

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

SİSTOSKOPİLERDE DEKSMEDETOMİDİN VE MİDAZOLAM İLE
REMİFENTANİL KULLANIMININ SEDASYON ETKİNLİĞİ,
ANALJEZİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr.AYŞE HANDE ARPACI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FÜSUN BOZKIRLI

ANKARA-2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	v
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
I. Sistoskopi	3
I. 1. Sistoskopinin tanımı	
I. 2. Sistoskopi endikasyonları	
I. 3. Sistoskopiye cerrahi yaklaşım	
I. 4. Sistoskopiye anestezi yaklaşım	
I. 4. a. Genel anestezi	
I. 4. b. Rejyonal anestezi	
I. 4. c. Sedoanaljezi	
II. Sedasyon/Analjezi veya Sedoanaljezi	7
II. 1. Minimal sedasyon (anksiyoliz)	
II. 2. Orta derecede sedasyon/analjezi (bilinçli sedasyon)	
II. 3. Derin sedasyon/analjezi	
II. 4. Genel Anestezi	
III. Monitörize anestezi bakımı (MAB)	9
III. 1. Monitörize anestezi bakımının tanımı	
III. 2. Monitörize anestezi bakımının amacı	
III. 3. Monitörize anestezi bakımında kullanılan ilaçlar ve uygulama metotları	
III. 4. Monitörize anestezi bakımı sırasında hastaların izlenmesi	

III. 5. Monitörize anestezi bakımı sırasında hastaların sedasyon seviyelerinin değerlendirilmesi

III. 6. Monitörize anestezi bakımında uygulanan monitörizasyon teknikleri

IV. Bispektral İndeks (BİS)15

V. Alfa-2 Adrenerjik Reseptörler18

V. 1. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin tanımı ve etki mekanizması

V. 2. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin fizyolojisi

V. 3. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin subgrupları

V. 4. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin klinik kullanım alanları

VI. Alfa-2 Adrenerjik reseptör agonistleri21

VI. 1. Deksmetomidin22

VI. 1.a. Kimyasal yapısı

VI. 1. b. Farmakokinetik özellikleri

VI.1. c. Farmakodinamik özellikleri

VI.1. c. 1. Santal sinir sistemi üzerine etkisi

VI.1. c. 2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

VI.1. c. 3. Solunum sistemi üzerine etkisi

VI.1. c. 4. Anesteziye yararlı etkisi

VI.1. c. 5. Endokrin sistem üzerine etkisi

VI.1. c. 6. Diğer etkileri

VI.1. d. Kullanım ve doz

VI.1. e. Yan etkileri

VII. Midazolam31

VII.1. Kimyasal yapısı

VII. 2. Farmakokinetik özellikleri

VII. 3. Farmakodinamik özellikleri	
VII. 3. a. Santral sinir sistemi üzerine etkisi	
VII. 3. b. Solunum sistemi üzerine etkisi	
VII. 3. c. Kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem üzerine etkileri	
VII. 4. Kullanım ve doz	
VII. 5. Yan etkileri	
VIII. Opioid analjezikler	41
VIII. 1. Remifentanil	41
VIII. 1. a. Kimyasal yapısı	
VIII. 1. b. Farmakokinetik özellikleri	
VIII. 1. c. Farmakodinamik özellikleri	
VIII. 1. c. 1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi	
VIII. 1. c. 2. Solunum sistemi üzerine etkisi	
VIII. 1. c. 3. Santral sinir sistemi üzerine etkisi	
VIII. 1. d. Kullanım ve doz	
VIII. 1. e. Yan etkileri	
IX. Kognitif fonksiyonlar	47
IX. 1. Kognitif fonksiyonların tanımı	
IX. 2. Anestezinin kognitif fonksiyonlar ile ilişkisi	
IX. 3. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu veya postoperatif kognitif disfonksiyonun tanımı	
IX. 4. Postoperatif kognitif disfonksiyonlar	
IX. 4. a. Postoperatif deliryum	
IX. 4. b. Uzamış postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu	
IX. 5. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının oluşma mekanizmaları	

IX. 6. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarında tanı

GEREÇ VE YÖNTEM	55
BULGULAR	63
TARTIŞMA VE SONUÇ	81
ÖZET	104
SUMMARY	106
KAYNAKLAR	108
ETİK KURUL ONAYI	132

KISALTMALAR

BİS: Bispektral indeks

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

SAB: Sistolik arter basıncı

DAB: Diastolik arter basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı

MAB: Monitörize anestezi bakımı

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

FDA: Food Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi)

ASA: Amerikan Anesteziyologlar Derneği (American Society of Anesthesiologists)

KAH: Kalp atım hızı

SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

im: İntramüsküler

iv: İntravenöz

VNS: Verbal Numerik Skala

MMDT: Minimal Mental Durum Testi

RSS: *Ramsey* Sedasyon Skorlaması

OAA/S: Observer Assessment of the Alertness/Sedation Scale (Gözlemcinin

Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası)

POKD: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

POD: Postoperatif Deliryum

UPOKFB: Uzamış Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu

ETCO₂: End Tidal Karbondioksit Basıncı

α : Alfa

β : Beta

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

GH: Growth hormon (Büyüme hormonu)

MHPG: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycosulphate

GABA: Gamma-aminobütirik asit

MAK: Minimum Alveoler Konsantrasyon

Ach: Asetilkolin

NA: Noradrenalin

ADH: Antidiüretikhormon

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

G: Gauge

mL: Mililitre

kg: Kilogram

μ g: Mikrogram

dk: Dakika

μ : Mü

δ : Delta

κ : Kappa

GİRİŞ

Günübirlik anestezi uygulamalarında son 30 yıldaki gelişmelere bağlı olarak yatarak tedavi gören hasta oranlarında azalma ve günübirlik hasta oranlarında artış oluşmuştur (206). Bu da cerrahi listelerin ve hastane yataklarının sirkülasyonunu artırmış, maliyeti, nazokomiyal enfeksiyonu, mortalite ve morbidite oranlarını azaltmıştır (205).

Sistoskopi; litotomi pozisyonunda, lokal anestezi, rejyonal anestezi, genel anestezi sedoanaljezi ya da monitörize anestezi bakımı (MAB) ile gerçekleştirilebilen, günübirlik anestezi gerektiren, kısa süreli bir cerrahi girişimdir (11, 127, 158, 177). Lokal anestezi veya rejyonal anestezi uygulamaları, pozisyon ve operasyon bölgesinden dolayı hastalarda anksiyeteye yol açar (178). Bu hastalar uyanık iken görsel ve işitsel bir çok uyarandan etkilenir, ani beklenmedik bacak hareketleri sonrası cerrahi görüşü ve sterilizasyonu bozarak doku zedelenmesi ya da perforasyona yol açabilir. Sedoanaljezide; genel anesteziye kıyasla kooperasyon ve fizyolojik refleksler korunduğundan, daha hızlı derlenme sağlanarak operasyon odasının verimliliği, hasta konforu, memnuniyeti ve güvenliği artırılır (25, 128, 205). Bu nedenle sedoanaljezi günübirlik anesteziye, genel anesteziye tercih edilen bir anestezi tekniği haline gelmiştir (25).

Amerikan Anesteziyologlar Derneği (American Society of Anesthesiologists, ASA) sedoanaljezi kavramı yerine anesteziistler tarafından uygulanan anksiyolitik, hipnotik, analjezik ve amnezik özelliklere sahip ilaçların tek başına veya lokal/rejyonal anesteziye ek, iv (intravenöz) sürekli infüzyon yoluyla ve titre edilerek uygulanmasını öneren MAB kavramını tanımlamışlardır (17, 136).

Monitörize anestezi bakımında, potent bir α_2 agonisti olan deksmedetomidin, bir benzodiazepin olan midazolam ve μ opioid reseptör agonisti olan remifentanil son yıllarda sıklıkla tercih edilen ajanlar haline gelmiştir (19, 20, 67, 167). Literatürde, MAB uygulamalarında deksmedetomidin, midazolam ve remifentanil kullanımına dair bir çok

Çalışma ile karşılaşmamıza rağmen midazolam-remifentanil ve deksmedetomidin-remifentanil kombinasyonlarının sedasyon ve analjezi etkinliğini karşılaştıran, bu ilaçların ve MAB'nin kognitif fonksiyonlara, derlenmeye etkisini araştıran yeterli çalışma gözlemlemedik (7, 38, 71,130, 167, 184).

Bu nedenle çalışmamızda sistoskopilerde MAB ile midazolam-remifentanil ve deksmedetomidin-remifentanil kombinasyonlarını BIS ile titre ederek; hemodinami, sedasyon etkinliği, analjezi, postoperatif kognitif fonksiyonlar, derlenme, cerrah ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

I. SİSTOSKOPI

I. 1. Sistoskopinin tanımı

Anterior veya posterior üretranın, mesane boynu ve mesanenin endoskopik olarak direk görüntülenmesine sistoüretroskopi ya da daha yaygın kullanılan adı ile sistoskopi denir (11).

I. 2. Sistoskopi endikasyonları

Sistoskopi makroskopik ve mikroskopik hematüri kaynağının belirlenmesi, obstrüktif ya da irritatif miksiyon semptomlarının değerlendirilmesi, üst üriner sistemin retrograd pyelografi ile görüntülenmesi, üretral obstrüksiyonun önlenmesi ve ortadan kaldırılması için üretral kateter veya *stent* yerleştirilmesi, üst üriner sistemden kateter ve fırça kullanılarak sitolojik ve histolojik örneklerin alınması amacıyla uygulanır. Ayrıca çocuklarda inatçı ve sık nüks eden üriner enfeksiyonlarda, miksiyon disfonksiyonlarında (örn: diurnal enüresis, nokturnal enüresis, acil miksiyon hissi, vb. belirtilerin varlığında), vezikoüreteral reflüde (posterior üretral valflerin değerlendirilmesi, üreter orifislerinin lokalizasyonu, şekli ve submukozal üreter uzunluğunun değerlendirilmesinde) ve şiddetli hipospadias, ambiguous genitalia, persistan ürogenital sinüs ve kloakal malformasyonlara eşlik eden, diğer yöntemlerle tanımlanamayan anormallikleri belirlemek amacıyla da sistoüretroskopi uygulanabilir (11).

Özetle sistoskopi; alt üriner sistem hastalıklarının semptomlarını ve belirtilerini değerlendirmek, alt üriner sistemin makroskopik patolojilerini (üretra darlıkları, mesanenin inflamatuvar hastalıkları, mesane taşları ve tümörleri vb.) görüntülemek, sitolojik ve histolojik incelemeler için materyal almak ve üst üriner sisteme endoskopik yolla ulaşmak amacıyla uygulanır (11).

I. 3. Sistoskopide cerrahi yaklaşım

Sistoskopide hastanın enfeksiyonunun olmadığı bilmesi ve girişim öncesi işlem hakkında bilgilendirilmesinin ardından hasta litotomi pozisyonuna alınır, genital bölge ve çevresinin dezenfeksiyonunu takiben steril örtülür. Girişimden önce lokal anestezi ve lubrikasyon amacıyla erkeklerde 10-15 mL, kadınlarda ise 5-10 mL %2'lik lidokain hidroklorid jel üretraya verilir (11).

Sistoskopide kullanılan endoskopik aletler rijid ve fleksible olmak üzere iki çeşittir. Her iki cihazın kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Endoskopi yapılırken tercih edilecek endoskop boyutu, işlemin yapılmasını mümkün kılan en küçük boyuttaki endoskoptur ki, tanısal bir endoskopi için 16-17 french boyutlarındaki sistoskop, yeterlidir (11).

Tanısal amaçlı sistoskopide irrigasyon sıvısı olarak, steril su veya salin kullanılmaktadır. Elektrokoagülasyon planlanmış ise, elektrolit içeren solüsyonların kullanımından kaçınmak gerekir (11).

Sistoskopi esnasında üretranın ve mesanenin incelenmesi cinsiyete göre aşağıdaki gibi sistematik bir şekilde yapılmalıdır:

Erkeklerde; penis bir elle kavranıp dik ve gergin olarak tutulur, endoskop naviküler fossa'dan geçirilir ve alet hafifçe ilerletilerek ön üretra incelenir, herhangi bir mukozal anomalilik olup olmadığına bakılarak üretra çapı değerlendirilir. Endoskop pasajını engelleyen bir dirençle karşılaşıldığında daha küçük çaplı bir endoskop kullanılır veya üretral dilatasyon yapılır. Endoskop bulber üretraya ulaştığında penis zeminle paralel hale gelinceye kadar aşağı doğru yönlendirilir ki bu manevra enstrümanın membranöz üretra içinden pasajını sağlar. Bu seviyede dış sfinkter, lümen içine doğru uzanan mukozal kıvrıntılar şeklinde görülür. Bu bölge hafif bir baskı yapılarak aşılar ve prostatik üretraya ulaşılır. Burada verumontanum görülür, prostat loblarının büyüklüğü ve üretranın uzunluğu

değerlendirilir. Mesane boynunu aşip mesaneye girmek için endoskopun göz parçasını aşağı yönde hafifçe baskılamak gerekebilir. Mesaneye ulaşıldıktan sonra tüm mesane yüzeyi sistematik bir şekilde incelenerek, mesane irrigasyon sıvısı ile hafifçe doldurulmuş durumdayken 30 derecelik bir lensle trigon ve interüreterik hat ile bu hattın merkezinin birkaç santim sağ ve sol yanındaki üreter orifisleri gözlenerek, orifislerin şekli, lokalizasyonu ve orifislerden idrarın pasajı değerlendirilir. Daha sonra trigon gerisindeki mesane tabanı ve arka duvarı incelenir. Mesane yan duvarları, endoskop önden arkaya doğru ve aksi yönde hareket ettirilerek gözlenmelidir. Bu değerlendirmede en ideal görüntü, 70-120 derecelik lensler kullanılarak elde edilir. Son olarak aynı açılı lensler ile mesane tavanı ve ön duvarı, incelenir. Ön duvarın gözlenmesinde mesane kısmi dolu haldeyken bir elle suprapubik bölgeye baskı yapılmalıdır. İşlem tamamlandıktan sonra mesane boşaltılır, obturator kılıftan içeri sokulur ve enstrüman nazik bir şekilde çekilerek dışa alınır. Amaç sadece sistoskopi yapmak ise obturator endoskop kılıfı içerisine monte edildikten sonra buji dilatasyonunda olduğu gibi enstrüman dikkatli bir şekilde direkt olarak mesaneye sokulur obturator çıkarılıp yerine optik parça konularak mesane inspeksiyonu yapılır (11).

Kadınlarda; sistoüretroskopi; üretranın kısa ve düz olması nedeniyle herhangi bir manevrayı gerektirmeden endoskopun direkt görüş altında üretral meadan ilerletilmesi ile kolaylıkla yapılır (11).

I.4. Sistoskopiye anestezi yaklaşım

Sistoüretroskopinin intraoperatif özellikleri gözden geçirildiğinde, en çok litotomi pozisyonu kullanılmaktadır. Hastalara bu pozisyonun verilmesinde yapılan hatalar iatrojenik hasarlara neden olabilir. Bu hasarların önlenmesi, hastanın bacaklarını emniyetli bir şekilde yukarı ve aşağıya eş zamanlı hareket ettirilebilmesi için, iki kişi varlığında pozisyon verilen bacaklar bileklerin etrafına sarılan kayışlar veya özel tutucu

cihazlarla desteklenmeli, ayak destekleri takviye edilmeli ve ayaklar serbestçe asılmalıdır. Bu pozisyon fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltarak hastaları atelektazi ve hipoksi gelişmesine meyilli kılar. Bacakların yükseltilmesi akut olarak venöz dönüşü arttırarak, konjestif kalp yetmezliğini alevlendirebilir. Bu pozisyonda genellikle ortalama kan basıncı yükselir ancak kalp debisi önemli derecede değişmez. Bunun aksine bacakların hızla indirilmesi akut olarak venöz dönüşü azaltarak hipotansiyona yol açabilir. Genel ve rejyonal anesteziye bağlı olarak gelişen vazodilatasyon da hipotansiyonu artırır (127).

Litotomi pozisyonunun bu tip önemli fizyolojik değişikliklere yol açacağı göz önüne alınarak hastanın yaşı ve cinsiyeti ile işlemin amacına göre anestezi yöntemi belirlenmelidir. Çocuklar için genel anestezi tercih edilirken, kadınlarda üretranın kısa olması nedeniyle tanısal amaçlı işlemlerde çoğunlukla sedasyon yapılır veya sedasyon yapılmadan lidokain jel ile topikal anestezi uygulanır. Biyopsilerde ve koterizasyon veya üreterdeki kateterin manipülasyonu amacıyla yapılan operatif sistoskopilerde ise rejyonal veya genel anestezi gerekir. Erkek hastaların pek çoğu tanısal çalışmalar için bile rejyonal veya genel anesteziyi tercih etmektedir (127).

I. 4. a. Genel anestezi; hastaların işlemlerle ilgili endişeli olması ve uyumayı tercih etmesi nedeniyle uygulanabilir. Obez veya yaşlı hastalar ile sınırda akciğer rezervi olan hastalar litotomi veya Trendelenburg pozisyonuna alındıklarında, oksijen saturasyonları yakından izlenmelidir ve bu hastalarda genellikle bir hava yolu maskesi kullanılmalıdır (127).

I. 4. b. Rejyonal anestezi; Epidural ve spinal blokların ikisi de yeterli anestezi sağlar. Tüm sistoskopik işlemler için duyuşal bloğun T₁₀ düzeyinde olması güvenli anestezi sağlar. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda, 30 dakikadan uzun sürecek işlemlerde etkisinin hızlı başlaması nedeniyle spinal anestezi tercih edilir (127).

I. 4. c. Sedoanaljezi; Ürolojik cerrahi girişimlerde minimal invaziv tekniklerin kullanımının artması genel anesteziye olan ihtiyacın azalmasına yol açmış ve sedoanaljezi tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Bu tip girişimlerde hastaların koopere olduğu ve fizyolojik reflekslerinin korunduğu sedoanaljezi tekniğinin, bilincin kapalı olduğu ve havayolunun korunmasını gerektiren genel anestezi uygulamalarına üstünlüğü bilinmektedir (138).

Sedoanaljezi tekniğinin kullanımı ile, hasta odasına dönmeden önce ayılmak zorunda kalmadığından hasta aralarında bekleme süresi kısaltmakta, bu da ameliyat odasının dinamisini arttırmaktadır. Ayaktan gelen hastalara uygulanan gününbirlik cerrahi işlemlerde bekleme süresini azaltmanın finansal ve sosyal yararları göz önüne alındığında, bu teknik ile cerrahi işlemlerin etkinliğinin arttığı tartışılmazdır.

Bu özellikleriyle güvenlik, etkinlik ve maliyet açısından hem endoskopik hem de açık ürolojik cerrahi girişimler için sedoanaljezi, genel anesteziye tercih edilen alternatif bir yöntem haline gelmiştir (25).

II. SEDASYON/ANALJEZİ VEYA SEDOANALJEZİ

Sedasyon/analjezi veya sedoanaljezi, ASA tarafından 1999 yılında yayınlanan ve 2004 yılında tekrar düzenlenen bildiriye göre; minimal sedasyon (anksiyoliz), orta derecede sedasyon (bilinçli sedasyon), derin sedasyon ve genel anestezi olmak üzere dört başlık altında tanımlanmıştır (Tablo I) (16).

1. Minimal sedasyon (anksiyoliz): İlaçlarla bilincin deprese olduğu ancak koruyucu reflekslerin baskılanmadığı, hastanın havayolu açıklığını koruyabildiği, fiziki ve sözel uyarılara uygun cevaplar verebildiği bir sedasyon tablosudur. Kognitif fonksiyonlar ve koordinasyon bozulmasına rağmen, ventilasyon ve kardiyovasküler fonksiyonlar etkilenmemiştir (16).

2. Orta derecede sedasyon/analjezi (bilinçli sedasyon): İlaçlarla bilincin deprese olduğu, hastanın herhangi bir müdahaleye gerek duymadan havayolu açıklığını sürdürebildiği yani spontan solunumun yeterli olduğu, sözel uyarılara uygun cevap veremese de taktıl uyarılara uygun cevap verebildiği, kardiyovasküler fonksiyonların etkilenmediği sedasyon tablosudur (16).

3. Derin sedasyon/analjezi: İlaçlarla bilincin deprese olduğu veya tamamen kaybolduğu, koruyucu reflekslerin kısmen korunduğu veya tamamen kaybolduğu, hastanın kolay kolay uyandırılmadığı, fiziki ve sözel uyarılara uygun cevaplar veremediği, havayolu açıklığını korumak ve spontan solunumu sürdürebilmek için çoğunlukla müdahalenin gerektiği ancak kardiyovasküler fonksiyonların etkilenmediği, sedasyon tablosudur (16).

4. Genel Anestezi: İlaçların neden olduğu, ağrılı uyarılarla bile hastanın uyandırılmadığı şuur kaybıdır. Spontan ventilasyonun sürdürülemediği, havayolu açıklığını korumak ve ventilasyonu sürdürebilmek için mutlaka müdahalenin gerektiği, kardiyovasküler fonksiyonların da etkilendiği bir tablodur (16).

Tablo I. Minimal sedasyon, orta derecede sedasyon/analjezi, derin sedasyon/analjezi ve genel anestezinin karşılaştırılması

	Minimal Sedasyon (Anksiyoliz)	Orta derecede Sedasyon /Anajezi (Bilinçli Sedasyon)	Derin Sedasyon/Analjezi	Genel Anestezi
Yanıt verme	Sözel uyarılara normal yanıt	Sözel ve taktıl uyarılara maksatlı yanıt*	Tekrarlayan veya ağrılı uyarılara maksatlı yanıt*	Ağrılı uyarılarla uyandırılmama
Havayolu	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmiyor	Müdahale gerektirebilir	Sıklıkla müdahale gerektirir
Spontan solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
Kardiyovasküler fonksiyon	Etkilenmemiş	Genellikle korunuyor	Genellikle korunuyor	Bozulmuş olabilir

*Ağrılı uyarıya refleks geri çekme maksatlı yanıt olarak kabul edilmektedir.

I. MONİTÖRİZE ANESTEZİ BAKIMI (MAB)

III. 1. MAB'nin tanımı

Monitörize anestezi bakımı, ASA tarafından 1986 yılında yayınlanan ve 2005 yılında tekrar düzenlenen bildiriyle “planlanmış bir girişim uygulanacak hastaya özel anestezi hizmeti sağlamak amacı ile, anestezistin çağrıldığı durumlar” şeklinde, tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre; anestezist veya MAB'den sorumlu ekip, diyagnostik ve terapötik girişimler sırasında hastanın hava yolu açıklığını korumalı, vital fonksiyonlarını monitörizasyon eşliğinde sürekli değerlendirmeli, hastanın konfor ve güvenliğini sedatif, analjezik, hipnotik, anestezi ajanlar veya diğer ilaçlarla sağlamalı ve gerektiğinde diğer bölümlere ulaşabilmelidir. MAB klinik anestezi servisinde uygulanmalı ve uygulanırken işlem öncesi, işlem sırası ve sonrasında rahatlıkla ulaşılabilir özel eğitim ve becerilere sahip nitelikli anestezi personeli ile anestezi doktoru bulunmalıdır (17, 136).

Monitörize anestezi bakımı, bir anestezist tarafından sürekli olarak izlenmemesi halinde ileri derecede rahatsızlık veren veya tehlikeli koşullar yaratan, terapötik ya da diyagnostik girişimler uygulanacak, bilinci açık hastalara uygulanmalıdır (76).

Anksiyolitik, hipnotik, analjezik ve amnezik özelliklere sahip ilaçların tek başlarına ya da lokal veya rejyonal anesteziye ek, iv yolla uygulanmasını içeren MAB, gününbirlik anestezi de genel anesteziye kıyasla daha az fizyolojik değişikliğe yol açması, lokal veya rejyonal anestezi ile yapılan diyagnostik ve terapötik girişimler sırasında sağladığı hasta konforu, memnuniyeti, güvenliği ve hızlı derlenme sağlaması ile operasyon odasının verimliliğini artırması böylece anestezi servisinin maliyetini azaltması ile sıklıkla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (25, 76, 128, 205).

III. 2. MAB'nin amacı

Öncelikle anksiyeteyi gidermek ve amnezi oluşturmaktır. Bu amaçla preoperatif görüşme ve hastayı bilgilendirme önemlidir. Ek olarak operasyon odasındaki görsel ve

işitsel uyaranların en alt düzeye indirilmesi sedasyonun başarılı olmasına önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca operasyon bölgesinden kaynaklanan ağrı gibi duyular opioid analjezikler veya lokal anesteziye ile ortadan kaldırılmalıdır. Sonuç olarak sedasyon minimal risk ile seyretmeli ve sonlandırılmalıdır. Sedasyon yönetimi sözel iletişime engel olmamalıdır. Uygun monitör devreleri ve acil müdahale sistemleri hazır bulundurulmalıdır (205).

III. 3. MAB’de kullanılan ilaçlar ve uygulama metotları

Monitörize anestezi bakımı; anksiyolitik, hipnotik, analjezik ve amnezik özelliklere sahip ilaçların tek başına veya kombine kullanılmasını içerir. MAB’de, bilinçli sedasyon amacıyla kullanılan ilaçlar, sıklıkla kombine olarak kullanılırlar. İlaç kullanımında; konsantrasyonda daha az dalgalanma oluşturduğu, yetersiz veya aşırı sedasyon sıklığını azalttığı ve çok daha hızlı bir derlenme sağladığı için aralıklı tek doz uygulama yerine sürekli infüzyon yoluyla ve aşırı sedasyon durumundan kaçınmak amacıyla yüksek dozlarda kullanmak yerine titrasyon yoluyla uygulamanın tercih edilmesi önerilmektedir (76).

