 2,71 ± 0,43 | 3,35 ± 0,56* |

\* $p<0,05$

*İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır*

**Grafik 4.9:** Olgulara ait CI değerleri



#### **Sistemik Vasküler Direnç (SVR)**

Olgulara ait sistemik vasküler rezistans verileri tablo 4.11’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Grup 2’de infüzyonun onuncu dakikası, cilt insizyonu, yoğun bakıma geliş, yoğun bakıma geliş birinci saat, ekstübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası dördüncü saat’de ölçülen SVR değerleri Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

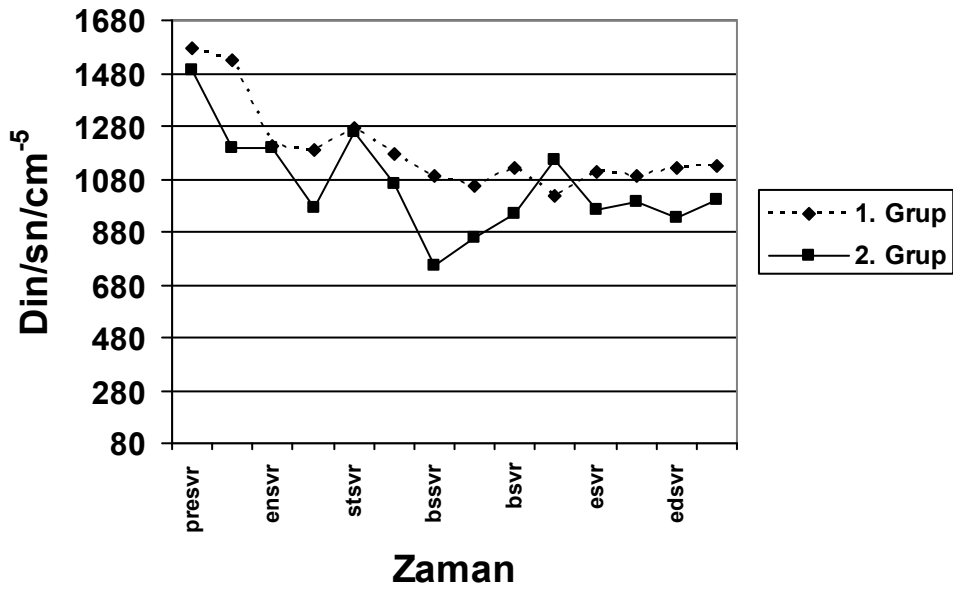
**Tablo 4.11 :** Olgulara ait SVR değerleri

|                         | Grup 1          | Grup 2           |
|-------------------------|-----------------|------------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 1574 ± 369,41   | 1490 ± 354,42    |
| İnfüzyon onuncu dk      | 1531 ± 339,25   | 1199 ± 391,62*   |
| Entübasyon              | 1208,5 ± 328,21 | 1199 ± 460,49    |
| Cilt insizyonu öncesi   | 1189 ± 281,42   | 967,15 ± 189,88* |
| Sternotomi sonrası      | 1272 ± 383,41   | 1256,70 ± 283,34 |
| Bypass öncesi           | 1175 ± 456,24   | 1060,50 ± 287,03 |
| Bypass sonrası          | 1091 ± 544,32   | 755,20 ± 256,94  |
| Yoğun bakıma geliş      | 1056,80 ± 300,9 | 854 ± 275,51*    |
| YB geliş 1.saat         | 1121,9 ± 299,9  | 949 ± 271,21*    |
| YB geliş 4. saat        | 1014,5 ± 228,21 | 963,8 ± 288,25   |
| Ekstübasyon sonu        | 1106,9 ± 194    | 963,8 ± 288,25   |
| Ekstübasyon 1.saat      | 1092, ± 161,88  | 992,85 ± 328,03  |
| Ekstübasyon 4. saat     | 1125 ± 219,0    | 936 ± 242 *      |
| Ekstübasyon 24.saat     | 1127 ± 177,0    | 1003 ± 328       |

\* $p < 0,05$

İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır

**Grafik 4.10 :** Olgulara ait SVR değerleri



## Arteriyel Oksijen Saturasyonu(SPO2)

Olgulara ait arteriyel oksijen Saturasyonu verileri tablo 4.12 ve grafik 4.11’de gösterilmiştir.Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada; Grup 2’de, bypass öncesi ve yoğun bakım birinci saatte SpO2 değerlerinde, Grup 1’e göre klinik olarak anlamlı olmayan bir düşme görülmüştür ( $p<0.05$ )

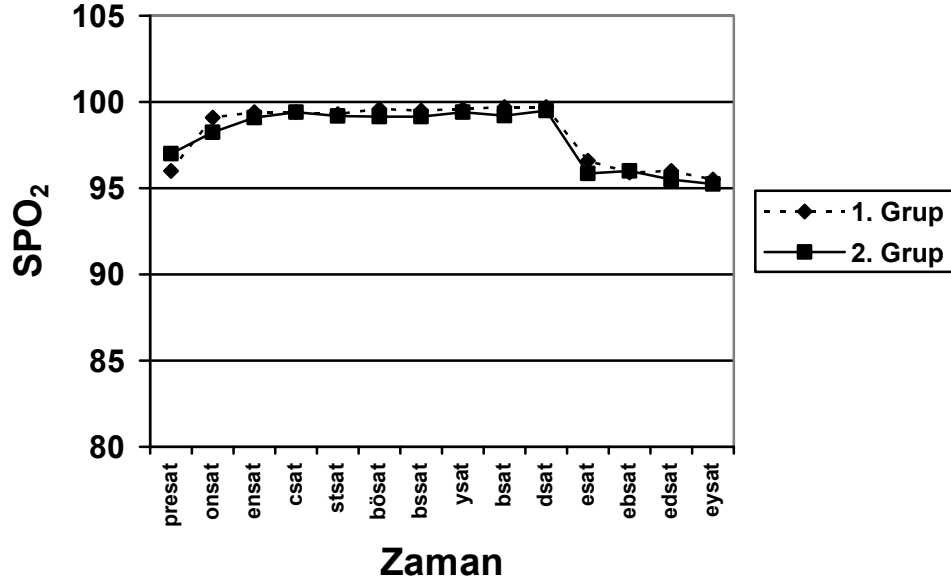
**Tablo 4.12 :** Olgulara ait arteriyel SATURASYONU değerleri

|                         | Grup 1       | Grup 2        |
|-------------------------|--------------|---------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 96,4 ± 1,46  | 97 ± 2,40     |
| İnfüzyon onuncu dk      | 99,1 ± 0,85  | 98,25 ± 1,80  |
| Entübasyon              | 99,4 ± 0,82  | 99,10 ± 0,85  |
| Cilt insizyonu öncesi   | 99,40 ± 0,82 | 99,4 ± 0,75   |
| Sternotomi sonrası      | 99,3 ± 0,92  | 99,18 ± 0,81  |
| Bypass öncesi           | 99,6 ± 0,82  | 99,15 ± 0,65* |
| Bypass sonrası          | 99,5 ± 0,82  | 99,15 ± 0,81  |
| Yoğun bakıma geliş      | 99,6 ± 1,23  | 99,45 ± 1,09  |
| YB geliş 1.saat         | 99,70 ± 0,92 | 99,2 ± 1,05*  |
| YB geliş 4. saat        | 99,70 ± 0,92 | 99,5± 0,76    |
| Ekstübasyon sonu        | 96,6 ± 2,11  | 95,85 ± 3,11  |
| Ekstübasyon 1.saat      | 95,9 ± 1,96  | 96,0 ± 3,17   |
| Ekstübasyon 4. saat     | 96,0 ± 1,66  | 95,5 ± 3,63   |
| Ekstübasyon 24.saat     | 95,5 ± 2,25  | 95,25 ± 3,47  |