Farmakodinamik özellikleri açısından MAB’de kullanılacak ideal sedatif-hipnotik ajanın, analjezik ve sedatif etkileri yumuşak ve hızlı başlamalı, yüksek terapötik indekse sahip olmalı, şok, hipoproteinemi, sıvı-elektrolit, asit-baz bozukluklarından ve organ yetmezliği durumlarından minimal etkilenmeli ya da hiç etkilenmemeli, ilaca tolerans gelişmemeli, ilaç çekilme sendromu gözlenmemeli, diğer ilaçlarla etkileşimi olmamalı veya tahmin edilebilir klinik etkiler ile oldukça az farmakolojik etkileşime sahip olmalıdır.

Farmakokinetik özellikleri açısından MAB’de kullanılacak ideal sedatif-hipnotik ajan, plazma ve serebral kompartmanlara hızla dağılmalı, liposolubitesi ile hızla redistribüsyona uğramalı, uzun süreli kullanımında birikici etki gözlenmemeli, hızla elimine olmalı ve aktif metaboliti bulunmamalıdır (160).

Sistemik etkileri açısından MAB’de kullanılacak ideal sedatif-hipnotik ajanın, akut ve kronik toksik etkileri bulunmamalı, enzim indüksiyonu ve taşifilaksi oluşturmamalı, kardiyorespiratuvar depresyon yapmamalı, kas tonusunu artırmamalı, endokrin, imünolojik veya metabolik sisteme zarar verecek etkileri bulunmamalıdır (160).

III. 4. MAB sırasında hastaların izlenmesi

ASA tarafından geliştirilen 1996’da yürürlüğe giren “Anesteziye Temel Monitörizasyon Standartları”, MAB da dahil her düzeydeki anestezi bakımında uygulanmaktadır. Buna göre; tüm MAB uygulamaları boyunca operasyon salonunda kalifiye anestezi personeli bulunmalı ve tüm anestezi uygulamaları sırasında hastanın oksijenizasyonu, ventilasyonu, dolaşımı ve vücut ısısı sürekli değerlendirilmelidir (76).

İletişim ve gözlem açısından değerlendirildiğinde;

1. Dikkatli bir anestezi uzmanı operasyon salonundaki en önemli tek monitördür.
2. Bu dikkatin etkinliği, monitörizasyon teknikleri ve cihazları ile artar.
3. Sedasyon düzeyinin titrasyonu, nörolojik veya kardiyopulmoner disfonksiyonun erken fark edilmesi için anestezi uzmanının hastanın sözel uyaranlara yanıtını sürekli olarak değerlendirmesi önemlidir (76).

III. 5. MAB sırasında hastaların sedasyon seviyelerinin değerlendirilmesi

Monitörize anestezi bakımı sırasında, uygulanan anestezi ajanının dozuna bağlı hedeflenen sedasyon düzeyinin ötesinde hızla havayolu obstrüksiyonu, oksijen desatürasyonu ve aspirasyon riski taşıyan derin sedasyona hatta genel anesteziye geçiş olabilir, solunum depresyonu veya kardiyak depresyon gelişebilir. Girişim sırasında ve sonrasında sedasyon düzeyleri arasındaki sınırın belirlenmesi, sedasyon düzeylerindeki değişikliklerin saptanabilmesi ve kişisel yorum farklılıklarının ortadan kaldırabilmesi amacı ile çeşitli klinik sedasyon skorlama sistemleri geliştirilmiştir (205).

Bu amaçla geliştirilen *Ramsey* Sedasyon Skorlaması (RSS) ve Gözlemcinin Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası (Observer's Assessment of Alertness/Sedation, OAA/S) hasta için rahatsızlık verici olmaması, doğru, hızlı ve kolay kullanılabilir olması nedeni ile de klinikte en sık kullanılan skorlama sistemleri olmuştur (37, 61) (Tablo II).

Tablo II. Sedasyon skorlama sistemleri

Gözlemcinin Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası (Observer's Assessment of Alertness/Sedation, OAA/S)	OAA/S Puan	Ramsey Sedasyon Skorlaması (RSS)	RSS Puan
Alert, normal ses tonuyla seslenince tepki veriyor.	5	Huzursuz veya ajite hasta	1
Sedatize, normal ses tonuyla seslenince tepki veriyor.	4	Koopere, oryante, sakin hasta	2
Yüksek ses ve/veya tekrarlanan ses tonlarında adını söyleyince tepki veriyor.	3	Uyuyan, uyarıya yanıt veren hasta	3
Orta şiddette taktıl stimülasyon veya sarsma ile tepki veriyor.	2	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta	4
Ağrılı uyarı sonrası tepki veriyor.	1	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese geç yanıt veren hasta	5
Ağrılı uyarı sonrası tepki vermiyor.	0	Bu uyarılara yanıt alınamayan hasta	6

III. 6. MAB'de uygulanan monitörizasyon teknikleri

Sedasyon, analjezi, amnezi ve vital bulguların monitörizasyonu, MAB'nin komponentleridir (188, 189).

1. Görsel, taktıl ve işitsel değerlendirme: Solunum hızı, derinliği ve tipi, arteriyel nabız palpasyonu, ekstremitelerin ısısına ve kapillerlerin tekrar dolmasına dayalı periferik perfüzyon, terleme, solukluk, titreme, siyanoz ve nörolojik durumdaki akut değişiklikleri içerir.

2. Oskültasyon: Kalp ve solunum sesleri izlenir.

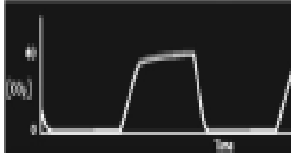
3. Periferik oksijen saturasyonu: ASA standartıdır (76).

4. Kapnograf: MAB ile sedasyon uygulanan lokal veya rejyonal anestezi ile opere olacak hastalarda korkulan ve dikkat edilmesi gereken en önemli parametre solunum depresyonudur. Günümüzde rutin kullanılan bir monitör olmamasına karşın kapnografda oluşan değişikliklerle, sedasyon ve analjezi uygulanımı sırasında ortaya çıkan apne, üst hava yolu obstrüksiyonu, laringospazm, bronkospazm, respiratuvar yetersizlikler, havayolu veya diğer solunumsal problemler kolaylıkla tanımlanabilir. Kapnograf, eksale edilen havadaki parsiyel karbondioksit basıncının non invaziv hem sayısal hem de dalga formu ile ölçülebildiği bir CO₂ monitörüdür. Sedasyon ve analjezi uygulanımı sırasında ilaçların yol açtığı oksijen desatürasyonun eşlik etmediği subklinik solunum depresyonları, kapnograf ile kolaylıkla teşhis edilebilir. SpO₂ ile tanımlanamayan %41-48 subklinik solunum depresyonu olgusuna kapnograf ile tanı konmuştur.

Burton ve ark'ları (102); monitörizasyon standartı olarak kapnografi kullanmamalarına karşın; ETCO₂ de belirgin değişiklik oluşması, sedasyon öncesi ölçüm değerinden ≥ 10 mmHg değişim olması yada ETCO₂ değerinin ≤ 30 mmHg veya sedasyon sırasında ≥ 50 mmHg olarak solunum depresyonunu tanımlamışlardır. Solunum depresyonu için bir başka tanımlama ise ilk ölçüm değerine göre kapnografda %50 oranında değişiklik olması veya ETCO₂ değerinde azalma gözlenmesidir (102).

Sedasyon ve analjezi uygulamaları sırasında ilaçların yol açtığı bradipneik hipoventilasyon ve hipopneik hipoventilasyon olmak üzere iki tür hipoventilasyon tanımlanmıştır (Tablo III) (102).

Tablo III. Normo ve hipoventilasyonun tiplerinin ayrımı

	Normal Hipoventilasyon	Bradipneik Hipoventilasyon	Hipopneik Hipoventilasyon
Solunum Sayısı	Normal	Azalmış	Normal
Tidal Volüm	Normal	Normal	Azalmış
Alveoler Ventilasyon	Normal	Azalmış	Azalmış
Ölü boşluk	Normal	Normal	Artmış
PaCO₂	Normal	Artmış	Artmış
P(a-et)CO₂	Normal	Normal	Artmış
Sonuç	ETCO ₂ PaCO ₂ 'ye benzer	ETCO ₂ artmış	Normal veya azalmış ETCO ₂
Sıklıkla yol açan ajan	-	Opioid kullanımı	Sedatif-hipnotik ilaç kullanımı
Kapnografteki dalga paterni			

5. Elektrokardiyogram (EKG): İzlemi mutlaka gereklidir.

6. Vücut ısısı: Yaşlı hastalar, yeni doğan bebekler, çocuklar, uzayan girişimler ve soğuk operasyon salonlarında gerekir (76, 201).

7. Bispektral indeks (BİS): MAB'de, hasta takibinde sedasyon düzeyini belirleyebilmek amacıyla çeşitli sedasyon skalaları kullanılmakta ancak ameliyat sırasında bu skalalar uygulanırken hastaların sık sık uyarılması gerekmekte, bu durum da cerrahi ekibi ve hastayı rahatsız etmektedir. Hastaların sedasyon düzeyini belirleyebilmek, istenen hipnotik düzeyi sağlayabilmek ve bireysel farklılıkları göz önüne alarak anestezi ilaç düzeylerini optimize edebilmek amacıyla çeşitli monitörler geliştirilmiştir. Bunların arasında, ameliyathane koşullarına ve anestezi pratiğine en uygun, en pratik ve sedasyon

düzeyinin takibinde kullanılan skalalar ile korelasyon gösteren monitör BIS'dir (23, 29, 90, 91, 110, 164, 185).

IV. BIS

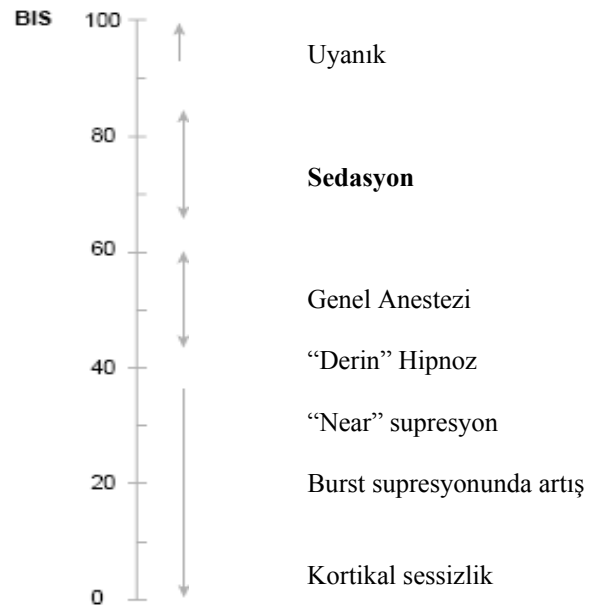
Anestezi derinliğini saptamadaki önemi yapılan çalışmalarla gösterilmiş, serebral korteksin elektriksel aktivitesinin ölçümünü yansıtan EEG ilk kez 1937 yılında Dr. Rampil tarafından tanımlanmış, ancak kullanımı pratik olmadığından EEG baz alınarak başka monitörler geliştirilmiştir (8, 90, 91, 100, 156).

Alına yerleştirilen algılayıcı sensörler aracılığı ile EEG aktivitesinin sinüzoidal komponentlerinin ölçümü prensibine dayalı BIS, 1996 yılında kortikal aktiviteye göre hipnotik ajanın konsantrasyon aralığını belirlemek ve beyin fonksiyonlarının güvenilir kontrolünü sağlamak amacıyla anestezi uzmanları tarafından geliştirilmiştir. 2004 yılında FDA tarafından, genel anestezi altındaki hastalarda intraoperatif uyanıklık düzeyini ölçme amaçlı kullanımı, onaylanmıştır (90, 91, 156).

Bispektral indeks; sinus dalga bileşenleri arasındaki çiftleşme veya ilişkiyi araştırıp, EEG'deki amplitüd ve frekans değişiklikleriyle uyum düzeyini bildirip, gelişmiş bir algoritma ile de elde edilen karışık veri dizilişlerini indirgeyerek serebral değişiklikleri yansıtan sayısal bir değer ile bilinç ve bilinç kaybı arasındaki ilişkiyi, anestezi ve sedatif ajanların hipnotik düzeyini gösterir (91, 156). BIS monitörü; ekran açma, kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör, dijital sinyal çevirici içeren bir ara kablo, üç sensörden oluşan BIS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Algılayıcı, cilt alkollü solüsyonla temizlenip kurulandıktan sonra frontotemporal bölgeye yerleştirilir. Birinci sensör iki kaş arası mesafeden yaklaşık iki cm yukarıya, üçüncü sensör sağ ve sol göz hizası ile saçlı deri arası mesafe ortasına, ikinci sensör ise diğer iki sensörün ortasına yerleştirilir. Kablo bağlantıları yapıp BIS algılayıcısı uygulandıktan sonra monitör açılır. Ameliyathanede kullanılan çeşitli cihazların yol açtığı elektriksel gürültü nedeniyle EEG sinyalinin

algılanabilmesi için düşük empedanslı elektrotların kafa derisiyle çok iyi teması gereklidir ve bu amaçla algılayıcı yerleştirildikten sonra 5-10 sn elektrot bölgelerine bası uygulanarak monitörde 3 elektrodunda empedansının 5000 Ohm'un altında olduğunu gösteren empedans testinden geçtiği izlenmelidir. BİS monitörünün ekranında BİS'in rakamsal değerinin gösterildiği bölüm, mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR), grafik bölümünde ise BİS eğrisi ve density spectral array (DSA), izlenir (18).

Bispektral indeks monitöründe izlenen değer istatistiksel olarak elde edilmiş, 0 (izoelektrik EEG)-100 (alert-oryante) arası tek bir sayısal değerdir. Uyanık ve premedikasyon uygulanmamış hastalarda bu değer 93 veya daha yüksek iken, 75-80 arası değerler uyaranlara cevapsızlığı, 68-75 arası değerler bilinç kaybını, 60'ın altındaki değerler ise genel anestezi altındaki hastalarda cerrahi uyarıya yüksek yanıtızlığı gösterir. 60-45 arası değerler genel anestezi idamesi için önerilen BİS değerleri iken, 40-30 arası değerler hafif supresyondan derin supresyona geçişi, 30-0 arası değerler ise burst supresyondan kortikal sessizliğe ilerlendiğini gösterir. 100-80 arası BİS değerleri anksiyolizisi gösterirken, 80-60 arası BİS değerleri orta düzeyde sedasyonu, 60-0 arası BİS değerleri ise derin sedasyonu göstermektedir (Şekil I). Bu değerlerin, 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilen veriler ile oluştuğu ve hipnotik durumdaki ani değışikliklerin 15-30 saniye sonrasında BİS değerine gecikmeli olarak yansıdığı da unutulmamalıdır (18, 91, 98, 100, 156).



Şekil I. BIS değerleri

Bispektral indeks değeri çevresel ve fizyolojik faktörlerden etkilenebilir. Farklı elektrik sinyalleri BIS değerini etkileyip *artefact* oluşmasına yol açabilir ki en sık *artefact* nedenleri; yüksek elektromiyografi (EMG) aktivitesi, pace, elektrokardiyogram sinyalleri ve elektrokoter kullanılmasıdır (91).

Anestezik ajanlardan ketamin, N_2O , xenon ve remifentanil kullanımının BIS değerinde değişiklik oluşturmadığı (91), fakat midazolam, propofol ve deksmedetomidinin ilaç dozuna bağlı, sedasyon düzeyinde düşme ve bununla korele BIS değerinde düşme oluşturduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (71, 110, 111, 156).

Bispektral indeks kullanımı ile ilaca kişisel yanıt farklılıkları ve farklı cerrahi uyaranların neden olduğu hipnotik düzey değişiklikleri belirlenerek, gereksinime göre anestezik ilaçlar titre edilebilmekte böylece yüksek hipnotik ajan dozu ve derin anestezinin getireceği mortalite riski azalmakta, ek olarak postoperatif bulantı-kusma insidansında azalma, derlenme süresinde kısalma sonrası ayılma ve derlenme kalitesinde artma ile

hastaların erken taburcu edilmesi sağlanmakta ve maliyet oranlarında da azalma gözlenmektedir (65, 91, 100, 113, 156, 207).

V. ALFA-2 ADRENERJİK RESEPTÖRLER

V.1. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin tanımı ve etki mekanizması

Adrenerjik reseptörler ilk kez 1948 yılında Ahlquist tarafından alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki alt grupta tanımlanmıştır (4). Tüm alfa-2 adrenoreseptörler hücre membranında yer alan 7 kat membran segmentli G proteinlerine kenetli reseptörlerdir. Agonistlerin α_2 -adrenoreseptörlerine bağlanması G proteinlerinin aktivasyonuna, bu da bir transmembran iyon kanalı ya da hücre içi ikinci haberci yol kaskadı aracılığıyla hücre fonksiyonlarında değişikliğe yol açar. α_2 -adrenoreseptörler uyarıldığında, aktive G proteinleri adenilat siklazı inhibe eder ve hücrede cAMP oluşumu azalır, cAMP bağımlı kinazlar uyarılamaz böylece hedef düzenleyici proteinlerin fosforilasyonunda ve aktivasyonunda değişiklikler açığa çıkar. α_2 -adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile nöronal hücre membranlarındaki potasyum kanalları aktive olur, bu da hiperpolarizasyona yol açarak nöronal iletimi baskılar. Aynı zamanda α_2 -adrenoreseptörlerin aktivasyonu N-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek sinir uçlarına kalsiyum girişini azaltır ve nörotransmitter salıverilmesini inhibe eder (60, 77, 99, 122, 141).

V. 2. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin fizyolojisi

α_2 -adrenoreseptörler başlıca sempatik sinir uçlarında ve santral sinir sisteminde presinaptik alandaki noradrenerjik nöronlarda bulunurlar (bu alandaki reseptörlerin aktivasyonları ile norepinefrin ve adenosin trifosfat salınımını negatif feed back mekanizmasıyla kontrol edildiğinden klinik önemleri fazladır). Farklı fizyolojik fonksiyonlardan sorumlu α_2 -adrenoreseptörler ekstra sinaptik alanlarda ve postsinaptik alanlarda da oldukça geniş bir doku grubunda (karaciğer, pankreas, böbrek, trombosit, göz ve yağ dokusu vb) bulunmaktadır (Tablo IV) (60, 99, 122).

Tablo IV. Alfa-2 adrenoreseptörlere fizyolojik yanıtlar ve mekanizmaları (99, 122)

Tepki	Mekanizma
Kardiyovasküler Sistem Vazokonstriksiyon Vazodilatasyon Hipotansiyon Bradikardi Negatif dromotrop	Postsinaptik düz kas Endotel kaynaklı releasing faktör Santral vazomotor etki ↓ Barorefleks duyarlılığı, NA salınımının presinaptik inhibisyonu, vagomimetik etki Vagomimetik etki
Solunum Sistemi Bronkodilatasyon Artmış CO ₂ cevabının zayıflaması	Bronşial düz kas Beyin sapı solunum merkezlerine doğrudan etki
Renal Sistem Diürez	ADH sekresyonunun inhibisyonu ADH etkisinin blokajı GFR’de artış Renin sekresyonunun inhibisyonu
Endokrin Sistem İnsülin sekresyonunun azalması NA sekresyonunun azalması Kortizol sekresyonunun azalması GH sekresyonunun artması	Beta hücrelerine doğrudan etki Nöronal ateşlemenin inhibe olması ACTH sekresyonunun azalması Hipofize direkt etki
Gastrointestinal Sistem Salivasyonun azalması Barsak motilitesinin azalması	Ach salınımının inhibisyonu Ach salınımının inhibisyonu
Hematolojik Sistem Trombositlerin agregasyonu	Na ⁺ - H ⁺ antiporter
Santral Sinir Sistemi Sedasyon Anksiyoliz Analjezi Hafızayı iyileştirir	Uykunun I ve II evresini artırarak NA nörotransmisyonunu azaltarak Opioiderjik mekanizma ve nosiseptif yolların inhibisyonu ?

Hipnotik ve sedatif etkiden, beyinde baskın noradrenerjik nükleus ve santral sinir sisteminde uyanıklığın en önemli modülatörü olan locus cereleusdaki α_2 -adrenoreseptörler,

analjezik etkiden ise primer olarak spinal kordun arka boynuzunda lamina II ve III de afferent sinir uçlarında ve beyin sapında analjezi ile ilgili çekirdeklerde yer alan α_2 -adrenoreseptörler sorumludur (2, 53, 60, 99, 141, 122).

Alfa-2 adrenoreseptörler ayrıca gözde aköz hümor oluşumunda azalma, midenin tonus ve motilitesinde azalma, barsakta su ve tuz absorpsiyonunda artma, yağ dokusunda lipolizin inhibisyonu gibi etkilere de sahiptirler (2, 60, 99, 122).

V.3. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin subgrupları

Moleküler biyoloji ve radyoligant bağlama teknikleri ile α_2 -adrenoreseptörler α -2a, α -2b ve α -2c olmak üzere üç subgruba ayrılmıştır (30, 96, 99, 141).

Tablo V. Alfa-2 adrenoreseptör subgruplarının fizyolojik etkileri (30)

α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Noradrenalin salıverilmesinin presinaptik feedback ile inhibisyonu Hipotansiyon Analjezi Sedasyon Epileptik aktivitenin inhibisyonu	Hipertansiyon Plasentada anjiogenez Etomidat'ın hipertansif etkisi Nitroz oksitin analjezik etkisi	Adrenal katekolamin salıverilmesinin feedback inhibisyonu Moksonidin'in analjezik etkisi Davranışın modülasyonu

Yapılan çalışmalarla bu 3 subgrup arasındaki farkın, değişik dokulardaki özel dağılım paternleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (199).

Beyinde baskın subtip olan ve norepinefrin serbestleşmesini düzenleyen α -2a adrenoreseptörlerin uyarılması, anestezi, antinosisepsiyon, sedasyon, sempatoliz, hipotermi ve davranış değişikliği oluştururken, α -2b adrenoreseptörlerin uyarılması vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyon sonrası kısa süreli hipertansiyona yol açmakta, α -2c adrenoreseptörleri ise dopaminerjik nörotransmisyonunda etkili olduğundan bu reseptörlerin

uyarılması ile davranışsal değişiklikler ve hipotermi ortaya çıkmaktadır (Tablo V) (30, 74, 96, 141).

V. 4. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin klinik kullanım alanları

Alfa-2 adrenerjik agonistlerin klinik kullanım alanları Tablo VI'da sunulmuştur (122)

Tablo VI. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin klinik kullanım alanları

Hastalık	Etki
Kardiyovasküler Hipertansiyon Konjestif kalp yetmezliği Angina pectoris Miyokardial infarkt	Kan basıncını azaltır Afterloadı azaltır O ₂ tüketiminde azalma Arz talep oranını sağlar
Psikiyatrik Opioid bağımlılığı Diğer bağımlılık Panik atak Mania/hiperaktivite	Geri çekilme sendromunu azaltır Geri çekilme sendromunu azaltır Anksiyolitik Aktiviteyi azaltır
Santral Sinir Sistemi Korsakoff Psikozu Multiple Skleroz Spastik Parapleji Nöralji Migren	Hafızayı düzeltir Spastisiteyi azaltır Miksiyon refleksini azaltır Yürüyüşü iyileştirir Analjezi Baş ağrısını azaltır
Diğer Kemoterapi	Antiemetik

VI. Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri

α_2 adrenoreseptör agonistleri yapılarına göre 3 alt grupta toplanabilir;

- 1- Feniletilaminler (alfa metilnorepinefrin)
- 2- İmidazolinler (klonidin, deksmedetomidin, mivazerol)
- 3- Oksaloazepinler (azepeksol) (122).

Burada tez konusu ile ilgili olduğundan sadece deksmedetomidinden bahsedilecektir

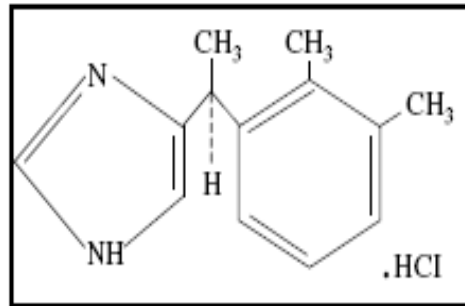
VI. 1. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, FDA tarafından 1999 yılı sonunda yoğun bakım ünitelerinde sedasyon ve analjezi sağlamak amacıyla kısa süreli infüzyonlar şeklinde (<24 saat) insanlarda kullanımı onaylanmış diğer prototipi klonidinden 8 kat daha fazla α_2 -adrenoreseptörlere spesifik ve selektif (α_2/α_1 -adrenoreseptör, deksmedetomidin 1620/1, klonidin 220/1), imidazolin yapısında, sempatolitik, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan, solunum sistemine belirgin depresif etkisi olmayan potent bir α_{2A} -adrenoreseptör agonistidir (2, 50, 60, 72, 99, 141).

Deksmedetomidin, stabil sakinleştirici etki yaparken hastaların kolay uyandırılabilmesini de sağlayan, bu etkileriyle kritik hastaların fizyolojik ve psikolojik ihtiyaçlarını birlikte karşılayan eşsiz bir kombinasyon olarak da tanımlanmıştır (120).

VI. 1.a. Kimyasal yapısı

Deksmedetomidin [(+)-(S)-4- [1-(2,3-dimethyl-phenyl)ethyl]-1H-imidazole] oldukça selektif bir α_2 adrenerjik agonist olan medetomidinin parenteral kullanılabilen D-enantiomeridir (Şekil II) (2, 24, 44, 120, 141).



Şekil II. Deksmedetomidin hidrokloridin kimyasal yapısı

(+)-(S)-4- [1-(2,3-dimethyl-phenyl)ethyl]-1H-imidazole

VI. 1. b. Farmakokinetik özellikleri

Deksmedetomidin hidroklorür; moleküler ağırlığı 236.7, moleküler formülü $C_{13}H_{18}N_2HCL$, pKA'sı 7.1, pH'ı 4.5-7 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur (3, 24, 44, 60, 141).

Deksmedetomidinin farmakokinetik ve metabolik özellikleri hayvanlarda (sıçan, köpek, tavşan) ve insanlarda yapılan çalışmalarla araştırılmıştır. İlacın fazla miktarda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması nedeniyle oral biyoyararlanımı oldukça azdır. Subkutan veya intramusküler (im) uygulama sonrası ise hızla absorbe edilmektedir. Pik plazma konsantrasyonu artan dozlarla orantılı olarak artmaktadır ancak farmokokinetik açıdan doğrusal olmayan doz-konsantrasyon eğrisine sahiptir (120).

Deksmedetomidin hidroklorürün, dağılım yarı ömrü 6-9 dk; eliminasyon yarı ömrü 2-3 sa; kararlılık dağılım volümü 118 litre, ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 0.68-1.31 sa, total vücut klirensi ise 0.495 L/sa/kg'dır (Tablo VII) (24, 120, 141).

Deksmedetomidin %94 oranında (serum albumin ve α_1 -glikoprotein gibi) plazma proteinlerine bağlanır (24). Deksmedetomidin hidroklorürün bağlanma yerine anestezide ve yoğun bakım ünitesinde oldukça sık kullanılan fentanil, ketorolak, teofilin, digoksin ve lidokainin bağlanma olasılığı in vitro olarak araştırılmış ve bu ilaçların deksmedetomidinin plazmada proteinlerine bağlanmasında önemsiz bir değişim oluşturduğu saptanmıştır (24, 60).

Yapılan in vitro çalışmalarda, deksmedetomidinin sitokrom P_{450} enzim sistemini inhibe ettiği gösterilmiş, fakat sitokrom P_{450} enzimiyle metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim gösterdiği saptanmıştır (24).

Deksmedetomidinin hemen hemen tamamı karaciğerde direkt glukronidasyon ve sitokrom P_{450} (CYP2A6 enzimiyle hidroksilasyon) metabolizasyonu ile biyotransformasyona uğrayarak majör atılım metabolitleri olan metil ve glukronid

konjugatlarına dönüşmekte ve açığa çıkan bu metabolitler % 95 renal yol ile %4 ise feçes yoluyla elimine edilmektedir (60, 120).

Deksmedetomidinin farmakokinetik özellikleri, yaş ve cinsiyetten etkilenmemektedir. Renal yetmezlikli hastalarda, aktif deksmedetomidin moleküllerinin eliminasyonunda değişiklik oluşmamakta, ancak karaciğer yetmezlikli hastalarda aktif ilacın metabolizasyonu azalacağından, doz azaltımını gerektirebilecek belirgin etkilenme olmaktadır (24, 60).

Tablo VII. Deksmetomidin'in farmakokinetik özellikleri

Dağılım yarı ömrü	6-9 dk	Proteine bağlanma oranı	% 94 (erkek ve kadında benzer)
Total vücut klirensi	0.495 L/sa/kg	Hepatik Yetersizlik	Klirens sağlıklı deneklerden daha az, doz azaltılması gerekir
Kararlılık dağılım volümü	118 litre	Renal Yetersizlik	Klirens sağlıklı deneklerden farklı değil, doz azaltılması gerekmez
Eliminasyon yarı ömrü	2-3 sa	Cinsiyet	Her iki cinsde de farklılık gözlenmemektedir
Eliminasyon yolu	%95 renal %4 feçes	Geriatri	Farmakokinetik profili yaşa göre değişmez
Majör atılım metaboliti	Metil ve glukuronid konjugatları	Endikasyon	Premedikasyon, sedasyon, analjezi, anksiyoliz, sempatoliz ve anestezi ilaç kullanımını azaltma

VI.1. c. Farmakodinamik özellikleri

VI.1. c. 1. Santal sinir sistemi üzerine etkisi

Deksmedetomidin hipnotik ve sedatif etkisini, beyinde α_2 -adrenoreseptörlerin yüksek yoğunlukta bulunduğu predominant noradrenerjik nükleus ve santral sinir

sisteminde uyanıklığın en önemli modölatörü olan locus cereleusu etkileyerek göstermektedir (2, 60).

Klasik hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ile deksmedetomidin ve medetomidinin doz bağımlı analjezik etki açığa çıkardığı gösterilmiştir. Sıçanlarda düşük subsedatif dozlarda intratekal deksmedetomidin verilmesi önemli davranışsal antinosisepsiyon ile sonuçlanmış, bu da spinal kordun analjezik etkiden sorumlu yer olduğunu kanıtlamıştır. Deksmetomidinin sistemik ve intratekal verilmesi ile oluşan analjezik etki bir selektif α_2 antagonist olan atipemazol ile tamamen geri döndürülebilir. Sistemik ve intratekal deksmedetomidin ve medetomidin verilerek yapılan elektrofizyolojik deneylerden elde edilen bu sonuçlar ile bu ilaçların spinotalamik dorsal kök nöronlarında nosisepsiyonu inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Deksmetomidin yeni doğan sıçanların spinal kordlarında yapılan in vitro çalışmalarda da nosiseptif cevabı doz bağımlı baskılamıştır (2). Deksmetomidin analjezik etkisini, locus cereleus ve spinal korddaki α_2 -adrenoreseptörler ile hem supraspinal hem de spinal nosiseptif nörotansmisyon yayılımını düzenleyerek göstermektedir (60, 153).

Lokus cereleusda aynı zamanda nosiseptif nörotansmisyonun önemli modölatörü olan, inen medullaspinal noradrenerjik yollar bulunmaktadır. Beynin bu bölgesi α_2 adrenerjik ve opioiderjik sistemlere ait yaygın efektör mekanizmalarada sahiptir bu da deksmedetomidinin supraspinal etkisini göstermektedir (2).

Spinal kordun arka boynuzundaki substantia jelatinozada da α_2 -adrenoreseptörler bulunmaktadır. Bu alandaki reseptörlerin stimüle edilmesiyle periferik A_δ ve C lifleri tarafından uyarılan nosiseptif nöronların ateşlemesi inhibe olmakta bu da nosiseptif nörotransmitter olan substans-P'nin salıverilmesini inhibe etmektedir. Bu mekanizma da deksmedetomidinin spinal etki mekanizması olarak açıklanmaktadır (60).

Genel olarak presinaptik α_2 -adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile norepinefrin salıverilmesi inhibe olmakta ve ağrı uyarılarının oluşumu engellenmekte, santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile sempatik aktivite inhibe olmakta kan basıncı ve kalp hızı azalmaktadır. Tüm bu mekanizmaların kombinasyonu ile deksmedetomidinin analjezik, sedatif ve anksiyolitik etkileri açıklanabilmektedir (50, 60, 141).

VI.1. c. 2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

α_2 -agonistlerin kardiyovasküler sisteme temel etkisi; kalp hızını, sistemik vasküler rezistansı, indirekt olarak miyokard kasılmasını, kardiyak debi ve sistemik kan basıncını azaltmadır.

Deksmedetomidinin bolus doz kullanımı sonrası insanlarda gözlenen hemodinamik etkileri bifaziktir, 2 $\mu\text{g/kg}$ dozda iv uygulaması sonrası 5 dakika içinde başlangıç değerine göre kan basıncında %22 oranında artış, kalp hızında ise %27 oranında azalma ortaya çıkar, kalp hızında gözlenen bu artış 15 dk içerisinde bazal değerlere dönerken, kan basıncı ise 1 saat kadar bazal değerlerin % 15 altında seyreder. Aynı dozun im uygulaması sonrası ise, başlangıç kan basıncı artışı gözlenmezken, hem kalp hızı hem de kan basıncı değerleri bazal değerlerin %10 altında seyreder (27, 49, 153).

Deksmedetomidinin miyokard üzerine direkt etkisi yoktur. İn vitro yapılan çalışmalarda, 10 mmol konsantrasyon dozuna kadar miyokard kontraktilesine, gevşemesine veya intraselüler kalsiyum geçişine etkisi gösterilememiştir (80).

Deksmedetomidinin sempatolitik etkisi, periferik sempatik sinir uçlarından nörotransmitter serbestleşmesini indirekt olarak gösteren plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilmiş ve doza bağlı plazma norepinefrin konsantrasyonlarını, kalp hızını, kan basıncını azalttığı saptanmıştır. Deksmedetomidinin hızlı enjeksiyonu ise, damar düz kaslarında yer alan periferik α_2 -adrenoreseptörlerin aktive

olması ile açığa çıkan, vazokonstriksiyona bağlı kan basıncında geçici bir yükselmeye ve buna eşlik eden kalp hızında azalmaya yol açmaktadır (120).

Yapılan çalışmalarda iv ve im deksmedetomidin kullanımı sonrası kendiliğinden düzelen ya da antikolinerjiklerle belirgin bir yan etki gözlemeksizin kolaylıkla tedavi edilebilen çok az oranda bradikardi (<40 atım/dakika) ve sinüs arresti gözlemlendiği bildirilmiştir (153).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ile deksmedetomidinin iskemik kalp üzerine yararlı etkileri gösterilmiş, deksmedetomidin uygulanımı sonrası akut kısa oklüzyonları takiben iskemik kalpteki oksijen tüketiminin azaldığı ve koroner kan akımının iskemik olmayan bölgelerden iskemik olan bölgelere doğru yeniden düzenlendiği bildirilmiştir (153). Vasküler cerrahi uygulanan hastalarda da deksmedetomidin, postoperatif 48. saatte iskemik epizodları azaltmıştır (179).

VI.1. c. 3. Solunum sistemi üzerine etkisi

Spontan solunumu olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda, deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine etkisinin çok az ya da hiç olmadığı gösterilmiştir. Uyanık köpeklerde yapılan bir çalışmada 1.25-5.0 µg/kg iv deksmedetomidin uygulanması sonrası kan gazında değişiklik olmaksızın, solunum oranında orta derecede azalma saptanmıştır (163).

Spontan soluyan gönüllülerde, 15 ng/mL'ye kadar deksmedetomidin infüzyon dozu arttırıldığında arteriyel oksijenizasyon ve pH'da değişiklik gözlenmemiş, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda PaCO₂'de %20 oranında artma, dakikadaki solunum sayısında ise 14'den 25'e kadar artma gözlenmiştir (51, 153).

Deksmedetomidin 1-2 µg/kg dozda kullanıldığında; PaCO₂ düzeyinde ılımlı bir artışa (45 mmHg), karbondioksit yanıt eğrisinde sağa kaymaya, solunum frekansında küçük değişikliklerle tidal volümde azalmaya yol açmıştır (153).

Deksmedetomidinin gönüllülerde 24 saat boyunca iv sürekli infüzyonla uygulandığı faz I çalışmada (plazma konsantrasyonunun 0.3-1.25 µg/L olması hedeflenerek), solunum depresyonuna rastlanılmamış ve hastaların tümünde SpO₂ %90 ve üzerinde seyretmiştir (24).

Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada, iv deksmedetomidin uygulanması sonrası histamine bağlı açığa çıkan refleks bronkokonstriksiyon azalmış, α₂-adrenoreseptör agonistlerinin bronkoprotetektif etkili olduğu saptanmış ve astımlı, kronik obstrüktif akciğer hastalıklı olgularda kullanılmasının avantajlı olabileceği bildirilmiştir (68).

VI.1. c. 4. Anesteziye yararlı etkisi

Yapılan çalışmalar ile deksmedetomidinin, anestezi indüksiyonunda kullanılan tiyopental miktarını belirgin olarak azalttığı, 0.6 ng/mL plazma konsantrasyon dozunda izofluran'ın MAK değerinde % 47 oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (1, 3).

Deksmedetomidinin cerrahi stres, endotrakeal entübasyon, anesteziden uyanma ve erken ayılma sonrası açığa çıkan katekolamin cevaplarını baskılayarak hemodinamik açıdan stabilite sağladığı da yapılan çalışmalar ile ispatlanmıştır (60).

VI.1. c. 5. Endokrin sistem üzerine etkisi

Deksmedetomidinin en belirgin endokrin etkisi diğer α₂ agonistlerde olduğu gibi, GH sekresyonunu artırmasıdır (3). İstirahat halindeki gönüllülerde yapılan bir çalışma ile deksmedetomidinin doza bağlı GH sekresyonunu, plazma renin aktivitesi ve prolaktin sekresyonunu etkilemeden, artırdığı bildirilmiştir (120).

Deksmedetomidinin terapötik dozları ACTH'yı etkilemezken, yüksek doz veya uzun süreli infüzyonları ACTH sekresyonunu azaltarak steroidogenezi baskılayabilir (60). Yapılan bir çalışmada majör cerrahi geçiren hastalara postoperatif yoğun bakım ünitesinde sedasyon sağlamak amacıyla 8 saat süre ile uygulanmış ve kısa süreli uygulamalarında adrenal steroidogenezi baskılamadığı bildirilmiştir (195).

Deksmedetomidin renin sekresyonunun direkt inhibe eder (60).

Adacık hücrelerindeki α_2 adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile insülin doğrudan inhibe olur (60, 122).

Deksmedetomidin biyolojik amin içeren nöronlarda α_2 -adrenoreseptörler aracılığı ile etki gösterir. Sıçan beynine akut deksmedetomidin uygulanmış, norepinefrinin majör metaboliti olan 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycosulphate (MHPG) konsantrasyonu doza bağlı olarak azalmış, ek olarak doza bağlı beyin noradrenalin depolarını boşaltan α -methyl-p-tyrosine ve uyanık hareketli ratların serebrospinal sıvısındaki serbest MHPG de azalmıştır. Sıçan beynine deksmedetomidin uygulanması sonrası 5-HT ve dopamin turnoverının da azaldığı saptanmıştır (117, 120).

Deksmedetomidine bağlı periferel sempatik aktivitenin azalması ile doza bağlı plazma katekolamin konsantrasyonlarının azaldığı düşünülmektedir (120, 144). Tüm bu etkiler noradrenerjik sinir terminallerindeki α_2 -adrenoreseptörler veya presinaptik noradrenerjik nöron aktivitesindeki sekonder değişikliklerle açıklanabilmektedir (2).

VI.1. c. 6. Diğer etkileri

Halotan ve izofluran ile anestezi alan köpeklerde deksmedetomidinin global iskemi bulguları olmaksızın serebral kan akımını azalttığı, ancak kafa içi basıncına çok az etkisi olduğu ve iskemik hayvan beyinlerinde nöroprotektif etkili olduğu saptanmıştır (99).

Postoperatif hastalarda derlenme odasında gözlenen titreme oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini bazal seviyelerin üzerine çıkarmaktadır. Bu da arteriyel desatürasyona ve laktik asidoza yol açmaktadır. Kedilerde yapılan bir çalışma ile deksmedetomidinin postoperatif titremeyi de azalttığı saptanmıştır (99).

Deksmedetomidin sıçanlarda yapılan bir çalışmada, alfentanilin indüklediği rijitideyi azaltmış, insanlarda yüksek doz opioid kullanılan kardiyak cerrahi vakalarında

yapılan bir başka çalışmada ise opioidlerin ortaya çıkardığı rijitideyi ortadan kaldırmıştır (122, 203).

Deksmedetomidinin intraoküler basıncı azalttığıda yapılan hayvan çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (2).

Deksmedetomidinin, iv infüzyonu sonrası vazokonstriksiyon eşiğini 1.4C $\mu\text{g/L}$ ve titreme eşiğini de 2C $\mu\text{g/L}$ kadar düşürdüğü, fakat terleme eşiğinde kayda değer değişiklik yapmadığı gönüllülerde yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (24).

Teorik olarak α_2 -agonistlerin trombosit agregasyonunu artırdığından söz edilse de, deksmedetomidinin koagülasyon üzerine klinik olarak kanıtlanmış bir etkisi saptanmamıştır (120).

Genel olarak beyin ve spinal korda yer alan α_2 -adrenoreseptörlerin aktive olması ile nöronal ateşleme inhibe olurken, hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjezi oluşmaktadır. Diğer alanlardaki α_2 -adrenoreseptörlerin aktive olması ise salivasyon ve sekresyonda azalmaya, gastrointestinal motilitede azalmaya, damar ve diğer düz kaslarda kasılmaya, glomerüler filtrasyonda böbrekten Na ve su sekresyonunda artışa, pankreasda insülin sekresyonunda azalmaya yol açmaktadır (2, 50, 60, 120).

VI.1. d. Kullanım ve doz

Deksmedetomidin; preoperatif premedikasyon amaçlı (sedatif, analjezik, anksiyolitik etki), peroperatif (sedatif, analjezik, anksiyolitik etkileri ile) hipnotik, opioid, inhalasyon ajanlarına gereksinimi azaltmak amacıyla ya da MAB'de, postoperatif (sedatif, analjezik, anksiyolitik etkisiyle) kısa süreli infüzyonlar şeklinde (<24 saat) yoğun bakım hastalarında kullanılabilir (1, 3, 6, 7, 13, 60, 72, 81, 180, 196). Tek hasta da kullanım amaçlı tasarlanmış 200 μg deksmedetomidin baz, 18 mg sodyum klorür ve enjeksiyonluk su içeren şeffaf, renksiz bir solüsyon şeklinde 200 $\mu\text{g}/2\text{ mL}$ 'lik flakonlar olarak piyasada bulunmaktadır. Kullanım öncesi aseptik tekniğe uyularak 2 mL'lik deksmedetomidin, 48

mL %0.9'luk NaCl solüsyonu ile dilüe edilmeli ve elde edilen 50 mL'lik karışım 24 saat içinde tüketilmelidir. Deksmetomidinin önerilen dozu; iv 1 µg/kg 10 dakikalık yükleme dozunu takiben 0.2-0.7 µg/kg/sa infüzyon şeklindedir (24, 60, 81, 141).

VI.1. e. Yan etkileri

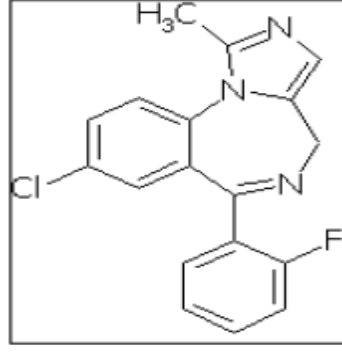
Deksmetomidinin en sık rapor edilen yan etkisi ağız kuruluğudur ve bu azalmış tükürük salgısına bağlı ortaya çıkmaktadır (153). Ayrıca hipertansiyon, hipotansiyon, bulantı, bradikardi, ilaç çekilme sendromu, atrioventriküler blok, atrial fibrilasyon, sinoatrial blok, ateş gibi bildirilmiş yan etkileri de bulunmaktadır (24, 44, 60, 122, 141).

VII. MİDAZOLAM

Midazolam, 1976'da *Fryer ve Walser* tarafından sentezlenmiş, 1986'da FDA tarafından kullanımına onay verilmiş ve diğer benzodiazepinlerden imidazol halkası içermesiyle ayrılan ve bu imidazol halkası sayesinde düşük pH düzeylerinde bir hidrojen iyonunun eklenmesi ile suda çözünür hal alırken, fizyolojik pH'da hidrojen iyonunu kaybetmesi ile lipofilik hal alarak kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen, kısa etki süreli, suda çözünebilen, özel çözücü gerektirmeyen, dokuda ve vende irritasyon, ağrı ve flebit yapmamasından dolayı da diğer benzodiazepinlerden üstün premedikasyon, sedasyon, anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılan anksiyolitik, hipnotik, antikonvülzan, kas gevşetici ve anterograd amnezi yapıcı özelliklere sahip bir imidazobenzodiazepindir (42, 105, 135, 152, 153, 200).

VII.1. Kimyasal yapısı

Midazolam, 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol (1,5-a)(1,4) yapısında, diğer benzodiazepinlerden bir imidazol halkası içermesiyle ayrılan bir imidazobenzodiazepindir (Şekil III) (43, 152, 153).



Şekil III. Midazolamın kimyasal formülü

8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol (1,5-a)(1,4)

VII. 2.Farmakokinetik özellikleri

Midazolam; moleküler ağırlığı 362, pKA'sı 6.15, pH'ı 3.5 olan, FDA tarafından im, iv, oral, intranasal ve rektal yolla kullanımı onaylanmış, berrak renksiz bir solüsyondur. Midazolamın pKA'sı, maleat ve hidroklorür tuzları gibi suda çözünen tuzlarının oluşturulmasına izin verir. Midazolamın klinikte parenteral kullanılan preparatının pH'sı 3.5 olup serum fizyolojik, %5 dekstroze, laktatlı Ringer ile uyumludur ve bu preparat diğer ilaçların asidik tuzları (morfin, skopolamin, atropin) ile aynı enjektörde karıştırılabilir (152).

Midazolamı diğer benzodiyazepinlerden ayıran imidazol halkası; midazolamın bazik özelliğinden, sıvı solüsyon stabilitesinden ve hızlı metabolizasyonundan sorumludur. İmidazol halkası ile düşük pH düzeylerinde bir hidrojen iyonu eklenerek suda çözünür hal alırken, fizyolojik pH'da hidrojen iyon yükünü kaybederek halka yapısının kapanması ile lipofilik hal alır, bu da kan-beyin bariyerini hızlı geçişine ve hızlı etki başlangıcına neden olur. Midazolam, dokuda vende irritasyon, ağrı ve flebit yapmamasından dolayı da diğer benzodiazepinlerden üstün bir imidazobenzodiazepindir (15, 135, 152).

Midazolamın eliminasyon yarı ömrü, 1-4 saat'tir. Total midazolam klirensi karaciğer kan akımının yaklaşık %50'si kadardır. Midazolamın dağılım volümü 1-2.5 L/kg, total vücut klirensi ise 6-11 mL/kg/dk'dır (43, 135, 152, 153).

Midazolamın kısa etki süresi; metabolik klirensinin yüksek ve eliminasyonun hızlı olmasından kaynaklanmaktadır. Tek doz iv uygulama sonrası, metabolik biyotransformasyon ve periferik dokulara dağılımı ile etkisi sonlanmaktadır. Midazolamın plazmadan eliminasyonu; ilacın dağılımına bağlı hızlı kayboluş olan başlangıç fazı ve biyotransformasyona bağlı daha yavaş kayboluş olan sonlanma fazı olmak üzere, iki farklı fazdan oluşmaktadır (152, 153).

Tablo VIII. Midazolam'ın farmakokinetik özellikleri

Dağılım yarı ömrü	4-30 dk	Proteine bağlanma oranı	%94-97
Klirensi	6-11mL/kg/dk 523 mL/dk	Hepatik Yetersizlik	Klirens sağlıklı deneklerden daha az, doz azaltılması gerekir
Kararlı dağılım hacmi (Vss)	1-2.5 L/kg	Renal Yetersizlik	Klirens sağlıklı deneklerden daha az, doz azaltılması gerekir
Eliminasyon yarı ömrü	1-4 sa	Cinsiyet	Erkeklerde yaşla eliminasyon yarı ömrü uzarken total klirensde azalma, görülür
Eliminasyon yolu	Karaciğer Sit P ₄₅₀ ile metabolize edilip renal yolla atılır	Geriatri	Eliminasyon yarı ömrü uzar
Majör atılım metaboliti	- α -hidroksi-midazolam* -4-hidroksi-midazolam - α , 4-hidroksi-midazolam	Endikasyon	Premedikasyon, sedasyon, anestezi induksiyonu ve idamesi, anksiyolitik, antikonvülzan

* Midazolamın aktif metaboliti

Midazolam, plazma proteinlerine (özellikle albumine) %94-97 gibi yüksek oranda bağlanmaktadır. Karaciğerde mikrozomal oksidasyon mekanizmaları ile metabolizasyonu sonrası; midazolamın %20-30'u kadar aktif, eliminasyon yarı ömrü 1 saat olan ana metaboliti alfa hidroksi midazolam ile diğer aktif olmayan metabolitleri 4-hidroksi midazolam ve 1-hidroksimetil-4-hidroksi midazolam açığa çıkmaktadır. Tüm metabolitleri glukronid bileşikleri halinde, çok küçük bir kısmı ise değişikliğe uğramadan idrarla atılmaktadır (43, 57, 93, 135, 152, 153) (Tablo VIII).

Benzodiazepinlerin farmakokinetik özellikleri; yaş, cinsiyet, ırk, enzim indüksiyonu ve karaciğer ile böbrek hastalıklarından etkilenmektedir. Midazolam primer olarak karaciğerden elimine edildiğinden, karaciğer fonksiyonları ilaç farmakokinetiğini önemli derecede etkilemektedir (57). *MacGilchrist ve ark'ları* (118) sirozlu hastalarda, midazolamın eliminasyon yarı ömrünü kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin derecede uzun saptamışlar ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda aşırı yada uzamış sedasyonun önlenmesi için doz azaltılmasının gerekliliği vurgulamışlardır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, serum albümin konsantrasyonundaki azalmaya bağlı ve/veya midazolamın aktif metaboliti olan alfa hidroksi midazolam birikimi sonrası, etkilerinde uzama olabileceği düşünülmüş, yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere oranla yüksek oranda serbest fraksiyone midazolam saptanmış ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozunun azaltılması ya da dikkatlice titre edilerek kullanılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (57, 135, 198).

Yaşlılarda yapılan çalışmalarda benzodiazepinlerin eliminasyon yarı ömrünün uzadığı, total metabolik klirensinin azaldığı, dağılım volümünün orta düzeyde arttığı saptanmıştır. Midazolamın devamlı infüzyonu klirensle bağlı olduğundan yaşlı erkeklerde azalmış klirensin kompanzasyonu için infüzyon dozunun %50 oranında azaltılması önerilmiştir (152).