\* $p<0,05$

*İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır*

**Grafik 4.11 : Olgulara ait SATURASYONU değerleri**



## ISI

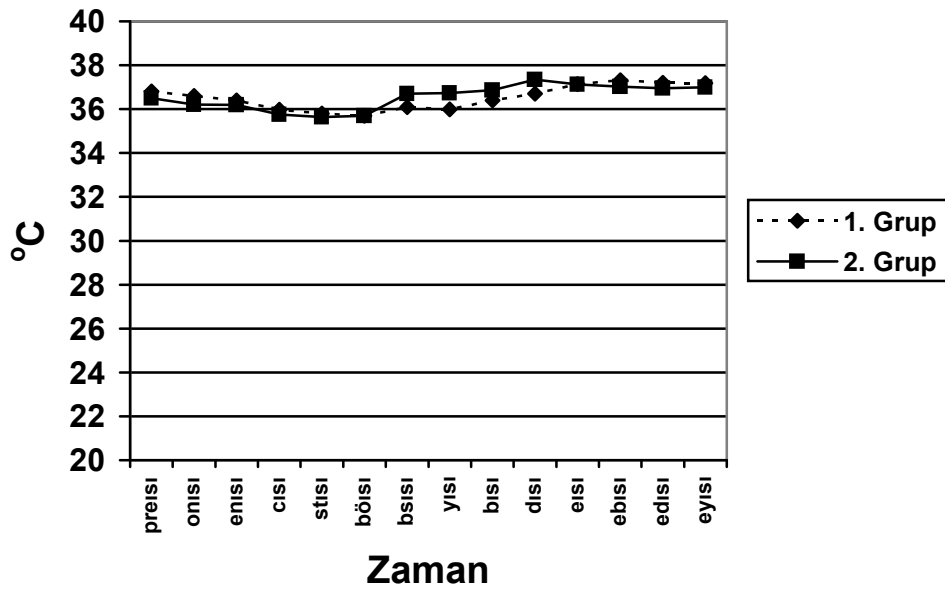
Olgulara ait vücut ısısı değerleri tablo 4.13 ve grafik 4.12’de gösterilmiştir. Grup 2’de infüzyonun onuncu dakikası ve ekstübasyonun dördüncü saatindeki ölçülen vücut ısısı değerleri Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak önemsiz derecede düşük bulunmuştur.

**Tablo 4.13 :** Olgulara ait ISI değerleri

|                         | Grup 1       | Grup 2        |
|-------------------------|--------------|---------------|
| Preoperatif(indük.önce) | 36,80 ± 0,56 | 36,5 ± 0,67   |
| İnfüzyon onuncu dk      | 36,63 ± 0,78 | 36,21 ± 0,60* |
| Entübasyon              | 36,40 ± 0,69 | 36,19 ± 0,62  |
| Cilt insizyonu öncesi   | 35,98 ± 0,78 | 35,75 ± 0,83  |
| Sternotomi sonrası      | 35,80 ± 0,70 | 35,64 ± 0,87  |
| Bypass öncesi           | 35,7 ± 1,70  | 35,7 ± 1,27   |
| Bypass sonrası          | 36,09 ± 0,94 | 36,7 ± 1,0    |
| Yoğun bakıma geliş      | 35,99 ± 0,94 | 36,73 ± 1,0   |
| YB geliş 1.saat         | 36,4 ± 1,51  | 36,84 ± 1,17  |
| YB geliş 4. saat        | 36,71 ± 1,03 | 37,34 ± 1,07  |
| Ekstübasyon sonu        | 37,14 ± 0,66 | 37,12 ± 0,66  |
| Ekstübasyon 1.saat      | 37,32 ± 0,54 | 37,02 ± 0,39  |
| Ekstübasyon 4. saat     | 37,20 ± 0,41 | 36,95 ± 0,34* |
| Ekstübasyon 24.saat     | 37,19 ± 0,34 | 36,99 ± 0,56  |

*İstatistiksel çalışmalarda ortalama + standart sapma kullanılmıştır*

**Grafik 4.12 :** Olgulara ait ISI değerleri



Gruplar arasında analjezik gereksinimi,ekstübasyon zamanı, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi açısından yapılan karşılaştırmada; analjezik ihtiyacı Grup 1’de daha az olurken Grup 2’de daha fazla idi.

Ekstübasyon süreleri Grup I' de ortalama  $11 \pm 4,51$  saat olup Grup 2' de ortalama  $15 \pm 4,04$  saat olduğu görüldü. Her iki grup arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

Yoğun bakımda kalış süreleri her iki grupta da benzerdi istatistik olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ )

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda kalp cerrahisi anestezisi ve yoğun bakım tekniklerinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Yeni yaklaşımlar, hemodinamik stabilitedeki üstünlüğü nedeniyle, yaygın olarak kullanılmakta olan yüksek doz opioid anestezisi yerine düşük doz opioidlerle birlikte midazolam, propofol, etomidat, gibi kısa etkili intravenöz hipnotik ajanların, deksmedetomidin gibi alfa 2 - reseptör agonistlerinin ya da inhalasyon ve rejyonel anestezi tekniklerinin kombinasyonlarının kullanılmasını öngörmektedir. Bu yaklaşımlar ile kardiyak cerrahi geçiren hastaların cerrahi strese karşı, perioperatif ve postoperatif dönemde daha iyi bir analjezi sedasyon sağlanarak sıtabil bir hemodinamik yanıt oluşturulmasına çalışılmıştır.

Alfa-2 agonist ajanların ; Perioperatif dönemde görülen hipertansiyon , taşikardi gibi pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır.

İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini; postoperatif olarak kullanıldığında birlikte uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini azaltır. Hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçerler.

Yapılan çalışmaların çoğunda, kardiyak cerrahi operasyonlarında optimal bir anestezi teknik tanımlanmamıştır. Klinisyenler volatil anesteziğin miyokardiyal depresyon yapıcı etkilerinden korunmak amacıyla ağırlı sitümuluslara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için opioid ağırlıklı yada opioidlerle kombine edilmiş ajanlardan oluşan anestezi tekniğini tercih etmektedir.

Opioid'ler cerrahi stresi azaltarak girişim sırasında hemodinamik durumun kararlı kalmasına yardımcı olurlar. Anestezide hipnotik bileşen yeterli düzeyde olsa bile, hastalarda uyarılara yanıt olarak taşikardi ve arteriyel kan basıncında artış görülebilir. Bu durum, özellikle kardiyak cerrahi gibi intraoperatif stresin yüksek düzeyde olduğu cerrahi girişimlerde ciddi sorunlar yaratabilir.

Yüksek dozda opioid kullanımı bu sempatik yanıtları baskılayabilir, hatta bazı vakalarda tümüyle ortadan kaldırılabilir. Bu uygulamanın en büyük dezavantajı ise, uzun süren solunum depresyonu ve solunum desteği gereksinimidir.

Alfa-2 agonist ajanların ; anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı intraoperatif anestezi gereksiniminin azaltılması, solunumu baskılamaması nedeniyle postoperatif yoğun bakım ünitesinde yapay ventilasyon sağlanan hastaların sedatize edilmesinde yararlı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Alfa -2 adrenoceptör agonisti olan klonidin, mivazoral ve deksmedetomidin perioperatif myokardiyal iskemide hem profilaktik hem de tedavi edici ajanlardır. Perioperatif myokardiyal iskemide neden, artmış katekolamin konsantrasyonu olup, bu ajanlar sempatolitik etkileri ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltırlar (29).

Oliver ve ark.'ları yaptıkları çalışmada ;  $\alpha$ -2 adrenoceptör agonisti ajanları peroperatif uygulayarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttıklarını göstermişlerdir (19).

Lee ve ark.'ları, myokardiyal iskemi ve enfarktüs ile ilişkili preoperatif risk faktörleri belirlemişlerdir. Bunlar; yüksek riskli cerrahi, iskemik kalp hastalığı hikayesi, kongestif kalp yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, preoperatif insülin tedavisi alanlar, preoperatif serum creatin düzeyi  $>2$  mg/dl olanlardır (61).