Obezlerde dağılım volümü artmakta ve eliminasyon yarı ömrü uzamakta, ancak total metabolik klirensde değişiklik oluşmamaktadır. Obez hastalarda başlangıç iv dozun vücut ağırlığına uygun dozda verilmesi, devamlı infüzyon dozunun ise total ağırlığa göre değil ideal vücut ağırlığına göre ayarlanması önerilmiştir (57, 152).

Midazolam plesantadan geçmektedir ve gebelikte midazolamın yarılanma ömrü azalmaktadır (30-120 dk) (135).

VII. 3. Farmakodinamik özellikleri

VII. 3. a. Santral sinir sistemi üzerine etkisi

Benzodiazepinler, nöronun subsinaptik membranında bulunan ve GABA_A reseptörü olarak görev yapan klor kanalı molekülüne bağlanırlar. Ancak bizzat GABA bağlanma bölgesinin kendisine bağlanmazlar (153, 182).

Moleküler klonlama teknikleri GABA_A (gamma aminobütirik asid) reseptörünün henüz sitoikiometrisi bilinmeyen en az 3 farklı altbirimden (alfa, beta, ve gamma) oluşan hetero-oligomerik glikoprotein yapıda olduğunu göstermiştir. Her tipin 6-alfa, 4-beta ve 3-gamma gibi bir çok farklı altbirimi bulunmuştur. Yalnız alfa alt birimleri veya yalnız beta alt birimleri zayıf GABA cevaplılığı olan klor kanallarını oluşturabilmelerine rağmen, molekülün normal fizyolojik ve farmakolojik fonksiyonu için en azından 3 alt birimin (alfa, beta, gamma) kombinasyonu gereklidir (153, 182).

GABA santral sinir sistemindeki major inhibitör nörotransmitterdir. Benzodiyazepinler hücre zarında spesifik ve yüksek affiniteye sahip GABA_A reseptörlerinden farklı, ancak GABA_A reseptörlerine komşu reseptörlerine bağlanarak GABA_A'nın aktivitesini arttırırlar. GABA_A'nın hücre zarındaki reseptörüne bağlanması klor kanallarını açarak hücre içerisine klor akımını sağlar. Klorun hücre içerisine akımı hafif bir hiperpolarizasyona neden olur ve postsinaptik potansiyeli eşik değerinden uzaklaştırarak aksiyon potansiyeli oluşmasını inhibe eder. Benzodiyazepinlerin GABA_A

reseptörlerine bağlanması GABA_A reseptörlerinin affinitesini arttırır ve yakınındaki klor kanallarının daha sık açılmasını sağlar bu olay sonucunda hiperpolarizasyon artar ve nöronal ateşleme dahada baskılanır (28, 132, 135, 152, 153, 159).

Benzodiyazepin reseptörleri olfaktör bulbus, serebral korteks, serebellum, hippocampus, substantia nigra ve inferior colliculusda yüksek yoğunlukda bulunurken striatum, beyinsapı ve spinal kordda daha düşük yoğunlukta yer almaktadırlar (153).

Yeni yapılan genetik çalışmalarda, GABA_A alt gruplarının benzodiyazepinlerin farklı etkilerine (amnezi, antikonvülzan, anksiyolitik ve uyku) aracılık ettiği buna göre de sedasyon, anterograd amnezi ve antikonvülzan özelliklere α_1 -GABA_A alt reseptör grubunun, anksiyolitik ve kas gevşetici özelliklere ise α_2 -GABA_A alt reseptör grubunun aracılık ettiği saptanmıştır. Midazolamın etkisi kan düzeyinde bağlıdır. Plazma konsantrasyon verilerine ve farmakokinetik stimülasyona göre benzodiazepin reseptör işgali %20'nin altında iken anksiyolitik etki, %30-50 iken sedasyon, %60 ve üzerinde ise bilinç kaybı oluşmaktadır (105, 135, 152, 153).

Midazolamın anksiyolitik etkisi posterior hipotalamusdaki mamiller cisim üzerinden gerçekleşmektedir. Beyin sapındaki glisin reseptörlerine benzodiazepinlerin affinitesi ile anksiyolitik etki gücü korelasyon gösterdiğinden diğer benzodiazepinler gibi glisin inhibitör nörotransmitterini artırması da anksiyolitik etkinin olası mekanizmalarındandır (152, 154).

Midazolamın sedatif ve hipnotik etkisi santral sinir sistemindeki GABA_A reseptörlerine komşu reseptörlere bağlanması sonrası GABA_A'nın hücre zarındaki reseptörüne bağlanması, klor kanallarını açarak hücre içerisine klor akımını sağlaması, klorun hücre içerisine akımının hafif bir hiperpolarizasyona neden olması ve postsinaptik potansiyeli eşik değerinden uzaklaştırarak aksiyon potansiyeli oluşumunu inhibe etmesine bağlanmaktadır (105, 152, 153, 159).

Midazolamin antikonvülzan etkisi artmış GABA etkisiyle açıklanmaktadır (GABA_A α_1 -reseptör alt grubu) (152, 153, 181).

Midazolamin kas gevşetici etkisi spinal kordaki glisin reseptörleri aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. Midazolamin motor performansı etkilediği hayvan deneyleriyle de kanıtlanmıştır. Yeni yapılan genetik çalışmalarda, α_2 -GABA_A reseptör alt tipi de bu etkiden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber midazolam, uygun kas gevşemesinin başlaması ve sürdürülmesi için gereken süksinilkolin ve panküronyum dozunu değiştirmemektedir (152, 153, 154).

Midazolamin anterograd amnezik etkisinin sıklığı ve süresi midazolam dozu ile ilişkilidir. Amnezik etkinin yeri ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak yeni yapılan genetik çalışmalarda, α_1 -GABA_A reseptör alt grubu bu etkiden sorumlu tutulmaktadır (33, 153, 192, 197). 5 mg midazolamin iv verilişinden 20-32 dk sonra amnezik etki ortadan kalkmakta, midazolamin im uygulamalarında ise bu etki daha uzun sürmektedir (152).

Midazolam doza bağlı serebral metabolik oksijen tüketim hızını (CMRO₂) ve serebral kan akımını (CBF) azaltır. Midazolamin sağlıklı gönüllülerde uykuya başlatıcı dozu 0.15 mg/kg dır. Bu dozda PaCO₂ de 34 mmHg'den 39 mmHg'ye hafif bir artış, ile CBF'de %34 azalma görülür. CMRO₂ ve CBF'yi azaltması nedeniyle intrakraniyal kitle, hidrocefali gibi kafa içi basınç artışı olan veya kafa içi kompliyansının azaldığı hastalarda beyni hipoksiye karşı korur. Serebral perfüzyon basıncını ılımlı olarak azaltır ki, bu azalmaya intrakraniyal basınca nazaran sistemik basınçtaki azalmada yol açmaktadır. Midazolamin 0.15 mg/kg dozunun, ketamin veya entübasyona bağlı kafa içi basınç artışına karşı koruyucu etkisi yoktur (152, 153).

VII. 3. b. Solunum sistemi üzerine etkisi

Benzodiazepinler doza bağlı santral etkiyle solunum depresyonu yaparlar. Midazolam; hipnotik dozda (0.15 mg/kg) karbondioksite solunumsal yanıtı baskılayıcı ve spontan dakika ventilasyonunu azaltıcı etkiye sahiptir. Midazolamın 0.13-0.2 mg/kg dozda uygulanmasından sonra solunum depresyonu 3 dk içinde pik yapmakta ve 60-120 dk içinde sonlanmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında midazolamla solunum depresyonu daha belirgin olarak gözlenmekte ve daha uzun sürmektedir (152, 153).

Benzodiazepinlerle apne de meydana gelebilmektedir. Apne, benzodiazepinlerle doza bağımlı ve opioid varlığında ortaya çıkmaktadır. İleri yaş, ek hastalık ve diğer solunum depresyonu yapan ilaçların kullanımı görülme sıklığını ve derecesini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, midazolam uygulanımı ile efferent frenik sinir aktivitesinde kısa süreli azalma izlenmiştir (152, 153, 161).

VII. 3. c. Kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem üzerine etkileri

Benzodiazepinler tek başlarına kullanıldıklarında hafif hemodinamik etkileri vardır. En belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistansın azalmasına bağlı arteriyel kan basıncındaki belli-belirsiz düşmedir. Midazolam, diğer benzodiazepinlere göre arteriyel kan basıncında önemsiz derecede düşme yapar. Bu hipotansif etkisi minimaldir ve tiyopentalle aynı görünmektedir. Midazolam bu hipotansif etkisine rağmen, şiddetli aort stenozu olan hastalarda kullanılan güvenli ve etkili bir indüksiyon ajanıdır (153).

Midazolamın hemodinamik etkileri doza bağımlıdır. Her ne kadar arteriyel kan basıncında ufak değişikliklere yol açtığı plazma plato ilaç etkisi olsa da, plazma seviyeleri ne kadar yüksekse sistemik kan basıncındaki düşme de o kadar belirgindir. Benzodiazepinlerle anestezi indüksiyonu sonrası kalp hızı, ventriküler dolma basıncı ve kardiyak debi korunmaktadır. Sağ ventrikül dolma basıncı yüksek hastalarda midazolam

“nitrogliserin benzeri etki ile” dolma basıncını azaltmakta ve kardiyak debiyi artırmaktadır (153).

Midazolamın opioidlerle kombinasyonu, tek başına kullanımına göre sistemik kan basıncında daha belirgin azalmalara yol açmaktadır. Bu sinerjistik hemodinamik etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu ilaç kombinasyonunun sempatik tonusu azaltmasıyla ilişkilendirilmektedir. Midazolamın katekolaminleri azalttığıının kanıtları vardır ve bu kanıtlar da bu hipotezle uyumludur (153).

VII. 4. Kullanım ve doz

Midazolam premedikasyon amaçlı (anksiyolitik, sedatif ve amnezik etki), MAB da, rejyonel anestezi altında cerrahi veya teşhise yönelik müdahalelerde sedasyon sağlamak (sedatif ve amnezik etki), anestezi indüksiyonu ve idamesini sağlamak, konvülzyonları önlenmek (antikonvülzan etki), yoğun bakım ünitelerinde sürekli infüzyon şeklinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon sağlamak ve spinal yolla analjezi sağlamak amacıyla kullanılabilir (67, 75, 97, 133, 152, 160).

Midazolam (Dormicum) piyasada; 5mg/5 mL, 50 mg/10 mL, 15 mg/3mL’lik kullanıma hazır ampüller halinde bulunmaktadır.

Midazolamla sedasyon oluşturabilmek için, iv infüzyon öncesinde 1-2.5 mg’lık iv yükleme dozu verilebilir, sürekli infüzyon dozu ise 0.03-0.2 mg/kg/sa’dır (1-9 mg/sa). Midazolamın bilinçli sedasyon için kullanım şekli ve dozu Tablo IX’de sunulmuştur (135). Midazolamın premedikasyon uygulanacak hastalarda indüksiyon dozu; 0.05-0.15 mg/kg’dır. Ancak diğer anestezi ajanlarla (opioid veya tiyopental, propofol gibi diğer hipnotikler) birlikte kullanıldığında sinerjistik etkileşim olabileceğinden indüksiyon dozunun azaltılması önerilmektedir.

Midazolamın yeterli uyku ve amnezik etki ile cerrahinin sonlandırılabilmesi için plazma seviyesi 50 ng/mL düzeyinde bulunmalıdır ve bu düzeye ulaşmak için iv 0.05-0.15

mg/kg bolus yükleme dozunu takiben 0.25-1 µg/kg/dk sürekli infüzyona geçilmesi önerilmektedir (57, 97, 133, 153).

Tablo IX. Midazolam'ın kullanım şekli ve dozu

	Etki başlangıcı	Bilinçli sedasyon için Uygulanacak Doz Şeması	Tekrarlama Süresi
iv	3 dk	0.02 -0.03 mg/kg dozlarda	2 dk
im	5 dk	0.07-0.08 mg/kg	10 dk
Oral	15 dk	0.2 mg/kg, meyve suyu içinde dilüe edilerek	10 dk
Nazal	15 dk	0.2 mg/kg şırınga ile çekilerek	10 dk
Rektal	15 dk	0.3 mg/kg, 5 mL normal serum fizyolojik ile dilüe edilerek	

VII. 5. Yan etkileri

Benzodiyazepinler allerjik yan etkilere sahiptirler. Midazolamın en önemli yan etkisi solunum depresyonudur. Benzodiyazepinlerin diğer sedatiflerle birlikte kullanılması durumunda postoperatif amnezi, sedasyon ve nadiren de solunum depresyonu süresinin uzaması istenmeyen yan etkileridir ve bu etkiler flumazenil ile antagonize edilebilir (153).

Benzodiyazepinler ile anestezi sonrası ilk 24 saatte bulantı ve kusma %15-19 oranında, enjeksiyona bağlı ağrı, tromboz ve tromboflebit gibi lokal venöz komplikasyonlar ise %10-78 oranında gözlenmektedir. Midazolam suda çözündüğünden bu tip lokal venöz komplikasyonlara daha az rastlanılmamaktadır. Yayınlanan bir olgu sunumunda midazolamın premedikasyon amaçlı im uygulaması sonrası ventriküler bigemine, trigemine ve ventriküler taşikardi gibi disritmiler rapor edilmiş ve bu etkilerin 2-4 saatte sonlandığı bildirilmiştir. Bir başka olgu sunumunda tekrarlanan dozlarda iv uygulama sonrası anjiyoödem ve bronkokonstriksiyon bildirilmiştir. Beyinde farklı lokalizasyonlardaki benzodiyazepin reseptörlerinden kaynaklandığı düşünülen

disinhibisyon reaksiyonları oldukça ender olarak görülmektedir. Premedikasyon amaçlı uygulaması sonrası, iki olguda fizostigmin ile önlenebilen atetoik hareketler gözlenmiştir. Uzun süreli kullanımında nöbetler şeklinde akut benzodiyazepin çekilme sendromu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda midazolam kullanımı ile hıçkırık ve öksürüğün de görüldüğü rapor edilmiştir (135, 152).

VIII. OPIOİD ANALJEZİKLER

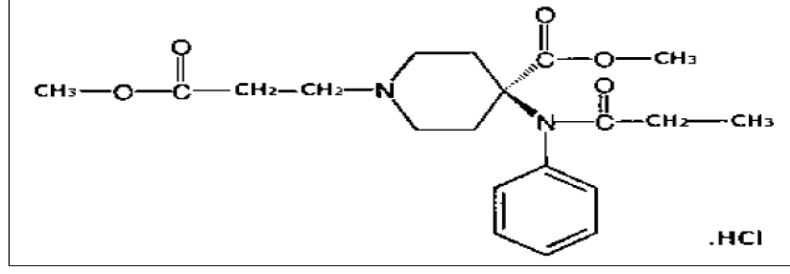
Monitörize anestezi bakımında kullanılan sedatif-hipnotik ajanlara opioid analjeziklerin eklenmesi bu ajanların etkilerini ve hasta konforunu önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu tez konusu ile ilgili olan opioidlerden sadece remifentanilden bahsedilecektir.

VIII. 1. REMİFENTANİL

Genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde analjezi sağlamak amacıyla kullanımı, 1996'da FDA tarafından onaylanmıştır. Remifentanil farmakodinamik özellikleri ile diğer μ opioid reseptör agonistlerine (fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi) benzeyen, ancak sahip olduğu ester bağı nedeni ile diğer opioidlerden farklı, kanda ve dokularda non spesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilen, bu nedenle de koşullara duyarlı yarılanma ömrü alfentanil, sufentanil veya fentanile göre anlamlı derecede kısa olan, sentetik bir opioid reseptör agonistidir (46, 94, 121).

VIII. 1. a. Kimyasal yapısı

4-anilidopiperidin grubunda yer alan remifentanil, tüm 4-anilidopiperidinler gibi etkisini μ opioid reseptörleri üzerinden gösteren, GI-87084B olarak da bilinen, 3-(4-metoksikarbinik-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit metil esterinin hidroklorid tuzudur (Şekil IV). Chiral merkezi bulunmayan bu nedenle de sadece tek bir formda bulunan remifentanilin moleküler ağırlığı 412.9 Da'dır (54, 63, 174).



Şekil IV. Remifentanilin kimyasal formülü

3-(4-metoksikarbinik-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterinin hidroklorid tuzu

Remifentanil, analjezik etkisini presinaptik; guanin nükleotid bağlayıcı protein aracılığı ile eksitator nörotransmitter serbestleşmesini inhibe ederek, postsinaptik; cAMP inhibisyonu ve voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının supresyonu ile ve aynı zamanda potasyum iletimini artırıp post sinaptik membranın hiperpolarizasyonunu sağlayarak gösterir (54).

Remifentanilin piyasadaki formülü glisin içerir bu nedenle de epidural ya da intratekal kullanılamaz. Remifentanil hidroklorid şeklinde, 1, 2 veya 5 mg'lık beyaz liyofilize toz halinde bulunan flakonlar, uygulanmadan önce %5 dekstroze, %5 dekstroze-%0.9 sodyum klorür, %0.9 veya %0.45 sodyum klorür ile 25 ya da 50 µg/mL'lik çözelti elde edilecek şekilde sulandırılır. Hazırlanan solüsyonların pH'sı 3 ve pKa'sı 7.07'dir. Solüsyonların pH'sı <4 olduğunda 24 saat süreyle stabil kalır. Lipidde çözünür, oktanol/su partiyon katsayısı pH: 7.4'te 17.9'dur. Plazma proteinlerine %92 oranında bağlanır. Opioid bağlama çalışmaları, remifentanilin µ (mü) opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, δ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine afinitesinin ise zayıf olduğunu göstermiştir (87, 88, 183).

VIII. 1. b. Farmakokinetik özellikleri

Remifentanilin yapısı diğer piperidin türevlerine çok benzer, ancak ester bağı içerdiğinden kan ve diğer dokulardaki nonspesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilir (52, 64, 183).

Majör metaboliti, remifentanilden 1/1000-1/3000 oranında daha az etkili, μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanan fakat afinitesi çok daha zayıf olan, renal yolla elimine edilen (eliminasyon yarı ömrü 88-107 dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda birikmesine rağmen, farmakolojik açıdan önemli etki oluşturmayan, karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir (GI-90291).

Remifentanilin nonspesifik esterazlara bağlı metabolizması, farmakokinetik özelliğini organ yetmezliklerinden bağımsız kılar. Klirensinde vücut ağırlığının, cinsiyetin veya yaşın etkisi yoktur. Klirensi renal veya hepatik fonksiyonlardan bağımsızdır. Remifentanil psödokolinesteraz için bir substrat değildir. Bu nedenle klirensi antikolinesterazlardan ve kolinesteraz eksikliğinden etkilenmez. Süksinilkolin veya esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen bileşiklerin yıkılımını ya da etki süresini değiştirmez (52, 59, 64, 78, 183, 204).

Remifentanil, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Analjezik etkisi 1 dk içinde başlayıp, 3-10 dakika içinde sonlanmaktadır. Bu nedenle de postoperatif analjeziye etkisi yoktur. Etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanması klinik dozunun kolay titre edilebilmesine dolayısıyla infüzyon yoluyla verilebilmesine olanak sağlar (21, 52, 62, 64, 121, 165) (Tablo X).

Remifentanilin etkileri naloksan ile kompetitif olarak antagonize edilmektedir (10, 165).

Tablo X. Remifentanil'in farmakokinetik özellikleri

Biyolojik yarılanma ömrü	3-10 dk	Proteine bağlanma oranı	%92
Klirensi	4.2-5 L/dk	Hepatik Yetersizlik	Farmakokinetiği değişmez
Kararlı durum dağılım hacmi (Vss)	350 mL/kg 260-415 mL/kg	Renal Yetersizlik	Farmakokinetiği değişmez
Santral dağılım hacmi	100 mL/kg	Cinsiyet	Farmakokinetiği değişmez
Eliminasyon yolu	Nonspesifik doku ve plazma esterazları ile metabolize olup metaboliti renal yolla atılır	Geriatri	Klirensi 65 yaş üstü hastalarda %25 düşer, farmakodinamik aktivitesi artan yaş ile artar
Majör atılım metaboliti	İnaktif karboksilik asit metaboliti, GI90291	Endikasyon	Cerrahi işlemler süresince MAB'de, genel anestezi indüksiyonu ve devamı sırasında

VIII. 1. c. Farmakodinamik özellikleri**VIII. 1. c. 1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi**

Remifentanilin tüm μ opioid reseptör agonistleri gibi kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı ve bu hemodinamik değişkenlerdeki depresyonun doza bağımlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (21, 63, 64, 165, 183).

2 μ g/kg doza kadar olan remifentanil uygulamaları kalp hızında ve kan basıncında çok az değişikliğe neden olurken, kan basıncındaki belirgin düşmeler bradikardiye bağlı ortaya çıkmakta ve glikopirolat verilmesiyle önlenebilmektedir (63, 64, 166, 183).

Remifentanil ≤ 5 μ g/kg dozda kullanıldığında histamin deşarjına yol açmamakta, 1 μ g/kg/dk infüzyon dozunda kullanıldığında ise kardiyak cerrahide sternotomiye karşı gözlenen stres yanıtı ortadan kaldırmaktadır (166).

VIII. 1. c. 2. Solunum sistemi üzerine etkisi

Remifentanil de diğer μ opioid reseptör agonistleri gibi doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur (21, 64, 88, 174).

Gönüllülerde, inspiryum havasında %8 CO₂ varlığında, remifentanilin 0.05-0.1 $\mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon dozunda kullanımı dakika ventilasyonunu %50 oranında azaltmıştır (88).

Remifentanil ile gözlenen solunum depresyonunun derecesi yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrı gibi bir çok sayıda etkene bağlıdır. Remifentanilin diğer μ opioidlere asıl üstünlüğü; anestezi sırasında belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlardan kullanılsa bile, infüzyonun sonlandırılması ile 10 dk içinde yeterli spontan solunumun sağlanabilmesidir. Benzer şekilde spontan soluyan bir hastada, remifentanil infüzyonu ile gözlenen solunum depresyonu infüzyonun sonlandırılması ile hızla (genelde 3 dk içinde) düzelmekte ve yeterli ventilasyon sağlanabilmektedir (10, 21, 64, 88). MAB'de sedatif-hipnotik ilaçlara eklenen remifentanille gözlenen solunum depresyonu, ilacın infüzyon dozu titre edilerek önlenabilir (205). Yapılan çalışmalarda MAB'e 0.05 $\mu\text{g/kg/dk}$ dozdan kullanımının spontan solunumu etkilemediği saptanmıştır (160).

VIII. 1. c. 3. Santral sinir sistemi üzerine etkisi

Remifentanil kafa içi basıncı hafif artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (202). Yapılan çalışmalarda kafa travması geçirmiş, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda intrakraniyal basınç, serebral perfüzyon basıncı veya serebral kan akımı üzerine belirgin etkisi saptanmamıştır (21).

Diğer opioid agonistleri gibi remifentanille gözlenen kas rijitidesinin sıklığındaki ve şiddetindeki artış doza bağlıdır. Ancak, remifentanilin etkisi hızlı başladığından rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilden daha fazladır. Remifentanil ve alfentanilin, eşdeğer dozlarıyla gözlenen rijiditenin insidansı ve şiddeti ise birbirine yakındır. Bir dakika

içinde 2 µg/kg'dan daha düşük dozlarda kullanıldığında kas rijitidesine neden olmamakta bu nedenle de bir dakika içinde verilen başlangıç dozunun 1µg/kg'ı geçmemesi önerilmektedir (21, 62).

Monitörize anestezi bakımında analjezi sağlamak amacıyla remifentanilin kullanılması planlandıysa, infüzyon ile uygulanması önerilmektedir. Sıfır derece kinetiğine uygun bir infüzyon ile kararlı durum konsantrasyonuna oldukça hızlı ulaşıldığından, kısa süreli ağırlı girişimlerde 1 dk'da verilen 1 µg/kg'lık bolus doz ile yoğun analjezi sağlanmakta ve bu etki 1-3 dk'da sonlanmaktadır (62, 202).

Remifentanille gözlenen postoperatif psikomotor iyileşme ve derlenme alfentanilden daha hızlıdır (36).

VIII. 1. d. Kullanım ve doz

Sedasyon ve analjezide 0.05-0.25 µg/kg/dk dozdan, genel anestezide 1-2 µg/kg bolus doz ve 0.1-1µg/kg/dk idame infüzyon dozundan ve gerektiğinde 0.1-1 µg/kg ilave bolus dozdan, MAB' de ise 0.05 -0.1 µg/kg/dk dozdan kullanılmaktadır (37, 59, 67, 160, 167, 205).

65 yaş üzeri hastalarda remifentanilin başlangıç yükleme dozunun %50 düşük tutulması, sonraki dozlarının ise hastanın durumuna göre titre edilmesi önerilmektedir (62, 124). 2-12 yaş arası çocuk hasta grubunda ise remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinlere benzerdir (21, 157).

Piperidin sınıfı diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolaylıkla geçmekte, fakat diğer opioidlerin aksine fetal metabolizması hızlıdır (62).

VIII. 1. e. Yan etkileri

Remifentanil kullanımı ile solunum depresyonu, apne, hipotansiyon, bradikardi, kas rijitidesi, ajitasyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, titreme ve kaşıntı gibi yan etkiler gözlenebilmektedir (21, 62, 174).

IX. KOGNİTİF FONKSİYONLAR

IX. 1. Kognitif fonksiyonların tanımı

Kognitif fonksiyonlar bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düşünme, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesap yapma gibi yüksek beyin işlevlerini kapsamaktadır. Kişinin kendisini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal bir süreçtir (114, 143, 145).