Alfa 2 adrenerjik reseptör agonistleri ; kalp atım hızını azaltır, arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansı geçici olarak artırır, postgangliyonik vasküler reseptör aktivasyonu yaparlar, santral etki ile sempatik tonusu azaltırlar, vagal aktiviteyi azaltarak uzun süreli kalp atım hızı ve kan basıncını azaltırlar (7,3,48,9)

Duminda ve arkadaşları alfa-2 agonistlerin perioperatif kardiyovasküler komplikasyonları önlemedeki etkinliklerinin incelendiği bir meta analizde; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif yoğun bakımda 48 saate kadar kullanılan klonidin, deksmedetomidin ve mivazerolün kullanıldığı çalışmada, deksmedetomidinle güvenlik sınırının %95 olduğunu saptamışlar. Bu ilaçların kardiyak cerrahide myokardiyal iskemi ve mortaliteyi azalttığını ancak daha büyük serilere gereksinimin önemini vurgulamışlar (20)

Periferik  $\alpha_2$ -adrenoreseptörler kan damarlarının media tabakasındaki vasküler düz kaslarda bulunurlar ve aktivasyonları ile kontraksiyon yaparak potent  $\alpha_2$ -agonistlerin geçici hipertansiyon yapmasında rol alırlar (96).

Mangano ve arkadaşları, deksmedetomidin'in kullanıldığı çalışmalarda kan basıncı ve kalp hızını azaltarak perioperatif iskemi, miyokardiyal enfarktüs ve mortaliteyi azalttığını bulmuşlardır (19).

Yapılan üçlü bir çalışmada ; Klonidin, Deksmetomidin, Mivazerol gibi alfa-2 adrenerjik agonistlerin sempatolitik, sedatif ve hipnotik, analjezik, perioperatif hemodinamik stabilize edici özellikleri karşılaştırılmış kalp atım hızını azaltıklarını, arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansı geçici olarak artırdıkları gösterilmiştir (36,52).

Venn ve Grounds çalışmalarında propofol ile deksmedetomidini karşılaştırmışlar ; propofol grubunda kalp hızı değerleri daha yüksek iken, deksmedetomidin grubunda ise daha kalp stabil seyrettiğini saptamışlardır (71,76) Bizim çalışmamızda ; Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada ; kalp hızı değerleri benzer iken, bypass çıkışı kalp hızı değerleri Deksmetomidin Grubu'nda, Midazolam Grubu'na göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ )

Kalp hızındaki bu yükselme ; pompadan çıkış aşamasında kullanılan inotropik destek tedavisine bağlı olabileceği kanısına vardık.

Opioidler ve  $\alpha_2$  agonistler cerrahi strese sempatik yanıtları gizleyebilirler, bradikardik ve hipotansif yanıtları belirgin hale getirebilirler. Her iki grupta da hiçbir ölçüm zamanında bradikardik yanıt( $<40$  atım/dk) gözlenmedi.

Yapılan başka bir çalışmada ; Deksmetomidin infüzyon'un başlangıcında meydana gelen geçici bir kan basıncı artmasını takiben, daha sonra kan basıncı azalmasıyla karakterize, bifazik etki gözlemişler (8,22).

Dyck ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir deksmedetomidin çalışmasında ; intravenöz deksmedetomidin infüzyonundan beş dakika sonra OAP değerleri bazal değerlere göre % 22 daha yüksek ve kalp hızı değerleri ise bazal değerlere göre %27 daha düşük bulmuşlar. Aynı çalışmada dört saat sonraki hemodinamik değerleri ise OAP % 20 ve kalp hızı % 5 daha düşük olarak tespit etmişler (29).

Bloor ve ark.'larının, yapmış oldukları çalışmalarda; deksmedetomidin'in plazma katekolamin konsantrasyonunu azalttığı, bu azalmaya kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde gözlenen azalmanın da eşlik ettiğini göstermişler (3).

Deksmedetomidin ile yapılan başka bir çalışmada da ; Koroner arter hastalıklı olgularda intraoperatif dönemde adrenerjik stimülasyonla myokardiyal iskemi, taşikardi, hipertansiyon ve aritmiler oluştuğunu bunları da deksmedetomidin'in ; noradrenalin salınımını, santral sinir sisteminde sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncı ve kalp hızını azaltıp, spinal korddaki alfa-2 reseptörleri etkileyerek analjezik etki oluşturarak engellediğini tespit etmişler (94).

Venn ve Grounds'un yaptığı bir çalışmada propofol ile deksmedetomidini karşılaştırmışlar ; her iki grupta da arteriyel ve santral venöz basınç değerleri, çalışma boyunca bazal değerlerine yakın seyretmiş (71,76).

Venn ve arkadaşlarının yapmış oldukları üç farklı çalışmalarında ; Deksmedetomidin'in yüksek konsantrasyonlardaki yükleme dozunda erken dönemde hipertansiyon görülmüş, bu çalışmada 0,25 µgr/kg 10 dakika yükleme dozu önermişler (63).

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Deksmedetomidin Grubunda SAB değerleri Midazolam Grubu ile karşılaştırıldığında daha stabil olup özellikle yoğun bakım ve ekstübasyon sonu değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Her iki grup'da da bypass öncesi ve sonrası ile yoğun bakıma geliş SAB değerleri benzerdi .

Deksmedetomidin Grubunda ; infüzyon'un onuncu dakikası, cilt insizyonu SAB değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek iken, bunu yükleme dozumuzun yüksekliğine bağlıyoruz. Bizim çalışmamızda da buna paralel değerler elde edilmiştir, deksmedetomidin bağlı sistolik arter basıncı değerlerindeki bu bifazik etki bizim çalışmamızda da ortaya çıkmış olup ancak bizim çalışmamızda yükleme dozu 1 µgr/kg 'dan 10 dk 'da verilmiştir.

Herr ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ; Deksmedetomidin'e bağlı oluşan hipotansiyonun tedavisinde doz titrasyonu yapılması gerektiği, sıvı replasmanı, pozisyon verilmesi ve vazodilatör ilaçların kullanılması gerekliliği vurgulanmış (39).

Bizim çalışmamızda da hipotansiyon gelişen olgularda literatür bilgilerine uygun olarak infüzyon dozu titrasyonu, volüm replasmanı, pozisyon verilmesi ve vazoaaktif ilaçlarla müdahale edildi.

Richard M Venn ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ; Dexmedetomidin'in kalp hızını ve kan basıncını düşürmesi bunun yanında solunumu baskılamaması ekstübasyon esnasında büyük bir avantaj oluşturmaktadır. Derin sedasyona rağmen solunumu baskılamaması ve analjezik gereksinimini azaltması büyük avantaj oluşturur, bu çalışmada morfin ihtiyacının % 50 azaldığı gösterilmiştir (96,73).

Tobias ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ;dexmedetomidin ile kontrollü hipotansiyon uygulamışlar, OAP değerini 55-60 mmHg civarında tutabilmek için 0,7 µgr/kg/saat gibi yüksek doz kullanmışlar ve buna rağmen refleks taşikardi gelişmemiştir (93).

R.M.Venn, Bradshaw ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir plasebo kontrollü dexmedetomidin çalışmasında ; çalışmanın ilk 4 saatlik infüzyon periyodunda kalp hızı, sistolik ve diastolik arteriyal kan basıncı değerleri dexmedetomidin grubunda daha düşük bulunmuş. Bu dönemde sistolik ve diastolik kan basınçları dexmedetomidin grubunda plasebo grubuna oranla 5 - 6 mmHg daha düşük seyretmiş. Santral venöz basınçlar arasındaki fark anlamlı bulunmamış. Ekstübasyon esnasındaki taşikardi plasebo grubunda anlamlı seyretmiş. Dexmedetomidin grubundaki 66 hastanın 18'inde anlamlı hipotansiyon (<60 mmHg ) ve bradikardi (<50 /dk ) olmuş, 11 hastada yükleme dozu esnasında hipotansiyon ve bradikardi gelişmiş. Dexmedetomidin grubunda 6, plasebo grubunda 5 hastada ilaç yükleme dozu esnasında hipertansiyon yan etki olarak rapor edilmiş. Dexmedetomidin grubunda bu olay geçici olup (10 dk kadar), plasebo grubunda hipertansiyon düşmemiş (10dk-4' saat)(96).

Ebert ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda; dexmedetomidin'in plazma katekolamin konsantrasyonunu azalttığı, bu azalmaya kan basıncı ve kardiyak output değerlerinde gözlenen azalmanın da eşlik ettiğini göstermişler(93) Jouko, Markku ve arkadaşlarının yapmış oldukları plasebo kontrollü bir çalışmada ; dexmedetomidin grubunda ki kalp hızı ve SAB değerlerinin plasebo grubuna göre son derece anlamlı bir şekilde stabil seyrettiğini,

hipotansiyon, hipertansiyon ve taşikardinin plesebo grubuna göre nadir olduğunu bulmuşlar (50).

Bizim çalışmamızda ; Midazolam Grubu'nda infüzyon onuncu dakikası, entübasyon sonu, cilt insizyonu, bypass öncesi ve yoğun bakıma geliş SAB, DAB, OAB değerleri birbirine paralel olup Deksmetomidin Grubu'na göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yoğun bakıma geliş dördüncü saat ve ekstübasyon sonrası birinci saat değerleri yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Jouko, Markku ve arkadaşlarının yapmış oldukları plesebo kontrollü bir çalışmada; deksmedetomidin grubundaki CVP değerleri her iki grupta da benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(50)

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Midazolam Grubu'nda infüzyonun onuncu dakikası, ekstübasyon sonu, ekstübasyon'un birinci, dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerindeki CVP değerleri Deksmetomidin Grubu'na göre anlamlı derecede yüksek iken sternotomi sonrası CVP değerleri Midazolam Grubu'nda daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Midazolam grubundaki anstabil seyreden hemodinamiye uygun olarak sternotomi döneminde toraksın açılması ile toraks içi negatif basıncın ortadan kalkması ve azalmış venöz dönüşü bağlı olarak CVP de azalma görülmüş olabilir.

Jouko, Markku ve arkadaşlarının yapmış oldukları plesebo kontrollü bir çalışmada ; deksmedetomidin grubunda ki MPAP daha stabil seyretmiş ; WPAP değerleri her iki grupta da benzer seyretmiş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (50).

Midazolam Grubu'nda preoperatif, ekstübasyon sonu, ekstübasyon sonu birinci ve dördüncü saatlerdeki MPAP ve WPAP değerleri Deksmetomidin Grubu'na göre anlamlı derecede yüksek, sternotomi esnasındaki değerler düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Midazolam grubundaki anstabil seyreden hemodinamiye uygun olarak sternotomi döneminde toraksın açılması ile toraks içi negatif basıncın ortadan kalkması ve azalmış venöz dönüşü bağlı olarak 'MPAP ve WPAP da da azalma olduğu kanısına vardık.

Deksmedetomidin grubunda; özellikle postoperatif dönemdeki bu yüksek değerlerin olmaması, bu ajanın yapmış olduğu sempatolitik, analjezik ve hemodinamik stabilizasyon yapıcı olumlu özelliklerine bağlı olabilir.

Jouko, Markku ve arkadaşlarının yapmış oldukları plesebo kontrollü bir çalışmada ; deksmedetomidin grubunda ki ; CI değerleri bazal değere daha yakın ve stabil seyretmiş ancak plesebo grubunda ise özellikle operasyon sonunda daha yüksek seyretmiştir (50)

Ebert ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda; deksmedetomidin'in plazma ketokolamin konsantrasyonunu azalttığı, bu azalmaya kalp hızı ve kardiyak output değerlerinde gözlenen azalmanın da eşlik ettiğini göstermişler (93).

Christopher ve arkadaşlarının ; Lorezapam , Midazolam ve propofol ile yaptığı çalışmada ; midazolamın, venodilatasyon ile venöz dönüşü azaltarak, kardiyak output ve kalp kontraktilesini azalttığını bulmuşlardır (57).

Midazolam Grubu'nda bypass sonrası, yoğun bakıma geliş, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerdeki ölçülen CO ve CI değerleri , Deksmetomidin Grubu'na göre yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bizim çalışmamızda da literatür bulgularına uygun olarak deksmedetomidin grubunda daha yüksek bulduk.

Alfa 2 adrenerjik reseptör antagonistleri; arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansı geçici olarak artırır , postgangliyonik vasküler reseptör aktivasyonu yaparlar (7,3,48,9).

Jouko, Markku ve arkadaşlarının yapmış oldukları plesebo kontrollü bir çalışmada ; deksmedetomidin grubunda ki SVR değerleri ; plesebo grubuna göre daha yüksek seyretmiş, plesebo grubunda bazal değerlere daha yakın seyretmiştir (50).

Midazolam Grubu'nda infüzyon'un onuncu dakikası, cilt insizyonu, yoğun bakıma geliş, yoğun bakıma geliş birinci saat, ekstübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası dördüncü saat'de ölçülen SVR değerleri Deksmetomidin Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bizim çalışmamızda Deksmetomidin Grubunda SVR değerleri literatür bilgilerine uygun olarak yüksek bulduk.

R.M.Venn, Bradshaw ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir plesebo kontrollü deksmedetomidin çalışmasında ;her iki grup arasında da arteriyel oksijen saturasyonu bakımından farklılık anlamlı bulunmamıştır (96).

Belleville ve arkadaşlarının yapmış oldukları 40 hastalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plesebo kontrollü ve retrospektif bir çalışmada ; yüksek doz deksmedetomidin infüzyonun (2,0 µg/kg) solunum paternini düzensizleştirdiği, kısa süreli apneye neden olduğu ancak SPO2'yi % 90'nın altına düşürecek oksijen desaturasyonu yapmadığını göstermişler (73).

Çalışmamızda ; Midazolam Grubuna bypass öncesi ve yoğun bakım birinci saatte SPO2 değerleri deksmedetomidin Grubu'na göre klinik olarak anlamlı olmayan bir düşme göstermiştir( $p<0.05$ )

Midazolam Grubu'nda ki infüzyon'un onuncu dakikası ve ekstübasyon'un dördüncü saatindeki ölçülen vücut ısısı değerleri , deksmedetomidin Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak dikkate alınmayacak düşme göstermiştir ( $p<0,05$ ).

Richerd ve arkadaşlarının yapmış olduğu yoğun bakımda uzun süre sedasyon amacıyla kullanılan propofol ile midazolamı karşılaştıran çok merkezli, randomize bir çalışmada ; propofol'ün erken ekstübasyon'a olanak sağlayarak yoğun bakımda sedasyona elverişli olduğunu, midazolamın geç ekstübasyon'a neden olarak yoğun bakımdan çıkışı geciktirdiği sonucuna varmışlar (69).

Richard M Venn ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ; Dexmedetomidin'in kalp hızın ve kan basıncını sıtabil tutması bunun yanında solunumu baskılamaması ekstübasyon esnasında büyük bir avantaj oluşturmaktadır. Derin sedasyona rağmen solunumu baskılamaması ve analjezik gereksinimini azaltması büyük avantaj oluşturur. Bu çalışmada morfin ihtiyacının % 50 azaldığı gösterilmiştir (96,73).

R.M.Venn, Bradshaw ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir plesebo kontrollü deksmedetomidin çalışmasında ; Dexmedetomidin'in anksiyolitik etkisi özellikle kardiyak cerrahi geçiren hastalarda barizmiş. Bu çalışma ; Dexmedetomidin'in postoperatif sedasyon ve analjezi gereksinimini azalttığını göstermiş ve hastalar daha kolay uyanmışlardır (96).

Herr ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ; koroner arter bypass cerrahisi geçiren olgularda deksmedetomidin'in sedasyonu etkili ve güvenli olup, analjezik, antiemetik, epinefrin ve diüretik kullanımını azalttığını göstermişler (39).

R.M.Venn and R.M.Grounds'un yapmış oldukları, propofol ile deksmedetomidin'in sedasyon, analjezi ve hemodinamic açıdan karşılaştırması çalışmasında ; deksmedetomidin grubunda, ek analjezik ihtiyacı daha azmış, ramsey sedasyon sıkalası 5 imiş ideal derin sedasyon elde edilmiş ve propofol grubuyla benzermiş (76).

Higgins ve arkadaşlarının yapmış oldukları propofol ve midazolam karşılaştırmasında ; trakeal ekstübasyon zamanı açısından her iki grup arasında fark bulmamışlar(69).

Cheng ve arkadaşları, yaptıkları son çalışmalarda, erken ekstübasyonun postoperatif kardiyorespiratuar ve sempatoadrenal stresi, morbiditeyi veya mortaliteyi artırmadığını ortaya koymuşlardır (14).