IX. 2. Anestezinin kognitif fonksiyonlar ile ilişkisi

Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç anestezi ve cerrahi girişim sonrası ortaya çıkan mental değişiklikleri saptamak ve anestezi sonrası artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini araştırmaktır. Derlenme düzeyinin belirlenmesinde anestezi ajanlarının solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar hafıza, algı, dikkat, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir (79, 114).

IX. 3. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu veya postoperatif kognitif disfonksiyonun (POKD) tanımı

Anestezi maddelerinin akut bilinç kaybının ötesinde santral sinir sistemi fonksiyonlarını değişik derece ve sürelerde etkilediği bilinmektedir. Anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi zaman almakta ve ameliyat sonrası görülen bu psikomotor fonksiyon bozuklukları da postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu ya da postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlanmaktadır (31, 84, 140, 150, 151).

Anestezi sonrası kognitif fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi en az 3-4 saat alabilirken, mental durum değerlendirme testlerindeki bozukluklar 1 ila 3 gün sürebilmektedir (193).

IX. 4. Postoperatif kognitif disfonksiyonlar (POKD)

Postoperatif kognitif disfonksiyonlar; postoperatif deliryum (POD) ve uzamış postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu (UPOKFB) olmak üzere 2 başlık altında incelenmektedir (32, 126, 150).

IX. 4. a. Postoperatif deliryum (POD)

Belirgin bir dezoryantasyon ve bazen artmış psikomotor aktivite ile karakterize, akut ya da subakut başlangıçlı, geri dönüşümü olabilen sıklıkla günler haftalar içinde sonlanan beyin metabolizma bozukluğu ile karakterize, birden fazla nöropsikiyatrik bozuklukları da içerebilen organik bir beyin sendromudur. Psikomotor aktivite ve uyanıklık düzeyine göre; hiperaktif (ajite, hiperalert), hipoaktif (letarjik, hipoalert) veya kombine olabilir (32, 126, 143, 150, 186, 191).

Altmış beş yaş üzerinde deliryum %10-15 sıklıkta; tıbbi hastalığı olanların %10-30'unda, hastanede yatmakta olan yaşlıların %10-40'ında, kanser hastalarının %25'inde, AIDS hastalarının %30-40'ında, postoperatif hastaların %51'inde ve terminal hastalığı olanların %80'inde görülen prevalansı oldukça yüksek bir klinik tablodur (191).

Postoperatif deliryum insidansı majör kardiyak cerrahi geçiren hastalarda %3-47, majör genel cerrahi operasyonu geçiren hastalarda %10, majör ortopedik cerrahi geçiren hastalarda %24-50 olarak saptanmıştır (143).

Deliryum tedavi edilmediği takdirde morbidite ve mortalitede önemli artışa sebep olmaktadır. Hastanede yatan POD gelişmiş olgularda mortalitenin % 13 olduğu, son 5 yılda ise % 72.4 hastanın POD nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (95, 115, 210).

IX. 4. b. Uzamış postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu (UPOKFB)

İlk kez 1955 yılında Bedford tarafından yaşlı hastalarda cerrahi ve anesteziyi izleyen dönemde gözlenen uzun süreli dezoryantasyon olarak tanımlanmıştır. UPOKFB,

anesteziden günler veya haftalar sonra başlayan haftalar hatta aylarca sürebilen ve bazen kalıcı olabilen nörokognitif bozukluklara verilen addır (32, 126, 150).

Kardiyak cerrahi dışında majör cerrahi geçiren 60 yaş ve üzeri, toplam 1218 hastada yapılan uluslararası çok merkezli bir araştırmada, ameliyattan bir hafta sonraki dönemde %25.8, ameliyattan 3 ay sonraki dönemde ise %9.9 oranında POKD saptanmıştır (125).

Genel anestezi altında minör cerrahi geçiren, maksimum hastanede kalış süresi preoperatif bir gece veya postoperatif 1 gece olan ya da preoperatif hastanede kalışı olmayan, gününbirlik anestezi alıp aynı gün taburcu edilen 372 hastada yapılan bir başka çalışmada POKD insidansı; postoperatif yedinci günde %6.8, postoperatif üçüncü ayda ise %6.6 olarak saptanmıştır (35).

IX. 5. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının oluşma mekanizmaları

Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak nöron membranları, reseptörler, iyon kanalları, nörotransmitterler, CBF ve CMRO₂ de dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarını her seviyede etkileyen anestezi, potansiyel aday mekanizma olarak düşünülmüştür (143).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun etyopatogenezinde suçlanan bir diğer etken santral kolinerjik fonksiyonlardaki azalmadır. Kolinerjik nörotransmitterlerdeki yetersizlik ruhsal durum, bellek, bilişsel işlev ve motor fonksiyonlarda değişikliğe yol açarak birçok serebral alanda işlevsel anormallik sonrası kognitif fonksiyon bozukluklarına ait belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (142, 186, 187). Asetilkolin dışında glutamat, noradrenalin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitter düzensizlikleri de POKD etyopatogenezinde suçlanmıştır. Bir diğer suçlanan etken, artan yaşla beyin morfolojisi, beyin fizyolojisi ve nöronal fonksiyonlardaki değişimlere bağlı beyin anestezi ve

nonanesteziik ilaçlara daha duyarlı olmasđdır. POKD gelişmesini stres ve inflamatuvar sitokin artışının da tetikleyebileceği ileri sürölmüşür (143, 186, 191).

Anestezi uygulanan hastalarda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bazı faktörler de POKD gelişmesine zemin hazırlamaktadır (26, 35, 103, 116, 125, 143, 186) (Tablo XI).

Tablo XI. Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri

Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
-Yaş≥70 -Zihinsel durum -Genel psikopatolojik ve depresif rahatsızlıklar -Cinsiyet (erkek) -Duyusal- işitsel rahatsızlıklar -Diabet -Hipertansiyon -Hiperkolesterolemi -Elektrolit ya da glukoz değerlerindeki anormallikler -İskemik kalp hastalığı öyküsü -Majör amputasyon öyküsü -Supraaortik tıkalıcı hastalık veya karotisde plak bulunması -Preoperatif fonksiyonel sınırlamalar -Korbidite ve ilaç kullanımı -Alkol ve/veya ilaç, yoksunluk ve çekilme sendromu -Fiziksel fonksiyon -Narkotik analjezik ilaç kullanımı -Beyin infarktı veya atrial fibrilasyon -Bedensel durum -Zeka -Sosyal durum	-Anestezi tipi -Cerrahi süresi ve tipi -Cerrahi sırasında gözlenen komplikasyonlar -Şiddetli metabolik dengesizlikler -Hipoksi -Hipotansiyon -Kan gazı ve kan basıncı değışiklikleri -Hemodinamik komplikasyonlar -Kan kaybı -Kristaloid sıvı ihtiyacı -İntra veya postoperatif hemoglobin düşmesi (Hb<10 g/dl) -Transfüzyon -Hiperventilasyon -Serebral kan dolaşımının azalması -Şiddetli intraoperatif seyir -Serum asid-baz, elektrolit dengesizlikleri	-Serum kimyası -Ağrı -Malnütrisyon -Dehidratasyon -Üç veya daha fazla ilaç kullanımı -İdrar sondası -Enfeksiyon -Komplikasyon ve istenmeyen yan etkiler -Morfin, meperidin veya transdermal fentanil gibi narkotik analjezik kullanımı -Antikolinerjik ilaç kullanımı -Uyku durumu -Uzamış hospitalizasyon

IX. 6. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarında tanı

Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarında tanı; klinik olarak, diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) tanı kriterleri (Tablo XII, XIII), POKD'ye spesifik bir test bulunmamasına karşın mini mental durum testi (MMDT) (MMSE; mini mental state examination), konfüzyon belirleme metodu (CAM; confusion assesment method) gibi mental durum değerlendirme testleri, EEG, BT (bilgisayarlı tomografi), tek foton emisyon tomografisi (Single photon emission computerized tomography, SPECT) gibi görüntüleme testleri ve serebral metabolizma değişikliklerini gösteren S-100 β protein, Nöron spesifik enolaz (NSE) gibi laboratuvar testleri ile konulmaktadır (103, 104, 107, 116, 143, 148, 155, 175, 186, 191).

Tablo XII. DSM-IV Postoperatif kognitif disfonksiyon tanı kriterleri (9)

- | |
|--|
| <p>A. Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması</p> <p>B. Planlama, organizasyon, muhakeme, sonuç çıkarma gibi yönetsel fonksiyonlarda bozukluk</p> <p>C. Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde bozulma</p> <p>D. Kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında bozulma</p> |
|--|

Tablo XIII. DSM-IV Postoperatif deliryum tanı kriterleri (9)

- | |
|---|
| <p>A. Dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile giden bilinç bozukluğu (yani çevrede olup bitenin farkında olma düzeyinin azalması)</p> <p>B. Daha önceden varolan, yerleşik ya da gelişen demans ile açıklanamayan algı bozukluğunun ortaya çıkması ya da bilişsel değişiklik (bellek, yönelim bozukluğu, dil bozukluğu gibi) olması.</p> <p>C. Bu bozukluğun kısa bir süre içinde gelişmesi (genellikle saatler ya da günler içinde) ve gün içinde dalgalanmalar gösterme eğilimini taşıması</p> <p>D. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen verilerde bu bozukluğun genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmasıdır</p> |
|---|

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan MMDT ya da daha yaygın kullanılan adıyla MMSE, *Folstein ve ark'ları* (55) tarafından geliştirilen kognitif bozuklukları taramada, hastalığı ve tedaviyi izlemede oldukça kullanışlı, kısa ve uygulaması kolay bir testtir. Bu test nöropsikiyatrik açıdan bilişsel performansı değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamalarının 30 dakikadan daha uzun sürmesi nedeniyle hasta muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. MMDT, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dk gibi kısa bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Uygulama esnasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici, utandırıcı veya güçlük verici bir yanı bulunmamaktadır. MMDT; oryantasyon, dikkat ve hesap yapma, hafıza (kayıt hafızası ve yakın hafıza), hatırlama, dil ve görsel durumun değerlendirilebildiği 24 sorudan oluşan toplam puanı 30 olan, toplam skor 24 ve altında olduğunda POKD açısından anlamlı bir testtir (Tablo XIV).

Yapılan çalışmalar MMDT'nin kognitif fonksiyonlarda kaybı olan hasta ile kaybı olmayan hastayı birbirinden ayırdığını, güvenilirlik ve geçerliliğinin yüksek olduğunu göstermiştir. MMDT ile postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kraniyal BT de saptanan serebral ventrikül hacim anomalilikleri, BİS'de saptanan EEG anomalilikleri ve SPECT'te saptanan serebral perfüzyon defisitleri arasında korelasyon saptanmıştır (89, 104, 107, 134).

Postoperatif mental durum değerlendirme testlerinin anestezi madde ve metabolitlerinin tam elimine olabilmesi için en erken cerrahiden 1 hafta sonra yapılması önerilse de literatürde postoperatif 2.gün ve postoperatif 3.günde uygulanan testlerin de anlamlı sonuçlar verebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (73, 92, 116, 143, 150, 175, 193).

Tablo XIV. Minimal mental durum testi (MMDT) (Mini Mental State Examination, MMSE)

Sorular	Puan
Oryantasyon (Toplam puan 10)	
Hangi yıl içindeyiz?	(1)
Hangi mevsimdeyiz?	(1)
Hangi aydayız?	(1)
Hangi gündeiz?	(1)
Bu günün tarihi nedir?	(1)
Hangi ülkede yaşıyoruz?	(1)
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	(1)
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	(1)
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	(1)
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	(1)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Üç ismi adlandırınız: (elma, masa, kuruş) her biri için bir saniye. Ardından hastaya, sizden sonra üçünüde yinelemesini söyleyiniz ve bunu daha sonra tekrar soracağınızı vurgulayınız. (Her doğru yanıt için 1 puan verilir) (Hasta bu üç cismin adını öğrenene dek sözcükleri yineleyiniz).

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

-Ben size durun diyene kadar, 100'den geriye doğru 7'şer 7'şer sayarmısınız? (Beş yanıtta sonra durunuz) (93) (86) (79) (72) (65).

-Diğer bir seçenek "Dünya sözcüğünün harflerini geriye doğru söyleyiniz".

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyormusunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin (elma, masa, kuruş) (Her doğru isim için 1 puan verilir).

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2).

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin

“Eğer yok, ve yok, ancak yok” (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir).

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın “Masada duran kağıdı sağ elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve dizlerinizin üzerine koyun lütfen” (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3).

d) Şimdi size göstereceğim kağıdın üzerindeki okuyun ve orada yazılı olanı yapın. “Gözlerinizi kapatın” (Doğru yapılan işlem için 1 puan verilir).

e) Şimdi bu kağıt üzerine tam bir cümle yazın. Yazmak istediğiniz konuda serbestsiniz. Eğitimsizler için diğer bir seçenek “Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin” (30 sn süre tanınır, anlamlı cümle için 1 puan verilir).

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dk süre tanınır, tüm kenarlar ve açılar korunmuşsa kesişim alanı yine bir dörtgense 1 puan verilir (Biri diğerinin içinde iki 2 eşkenar dörtgen).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında hastane etik kurulundan 15.05.2006 tarihinde 154 nolu etik kurul izni alındıktan sonra ASA I-II risk grubunda, 20-70 yaşları arasında, elektif sistoskopi girişimi planlanan 40 hastada gerçekleştirildi.

Hastalar kliniğe başvurdıklarında, uygulanacak anestezi yöntemi hakkında bilgilendirildi. Bu tez çalışmasını kabul eden hastaların dosyaları incelendi, anestezi ve tıbbi öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldıktan sonra demografik özellikleri; yaş, ağırlık, boy, vücut kütle indeksi [$\text{ağırlık(kg)}/\text{boy(m}^2\text{)}$], VKİ, Body Mass Index], ASA skoru, cinsiyeti, eşlik eden sistemik hastalıkları, geçirilmiş operasyonları ile kullandığı ilaçları kaydedilerek çalışmaya dahil edilen hastaların yazılı onayları alındı

Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, morbid obezler (VKİ >30), ejeksiyon fraksiyonu <%30'un altında olanlar, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kontrol edilememiş hipertansiyonu, bradikardi öyküsü, atrial fibrilasyon veya diğer ileti bozukluğu öyküsü olanlar, diyabet veya diğer endokrin hastalık öyküsü, obstrüktif uyku apne sendromu öyküsü olanlar, alkolikler, psikomotor fonksiyon bozukluğu olanlar, gebelik ve emzirme döneminde olanlar, kullanılacak ilaç gruplarından birine duyarlılığı olanlar ile araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yazılı izni alınan, operasyon öncesinde en az 6 saat aç bırakılmış olgulara operasyon sırasında ve sonrasında hemodinamik yanıtlarını, sedasyon derecelerini, BIS düzeylerini ve postoperatif derlenmeyi etkileyeceği düşünülerek premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınmadan preoperatif kognitif fonksiyonları değerlendirebilmek amacıyla tüm olgulara MMDT uygulandı ve el sırtından 18-20 gauge

(G) iv kateter ile damar yolu açıklığı sağlanarak 8 mL/kg/sa iv Ringer laktat infüzyonuna başlandı.

Olgular; midazolam-remifentanil grubu (Grup M, n=20) ve deksmedetomidin-remifentanil grubu (Grup D, n=20) olmak üzere rasgele iki gruba ayrıldı. Grupların belirlenmesi amacıyla bir zarfın içine Grup M için 20 adet, Grup D için 20 adet olmak üzere grupların adı yazılı kağıtlar konuldu. Asıl araştırmacı, hasta operasyon odasına gelmeden, bu zarftan rasgele kağıt çekerek çalışma ilaçlarını hazırladı.

Çalışma ilaçları Grup M için; 2 adet 5 mL midazolam ampul (Dormicum® 5 mg/5 mL ampul, Roche, İstanbul), 40 mL %0.9 sodyum klorür ile 0.2 mg/mL, toplam 50 mL olacak şekilde dilüe edilerek ve 5 mg'lık toz halinde remifentanil HCl (Ultiva® 5 mg, enjektabl toz içeren flakon, Glaxo Smith Kline, İstanbul) 50 mL %0.9 sodyum klorür ile 0.1 mg/mL, toplam 50 mL olacak şekilde dilüe edilerek, Grup D için; 2 mL deksmedetomidin (Precedex® 200 µg, 2 mL flakon, Abbot Lab., İstanbul) 48 mL %0.9 sodyum klorür ile 4 µg /mL, toplam 50 mL olacak şekilde dilüe edilerek ve 5 mg'lık toz halinde remifentanil HCl (Ultiva® 5 mg, enjektabl toz içeren flakon, Glaxo Smith Kline, İstanbul) 50 mL %0.9 sodyum klorür ile 0.1 mg/mL, toplam 50 mL olacak şekilde dilüe edilerek, asıl araştırmacı tarafından hazırlandı ve hazırlanan ilaçlar infüzyon pompasının standart setinden (REF VMC9626 Baxter, Colleague) geçirilerek infüzyon pompasına yerleştirildi (Eczacıbaşı, Colleague 3 volümetrik infüzyon pompası-ABD).

Operasyon odasına alınan hastaların elektrokardiyografileri (EKG), kalp atım hızları (KAH), noninvaziv-ortalama arter basınçları (OAB), SpO₂, ETCO₂ ve solunum sayıları (SS) monitörize edildi (Nihon Kohden Bedside monitor model BSM-4113K-Japan) ve kayıtları alınmaya başlandı.

Sedasyon düzeyini ölçmek amacıyla iki kaş arası mesafeden yaklaşık iki cm yukarıya yerleştirilen birinci sensör, sağ ve sol göz hizası ile saçlı deri arası mesafe

ortasına yerleştirilen üçüncü sensör, diğer iki sensörün ortasına yerleştirilen ikinci sensör den oluşan elektrod ile BİS (Aspect Medical Systems A-2000 Bispectral index, USA) monitörizasyonu kullanıldı. Monitör açıldığında, algılayıcının elektrodlarının uygunluğu cihaz tarafından empedans testiyle kontrol edildi ve kayıtları alınmaya başlandı.

Operasyon odasına alınan hastalara 4 L/dk'dan yüz maskesiyle %100 oksijen uygulanırken VNS (Verbal Nümeric Scala) (Tablo XV) ile OAA/S anlatıldı ve operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrasında ağrı-sedasyon düzeyinin bu skalalar ile değerlendirileceği konusunda hastalar bilgilendirildi. Hastalarımıza 4 L/dk'dan yüz maskesiyle %100 oksijen uygulaması, anestezi indüksiyonunda ve idamesinde sürdürüldü.

Tablo XV.Verbal Nümeric Skala (VNS)

0	Ağrı yok
2	Çok hafif
4	Hafif
6	Orta
8	Şiddetli
10	Dayanılmaz ağrı

Anestezi indüksiyonunda; İlk 10 dakika her iki grupta 0.05 µg/kg/dk remifentanil sabit infüzyon dozuna ek olarak Grup M de 0.2 mg/kg/sa infüzyon dozunda midazolam, Grup D de 1 µg/kg infüzyon dozunda deksmedetomidin iv uygulandı.

Anestezi idamesinde (İlk 10 dakikalık anestezi indüksiyonu sonrası); Grup M de 0.05-0.15 mg/kg/sa midazolam idame infüzyonu ile 0.05 µg/kg/dk remifentanil sabit doz infüzyonu, Grup D de 0.2-0.7 µg/kg/sa deksmedetomidin idame infüzyonu ile 0.05 µg/kg/dk remifentanil sabit doz infüzyonu BİS titrasyonu ile (BİS değeri 70-90 olacak şekilde) uygulandı (Tablo XVI).

Tablo XVI. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullandığımız ajanların doz şeması

	İNDÜKSİYON (ilk 10 dk)	İDAME
GRUP M	Midazolam 0.2 mg/kg/sa Remifentanil 0.05 µg/kg/dk	Midazolam 0.05-0.15 mg/kg/sa (BİS 70-90) Remifentanil 0.05 µg/kg/dk
GRUP D	Deksmedetomidin 1 µg/kg Remifentanil 0.05 µg/kg/dk	Deksmedetomidin 0.2-0.7 µg/kg/sa (BİS 70-90) Remifentanil 0.05 µg/kg/dk

Bispektral indeks ölçümü 70-90 olduğunda, hastalar litotomi pozisyonuna alındı, uygun saha temizliği ve cerrahi örtümü takiben, girişimden önce her iki cinsde de lokal anestezi ve lubrikasyon amaçlı 10 ml jel (Cathejell®, 12.5 gr lidokain içeren kaydırıcı steril jel, Taymed, İstanbul) üretraya verilerek işleme başlandı ve başlangıç zamanı kaydedildi.

İşlem sırasında; BİS>90 veya BİS<70 düzeyi 5 dakikadan uzun sürdüğünde, KAH değerinde kontrol değere göre % 25’lik değişiklik olduğunda veya KAH değeri 50 atım/dk’nın altına düştüğünde, OAB değerlerinde kontrol değere göre % 25’lik değişiklik olduğunda, hastada $VNS \geq 5$ olunca, $ETCO_2$ değerlerinde bazal değerlere göre %10 değişme, ani düşme ya da $ETCO_2$ dalga paterninde solunum depresyonu veya apne ile uyumlu bulgular saptandığında, solunum sayısı 8 nefes/dk’nın ve SpO_2 değeri %90’nın altına düştüğünde, sedasyon derinliğinin kontrolü, midazolam ve deksmedetomidin dozları titre edilerek, sağlandı (Tablo XVII).

İlaç dozundaki titrasyona rağmen, bradikardi düzelmediğinde 0.5-1 mg atropin, hipotansiyon düzelmediğinde öncelikle iv kristaloid sıvı infüzyonu buna rağmen düzelme gözlenmez ise iv 5 mg efedrin uygulanması planlandı. Solunum depresyonu gözlenen

olguların taktik ve sözel uyaranlarla uyarılması buna cevap vermeyen olgularda maske ile kontrollü solunuma geçilmesi planlandı.

Tablo XVII. Anestezi idamesinde BIS'e göre doz ayarlama şeması

Hemodinamik değişkenler	BİS	Uygulama
OAB ve KAH yükseliyorsa	>90	Deksmedetomidin ve midazolam dozları artırılarak sebep araştırıldı, gerektiğinde antihipertansif (perlinganit 0.1-0.2 mgr) verildi.
Stabil ise	>90	Deksmedetomidin ve midazolam dozları artırıldı.
OAB düşüyorsa	>90	Deksmedetomidin ve midazolam dozları artırıldı, sebep araştırıldı, OAB sıvı ve efedrinle artırıldı.
OAB ve KAH yükseliyorsa	70-90	Deksmedetomidin ve midazolam dozları artırıldı, sebep araştırıldı, gerektiğinde antihipertansif (perlinganit 0.1-0.2 mgr) verildi.
Stabil ise	70-90	Değişiklik yapılmadı.
OAB düşüyorsa	70-90	Deksmedetomidin ve midazolam dozları azaltıldı, cevap alınamadığında, OAB sıvı ve efedrinle yükseltildi
OAB ve KAH yükseliyorsa	<70	Deksmedetomidin ve midazolam dozları azaltılarak titre edildi, sebep araştırıldı, gerektiğinde antihipertansif verildi.
Stabil ise	<70	Deksmedetomidin ve midazolam dozları azaltıldı.
OAB düşüyorsa	<70	Deksmedetomidin ve midazolam dozları azaltıldı cevap alınamadığında, OAB sıvı ve efedrinle yükseltildi.

İşlem bitiminde girişimin bitiş zamanı kayıt edildi. Grup M'de midazolam-remifentanil, Grup D'de ise deksmedetomidin-remifentanil ilaç infüzyonları sonlandırıldı

ve bu an postoperatif 0. dk olarak kabul edildi. Litotomi pozisyonundan supin pozisyona alınan, BİS değeri ≥ 90 olan olgular derlenme odasına alındı.

İşlemin bitiminde cerrah memnuniyeti (1. mükemmel, 2. çok iyi, 3. iyi, 4. orta, 5. kötü şeklinde) 5 puanlık bir skala ile sistoskopiye uygulayan cerrah tarafından değerlendirildi.

Derlenme odasına alınan olguların solunumu oksijen maskesi ile 2 L/dk'dan %100 oksijen ile desteklendi. Derlenme odasında KAH, noninvaziv-OAB, SpO₂, ağrı düzeyleri (VNS ile), sedasyon dereceleri (OAA/S ile), gözlenen yan etkiler ve uygulanan tedaviler postoperatif 5. dk'dan itibaren 60 dakika boyunca kaydedildi. Postoperatif kognitif fonksiyonları ve derlenmeyi değerlendirilebilmek amacıyla, MMDT postoperatif 10. ve 45. dakikalarda uygulandı.

Postoperatif 60. dk'da yan etki gözlenmeyen, OAA/S skoru 4-5 olan, MMDT değerlerinde anormallik gözlenmeyen hastaların memnuniyeti (1. mükemmel, 2. çok iyi, 3. iyi, 4. orta, 5. kötü şeklinde) 5 puanlık bir skala ile değerlendirildi ve servislerine gitmeleri sağlandı.

Postoperatif derlenme odasında veya serviste hastalarda; bulantı ve/veya kusma geliştiğinde 0.1 mg/kg iv metoklopramid (Metpamid®-Biyofarma), bradikardi geliştiğinde iv 0.5-1 mg atropin, hipotansiyon gözleendiğinde sıvı infüzyonu buna rağmen düzelme olmazsa 5 mg iv efedrin uygulanması planlandı.

Derlenme odasında ve servise gönderilen hastaların analjezik ajana ihtiyacı olup olmadığı taburcu olana kadar sorgulandı. Postoperatif dönemde ağrı gözlenen olgulara (VNS ≥ 5) 1 mg/kg meperidin (Aldolan®-Liba) im uygulanması planlandı.

Kalp atım hızı, noninvaziv-OAB, SpO₂, VNS, BİS, ETCO₂, OAA/S, SS, kontrol (hasta operasyon odasına alınmadan), anestezi indüksiyonu öncesi (hasta operasyon odasına alındığında), anestezi indüksiyonu (ilaç infüzyonuna başlandığı zaman, 0. dk kabul

edilerek, 0.dk'da) ve anestezi idamesi (2.5., 5., 7.5., 10., 15., 20., 25., 30. dakikalarda) ile operasyon bitiminde kaydedildi.

Sistoskopinin başlama ve bitiş zamanı kayıt edilip, postoperatif derlenme odasına alınan olguların KAH, OAB, SpO₂, VNS, OAA/S değerleri (ilaç sonlandırıldığı an postoperatif 0. dk olarak kabul edilip) postoperatif 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60. dakikalarda alındı.

Hastalarımızda gözlenen yan etkiler ve uygulanan tedaviler, anestezi indüksiyonuna başlandığı andan (0., 2.5., 5., 7.5., 10., 15., 20., 25., 30. dakikalarda) postoperatif 60. dk (postoperatif 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60. dakikalarda) sonuna kadar kayıt edildi.

Kognitif fonksiyonları değerlendirilebilmek amacıyla MMDT; preoperatif, postoperatif 10. ve 45. dakikalarda uygulandı.

Cerrah memnuniyeti operasyon bitiminde, hasta memnuniyeti ise postoperatif 60. dakikada sorgulandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 bilgisayar programında, aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler [ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS), ortanca (%25-%75), (En az-En çok), n (%)] olarak sunuldu.

Yaş, boy, operasyon süresi, ilk sedasyon gözlenme anı, VKİ, MMDT-toplam verileri gruplar arası Student t testi ile karşılaştırıldı. ASA, cinsiyet, hasta ve cerrah memnuniyeti, perioperatif yan etki gibi verilerin değerlendirmesi, ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapıldı.

Kalp atım hızı (KAH), OAB, SpO₂, ETCO₂, SS, BIS, VNS, OAA/S verileri tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Posthoc Scheffe testi ile karşılaştırılma yapıldı.

Tekrarlı ölçümler varyans analizinde zaman faktörünün önemli olduğu belirlenen; KAH, OAB, SpO₂, ETCO₂, SS, BIS, VNS, OAA/S verilerinin grup içi kontrol değerleri Posthoc Bonferroni testi ile karşılaştırıldı.

MMDT-toplam verileri grup içi paired t testi ile, BIS düzeyi ile OAA/S korelasyonu ise Spearman korelasyon testi ile karşılaştırıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, ASA dağılımları ve işlem sürelerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (Tablo XVIII).

Tablo XVIII: Grupların demografik özellikleri, ASA dağılımları ve işlem süreleri

[Ort $\pm$ SS (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Yaş (yıl)	47.1 $\pm$ 12.3 (26-68)	50.4 $\pm$ 11.9 (22-67)
VKİ (kg/m²)	26.1 $\pm$ 3.0 (20.3-29.4)	26.1 $\pm$ 2.6 (20.9-29.4)
Cinsiyet (K/E)	7/13	7/13
ASA (I/II)	16/4	16/4
İşlem süresi (dk)	15.5 $\pm$ 5.4 (10-30)	12.3 $\pm$ 3.0 (10-30)

Kalp atım hızı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo XIX’de verildi. Grupların değişik zaman dilimlerindeki ortalama KAH değerleri incelendiğinde; Grup D’ye ait 5 ve 7.5. dakikalardaki KAH değerleri Grup M’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0.014, p=0.020 sırasıyla). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise; Grup M’de KAH ortalama değerlerinin, kontrol KAH ortalamasından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Grup D’de ise KAH ortalama değerlerinin 5. ve 7.5 dk ölçümleri kontrol KAH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0.034, p=0.033 sırasıyla, Tablo XIX).

Tablo XIX: Grupların kalp atım hızı (KAH, atım/dk) değerlerinin dağılımı [Ort ± SS, (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	78.5±12.4 (54-95)	73.9±12.8 (58-98)
İndüksiyon öncesi	76.8±12.2 (57-95)	72.4±11.5 (54-95)
İndüksiyon (0. dk)	76.7±12.5 (56-95)	71.8±9.9 (56-95)
2.5. dk	76.5±12.2 (57-97)	69.5±12.1 (51-92)
5. dk	75.9±10.2 (60-98)	66.9±10.7*,+ (50-85)
7.5. dk	73.2±10.9 (60-98)	65.0±11.7*,+ (47-85)
10. dk	71.9±8.7 (58-90)	65.2±9.5 (44-81)
15. dk	73.2±11.8 (58-100)	66.5±12.5 (46-97)
20. dk	73.7±11.0 (57-94)	68.0±10.5 (52-87)
25. dk	75.5±11.3 (64-98)	74.5±10.1 (62-91)
30. dk	75.0±12.3 (65-97)	77.0±0.0 (77-77)
İşlem bitiş	73.7±11.0 (57-94)	74.0±8.5 (58-92)

*p<0.05 Grup M ile karşılaştırıldığında

+p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Ortalama arter basıncı verilerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı Tablo XX’de sunuldu. Grupların değişik zaman dilimlerindeki OAB değerleri incelendiğinde; Grup D’de 10. dk OAB ölçüm değerleri Grup M’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu

($p=0.024$). Kontrol değerlere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise Grup D’de ortalama OAB değerlerinin kontrol OAB ortalamasından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Grup M’de ise 10. dk ortalama OAB değerinin, kontrol OAB ortalamasından anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.008$, Tablo XX)

Tablo XX. Grupların ortalama arter basıncı (OAB, mmHg) değerlerinin dağılımı

[Ort $\pm$ SS, (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	104.4 $\pm$ 14.7 (81-141)	99.9 $\pm$ 19.4 (71-139)
İndüksiyon öncesi	105.6 $\pm$ 16.7 (82-158)	100.1 $\pm$ 16.4 (71-134)
İndüksiyon (0. dk)	103.2 $\pm$ 15.2 (79-149)	98.7 $\pm$ 16.8 (71-135)
2.5. dk	103.6 $\pm$ 11.6 (80-119)	97.7 $\pm$ 15.3 (80-135)
5. dk	98.0 $\pm$ 12.8 (77-129)	97.8 $\pm$ 13.8 (75-126)
7.5. dk	94.9 $\pm$ 12.5 (81-124)	100.6 $\pm$ 13.1 (78-127)
10. dk	89.7 $\pm$ 13.9+ (63-121)	99.9 $\pm$ 13.1* (79-129)
15. dk	96.6 $\pm$ 15.3 (75-142)	104.7 $\pm$ 12.7 (79-134)
20. dk	97.3 $\pm$ 11.5 (77-119)	104.3 $\pm$ 16.9 (81-151)
25. dk	107.2 $\pm$ 11.8 (84-126)	97.5 $\pm$ 15.0 (72-118)
30. dk	106.0 $\pm$ 7.3 (95-117)	97.0 $\pm$ 0.0 (97-97)
İşlem bitiş	99.3 $\pm$ 10.3 (77-126)	104.3 $\pm$ 12.5 (81-118)

* $p<0.05$ Grup M ile karşılaştırıldığında

+ $p<0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Perioperatif dönemde görülen yan etkilerin gruplara göre karşılaştırılması, Tablo XXI’de sunuldu. Değerlendirilen tüm parametrelerde gruplar arası, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık belirlenmedi. Grup M’de iki olguda solunum depresyonu, Grup D’de ise dört olguda bradikardi görüldü (Tablo XXI).

Tablo XXI. Grupların yan etkiler açısından karşılaştırılması [n (%)]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Bradikardi	0 (0)	4 (%20)
Solunum depresyonu	2 (%10)	0 (0)

Gruplar arası yan etkilere bağlı uygulanan tedavi stratejileri karşılaştırıldığında; Grup M’de iki olguda gözlenen oksijen desatürasyonunun eşlik etmediği, ETCO₂ dalga paterninde gözlenen değişikliğe bağlı hipopneik hipoventilasyon olarak tanımlanan solunum depresyonu, maske ile kontrollü solunuma, endotrakeal entübasyona gereksinim olmadan taktik ve sözel uyarılarla tedavi edildi. Grup D’de dört olguda gözlenen bradikardide toplam 6 kez 1/2 mg iv atropin uygulandı. İki hastada gelişen bradikardi, 1/2 mg iv atropin ile tedavi edildi ve ek doz ilaca gerek duyulmadı, ancak diğer iki hastada gelişen bradikardi 1/2 mg iv atropin ile tedavi edilemedi ve ek doz 1/2 mg iv atropine daha gereksinim duyuldu (Tablo XXII).

Tablo XXII. Gruplarda gelişen yan etkilerin gözlenme zamanları ve uygulanan tedaviler [n (%)]

	Grup M (n=20)	Yan Etki	Uygulanan tedavi	Grup D (n=20)	Yan Etki	Uygulanan tedavi
Kontrol	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-
İndüksiyon öncesi	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-
İndüksiyon (0. dk)	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-
2.5. dk	0 (0)	-	-	1 (%5)	Bradikardi	Atropin 1/2 mg iv
5. dk	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-
7.5. dk	0 (0)	-	-	2 (%10)	Bradikardi	Atropin 1/2 mg iv
10. dk	1 (%5)	Solunum depresyonu	Taktil ve sözel uyarı	1 (%5)	Bradikardi	Atropin 1/2 mg iv
15. dk	0 (0)	-	-	2 (%10)	Bradikardi	Atropin 1/2 mg iv
20. dk	1 (%5)	Solunum depresyonu	Taktil ve sözel uyarı	0 (0)	-	-
25. dk	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-
30. dk	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-
İşlem bitiş	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-

SpO₂ ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arası ve grup içi veriler benzer olarak bulundu. Her iki grupta SpO₂ değerleri tüm ölçüm zamanlarında normal değerlerin altına düşmedi (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Grupların SpO₂ (%) değerleri [Ort ± SS, (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	98.1±1.1 (96-100)	97.1±1.9 (93-100)
İndüksiyon öncesi	98.7±1.2 (96-100)	97.9±1.6 (95-100)
İndüksiyon (0. dk)	98.9±1.2 (96-100)	98.4±1.3 (96-100)
2.5. dk	98.9±1.1 (96-100)	98.9±1.2 (96-100)
5. dk	99.3±0.9 (97-100)	99.0±1.1 (96-100)
7.5. dk	98.9±1.0 (97-100)	98.9±1.1 (96-100)
10. dk	98.6±1.1 (97-100)	98.9±1.0 (97-100)
15. dk	98.8±1.1 (96-100)	99.2±1.0 (96-100)
20. dk	98.9±1.2 (96-100)	99.1±1.0 (97-100)
25. dk	98.8±1.0 (97-100)	98.8±1.3 (96-100)
30. dk	98.9±1.2 (97-100)	99.0±0.0 (99-99)
İşlem bitiş	98.9±1.2 (96-100)	99.1±1.0 (97-100)

Gruplarımıza ait ETCO₂ ortalamaları Tablo XXIV’de sunuldu. ETCO₂ ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası ve grup içi veriler benzer olarak bulundu.

Tablo XXIV. Grupların ETCO₂ (mmHg) değerlerinin ölçümü [Ort ± SS, (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	28.4±5.1 (20-39)	29.2±4.6 (20-39)
İndüksiyon öncesi	28.9±4.6 (20-36)	28.9±5.6 (21-38)
İndüksiyon (0. dk)	27.6±4.9 (19-37)	29.9±4.8 (21-39)
2.5. dk	27.9±4.2 (22-39)	28.4±5.3 (20-38)
5. dk	28.1±4.5 (20-38)	27.9±5.2 (18-38)
7.5. dk	28.5±4.9 (21-39)	28.7±5.5 (20-40)
10. dk	27.9±5.9 (18-43)	29.0±4.4 (20-36)
15. dk	28.7±5.2 (22-42)	30.2±4.4 (22-40)
20. dk	29.9±5.9 (22-42)	30.1±5.2 (22-40)
25. dk	29.6±7.9 (20-45)	28.5±5.4 (21-38)
30. dk	26.5±6.0 (20-37)	30.0±0.0 (30-30)
İşlem bitiş	29.9±5.9 (22-42)	30.1±5.2 (22-40)

Gruplara ait SS ortalamaları Tablo XXV’de verildi. Solunum sayısı ölçümleri karşılaştırıldığında, gruplar arası ve grup içi veriler benzer olarak bulundu.

Tablo XXV. Grupların solunum sayısı (SS/dk), değerlerinin ölçümü [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok,n)]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	13.4 $\pm$ 2.8 (8-17)	14.9 $\pm$ 4.7 (10-25)
İndüksiyon öncesi	13.2 $\pm$ 3.3 (8-18)	15.5 $\pm$ 4.1 (8-20)
İndüksiyon (0. dk)	14.7 $\pm$ 3.6 (7-19)	14.8 $\pm$ 3.3 (8-20)
2.5. dk	14.8 $\pm$ 3.4 (8-20)	15.8 $\pm$ 3.5 (9-20)
5. dk	14.4 $\pm$ 3.1 (10-19)	15.8 $\pm$ 4.0 (8-23)
7.5. dk	13.5 $\pm$ 3.7 (8-20)	14.1 $\pm$ 3.3 (8-20)
10. dk	14.0 $\pm$ 3.3 (8-18)	13.9 $\pm$ 3.0 (10-19)
15. dk	13.2 $\pm$ 3.6 (8-20)	12.6 $\pm$ 2.9 (7-17)
20. dk	13.4 $\pm$ 3.4 (8-20)	13.2 $\pm$ 3.2 (8-20)
25. dk	13.3 $\pm$ 3.7 (7-20)	13.8 $\pm$ 4.4 (8-20)
30. dk	15.0 $\pm$ 3.7 (10-20)	13.0 $\pm$ 0.0 (13-13)
İşlem bitiş	13.4 $\pm$ 3.4 (8-20)	13.2 $\pm$ 3.2 (8-20)

Bispektral indeks (BİS) verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo XXVI’da verildi. Grupların değişik zaman dilimlerindeki ortalama BİS değerleri

incelendiğinde; Grup D'ye ait 5. dk BİS ortalama değerleri Grup M'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.0001$). Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise hem Grup M'ye hem de Grup D'ye ait BİS ortalama değerleri kontrol BİS ortalama değerlerinden 5. dk'dan işlem bitene dek tüm ölçüm zamanlarında belirgin azalma gösterdi ($p<0.0001$, Tablo XXVI).

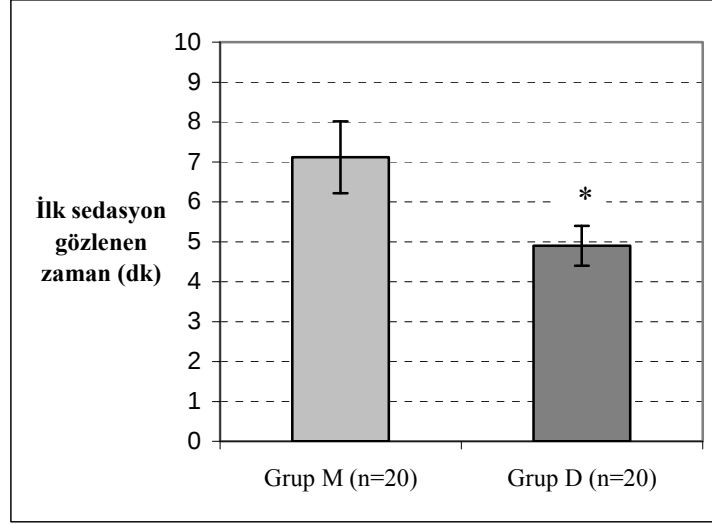
Tablo XXVI. Grupların BİS değerlerinin dağılımı [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok),n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	98.1 $\pm$ 0.9 (96-99)	98.2 $\pm$ 0.9 (96-99)
İndüksiyon öncesi	97.5 $\pm$ 1.0 (96-99)	97.8 $\pm$ 0.9 (96-99)
İndüksiyon (0. dk)	97.3 $\pm$ 0.7 (96-98)	97.4 $\pm$ 0.9 (96-99)
2.5. dk	93.9 $\pm$ 1.3 (92-96)	93.3 $\pm$ 1.5 (90-97)
5. dk	91.2 $\pm$ 2.6+ (83-94)	89.4 $\pm$ 1.4*,+ (90-94)
7.5. dk	86.8 $\pm$ 4.7+ (72-90)	87.7 $\pm$ 1.8+ (83-90)
10. dk	83.3 $\pm$ 5.2+ (70-89)	85.9 $\pm$ 2.8+ (80-90)
15. dk	82.9 $\pm$ 4.8+ (73-88)	84.5 $\pm$ 3.3+ (77-89)
20. dk	83.3 $\pm$ 4.7+ (73-89)	83.6 $\pm$ 3.3+ (76-89)
25. dk	84.3 $\pm$ 3.9+ (75-89)	85.0 $\pm$ 2.5+ (80-88)
30. dk	82.7 $\pm$ 7.0+ (70-88)	84.0 $\pm$ 0.0+ (84-84)
İşlem bitiş	83.3 $\pm$ 4.7+ (73-89)	83.6 $\pm$ 3.3+ (76-89)

* $p<0.05$ Grup M ile karşılaştırıldığında

+ $p<0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Çalışmamızda ilk sedasyon gözlenen zaman ($BIS \leq 90$ inme zamanı, dk) açısından iki grup karşılaştırıldığında; Grup D’de (ortalama 4.9 ± 0.5 dk) sedasyon Grup M’ye göre (ortalama 7.12 ± 0.9 dk), istatistiksel olarak anlamlı derecede erken (kısa sürede) gözlendi ($p < 0.0001$, Şekil V).



* $p < 0.05$ Grup M ile karşılaştırıldığında

Şekil V. Grupların ilk sedasyon gözlenme zamanı

Çalışma gruplarına ait OAA/S verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo XXVII’de verildi. Değişik zaman dilimlerindeki ortalama OAA/S değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol değerlere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise her iki gruba ait ortalama OAA/S değerlerinin 2.5. dk’dan işlem bitişine kadarki tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p < 0.0001$, Tablo XXVII).

Tablo XXVII. Grupların OAA/S değerlerinin dağılımı [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok),n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	5.0 $\pm$ 0.0 (5-5)	5.0 $\pm$ 0.0 (5-5)
İndüksiyon öncesi	5.0 $\pm$ 0.0 (5-5)	5.0 $\pm$ 0.0 (5-5)
İndüksiyon (0. dk)	5.0 $\pm$ 0.2 (4-5)	4.9 $\pm$ 0.4 (4-5)
2.5. dk	4.2 $\pm$ 0.4+ (4-5)	4.1 $\pm$ 0.2+ (4-5)
5. dk	3.9 $\pm$ 0.3+ (3-4)	4.0 $\pm$ 0.2+ (3-4)
7.5. dk	3.5 $\pm$ 0.5+ (3-4)	3.6 $\pm$ 0.5+ (3-4)
10. dk	3.2 $\pm$ 0.4+ (3-4)	3.3 $\pm$ 0.5+ (3-4)
15. dk	3.1 $\pm$ 0.3+ (3-4)	3.3 $\pm$ 0.4+ (3-4)
20. dk	3.1 $\pm$ 0.3+ (3-4)	3.1 $\pm$ 0.3+ (3-4)
25. dk	3.2 $\pm$ 0.4+ (3-4)	3.2 $\pm$ 0.4+ (3-4)
30. dk	3.1 $\pm$ 0.4+ (3-4)	3.0 $\pm$ 0.0+ (3-3)
İşlem bitiş	3.1 $\pm$ 0.3+ (3-4)	3.1 $\pm$ 0.3+ (3-4)

+p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında

Çalışma gruplarımızda deksmedetomidin ve midazolam infüzyonu süresince, OAA/S ve BİS değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII. Grupların deksmedetomidin ve midazolam infüzyonu süresince OAA/S ve BİS değerleri arasındaki korelasyon

	Grup M	Grup D
OAAS/BIS	r=0.906 p<0.001	r=0.867 p<0.001

Gruplarımıza ait VNS ortalamaları Tablo XXIX’de verildi. İki grup VNS ağrı skorları açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası ve grup içi veriler benzer olarak bulundu.

Tablo XXIX. Grupların VNS değerlerinin dağılımı [Ortanca±(%25-%75) (En az- En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Kontrol	0.0± (0-0) (0-0)	0.0±(0-0) (0-0)
İndüksiyon öncesi	0.0±(0-0) (0-0)	0.0±(0-0) (0-0)
İndüksiyon (0. dk)	0.0±(0-0) (0-0)	0.0±(0-0) (0-0)
2.5. dk	0.0±(0-0) (0-0)	0.0±(0-0) (0-0)
5. dk	0.0±(0-0) (0-0)	0.0±(0-0) (0-0)
7.5. dk	0.0±(0-0) (0-0)	0.0±(0-0) (0-0)
10. dk	0.0±(0-0) (0-4)	0.0±(0-0) (0-0)
15. dk	0.0±(0-0) (0-4)	0.0±(0-0) (0-0)
20. dk	0.0±(0-0) (0-5)	0.0±(0-0) (0-0)
25. dk	0.0±(0-0) (0-5)	0.0±(0-0) (0-0)
30. dk	0.0±(0-0) (0-5)	0.0±(0-0) (0-0)
İşlem bitiş	0.0±(0-0) (0-5)	0.0±(0-0) (0-0)

Postoperatif ilk 60 dk'daki KAH ortalamalarının, zaman içerisindeki değişimleri karşılaştırıldığında; gruplar arası ve grup içi değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$, Tablo XXX).

Tablo XXX. Grupların postoperatif kalp atım hızı (KAH, atım/dk) değerlerinin dağılımı [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
5. dk (kontrol)	76.7 $\pm$ 10.0 (63-94)	70.9 $\pm$ 9.0 (56-90)
10. dk	74.3 $\pm$ 11.0 (59-94)	67.3 $\pm$ 7.3 (57-84)
15. dk	71.5 $\pm$ 9.5 (59-92)	66.5 $\pm$ 7.4 (57-82)
20. dk	69.8 $\pm$ 11.0 (56-93)	67.3 $\pm$ 7.0 (58-80)
30. dk	68.9 $\pm$ 9.4 (57-91)	66.9 $\pm$ 6.8 (59-83)
45. dk	69.7 $\pm$ 12.2 (57-106)	67.1 $\pm$ 6.5 (57-79)
60. dk	69.6 $\pm$ 9.3 (54-89)	68.2 $\pm$ 7.6 (60-83)

Postoperatif ortalama arter basıncı verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo XXXI'de verildi. Grupların postoperatif değişik zaman dilimlerindeki ortalama OAB değerleri incelendiğinde, Grup D'ye ait postoperatif 5. ve 45. dakikalardaki OAB değerleri Grup M'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.002$, $p=0.028$, sırasıyla). Postoperatif ilk ölçüm zamanı olan beşinci dakika (kontrol) değerine göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise; Grup M ve Grup D'de

OAB ortalama değerlerinin, postoperatif ilk ölçüm zamanı olan 5. dk OAB ortalamasından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (Tablo XXXI).

Tablo XXXI. Grupların postoperatif ortalama arter basıncı (OAB, mmHg) değerlerinin dağılımı [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok),n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
5. dk (kontrol)	101.4 $\pm$ 13.6 (83-130)	85.6 $\pm$ 12.8* (64-105)
10. dk	99.0 $\pm$ 13.4 (76-120)	92.4 $\pm$ 14.5 (73-122)
15. dk	98.5 $\pm$ 14.0 (64-123)	91.2 $\pm$ 14.4 (72-119)
20. dk	98.4 $\pm$ 13.0 (77-125)	93.0 $\pm$ 13.0 (71-117)
30.dk	96.2 $\pm$ 14.7 (66-123)	91.0 $\pm$ 13.6 (68-117)
45. dk	101.0 $\pm$ 16.0 (75-122)	89.8 $\pm$ 12.7* (68-115)
60. dk	100.3 $\pm$ 14.1 (73-123)	93.0 $\pm$ 16.2 (60-119)

*p<0.05 Grup M ile karşılaştırıldığında

Gruplara ait postoperatif ilk 60 dk'daki SpO₂ ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası ve grup içi SpO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. (p>0.05, Tablo XXXII).

Tablo XXXII. Grupların postoperatif SpO₂ (%) değerleri [Ort ± SS, (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
5. dk (kontrol)	98.8±1.1 (97-100)	98.0±1.2 (96-100)
10. dk	98.6±1.3 (95-100)	97.9±0.9 (96-99)
15. dk	98.3±1.3 (95-100)	98.0±0.9 (96-99)
20. dk	98.4±0.9 (97-100)	98.0±0.8 (96-99)
30. dk	98.6±0.9 (97-100)	98.1±0.8 (96-99)
45. dk	98.6±1.0 (97-100)	98.0±1.0 (96-100)
60. dk	98.7±1.0 (97-100)	98.1±1.0 (96-100)

Gruplara ait postoperatif OAA/S verilerinin ölçüm zamanlarına göre ortalama değerleri Tablo XXXIII’de verildi. Grupların değişik zaman dilimlerindeki ortalama OAA/S değerleri incelendiğinde, Grup D’ye ait 5. 45. ve 60. dakikalardaki ortalama OAA/S değerleri Grup M’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.028$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, sırasıyla). Postoperatif ilk ölçüm zamanı olan 5.dk (kontrol) değerine göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise Grup M’de 45. ve 60. dakikalardaki ortalama OAA/S değerleri, postoperatif ilk ölçüm zamanı olan 5.dk’ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.0001$, sırasıyla). Grup D’deki ortalama

OAA/S değerleri postoperatif 10. dk hariç diğer tüm ölçüm zamanlarında postoperatif 5. dk'daki OAA/S ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.003$, $p<0.0001$, sırasıyla, Tablo XXXIII).