Yoğun bakımda kalış süreleri her iki grupta da benzerdi ( $p>0.05$ ). Hastalar postoperatif ikinci günde mobilize edilerek, oral almaya başladılar, uzun süren mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteğine ihtiyaç olmadı.

Yoğun bakımda sedasyon amaçlı uzun süre Deksmetomidin infüzyonu uygulanan 12 hastalık bir çalışmada hemodinamik yan etki olarak hipotansiyon, bradikardi gelişmiş. Hastalara volüm replasmanı ve efedrin verilmiş ancak sedasyonun kesilmesine bağlı olarak beş hastada çekilme sendromu görülmüş ; dirençli hipotansiyon gelişmiş (21). Bizim çalışmamızda ilaç infüzyonları 24 saati geçmediği için çekilme sendromu bulgularına rastlanmadı.

Ekstübasyondaki bu hemodinamik stabilite, stres yanıtla oluşan kalbin yorulmasına ve iskemik hasara karşıda koruyucu rol almaktadır. Dexmedetomidin'in; anksiyolitik etkisi özellikle kardiyak cerrahi geçiren hastalarda bariz olup postoperatif sedasyon ve analjezi gereksinimini azaltır ayrıca hastalar daha kolay uyanırlar (96,73).

Midazolam Grubundaki bu hemodinamik anstabilite oksijen tüketimini artırarak myokardiyal iskemi açısından risk teşkil etmiştir. Postoperatif hipertansiyon

oksijen tüketimini artırarak myokardiyal iskemi ataklarını tetikleyebilmektedir (92).

Çalışmamızda deksmedetomidin ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik yanıtı önemli derecede azaltmıştır. Ekstübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişikliklerin nedeni ağrı, anesteziden çıkış, trakeal irritasyon gibi uyarılar olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Araştırmamız, Hastane Etik Komite izni alınarak, elektif koroner arter bypass cerrahisi planlanan ASA fiziksel skoru II-III olan, 18-70 yaş arası, 36 erkek 4 kadın hasta olmak üzere toplam 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele olarak 20'şer kişilik Grup 1 (dexmedetomidin) ve Grup 2 (midazolam) olarak iki gruba ayrıldılar.

Dexmedetomidin'nin 2 ml.lik ampullerinde ml.de 100 µg olup salin ile dölüe edilerek ml.de 1 µg olacak şekilde ayarlanarak, 10 dk 1 µgr/kg/saat dexmedetomidine hemodinamik ölçümler alındıktan sonra Ramsey sedasyon skalası 3 olduğunda infüzyon 11 dk'da 0.2-0.4 µgr/kg/saat'e düşüldü.Fentanil 20-30 µgr/kg dozda 5 dk'da infüzyon şeklinde başlandı.Torax rijiditesi kaydedilerek, entübasyon için 0.15 mg/kg cisatracuryum uygulanacak.%100 O2 ile manuel ventilasyon uygulandı.

Midazolam 0.05-0.07 mg/kg sonrası hemodinamik ölçümler alındıktan sonra Ramsey sedasyon skalası 3 olduğunda Fentanil 20-30 µgr/kg dozda 5 dk'da infüzyon şeklinde başlanarak.toraks rijiditesi kaydedildi ve entübasyon için 0.15 mg/kg cisatracuryum uygulanacak %100 O2 ile manuel ventilasyon uygulandı.

Birinci gruptaki hastalara (Grup 1) dexmedetomidin + fentanil, ikinci gruptaki hastalara (Grup 2) midazolam + fentanil verildi. Fentanil 20-30 µg/kg yükleme dozu takiben 0,15 µg/kg idame doz olarak verildi, ekstrakorporal dolaşım sırasında idame infüzyonlara devam edildi ve gerektiğinde ek dozlarda fentanil ve kas gevşetici puşe olarak pompadan takviye edildi.

Her iki grupta da oksijen + kuru hava ile volatil anestezi ajan olarak sevofluran (MAC 0.8-1) açıldı. Kas gevşetici ajan olarak cis-atrakuryum entübasyon dozu 0,15 mg/kg.dan verilerek infüzyon kullanılmadı, aralıklı bolus dozlarda kullanıldı. Postoperatif yoğun bakım takibinde infüzyonlar doz titrasyonu yapılarak 24 saat infüzyon şeklinde sürdürüldü.

Gruplar arasında yaş, cins, boy, kilo, vücut yüzey alanı ve kros klemp süresi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Her iki grupta da infüzyonun

onuncu dakikasından sonra başlayan ve operasyon süresince devam eden kan basıncı ve kalp hızlarındaki azalma postoperatif dönemde deksmedetomidin grubunda daha stabil seyrettiği gözlemlendi.

Yoğun bakımda kalış süreleri her iki grupta da benzer tespit ettik, hastalar postoperatif ikinci günde mobilize edilerek ,oral almaya başladılar, uzun süren mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteğine ihtiyaçları olmadığını gördük Bizim çalışmamızda ; deksmedetomidin grubundaki hemodinamik verilerimizin gerek perioperatif gerekse postoperatif yoğun bakım dönemlerinde daha stabil seyrettiğini gözlemledik

Midazolam Grubu'nda infüzyon onuncu dakikası, entübasyon sonu, cilt insizyonu, bypass öncesi ve yoğun bakıma geliş değerleri düşük ; yoğun bakıma geliş dördüncü saat ve ekstübasyon sonrası birinci saat değerlerinin yüksek seyrettiğini gözlemledik.

Sonuç olarak ; koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda ; deksmedetomidin + fentanil uygulanan grupta trakeal entübasyon ve cerrahi uyarılarla oluşan sempatik yanıtı midazolam + fentanil uygulanan gruba oranla daha iyi baskılandığını elde edilen hemodinamik verilerle ortaya konulmuştur.

Deksmedetomidin, koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda ; intraoperatif ve postoperatif analjezi ve sedasyon amacıyla; güvenli olarak kullanılabileceği, ek doz analjezik ihtiyacını azalıp, hemodinamik düzenleyici etkisinin olması, solunum depresyonu yapmaması, erken ekstübasyon, mobilizasyon ve kooperasyon'a olanak sağlaması nedeniyle daha avantajlı olduğu yapmış olduğumuz bu çalışmada da görülen hemodinamik verilerle desteklenmiştir.

## ÖZET

Araştırmamız, Hastane Etik Komite izni alınarak, elektif koroner arter bypass cerrahisi planlanan ASA fiziksel skoru II-III olan, 18-70 yaş arası, 36 erkek 4 kadın hasta olmak üzere toplam 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele olarak 20'şer kişilik Grup 1 (dexmedetomidin) ve Grup 2 (midazolam) olarak iki gruba ayrıldılar.

Anestezi indüksiyonundan önce, hastalara lokal anestezi eşliğinde sol antekubital vene 14 G venöz intraket, sol radial artere 20 G radial arter kanülü, sağ jugularis internaya ise 7 F intradüser yerleştirilerek devamlı CO ölçer termodilüsyonlu pulmoner arter kateteri (Baxter) takıldı. Saatte ortalama 300 ml olacak şekilde sıvı replasmanı başlandı. İndüksiyon öncesi hemodinamik ölçümler; kalp hızı (KH), sistolik-ortalama-diastolik kan basıncı (SAB,OAB,DAB), santral venöz basınç (CVP), pulmoner arter basıncı (PAP), pulmoner kapiller Vec basıncı (PCWP), kardiyak output (CO), atım volümü (SV), pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>) kaydedildi. Bu ölçümler ; preoperatif, infüzyonun 10. dakikasında, entübasyon, cilt insizyonu, sternotomi sonrası, bypass öncesi, bypass sonrası, yoğun bakım ünitesine varış, birinci saat, ikinci saat, dördüncü saat, ekstübasyon öncesi ve sonrası, birinci, ikinci, dördüncü ve yirmidördüncü saatlik dönemlerde tekrarlandı.İndüksiyon öncesinde tüm hastalar 3 dakika süreyle % 100 O<sub>2</sub> ile solutuldu.

Dexmedetomidin'nin 2 ml.lik ampullerinde ml.de 100µg olup salin ile dölüe edilerek ml.de 1µg olacak şekilde ayarlanarak, 10 dk 1µgr/kg/saat dexmedetomidine hemodinamik ölçümler alındıktan sonra Ramsey sedasyon skalası 3 olduğunda infüzyon 11 dk'da 0.2-0.4 µgr/kg/saat'e düşüldü. Fentanil 20-30 µgr/kg dozda 5 dk'da infüzyon şeklinde başlandı. Torax rijiditesi kaydedilerek, entübasyon için 0.15 mg/kg cisatracurium uygulanacak.%100 O<sub>2</sub> ile manuel ventilasyon uygulandı.

Midazolam 0.05-0.07 mg/kg sonrası hemodinamik ölçümler alındıktan sonra Ramsey sedasyon skalası 3 olduğunda. Fentanil 20-30 µg/kg dozda 5 dk'da infüzyon şeklinde başlanarak toraks rijiditesi kaydedildi ve entübasyon için 0.15 mg/kg cisatracurium uygulanacak. %100 O<sub>2</sub> ile manuel ventilasyon uygulandı.

Birinci gruptaki hastalara (Grup 1) dexmedetomidin + fentanil, ikinci gruptaki hastalara (Grup 2) midazolam + fentanil verildi. Fentanil 20-30 µg/kg yükleme dozu takiben 0,15 µg/kg idame doz olarak verildi, ekstrakorporal dolaşım sırasında idame infüzyonlara devam edildi ve gerektiğinde ek dozlarda fentanil ve kas gevşetici puşe olarak pompadan takviye edildi.

Entübasyonu takiben, deksmedetomidin 0.4 µg/kg/saat, 0.15 µg/kg/saat fentanil yada midazolam 0.05-0.1mg/kg/saat, 0.15 µg/kg/saat fentanil dozunda infüzyonlara başlandı

Her iki grupta da oksijen + kuru hava ile volatil anestezi ajan olarak sevofluran (MAC 0.8-1 ) kullanıldı. Kas gevşetici ajan olarak cis-atrakurium entübasyon dozu 0,15 mg/kg.dan verilerek infüzyon kullanılmadı, aralıklı bolus dozlarda kullanıldı. Postoperatif yoğun bakım takibinde infüzyonlar doz titrasyonu yapılarak 24 saat infüzyon şeklinde sürdürüldü.

Hastalar yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra Grup 1'e dexmedetomidin 0.2-0.4 µg/kg/saat infüzyon hızından, Grup2'ye midazolam 0.05-0.1 mgr/kg/saat infüzyon hızından başlandı. Ekstübasyon için weaning kriterleri oluşuncaya kadar infüzyonlara aynı dozlarda devam edildi. Ek sedasyon ihtiyacı olursa, infüzyon hızları Ramsay Sedasyon Skoru 3-4 , olacak şekilde titre edildi. Ek analjezi ihtiyacı olursa 0.05 –0.1 mg fentanil verildi

Gruplar arasında yaş, cins, boy, kilo, vücut yüzey alanı ve kros klemp süresi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Yoğun bakımda kalış süreleri her iki grupta da benzer tespit ettik, hastalar postoperatif ikinci günde mobilize

edilerek, oral almaya başladılar, uzun süren mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteğine ihtiyaçları olmadığını gördük

Çalışmamızda ; deksmedetomidin grubundaki hemodinamik verilerimizin gerek perioperatif gerekse postoperatif yoğun bakım dönemlerinde daha stabil seyrettiğini gözlemledik.

Midazolam Grubu'nda infüzyon onuncu dakikası, entübasyon sonu, cilt insizyonu, bypass öncesi ve yoğun bakıma geliş değerleri düşük ; yoğun bakıma geliş dördüncü saat ve ekstübasyon sonrası birinci saat değerlerinin yüksek seyrettiğini gözlemledik.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada ; kalp hızı değerleri benzer iken, bypass çıkışı kalp hızı değerleri Deksmetomidin Grubu'nda, Midazolam Grubu'na göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Kalp hızındaki bu yükselme ; pompadan çıkış aşamasında kullanılan inotropik destek tedavisinin neden olabileceğini düşündük

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Deksmetomidin Grubunda SAB değerleri Midazolam Grubu ile karşılaştırıldığında daha stabil olup özellikle yoğun bakım ve ekstübasyon sonu değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Midazolam Grubu'nda infüzyon onuncu dakikası, entübasyon sonu, cilt insizyonu, bypass öncesi ve yoğun bakıma geliş SAB, DAB, OAB değerleri birbirine paralel olup Deksmetomidin Grubu'na göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Midazolam grubu'nda yoğun bakıma geliş dördüncü saat ve ekstübasyon sonrası birinci saat SAB , DAB , OAP değerleri bir birine paralel olup; Deksmetomidin Grubu'na göre anlamlı derecede yüksektir.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada, Midazolam Grubu'nda infüzyonun onuncu dakikası, ekstübasyon sonu, ekstübasyon'un birinci,

dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerindeki CVP değerleri Deksmetomidin Grubu'na göre anlamlı derecede yüksek iken sternotomi sonrası CVP değerleri Midazolam Grubu'nda daha düşük saptandı

Midazolam grubundaki anstabil seyreden hemodinamiye uygun olarak sternotomi döneminde toraksın açılması ile toraks içi negatif basıncın ortadan kalkması ve azalmış venöz dönüşü bağlı olarak CVP de azalma olduğu kanısına vardık.

Midazolam Grubu'nda preoperatif, ekstübasyon sonu, ekstübasyon sonu birinci ve dördüncü saatlerdeki MPAP ve WPAP değerleri Deksmetomidin Grubu'na göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

Midazolam Grubu'nda entübasyon sonrası, bypass sonrası, yoğun bakıma geliş dördüncü saat, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerdeki ölçülen MPAP ve WPAP değerleri yüksek iken , sternotomi sonrası değerler düşük olarak gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Midazolam grubundaki instabil seyreden hemodinamiye uygun olarak sternotomi döneminde toraksın açılması ile toraks içi negatif basıncın ortadan kalkması ve azalmış venöz dönüşü bağlı olarak ' MPAP ve WPAP da da azalma olduğu kanısına vardık.

Deksmetomidin grubunda; özellikle postoperatif dönemdeki bu yüksek MPAP , WPAP değerlerinin olmaması, bu ajanın yapmış olduğu sempatolitik, analjezik ve hemodinamik stabilizasyon yapıcı olumlu özelliklerine bağlı olabileceği kanısına vardık.

Midazolam Grubu'nda bypass sonrası, yoğun bakıma geliş, ekstübasyon sonrası, ekstübasyon sonrası dördüncü ve yirmi dördüncü saatlerdeki ölçülen CO ve CI değerleri, Deksmetomidin Grubu'na göre yüksek bulduk.

Midazolam Grubu'nda infüzyonun onuncu dakikası, cilt insizyonu, yoğun bakıma geliş, yoğun bakıma geliş birinci saat, ekstübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası dördüncü saat'de ölçülen SVR değerleri Deksmetomidin Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Deksmetomidin Grubunda SVR değerleri literatür bilgileri ile uyumlu olarak yüksek seyretmiştir.

Midazolam Grubuna bypass öncesi ve yoğun bakım birinci saatte SpO<sub>2</sub> değerleri deksmedetomidin Grubu'na göre klinik olarak anlamlı olmayan bir düşme göstermiştir

Midazolam Grubu'nda ki infüzyonun onuncu dakikası ve ekstübasyon'un dördüncü saatindeki ölçülen vücut ısısı değerleri, deksmedetomidin Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak önemsiz derecede düşük bulunmuştur.

Yoğun bakımda kalış süreleri her iki grupta da benzerdi, hastalar postoperatif ikinci günde mobilize edilerek, oral almaya başladılar, uzun süren mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteğine ihtiyaç olmadı.

Sonuç olarak ; koroner arter bypass cerrahisinde deksmedetomidin + fentanil uygulanan grupta trakeal entübasyon ve cerrahi uyaranlarla oluşan sempatik yanıtı midazolam + fentanil uygulanan gruba oranla daha iyi baskılandığını elde edilen hemodinamik verilerle ortaya konulmuştur.