Tablo XXXIII. Grupların postoperatif OAA/S değerlerinin dağılımı [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
5. dk (kontrol)	3.7 $\pm$ 0.5 (3-4)	3.5 $\pm$ 0.5* (3-4)
10. dk	4.0 $\pm$ 0.2 (3-4)	3.9 $\pm$ 0.2 (3-4)
15. dk	4.0 $\pm$ 0.0 (4-4)	4.0 $\pm$ 0.2+ (3-4)
20. dk	4.0 $\pm$ 0.0 (4-4)	4.0 $\pm$ 0.0+ (4-4)
30. dk	4.0 $\pm$ 0.0 (4-4)	4.0 $\pm$ 0.0+ (4-4)
45. dk	4.9 $\pm$ 0.4+ (4-5)	4.1 $\pm$ 0.2*,+ (4-5)
60. dk	5.0 $\pm$ 0.0+ (5-5)	4.5 $\pm$ 0.5*,+ (4-5)

* $p<0.05$ Grup M ile karşılaştırdığında

+ $p<0.05$ Postoperatif ilk ölçüm zamanı olan 5. dk (kontrol) değeri ile karşılaştırdığında

Preoperatif ve postoperatif 10. ve 45. dk'daki toplam MMDT ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırdığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. Preoperatif değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise 10. ve 45. dakikalardaki ölçümlerde Grup M'ye ait toplam-MMDT ortalama değerleri, preoperatif toplam-MMDT ortalama değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0.0001$, $p=0.002$ sırasıyla). Grup D'de ise 10. dakikadaki

toplam-MMDT ortalama değerleri, preoperatif toplam-MMDT ortalama değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0.0001$, Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV. Gruplar arası toplam-MMDT değerlerinin karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok), n]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Preoperatif (kontrol)	29.5 $\pm$ 0.6 (28-30)	29.6 $\pm$ 0.4 (28-30)
10. dk	22.1 $\pm$ 3.7+ (13.5-29)	23.8 $\pm$ 2.5+ (16.5-26.5)
45. dk	28.8 $\pm$ 1.4+ (26-30)	29.2 $\pm$ 1.3 (24.5-30)

+ $p<0.05$ Preoperatif (kontrol) değeri ile karşılaştırıldığında

Çalışmamızda Grup M’de 20 hastanın 10 (%50)’unda cerrah memnuniyetini “mükemmel”, kalan 10 (%50)’unda “çok iyi” olarak değerlendirdi. Grup D’de ise 20 hastanın tamamında (%100) “mükemmel” derecede cerrah memnuniyeti sağlandı. İki grup karşılaştırıldığında; Grup D’de cerrah memnuniyeti skorları Grup M’den istatistiksel olarak anlamlı üstün bulundu. ($p<0.0001$, Tablo XXXV).

Tablo XXXV. Cerrah memnuniyeti [n ,(%)]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Mükemmel	10 (%50)	20 (%100)*
Çok iyi	10 (%50)	0 (%0)*
İyi	0 (0)	0 (0)
Orta	0 (0)	0 (%0)
Kötü	0 (0)	0 (0)

* $p<0.05$ Grup M ile karşılaştırıldığında

Çalışma gruplarımız hasta memnuniyeti açısından karşılaştırıldığında; Grup M’de 20 hastanın 3 (%15)’ünde “mükemmel”, kalan 17 (%85)’sinde “çok iyi”, Grup D’de ise 18 (%90) hastada “mükemmel”, kalan 2 (%10) hastada da “çok iyi” hasta memnuniyeti tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında; Grup D’nin Grup M’den anlamlı olarak üstün olduğu gözlemlendi ($p<0.0001$, Tablo XXXVI).

Tablo XXXVI. Hasta memnuniyeti [n, (%)]

	Grup M (n=20)	Grup D (n=20)
Mükemmel	3 (%15)	18 (%90)*
Çok iyi	17 (%85)	2 (%10)*
İyi	0 (0)	0 (0)
Orta	0 (0)	0 (0)
Kötü	0 (0)	0 (0)

* $p<0.05$ Grup M ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sistoskopi planlanan hasta grubunda MAB ile midazolam-remifentanil ve deksmedetomidin-remifentanil hemodinami, sedasyon, analjezi, postoperatif kognitif fonksiyonlar, derlenme ile cerrah ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırdığımız tez çalışmamızda, tüm olgularda başarılı bir bilinçli sedasyon ve analjezi sağladık. Hemodinamik açıdan stabil seyreden gruplarımızda analjezi düzeyi açısından fark saptamadık. Ancak deksmedetomidin-remifentanil grubunda midazolam-remifentanil grubuna göre daha kısa sürede hedeflenen sedasyon düzeyine ulaştık ve deksmedetomidin-remifentanil grubundaki olgularda postoperatif kognitif fonksiyonların daha az etkilendiğini daha kısa sürede derlenme gerçekleştiğini gözlemledik. Cerrah ve hasta memnuniyeti açısından da, deksmedetomidin-remifentanil grubunu midazolam-remifentanil grubundan üstün bulduk.

Litotomi pozisyonunda lokal anestezi, rejyonal anestezi, genel anestezi, sedoanaljezi ya da MAB tekniği ile gerçekleştirilebilen kısa süreli bir endoskopik cerrahi girişim olan sistoskopi sadece lokal anestezi uygulanımı ile gerçekleştirilebilse de, hastalar lokal anestezi ile gerçekleştirilebilen bu girişimleri anksiyete ve pozisyonundan ötürü tolere edememektedirler (11, 25, 127, 138, 158, 177). *Stein ve ark'ları* (178), sistoskopiler de intraüretral uyguladıkları lokal anestezik lidokain jel ile, hem kadın hem de erkeklerde analjezi sağlayamamışlar ve kadınlarda ortaya çıkan ağrının anksiyete ile korele olduğunu saptamışlardır. Lokal veya rejyonal anestezi uygulanan hastalar uyanık iken görsel ve işitsel bir çok uyarandan etkilenir. Bu hastalar ani beklenmedik bacak hareketleri sonrası cerrahi görüşü ve sterilizasyonu bozarak, doku zedelenmesi ya da perforasyona yol açabilir. Bu sebeplerden ötürü hastalarımıza lokal anestezi ya da rejyonal anestezi uygulamayı tercih etmedik.

Ürolojide minimal invaziv tekniklerin kullanımının artması genel anesteziye olan ihtiyacın azalmasına yol açmış ve buna cevap olarak da sedoanaljezi tekniği geliştirilmiştir. *Birch ve ark'ları* (25), ürolojide endoskopik cerrahi operasyonlarda sedoanaljezi tekniği ile yaş ve sağlık durumundan bağımsız geniş bir güvenlik marjı sağlamışlar ve gününbirlik cerrahi prosedürlerde yan etki insidansının yüksek olması nedeniyle genel anestezi uygulanımı yerine sedoanaljezi tekniğinin daha yaygın olarak kullanılması gerekliliğini vurgulamışlardır. Biz de çalışmamızda bu tip kısa süreli cerrahi girişimlerde genel anestezi uygulamalarına üstünlüğü bilinen (25), remifentanile eklenen deksmedetomidin veya midazolam ile sedoanaljezi uygulamayı tercih ettik.

Lokal veya rejyonal anestezi sırasında sedasyon uygulanması, hastanın ve cerrahi ekibin konforunu artırarak operasyon şartlarını iyileştirir. Aksi takdirde tanı ve tedavi amaçlı operasyon planlanan olgularda anksiyeteye bağlı korku, hatta panik atağa kadar değişebilen ruhsal durumlar ortaya çıkabilmekte, anksiyeteye ve fizyolojik strese yanıt olarak ortaya çıkan sempatik uyarılar hipertansiyon, taşikardi, aritmi, miyokardiyal oksijen tüketiminde artış ve nöroendokrin değişikliklere (katabolizmanın artması, lipoliz, ve sodyum ve su retansiyonu gibi) yol açabilmektedir. Bu olumsuz etkileri ortadan kaldırabilmek ve dokuların çekilmesine bağlı oluşabilecek ağrıları engelleyerek sedoanaljezi sağlayabilmek amacıyla anksiyolitikler ve opioid analjezikler günümüzde sıklıkla tercih edilir ajanlar haline gelmiştir (70, 75).

İntraoperatif sedasyon sağlamak amacıyla yapılan çalışmalarda midazolamın değişik dozlarda kullanıldığı bildirilmiştir. *Song ve ark'ları* (176), rijid ve fleksible sistoskopide 0.03 mg/kg bolus doz sonrası 2 dakika aralıklarla 0.02-0.03 mg/kg dozdan, *Savoia ve ark'ları* (160), MAB ile derin veya yüzeysel servikal blok, lumbal epidural ve/veya periferik blok ile bilinçli sedasyon uygulayacakları vasküler cerrahi geçirecek hasta grubuna 2-4 mg/sa dozdan, *Gravino ve ark'ları* (67), MAB ile torakoskopik torakar

girişinden önce %0.2'lik ropivakain verdikleri video eşliğinde torakoskopik cerrahi geçirecek hasta grubuna 0.015-0.030 mg/kg ve 0.15-0.2 mg/kg olmak üzere iki farklı dozdan, *Yaddanapudi ve ark'ları* (209), spinal anestezi ile ürolojik cerrahi geçirecek hasta grubuna spinal anestezi sonrası 0.02 mg/kg iv bolus dozu takiben 0.06 mg/kg/sa infüzyon dozundan, *Cinnella ve ark'ları* (41), lokal anestezi ile yapılan minimal invaziv plastik cerrahi vakalarında 0.05 mg/kg iv bolus dozu takiben 0.08 mg/kg/sa infüzyon dozundan ve *Deng ve ark'ları* (47), lokal anestezi uygulanan plastik cerrahi vakalarına 0.05 mg/kg iv bolus dozu takiben ilk 30 dakika 1.67 µg/kg/dk, sonraki 90 dakika 1.33 µg/kg/dk ve sonrasında ise 1 µg/kg/dk idame infüzyon dozundan kullanmışlardır. Çalışmamızda; midazolamı Grup M'de (operasyon başlamadan hastaya pozisyon verilmeden önce) ilk 10 dakika 0.2 mg/kg/sa yükleme dozunu takiben operasyon boyunca 0.05-0.15 mg/kg/sa idame infüzyon dozundan BIS ile titre ederek kullandık.

İntraoperatif sedasyon sağlamak amacıyla deksmedetomidini *Arain ve Ebert* (13), rejyonal anestezi ve MAB ile elektif cerrahi geçirecek hasta grubuna ilk 10 dakika 1 µg/kg başlangıç yükleme dozunu takiben 0.4-0.7 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan, *McCutcheon ve ark'ları* (123), rejyonal anestezi ile karotid endarterektomi operasyonu uygulanacak hasta grubuna ilk 10 dakika 0.5 µg/kg yükleme dozunu takiben 0.2 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan, *Ramsay ve ark'ları* (147), morbid obez, uyku apne sendromu olan ve trakeal rezeksiyon uygulanacak hastaya ilk 10 dakika 1 µg/kg başlangıç yükleme dozunu takiben 0.7 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan, *Alhashemi* (7), MAB ile peribulbar anestezi altında katarakt cerrahisi geçirecek hasta grubuna ilk 10 dakika 1 µg/kg başlangıç yükleme dozunu takiben 0.1-0.7 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan, *Balcı ve ark'ları* (20), MAB ve lokal anestezi ile el cerrahisi geçirecek hasta grubuna ilk 10 dakika 1 µg/kg başlangıç yükleme dozunu takiben 0.6-0.7 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan kullanmışlardır. Çalışmamızda; deksmedetomidini Grup D'de (operasyon başlamadan

hastaya pozisyon verilmeden önce), ilk 10 dk 1 µg/kg başlangıç yükleme dozunu takiben operasyon boyunca 0.2-0.7 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan, BİS ile titre ederek kullandık.

İntraoperatif sedatif ve hipnotik ajana eklenen remifentanili *Turan ve ark'ları* (189), MAB ile septoplasti operasyonu uygulanacak hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ve operasyon bölgesine uygulanan %2'lik lidokaine (epinefrinli) ek 0.05 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan, *Savoia ve ark'ları* (160), MAB ile derin veya yüzeysel servikal blok, lumbal epidural ve/veya periferik blok ile bilinçli sedasyon uygulayacakları vasküler cerrahi geçirecek hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ek 0.05-0.1 µg/kg/dk infüzyon dozundan, *Gravino ve ark'ları* (67), MAB ile torakoskopide torakar girişinden önce %0.2'lik ropivakain verdikleri hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ek bir dakika 0.5-1 µg/kg/dk bolus dozu takiben 0.05 µg/kg/dk idame infüzyon dozundan ve *Dilger ve ark'ları* (48), %1'lik lidokain ile (epinefrinli) lokal anestezi altında meme biyopsisi uygulanacak hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ek 0.5 µg/kg yükleme dozu sonrası 0.05 µg/kg/dk idame infüzyon dozundan kullanmışlardır.

Monitörize anestezi bakımı ile meme biyopsisi uygulanan hasta grubunda tek başına remifentanil ile yeterli sedasyon sağlanamamış, 2 mg iv midazolam ile remifentanil kombine edildiğinde yeterli sedasyon ve analjezi sağlanabilmiştir (19). Bundan dolayı tez çalışmamızda yeterli sedasyon ve analjezi sağlayabilmek amacıyla remifentanili iki farklı sedatif-hipnotik ajanla kombine ettik.

Bekker ve ark'ları (22), bilinçli kraniyotomi uygulayacakları olguda deksmedetomidini 30 dakika 1 µg/kg iv yükleme dozu sonrası BİS titrasyonu ile 0.4 µg/kg/sa, 0.2 µg/kg/sa ve takiben 0.1 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan kullanmışlar, ek analjezik ajana gereksinim duyduklarını ve bu amaçla da iv 100 µg fentanil kullandıklarını bildirmişlerdir. *Ard ve ark'ları* (14) da, bilinçli kraniyotomi uyguladıkları bir olguda 30 dk,

0.5 µg/kg iv yükleme dozu sonrasında BİS titrasyonu ile 0.2 µg/kg/saati takiben 0.1 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan deksmedetomidini ve analjezik amaçlı 0.1 µg/kg/dk dozdan remifentanil infüzyonunu, ikinci bir olguda bir saat 0.5 µg/kg iv yükleme dozu sonrası 0.15-0.3 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan deksmedetomidini ve hasta başağrısı duydukça analjezik amaçlı iv fentanili (total doz 100 µg) ufak bolus dozlarda kullanmışlardır. İkinci olguda deksmedetomidine eklenen fentanilin sedasyon düzeyini arttırdığını birinci olguda kullanılan remifentanilin ise sedasyon düzeyinde önemli değişime yol açmadığını bildirmişlerdir.

Literatürde deksmedetomidinin analjezik etkisinden söz edilse de (2, 24, 50), yapılan çalışmalarda deksmedetomidin kullanımı sırasında ek analjezik ajana gereksinim duyulduğunu gözlemledik. Bu yüzden deksmedetomidinle kombinasyonu sonrası sedasyon düzeyini artırmadan analjezi sağladığı bildirilen, midazolam ile kombinasyonu sonrası yeterli sedasyon ve analjezi sağladığı gözlenen, BİS düzeyini etkilemeyen, hızlı metabolizasyonu ve eliminasyonu ile derlenmeye etkisinin olamayacağını düşündüğümüz, 0.05 µg/kg/dk sabit infüzyon dozundan kullanımıyla belirgin yan etkisi gözlenmeyen remifentanili, MAB ile karşılaştırmak istediğimiz deksmedetomidin ve midazolama ek, sürekli infüzyon yoluyla analjezi sağlamak amacıyla kullandık.

Monitörize anestezi bakımı uygulanımı sırasında, kullanılan anestezi ajanların dozuna bağlı hedeflenen sedasyon düzeyinin ötesinde derin sedasyona hatta genel anesteziye geçiş olabilir ve kardiyorespiratuvar depresyon gelişebilir. Bu tür komplikasyonların önlenmesi için sedatif uygulanırken hastanın dikkatli monitörizasyonuna gereksinim duyulmaktadır (205). Yapılan bir çalışmada, hastane içi ve dışında meydana gelen 95 olay incelenmiş, monitorize edilmeyen hastalarda olumsuz olayların %78'inin ölüm veya nörolojik hasar ile sonuçlandığını, monitorize edilen hastalarda ise bu oranın %28 olduğunu bildirilmiştir (190). Biz de çalışmamızda,

kullandığımız anestezi ajanlarına bağlı gelişebilecek bu tür komplikasyonları önleyebilmek amacıyla ilaç infüzyonuna başlamadan, ilaç infüzyonuna başladıktan sonra ve operasyon süresince hastalarımızın EKG, noninvaziv-OAB, SpO₂, ETCO₂, SS ve operasyon sonrası derlenme odasında EKG, OAB, SpO₂'lerini sürekli monitörize ettik. Sedasyon düzeyinin artmasına bağlı hastalarda sözel uyaranlara uygun yanıt alınamaması, iletişimin bozulması, ani beklenmedik bacak hareketleri sonrası cerrahi görüşün ve sterilizasyonun bozularak, sistoskopi doku zedelenmesi ya da perforasyon gelişebileceği bilindiğinden (205), bu tip komplikasyonları önleyebilmek amacıyla da hastalarımızın bilinç ve sedasyon düzeylerini BIS ile monitörize edip sık aralıklarla OAA/S ile değerlendirdik.

Monitörize anestezi bakımında bir diğer önemli konu monitörize edilen parametrelerin sınırlarının belirlenmesi ve oluşabilecek değişikliklere müdahalede bulunulup bulunulmayacağının önceden planlanmasıdır. *Liu ve ark'ları* (112), SAB'nin 90 mmHg'nin altına düşmesini hipotansiyon, KAH'nin 50 atım/dk'nin altına düşmesini bradikardi ve SpO₂'nin %90'ın altına düşmesini solunum depresyonu olarak kabul etmişlerdir. Biz de çalışmamızda OAB'nin kontrol değere göre % 25 oranında düşmesini hipotansiyon, KAH'nin kontrol değere göre % 25'lik azalmasını veya KAH değerinin 50 atım/dk'nin altına düşmesini bradikardi, ETCO₂ değerinin bazal değere göre %10'luk değişmesini, ETCO₂ dalga paternindeki apne ya da solunum depresyonu ile uyumlu bulguları, solunum sayısının 8 nefes/dk ya da SpO₂ değerinin %90'ın altına düşmesini solunum depresyonu olarak kabul ettik.

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkilerinin; kalp atım hızını, sistemik vasküler rezistansı, dolaylı yoldan miyokard kasılmasını, sistemik kan basıncını ve kardiyak debiyi azaltma olduğu bilinmektedir (153).

Hall ve ark'ları (72), sağlıklı gönüllülere 10 dk 0.6 µg/kg/sa salin veya deksmedetomidin yükleme dozunu takiben idamede plesebo, 0.2 ve 0.6 µg/kg/sa infüzyon

dozundan deksmedetomidin uygulamışlar ve deksmedetomidinin yükleme dozu sonrası OAB’de geçici ve anlamlı olmayan %7’lik artış, KAH’de ise %16-20 oranında anlamlı azalma saptamışlardır. *Ramsay ve Luterman* (146), infüzyon öncesi sıvı yüklemesi sonrası 10 dk 1 $\mu\text{g/kg}$ ’ı takiben 10 dk 0.7 $\mu\text{g/kg/sa}$ infüzyon dozundan deksmedetomidin ve ardından idamede iki vakaya 5 $\mu\text{g/kg/sa}$, bir vakaya ise 10 $\mu\text{g/kg/sa}$ infüzyon dozundan deksmedetomidin uygulamışlar ve bizim çalışmamıza göre daha yüksek idame infüzyon dozlarını kullanmalarına karşın hipotansiyon ve bradikardi gözlemlenemediklerini bildirmişlerdir. *Talke ve ark’ları* (179), elektif vasküler cerrahi geçirecek hasta grubuna deksmedetomidini anestezi indüksiyonundan 20 dakika önce ve cerrahi bitiminden 48 saat sonrasına kadar uygulamışlar ve deksmedetomidin grubunda KAH değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır. *Ebert ve ark’ları da* (51), sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada artan deksmedetomidin dozlarıyla KAH’de progresif azalma gözlemlemişlerdir.

Balcı ve ark’ları (20), MAB ile el cerrahisi geçirecek bir gruba 10 dk 1 $\mu\text{g/dk}$ yükleme dozu sonrası 0.6-0.7 $\mu\text{g/kg/sa}$ idame infüzyon dozundan deksmedetomidin, diğer gruba 10 dakika 1mg/kg yükleme dozu sonrası 3 mg/kg/sa idame infüzyon dozundan propofolü OAAS 3 olacak şekilde titre ederek uygulamışlar ve deksmedetomidin verilen grupta OAB ve KAH’de istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptamışlardır. Bunu deksmedetomidinin sempatolitik, vagomimetik etkisiyle ilişkilendirmişlerdir. *Shehabi ve ark’ları* (169), yoğun bakım hastalarına sedasyon amaçlı bir saat 0.4 $\mu\text{g/kg/sa}$ yükleme dozunu takiben 0.2-0.7 $\mu\text{g/kg/sa}$ idame infüzyon dozundan deksmedetomidini, RSS 2-4 olacak şekilde titre ederek uygulamışlar ve ilk 4 saatte SAB’de %16, KAH’de %21 oranında azalma saptamışlardır.

Çalışmamızda Grup M’ ye ait 5. ve 7.5 dakikalardaki KAH ortalama değerlerini Grup Grup D’ye göre fizyolojik sınırlar içerisinde, ancak istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulduk. Grup D’ye ait 5. ve 7.5 dakikalardaki KAH değerlerinin kontrol

değerlerden düşük olduğunu, Grup M' ye ait grup içi değerlerinin ise kontrol değerlerden farklı olmadığını gözlemledik. Grup D'deki bu farklılığı literatürle uyumlu, deksmedetomidinin medüller vazomotor merkezdeki reseptörlerin aktivasyonu sonrası norepinefrin oluşumu ve sempatik deşarjı azaltması ve ek olarak beyinde locus cereleusu etkilemesi sonrası santral yolla parasempatik deşarjı uyarması ve vagomimetik etkili olması ile ilişkilendirdik (184).

Deksmedetomidin kullanılması sonrası gözlenen hemodinamik etkiler diğer α_2 agonistlerde olduğu gibi bifaziktir (60, 122, 141, 153). Bu bifazik etkide; kan basıncındaki artış periferik α_2 -adrenoreseptörlerin uyarılması ile gözlenirken, sonrasında SSS'deki α_2 -adrenoreseptörlerin uyarılmasına bağlı kan basıncında azalma meydana gelmektedir (72, 120). 10 sağlıklı gönüllüye 5 dk boyunca 2 $\mu\text{g/kg}$ iv dozdan deksmedetomidinin uygulandığı bir çalışmada, başlangıçta OAB'de %22 oranında artış, KAH'de %27 oranında azalma, infüzyon sonrası 4. saatte ise OAB'de %20 ve KAH'de %5 oranında azalma şeklinde kan basıncında bifazik değişiklikler izlenmiştir (49). Literatürde α_2 -agonistlerle gözlenen kan basıncındaki bu bifazik etki *Lawrence ve De Lange'in* (108) 50 minör ortopedik ve genel cerrahi hastasına 2 $\mu\text{g/kg}$ iv bolus doz deksmedetomidini 5 dk'dan daha uzun sürede vermesiyle gözlenmemiş ve bu etkinin gözlenmesi ilacın verilmiş hızıyla ilişkilendirilmiştir (72, 108, 120).

Midazolama ait en belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistansın azalmasına bağlı arteriyel kan basıncında gözlenen klinik açıdan önemsiz düşmedir ve buna baroreseptörler aracılığı ile verilen cevap ise KAH'de hafif artıştır (153). Sağlıklı gönüllülere 15 saniye içerisinde 0.15 mg/kg iv dozdan midazolam uygulanması SAB'yi %5, DAB'yi %10 oranında azaltırken, KAH'yi %18 oranında artırmıştır (152). *Cillo ve Finn* (40), lazerle uvuloplasti yapılması planlanan bilinçli hastalara iv midazolam-fentanil sedasyonu uygulamışlar ve SAB, DAB, KAH'de önemsiz azalma saptamışlardır. *Gold ve*

ark'ları da (66), MAB ile günübirlik cerrahi operasyon geçirecek hastaların bir grubuna remifentanil, diğer grubuna remifentanile ek olarak, infüzyonun 5. dakikasında 1 mg midazolam uygulamışlar ve remifentanil/midazolam grubunda SAB, DAB, OAB'de anlamlı azalma saptamışlardır.