Deksmetomidin, koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda ; intraoperatif ve postoperatif analjezi ve sedasyon amacıyla; güvenli olarak kullanılabileceği, ek doz analjezik ihtiyacını azaltarak, hemodinamik düzenleyici etkisinin olması, solunum depresyonu yapmaması, erken ekstübasyon, mobilizasyon ve kooperasyon'a olanak sağlaması nedeniyle daha avantajlı olduğu yapmış olduğumuz bu çalışmada da elde edilen hemodinamik verilerle desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Arkan A: İntravenöz Anestezi; XXIX. TARK Geliştirme Kurs Kitabı. 1995;7-20
2. Bailey PL, Speery RJ, Johnson GK, et al. Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology* 1991;74:997-1002
3. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992;77:1125-1133
4. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L, Savarase JJ. The clinical neuromuscular Pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1139-45
5. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1139-45
6. Bernhard Walder, Martin R. Tramer Analgesia and sedation in critically ill patients *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 333-346
7. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-268
8. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic change. *Anesthesiology* 1992;77:1334-1342
9. Bloor BC, Frankland M, Alper G, et al. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:690-697
10. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cisatracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 1996;76:38-8

11. Cartwright P , Prys – Roberts C, Gill K,et al. Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1983 ;62:966
12. Caspi J Klausner JM safadi T, et al. Delayed respiratory depression following fentanyl anaesthesia for cardiac surgery. *Crit Care Med* 1988;16:238
13. Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL. Cardiovascular and neurological effects of laudanosine: Studies in mice and rats, in conscious anaesthetised dogs. *Br J Anaesth* 1987;59:218-225
14. Cheng DCH,Karski J,Peniston C,Asokumar B,Raveedran G,carroll J. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation following coronary artery bypass grafting:a prospective randomized controlled trial.*J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:755-64
15. Clinical Practice Guidelines for the Sustained Use of Sedatives and Analgesics in the Critically Ill Adult. *Crit Care Med*,2002 vol.30,No.1
16. Corall IM Moore AR, Strunin L.Plasma concentrations of fentanyl in normal surgical patients and those with severe renal and hepatic disease. *Br J anaesth* 1980;52:101P
17. Desborough J.P Hall G.M.,Hart G.R. Burrin J.M,Bloom S.R;Hormonal responses to cardiac surgery:Effects of sufentanil,somatostatin and ganglion blok.*B.J.A.*64:688-95,1990
18. Dexmedetomidine is useful Perioperative Adjunct in Patients Undergoing Cardiac Surgery Sheela S.Pai,MD *Society of Cardiovascular Anesthesiologist*(nd6)
19. DT Mangano,*Bailliere's Clin Anaesth*13 ,1999;335-358
20. Duminda N. Wijeyesundera ,MD; Jennifer S. Naik ,MD ; W. Scott Beattie, MD,PhD Alpha-2 adrenergic agonist to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis *American Journal of Medicine* Volume 114-Number 9- June 15,2003
21. Dutta S; Lal R; Karol MD; Cohen T Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics *J Pharm Sci*- 01- APR-2000;89(4): 519-27

22. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azornoff DL, Vuorilehto L, Shafer SL. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:813-20
23. Ebert T.J., Harkin C.P., Muzi M.: Cardiovascular response to sevoflurane: A Review *Anaesthesia Analg* 81:11-22, 1995
24. Ebert T.J., Muzi M, The norocirculatory response to sevofluran anaesthesia in humans. *Anaesthesiology* 83:88-95, 1995
25. Edwark J Frink J: The hepatic effect of sevoflurane *Anaesthesia Analg* 81:5238, 1995
26. Eisele JH, Wrigth R, Rogge P. Newborn and maternal fentanyl levels at caesarean section. *Anesth Analg* 1982;61:179
27. Esener Z.; Klinik Anestezi. Logos yayıncılık, 62, 63, 67, 68, 72, 73, 83 1991
28. Esener Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık 1996; s 67-69
29. Fritz, Harald G. MD.; Hoff, Hansjoerg.; Hartmann, Michael ScD The Effects of Urapidil on Thermoregulatory Thresholds in Volunteers *Anesth. Analg.* Volume 94(3) March 2002 pp 626-630
30. G. Edward Morgan Jr. Maged S. Mikhail; Klinik Anesteziyoloji 128-147; 2002 (tan er 11)
31. Gall SA, Olsen CO, Reves JG, et al. Beneficial effect of endotracheal extubation on ventricular performance. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1998;95:819-27
32. Graft JB, Coaldrake LE, Bolan JC, et al. Placental passage and uterine effects of fentanyl. *Anesth Analg* 1983;62:894
33. Guit JBM, Koning HM, Coster ML: Ketamine as analgesic tiva with propofol *Anaesthesia* 46, 24 1991
34. H.R. Vinik, MD. E.L. Bradley Jr, PhD and Kışın, Propofol-midazolam-alfentanil, *Anest Analg* 1994;78:354-8
35. Haberer JP, Scheffler P, Couderc E, Duvaldestin P, Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54:1267

36. Hall JE, Uhrich TD , Barney JA, et al. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analgesia* 2000;90:699-705
37. Hase I, Oda Y, Tanaka K, fentanyl decreases the clearance of midazolam. *Br. J Anesth* 79;740, 1997
38. Hennis PJ, Fahey MR, Claver Canfell P, Shi W-Z, Miller , RD. Pharmacology of laudanone in dogs. *Anesthesiology* 1986 ;65:56-60
39. Herr et al. *J. Cardiothorac Vas Anes.* 2003;17;576-84
40. Holaday D.A., Smith F.R.: clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54;100-6, 1981
41. Houge , Charles W. Jr. , M.D; Talke , Pekka M.D ; Stein, Phyllis K. Ph.D  
Autonomic Nervous System Responses during Sedative Infusions of  
Dexmedetomidine *Anesthesiology* September 2002, 97:3
42. Hug CC, McClain BD. Ventilatory depression by fentanyl in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1980;53:556
43. Hunter JM, Neuromuscular blocking drugs in intensive therapy. *Intensive Ther Clin Monitor* 1989;10;147-152
44. Iida, Hiroki MD; Iida , Mami MD; Ohata, Hiroto MD Hypothermia  
Attenuates the Vasodilator Effects of Dexmedetomidine on Pial Vessels  
in Rabbits in Vivo *Anesthesia and Analgesia* Volume 98(2) –February  
2004, pp 477-482
45. İçel E.N.: İnhalasyon anestezisi ve son gelişmeler. 29. TARK geliştirme  
kursu kitabı 27-44, 17-22 ekim 1995
46. Jaakola et al. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation  
responses and anaesthetic requirements in patient undergoing ophthalmic  
surgery. *Br. J. Anaesth* 1992;68:570-75
47. Jan De Witte, M.D., Daniel I. Sessler, M.D. Perioperative Shivering. 2002  
American Society of Anesthesiologists.
48. Jarvis Da, Duncan SR, Segal IS, Maze M. Ventilatory effect of clonidine  
alone and in the presence of alfentanil, in human volunteers. *Anesthesiology*  
1992;76:899-905

49. Jessop J., Jones J.G.; Conscious awareness during general anesthesia-what are we attempting to monitor B.J.A. 66 :635-7, 1991
50. Jouko Jaonen, MD; Markku Hynynen, MD ; Anne Kuitunen, MD  
Dexmedetomidine as an Anesthetic as Adjunct in Coronary Artery Bypass Grafting Anesthesiology 1997;86:331-345
51. Judith E. Hall, MA, FRCA, Toni D. Uhrich, MS, JILL A. Barney, MS  
Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small- Dose  
Dexmedetomidine Infusions Anesth Analg 2000;90:699-705,
52. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha 2-adrenergic  
agonist. Anesthesiology 2000;93:1345-1349
53. Kaplan J.A.; Cardiac Anaesthesia, V.I. 1987 ;67-125
54. Kay B.; Total Intravenous Anaesthesia. Vol. 21, Elsevier Science Publishing  
Co. 1991;225-226-227, 240, 241
55. Kisor D, Wargin WA, Schmith VD, Cook DR; Ornstein E. Organ  
independent elimination of 51W89. Pharm Res 1994;11:A1076
56. Konstadt SN, Reich DL, Stanley TE, et al. A two-center comparison of the  
cardiovascular effect of cisatracurium and vecuronium in patient with  
coronary artery disease. Anesth Analg 1995 ;81:1010-4
57. Kurz, Andrea MD; Sesler, Daniel I. MD, Christensen, Richard BA Heat  
Balance and Distribution during the Core-Temperature Plateau in  
Anesthetized Humans Anesthesiology: Volume 83(3) September 1995 pp  
491-499
58. Lepage JY, Malinovsky JM, Maligne M, Cozian A, Pinaud M, 51W89;  
dose response neuromuscular blocking profile and cardiovascular effects.  
Anesthesiology 1993;79:A945
59. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, et al. Cardiovascular response to  
large doses of intravenous morphine in man. N Eng J Med 1969;281:1389
60. Major E, Verniquet AJW, et al. Disopropofol and fentanyl total  
intravenous anaesthesia. Anesthesiology 1982;37:541-547
61. Marja-Leena Jaakola, MD Dexmedetomidine Premedication before  
Intravenous Regional Anesthesia in Minor Outpatient Hand Surgery  
J. Clin. Anesth., vol. 6. May/June

62. Mark J.B.,Greenberg L.M.Intraoperative Awareness and hypertensive crisis during high dose fentanyl –diazepam-oxygen anaesthesia. *Anesth.Analg.*62:698-700,1983.
63. Martin et al.Adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit.*J Intensive Care Med* 2003;18:29-41
64. Mervyn Maze MB, ChB, FRCP., Chiara Scarfini MD, Franco CavaliereMD, PhD New Agents For Sedation In The Intensive Care Unit *Critical Care Clinics* Volume 17- Number 4- October 2001
65. Meuldermans WEG, Hukmans RMA, Heykants JJP.Plazma protein binding and distribution of fentanyl,sufentanyl,alfentanyl and lofentanyl in blood.*Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982;257:4
66. Michael A. E. Ramsay, M.D. FRCA. , David L. Luterma, M.D
67. Michael B. Howie,Davy Cheng, Mark F. Newman,et ell. A Randomized Double Blinded Multicenter Comparison of Remifentanyl Versus Fentanyl When Combined with Isoflurane/Propofol for Early Extubation in Coronary Artery Bypass Graft Surgery,*Anesth Analg* 2001;92:1084-1093
68. Miller RD.*Anesthesia Fifth Edition Volume I.*2000
69. Peter H. Tonner Alpha2-Adrenoreceptor Agonists in Anaesthesia *Euroanaesthesia* May 2003
70. Pierre Coriat,Marc Baussier.Fast-Tracking After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1081-3
71. R.M.Venn,Bryant A Hall GM ,R.M.Grounds.Effect of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br. J. Anaesth* 2001;86:650-6
72. R. M. Venn, M. D. Karol and R. M. Grounds Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requiring intensive care *BJA- Venn et al.* 88 (5) :669
73. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive careRichard M Venn,<sup>1</sup> John Hell,<sup>1</sup> and R Michael Grounds<sup>1</sup>St George's Hospital, London, UK. *Crit Care.* 2000; 4(5): 302–308.
74. Restall J, Tully AM tiva for military surgery.*Anesth* 43:46,1988

75. Reves JG, Glass PSA :Nonbarbiturate intravenous anesthesia  
Miller, 243, 1994
76. R.M. Venn; R.M. Grounds Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinical perceptions British Journal of Anaesthesia 2001, Vol. 87, No. 5 684-690
77. Roering DL, Kotryl KJ, Vucins RJ, et al. First pass uptake of fentanyl, meperidine and morphine in the human lung. Anesthesiology 1987;67:466
78. Roering DL, Kotly KJ. Effects of propranolol on the first-pass uptake of fentanyl in the human and rat lung. Anesthesiology 1989 ;71:62
79. Russell GN, Wright EL, Fox MA, Douglas EJ, Cockshott ID; Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. Anaesthesia, 44:205-8, 1989
80. Savage IM, Ramsay MAE, et al. Intravenous anesthesia by infusion. Anesthesia 1975;30:757-764
81. Scheinin et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduced the need for thiopentane and perioperative fentanyl. Br. J. Anaesth 1992;68:126-131
82. Scheller M S , Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow M:H: Cerebral effects of sevoflurane in the dog. Br J Anesth 65:388-92, 1990
83. Schwilden H, Stoeckel H. Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anesthesia with fentanyl. Anesthesiology 1990;73:225-229
84. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect. Comparative Pharmacodynamics of fentanyl and sufentanyl. Anesthesiology 1991;74:34
85. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirement with age. A simultaneous pharmacokinetic evaluation. J pharmacol Exp Ther 1987;240:159
86. Short TG, Gallaty DC, Plummer, Hypnotic and anaesthetic action of midazolam. B.J.A. 66:13-, 1991

87. Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989;70:179-88
88. Smith CE, Van Miert MM, Parker CJR, Hunter JM. The pharmacokinetics of 51W89 administered by constant infusion: a comparison with atracurium besylate. *Br J Anaesth* 1995;75:651P
89. Streisand J.B., Bailey P.L., LeMaire L., Ashburn M.A., Tarver S.D., Varnel J., Stanley T.H.; Fentanyl-induced rigidity and unconsciousness in human volunteers. *Anesthesiology*, 78:629-34, 1993
90. Taeger K, Weninger E, Schmeltzer F, et al. Pulmonary kinetics of fentanyl and alfentanil in surgical patient. *Br J Anaesth* 1988;61:425
91. Talke, Pekka MD; Tayefeh, Farzin MD; Sessler, Daniel I. MD ; Jeffery Renee BA; Noursalehi, Mojtaba PhD; Richardson, Charles PhD. Dexmedetomidine Does Not Alter the Sweating Threshold, But Comparably and Linearly Decreases the Vasoconstriction and Shivering Thresholds. *Anesthesiology*, 1997;87:835, 841
92. T. Möllhoff, L. Herregods, A. Moerman, et al. *Br J Anaesth* 2001;87(5);718-26(suppl 32)
93. Tobies JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in pediatric aged patient. *Pediatr Anaesth* 2002;12:171-5
94. Toshiki Mizobe, Kaveh Maghsoudi, Kajal Sitwala. Antisense Technology Reveals the  $\alpha_2A$  Adrenoceptor to Be the Subtype Mediating the Hypnotic Response to the Highly Selective Agonist, Dexmedetomidine, in the Locus Coeruleus of the Rat. *J. Clin. Invest.* Volume 98, Number 5, September 1996, 1076-1080
95. Tverskoy M, Grigory F, Bradley E, Midazolam thiopentane anesthesia interaction in patients. *Anesth Analg* 67:342- 1988
96. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136–1142.

97. Vlasselaers D, Mulier JP, Berg H, Hom A, van Aken H. Haemodynamic effect of a potent isomer of atracium (51W89) in cardiac patients. *Anesthesiology* 1994;81:A1079
98. Welch RM, Brown A, Dalh R. The degradation and metabolism of 51W89, the R-cis-R cis isomer of atracium in human and rat plasma. *Anesthesiology* 1994;81:A1091
99. White P, Franzca, Jong D. New criteria for fast tracking after outpatient anesthesia: A comparison with the modified Aldrete Scoring. *J Cardiac Surg* 1995;26:340-384
100. White PF: *Textbook of Intravenous Anesthesia* 1st Ed. 1997
101. Wong K.C.; Narcotics are not expected to produce unconsciousness. *Anesth. Analg.* 62:661-5, 1983
102. Wyands J.E. Townsend G. Ewong P. Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high and very high-dose fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery. *Anesth. Analg.* 62:661-5, 1983
103. Wyands J.E. Wong P. Townsend G. Narcotic requirements for intravenous anaesthesia. *Anaesthesia Analg.* 63:101-5, 1984
104. Wyands J.E. Wong P. Whalley D.G. Sprigge J.S. Oxygen fentanyl anaesthesia in patients with poor left ventricular function; hemodynamic and plasma fentanyl concentrations *Anaesth. Analg.* 62:476-82, 1983
105. Youngs EJ, Shafer SL. Pharmacokinetic parameters relevant to recovery from opioids. *Anesthesiology* 1994;81:833