Jaakola ve ark'ları (86), histerektomi uygulanacak hastaların bir grubuna 2.5 µg/kg im deksmedetomidin ile iv serum fizyolojik, diğer grubuna 0.08 mg/kg im midazolam ile 1.5 µg/kg iv fentanili premedikasyon amaçlı uygulamışlar, deksmedetomidin verilen grupta intraoperatif SAB, DAB ve KAH'nin daha düşük seyrettiğini gözlemlemişler ve bunu deksmedetomidinin sempatotolitik özelliği ile ilişkilendirmişlerdir. *Cheung ve ark'ları* (38), lokal anestezi ile uygulanan üçüncü molar diş cerrahisinde sedasyon açısından iv deksmedetomidin ve midazolamı karşılaştırmışlar, deksmedetomidin grubunda kan basıncı, KAH ve kardiyak debiyi klinik açıdan anlamsız düşük saptamışlar ve deksmedetomidin infüzyonunun yavaş uygulanması ile bu değerlerdeki azalmanın önemsiz olduğunu vurgulamışlardır. *Tobias ve Berkenbosch* (184), mekanik ventilasyon uygulanan çocuk ve infantlarda midazolamın 0.1 mg/kg/sa infüzyon dozu ile deksmedetomidinin 0.25 ve 0.5 µg/kg/sa iki farklı infüzyon dozunu karşılaştırmışlar, SAB, DAB açısından üç grup arasında anlamlı farklılık bulamamışlar ancak KAH'yi deksmedetomidin uygulanan gruplarda anlamlı düşük saptamışlardır. *Köroğlu ve ark'ları* (101), magnetik rezonans (MR) görüntülemesi uygulanacak 1-7 yaş arası çocuk hastaların bir grubuna sedasyon amaçlı 10 dk 1 µg/kg yükleme dozu sonrası 0.5 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan deksmedetomidin, diğer grubuna 10 dk 0.2 mg/kg yükleme dozu sonrası 6 µg/kg/dk idame infüzyon dozundan midazolam uygulamışlar; OAB'deki azalmayı deksmedetomidin grubunda %16, midazolam grubunda %17, KAH'deki azalmayı deksmedetomidin grubunda %15, midazolam grubunda %10 oranında saptamışlar ve hiçbir olguda hipotansiyon veya bradikardi gözlemlememişlerdir. Deksmetomidin sonrası görülen

hipotansiyon ve bradikardinin altta yatan kardiyak problemi olan hastalara uygulanımı ya da yüksek bolus dozların 10 dakikadan daha kısa sürede uygulanımı sonrası açığa çıktığını vurgulamışlardır. *Muttu ve ark'ları* (130), lokal anestezi ile katarakt cerrahisi uygulanacak hastaların bir grubuna 20 dakika 1 µg/kg yükleme dozu sonrası 0.05-0.7 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan deksmedetomidin, diğer grubuna 50 µg/kg yükleme dozu sonrası 2.5-35 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan midazolam uygulamışlar ve hiçbir hastada hipotansiyon gözlemlenmemişlerdir. Ancak KAH'nin deksmedetomidin grubunda 68 atım/dk'dan 55 atım/dk'ya, midazolam grubunda ise 68 atım/dk'dan 63 atım/dakikaya düştüğünü bildirmişlerdir. *Aantaa ve ark'ları* (3), minör jinekolojik cerrahi vakalarında, 1 µg/kg im deksmedetomidin ile 0.08 mg/kg im midazolamı premedikasyon açısından karşılaştırmışlar, deksmedetomidin verilen grupta kan basıncının (maksimum %20) ve KAH'nin (maksimum %15) azaldığını bu gruptaki iki hastada KAH'nin <45atım/dk olması nedeniyle atropine gereksinim duyduklarını bildirmişler ve bunu da deksmedetomidinin sempatolitik etkisine bağlamışlardır. *Alhashemi* (7), peribulbar anestezi ile katarakt cerrahisi geçirecek hastaların bir grubuna ilk 10 dakika 1 µg/kg başlangıç yükleme dozunu takiben 0.1-0.7 µg/kg/sa idame infüzyon dozundan deksmedetomidin, diğer grubuna 20 µg/kg iv yükleme dozunu takiben ihtiyaç oldukça 0.5 mg iv bolus doz şeklinde midazolam uygulamış, deksmedetomidin verilen grupta KAH ve OAB değerlerinde anlamlı azalma saptamış ve bunu da deksmedetomidinin sempatik deşarjı ve dolaşımdaki katekolamin seviyelerini azaltması ile açıklamıştır.

Çalışmamızda Grup M'ye ait 10. dakika OAB değerlerinin kontrol değerlerinden ve Grup D'den fizyolojik sınırlar içerisinde ancak istatistiksel açıdan anlamlı düşük olduğunu, Grup D'de ise grup içi OAB değerlerinin kontrol değerlerden farklı olmadığını saptadık. Çalışmamızdaki olgulara, ilaç infüzyonuna başlamadan 8 mL/kg/sa iv Ringer laktat infüzyonu ile volüm replasmanı yaptığımızdan, sıvı transfüzyonu sonrası deksmedetominin

bolus dozunu 10 dakika içerisinde BİS titrasyonu ile uyguladığımızdan, literatürde α_2 -agonistlerle özellikle bolus doz uygulanımı sonrası gözlenen kan basıncındaki bifazik etki ve hiç bir hastamızda tedavi gerektirecek klinik açıdan önemli hipotansiyonla karşılaşmadığımızı düşünüyoruz. Grup M’de literatürdeki opioid midazalom birlikteliği ile uyumlu yükleme dozu sonrası 10. dakikada kontrol değerlere göre gözlenen, klinik açıdan anlamsız OAB’deki düşmenin, sistemik vasküler rezistansın azalması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin bolus doz uygulanımı sırasında veya hemen sonrasında hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, atrial fibrilasyon ve sinoatrial blok gibi yan etkileri gözlenmiştir (24, 60, 122, 141).

Ülger ve ark’ları (194), orta kulak operasyonlarında kontrollü hipotansiyon sağlamak amacıyla kullandıkları deksmedetomidinle, üç olguda atropine cevap veren bradikardi gözlemlemişlerdir. *Levanen ve ark’ları* (109), premedikasyon açısından 2.5 $\mu\text{g/kg}$ im deksmedetomidin ile 0.07 mg/kg im midazolamı karşılaştırmışlar, operasyon sırasında deksmedetomidin grubunda 20 hastanın 11’ine, midazolam grubunda 20 hastanın 1’ine, operasyon sonrasında ise deksmedetomidin grubunda 20 hastanın 10’una KAH’nin <45 atım/dk olması nedeniyle atropin uygulamışlardır. *Aantaa ve ark’ları* (3), premedikasyon açısından im deksmedetomidin ve midazolamı karşılaştırmışlar ve deksmedetomidin grubundaki iki hastaya KAH’nin <45 atım/dk olması nedeniyle atropin uygulamışlardır.

Çalışmamızda, Grup D’de 4 hastada bradikardi saptamamıza rağmen, Grup M’de hiçbir hastada bradikardi gözlemedik. Grup D’deki 4 olguya toplam 6 kez 1/2 mg atropin uyguladık. Bunu deksmedetomidinin doza bağımlı sempatolitik, vagomimetik etkisi ve barorefleks duyarlılığını azaltması ile ilişkilendirdik (99, 122).

Benzodiazepinler doza bağılı santral etkiyle solunum depresyonuna yol açarlar. Midazolam hipnotik dozda (0.15 mg/kg) karbondioksite solunum yanıtını baskılayıcı ve spontan dakika ventilasyonunu azaltıcı etkiye sahiptir. Benzodiyazepinlerle gözlenen apnede ileri yaş, ek hastalık, solunum depresyonu yapan ilaçların kullanımı önemli rol oynamakta ve apne sıklıkla doza bağımlı, opioid varlığında ortaya çıkmaktadır (152, 153, 161).

Lauwers ve ark'ları (106), spinal blok ile kalça cerrahisi geçirecek veya brakial pleksus blokajı ile el cerrahisi geçirecek olgulara ihtiyaç duydukça iv midazolam uygulamışlar ve plesebo ile remifentanilin 3 farklı infüzyon dozunu karşılaştırmışlar midazolama eklenen remifentanilin doza bağılı solunum depresyonuna yol açtığını gözlemişlerdir.

Alhashemi (7), MAB ile deksmedetomidin ve midazolamı karşılaştırmış, midazolam grubunda SpO₂ değerlerinin daha düşük seyrettiğini ancak desatürasyon ve ekspire edilen CO₂'de belirgin değişiklik gözlemediğini bildirmiştir. *Köroğlu ve ark'ları* (101), deksmedetomidin ve midazolamı sedasyon açısından karşılaştırdıklarında gruplar arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen, midazolam grubunda 3 hastada SpO₂'nin %93'ün altına düştüğünü, deksmedetomidin grubunda ise hiçbir hastada SpO₂'nin %93'ün altına düşmediğini gözlemlemişlerdir.

Ramsay ve ark'ları (147), morbid obez, uyku apne sendromu olan trakeal stenoz nedeniyle rezeksiyon uygulanacak hastaya bilinçli sedasyon sağlamak amacıyla deksmedetomidin uygulamışlar, oda havasında spontan solunum ile takip ettikleri hastada desatürasyon gözlemlememişlerdir. *Scher ve Gitlin de* (162), anamnezinde zor entübasyon hikayesi bulunan uyanık fiberoptik entübasyon planladıkları olguda solunum depresyonu yapmamasından ve antisiyalog etkisinden dolayı deksmedetomidini tercih etmişlerdir. Hastanın oksijen satürasyonunda ve ventilasyon durumunda ek medikasyon veya havayolu

manüplasyonuna gerek duyulacak değişiklik olmadan bu işlemi sedatize ve rahat bir şekilde tolere ettiğini bildirmişlerdir (162).

Smith ve Crul (173), rejyonal anesteziye ek olarak midazolam ile sedatize edilen olguları nazal kanülle (2 Lt/dk) oksijen desteği uygulanan ve uygulanmayan olmak üzere iki gruba ayırdıklarında oksijen desteği uygulanmayan grupta SpO₂ değerlerinin %90'ın altında seyrettiğini gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda Grup M'de bir hastada 10. dakikada ve bir başka hastada 20. dakikada olmak üzere iki olguda oksijen desatürasyonunun eşlik etmediği, kapnografin dalga paterninde meydana gelen değişiklik ve ETCO₂ değerlerinde kontrol değere göre düşme şeklinde gözlemlediğimiz solunum depresyonunu midazolam kaynaklı hipopneik hipoventilasyon olarak tanımladık. Maske ile kontrollü solunuma ya da endotrakeal entübasyona ihtiyaç duymadan takdil ve sözel uyarılarla önledik. Grup D de ise hiç bir olguda solunum depresyonu gözlemlemedik. Çalışma gruplarımızda, istatistiksel açıdan anlamlı solunum depresyonu gözlemememizi ve sadece iki olguda gözlediğimiz hipopneik hipoventilasyonu taktil ve sözel uyarılarla önlememizi, olguları operasyon odasına aldıktan sonra 4 Lt/dk'dan yüz maskesi ile %100 oksijenize etmemize bağlıyoruz. Hem literatürde yapılan çalışmalarda hem de kendi çalışmamızda, deksmedetomidin kullanımına bağlı solunum depresyonu ile karşılaşmadığımızdan özellikle solunum depresyonu açısından risk taşıyan hasta grubunda, bilinçli sedasyon sağlamak amacıyla uygulanacak ajanlar arasında deksmedetomidinin ilk tercih edilmesi gereken ajanlardan biri olduğunu düşünüyoruz.

Monitörize anestezi bakımında değerlendirilmesi gereken bir başka parametre de sedasyon düzeyidir. Literatürde, yapılan çalışmalarda farklı zaman dilimlerinde uygulanan farklı sedasyon skorlarının kullanıldığını gözlemledik. *Tobias ve Berkenbosch* (184), mekanik ventilasyon uygulanan hasta grubunda sedasyonu RSS ve BIS ile

değerlendirdiklerinde sedasyon ile BİS düzeyinde düşme gözlemlediklerini bildirmişlerdir. *Bower ve ark'ları* (29) ile *İbrahim ve ark'ları* (83), BİS düzeyi ile OAA/S skorunun korele olduğunu saptamışlardır. *Liu ve ark'ları* da (111), OAA/S skoru ile BİS, %95 *spectral edge frequency* (SEF), *median frequency* (MF) ve delta, teta, alfa, beta power bandlarının korelasyonunu karşılaştırmışlar ve OAA/S skoru ile en iyi korelasyonu BİS'in sağladığını saptamışlardır.

Biz de çalışma gruplarımızın sedasyon düzeylerini literatürde oldukça sık kullanılan BİS ve OAA/S ile değerlendirdik. Gruplarımıza ait ortalama OAA/S değerlerini benzer bulduk. Her iki grubun OAA/S değerlerinin kontrol değerlere göre tüm ölçümlerde belirgin olarak azaldığını, ancak hiçbir ölçümde OAA/S skorunun 3'ün (yüksek ses ve/veya tekrarlanan ses tonlarında adını söyleyince tepki veriyor) altına düşmediğini gözlemledik. Çalışmamızda BİS değerinin düşmesi ile uyumlu OAA/S skorunda azalma şeklinde OAA/S ile BİS arasında pozitif korelasyon saptadık. Bundan dolayı ilaç infüzyonunu sonlandırıp, BİS değerinin 90 ve üzerinde olduğunu görüp derlenme odasına aldığımız hastalarımızın sedasyon düzeyini OAA/S ile takip ettik.

Dahaba ve ark'ları (45), sedoanaljezi gerektiren radyolojik prosedürlerde optimal sedasyonu sağlayabilmek için sedasyon-ajitasyon skalasında 4 skorunu (sakin ve koopere), BİS de de 80-85 düzeyini hedeflemişlerdir. Optimal sedasyon düzeyini sağlamanın ve sürdürmenin subjektif bir metot olan sedasyon skalasına kıyasla, objektif bir metot olan BİS ile daha etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir. *Bekker ve ark'ları* (22), BİS düzeyini 75-80 arasında tutarak bilinçli kraniyotomide, *Bower ve ark'ları* (29), ise BİS düzeyini 75-85 arasında tutarak endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi, kolonoskopi veya özofagogastroduadenoskopi gibi endoskopik prosedürlerde yeterli sedasyonu sağlayabilmişlerdir.

Çalışmamızda, optimal sedasyonu sağlayabilmek amacıyla kişisel yorum farkını ortadan kaldırarak objektif bir değerlendirme sağlayan, anestezinin hipnotik komponentini ölçerek uyanık ya da farkında olma riskini arttırmadan anestezik, sedatif ve analjezik ajanların titrasyonuna olanak sağlayan, diğer metotlara göre anestezi düzeyini belirlemede yüksek duyarlılığa (%97.3) ve özgünlüğe (%94.4) sahip, EEG'nin amplitüd ve frekans ölçümlerinin istatistiksel bir derivesi olan BİS'i kullandık ve optimal sedasyonu sağlayabilmek için BİS düzeylerini 70 ile 90 arasında tutmayı hedefledik (13, 61, 75, 172, 205).

Arain ve Ebert (13), MAB'de ideal sedasyon için hedefledikleri BİS (70-80) düzeyine propofolle 10 dakikada, deksmedetomidinle 25 dakikada ulaşmışlardır. *Balcı ve ark'ları* (20) da, MAB'da ideal sedasyon düzeyi için OAA/S skorunun 3 olmasını hedeflemişler ve bu skorun BİS'in 70-80 düzeyi ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu düzeye de propofolle 5 dakikada, deksmedetomidinle ise 10 dakikada ulaşmışlardır. *Yaddanapudi ve ark'ları* (209), spinal anestezi ile ürolojik cerrahi geçirecek hasta grubunda, ideal sedasyon düzeyi için OAA/S skorunun 3 olmasını hedeflemişler, bu düzeye propofolle 13.0 ± 4.2 dakikada, midazolamla ise 18.8 ± 4.2 dakikada ulaşmışlardır.

Antaa ve ark'ları (12), deksmedetomidinle midazolamı premedikasyon açısından karşılaştırdıklarında sedasyon başlangıç zamanını her iki grupta benzer bulmuşlardır. *Haenggi ve ark'ları* (71), deksmedetomidin-remifentanil kombinasyonunda, BİS değerlerinin midazolam-remifentanile göre daha hızlı düştüğünü ve deksmedetomidin-remifentanille EEG'de rekürren yüksek güç, düşük frekans ile karakterize derin sedasyonla uyumlu bulgular gözlemlediklerini bildirmişlerdir. *Köroğlu ve ark'ları* (101), MR uygulanacak hasta grubunda deksmedetomidin ile 19. dakikada, midazolam ile 35. dakikada sedasyonu sağlamışlar ve deksmedetomidin ile daha fazla olguda yeterli

sedasyonu sağlayabildiklerini ve ek sedatif ilaç gereksiniminin midazolama göre anlamlı düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Optimal sedasyon için hedeflediğimiz BIS'in 90 ve altına inme zamanını ilk sedasyon gözlenme zamanı olarak kabul ettiğimiz çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu midazolam-remifentanil grubuna ait 5. dk BIS ortalamasını ve ilk sedasyon gözlenme anını (7.1 dk), deksmedetomidin-remifentanil grubuna göre (4.9 dk) belirgin uzun bulduk. Her iki gruba ait BIS değerlerinin tüm ölçümlerde sedasyon düzeyi ile korele, belirgin olarak azaldığını gözlemledik ve optimal sedasyon için hedeflediğimiz BIS düzeyi ile ek bir ajana veya metoda gereksinim duymadan tüm olgularımızda operasyonu gerçekleştirdik.

Bütün bu verilerle sedasyon düzeyinin takibinde BIS kullanımının OAA/S ile uyumlu, objektif, önemli bir yol gösterici olduğunu ve sistoskopiler için 70-90 arası BIS düzeylerinin yeterli olduğunu saptadık. Grup D ile ideal sedasyon için hedeflediğimiz düzeye daha erken ulaştığımızdan sistoskopi gibi kısa süren, minör girişimlerde deksmedetomidinin midazolama tercih edilmesi gereken bir ajan olduğu kanısına vardık.

Monitörize anestezi bakımında değerlendirdiğimiz bir başka parametre de VNS idi. Hem intraoperatif hem de postoperatif taburcu oluncaya kadar takip ettiğimiz olguların hiç birinde ek analjezik ajan uygulamamızı gerektirecek ağrı şikayeti olmadı. Olgularımıza ait VNS değerlerini gruplar arası ve grup içi karşılaştırdığımızda verileri benzer bulduk.

Operasyon bitimini takiben ilaç infüzyonlarını sonlandırıp pozisyon düzeltildikten sonra BIS $\geq$ 90 olan olguları derlenme ünitesine aldık. İlaç infüzyonlarını sonlandırdığımız anı postoperatif 0. dk olarak kabul edip olgularımızı 60 dk gözlemledik. Olgularımızın postoperatif ilk 60 dakika derlenme ünitesindeki ortalama KAH ve SpO₂ değerlerini benzer bulduk. Grup M'ye ait postoperatif 5. ve 45. dk OAB değerlerinde Grup D'ye göre normal fizyolojik sınırlar içerisinde, klinik açıdan anlamlı olmayan yükselme olduğunu

gözlemledik. Postoperatif ilk 60 dakikadaki KAH, SpO₂ ve OAB değerlerini kontrol değerleriyle karşılaştırdığımızda ise, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadık.

Derlenme ünitesine aldığımız olgularımızın sedasyon düzeylerini, BIS ile uyumlu olduğunu saptadığımız OAA/S ile değerlendirdik ve Grup M'ye ait postoperatif 5., 45., 60. dakikalardaki OAA/S değerlerini Grup D'den anlamlı yüksek bulduk. Postoperatif dönemde olgularımızın hiç birinde OAA/S'yi 3'ün (yüksek ses ve/veya tekrarlanan ses tonlarında adını söyleyince tepki veriyor) altında değerlendirmedik ve postoperatif 60 dk sonunda her iki gruptaki olgularda OAA/S skorunu en düşük 4 (sedatize, normal ses tonuyla seslenince tepki veriyor) olarak değerlendirdik. Her iki gruptaki olgularda servise gönderebilmek amacıyla hedeflediğimiz 4-5, OAA/S değerlerine postoperatif 60 dakika sonrası ulaştık. Servise göndererek, taburcu olana kadar izlediğimiz hastalarımızda cerrahi ve anesteziye bağlı komplikasyon ya da yan etkiyle karşılaşmadık.

Çalışmamızda kullandığımız ajanlara ve uygulanan cerrahiye bağlı ortaya çıkan mental değişiklikleri saptamak, artık etkileri belirleyip, derlenme düzeyini araştırmak amacıyla ilaç kombinasyonlarımızın kognitif fonksiyonlara etkilerini de karşılaştırdık.

Kardiyak cerrahi dışı majör cerrahi geçiren 60 yaş ve üzeri, 1218 hastada yapılan uluslararası çok merkezli bir çalışmada, ameliyattan bir hafta sonraki dönemde %25.8, ameliyattan 3 ay sonraki dönemde ise %9.9 oranında POKD saptanmış (125), 40-59 yaşlarındaki 508 hastada yapılan bir başka çalışmada ise, postoperatif yedinci günde %19.2, postoperatif üçüncü ayda ise %6.2 oranında POKD saptanmıştır (92). Genel anestezi altında minör cerrahi geçiren, maksimum hastanede kalış süresi preoperatif ve postoperatif bir gece olan ya da günübirlik anestezi alarak aynı gün taburcu edilen 372 hastanın %6.8'inde postoperatif yedinci günde, %6.6'sında ise postoperatif üçüncü ayda kognitif disfonksiyon saptanmıştır (35).

Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişmesinde primer olarak beyin fonksiyonlarını her seviyede etkileyen anestezi suçlansa da, POKD'un etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. POKD gelişmesine preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bazı faktörlerin de zemin hazırladığı saptanmıştır (143). Bu risk faktörleri açısından olgularımızı karşılaştırdığımızda; çalışmamızdaki olguların çalışma dışı tutulma kriterleri preoperatif dönemde kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanan bu faktörler göz önüne alınarak belirlendi. Çalışma gruplarımıza ait olgular 20 ile 70 yaş arasından seçildi, iki grupta eş sayıda erkek ve kadın vardı, preoperatif değerlendirmede olgularımızda kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanan bu alışkanlıklar, hastalıklar ya da elektrolit-glukoz anormallikleriyle karşılaşılmadı.

İntraoperatif POKD gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri açısından literatürde anestezi tipini (rejyonal ve genel anestezi) karşılaştıran birden fazla çalışma ile karşılaştık. *Rasmussen ve ark'ları* (149), postoperatif 1.haftada, genel anestezi uygulanan hastalarda %19.7, rejyonal anestezi uygulanan hastalarda %12.5 oranında kognitif disfonksiyon saptamışlar, postoperatif 3. ayda her iki grup arasında fark bulamamışlardır. *Wu ve ark'ları* (208), 1966-2003 yılları arasında POKD gelişen 24 çalışmayı analiz etmişler, 19 çalışmada genel anestezi ile rejyonal anestezi arasında fark bulamamışlardır. Ancak 5 çalışmada rejyonal anestezi lehine fark saptamışlardır. *Chung ve ark'ları* (39), genel anestezi ile spinal anestezinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini preoperatif, postoperatif 6.saat, 1., 3., 5. ve 30. günlerde MMDT'yi kullanarak karşılaştırmışlar ve preoperatif MMDT düzeyine dönmenin spinal anestezi ile 6. saatte, genel anestezi ile 5. günde gerçekleştiğini bildirmişlerdir. *O'Dwyer ve ark'ları* (137), lokal ve genel anestezinin, *Bryson ve Wyand* (32) da, rejyonal ve genel anestezinin POKD, POD insidansına etkisini karşılaştırmışlar ve iki çalışmada da anestezi yöntemleri ile POKD insidansı arasında fark saptayamamışlardır.

Literatürde rejyonel ve genel anestezinin kognitif fonksiyonlara, derlenmeye etkisini karşılaştıran çalışmalara rastlamamıza rağmen, sedoanaljezinin kognitif fonksiyonlara etkisini karşılaştıran yeterli çalışma ile karşılaşmadık. Bu yüzden remifentanile eklenen sedasyon amaçlı oldukça sık kullanılan midazolam ve son birkaç yılda kullanımı giderek artan deksmedetomidinin kognitif fonksiyonlara, derlenmeye etkisini araştırdık. Çalışmamızı intraoperatif POKD gelişmesine zemin hazırlayacak faktörleri göz önüne alarak anestezi ve cerrahi sürenin oldukça kısa olduğu, minör bir cerrahi girişim olan sistoskopilerde uyguladık. Çalışmamızda intraoperatif belirtilen risk faktörleri ve cerrahi ya da anesteziye bağlı komplikasyonlarla karşılaşmadık.

Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişmesine yol açabilecek faktörler açısından olgularımızı değerlendirdiğimizde; postoperatif 60 dk derlenme odasında ve taburcu olana kadar serviste gözlediğimiz hastalarımızda analjezik gereksinimi olmadı. İntraoperatif kullandığımız remifentanil dışında çalışma gruplarımıza narkotik ilaç uygulamadık. Preoperatif dönemde uyguladığımız sıvı yüklemesi ve intraoperatif dönemde uyguladığımız yeterli sıvı transfüzyonu ile olgularımızda dehidratasyon gözlemlemedik. İdrar sondasına gereksinim duymadık ve olgularımızda postoperatif elektrolit ya da Hb değerlerinde değişiklik oluşturacak komplikasyonlarla karşılaşmadık. Uyguladığımız MAB ile olgularımızı erken dönemde taburcu ettik. Kısaca preoperatif, intraoperatif ve postoperatif cerrahi ve anesteziye bağlı belirtilen komplikasyonlar veya POKD gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri ile karşılaşmadık (26, 35, 103, 116, 125, 143, 186).

Çalışma gruplarımıza literatürde POKD'ye tanı koymada kullanılan EEG, BT, SPECT gibi görüntüleme testleri, deliryumdaki serebral metabolizma değişikliklerini gösteren testler ve S-100 β protein, Nöron Spesifik enolaz (NSE) gibi laboratuvar testleri uygulamadık (103, 116, 143, 148, 155, 186, 175, 191).

Literatürde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmaları incelediğimizde farklı zaman dilimlerinde uygulanan birden fazla mental durum değerlendirme testi ile karşılaştık. *Arain ve Ebert* (13), deksmedetomidin ve propofolün, psikomotor performansa etkisini preoperatif, postoperatif 10. ve 45. dakikalarda Digital Symbol Substitution Test (DSST)'ini kullanarak karşılaştırmışlar ve iki ajan arasında fark bulamamışlar, *Cheung ve ark'ları* (38) da, deksmedetomidin ve midazolamı preoperatif ve postoperatif ikinci saatte MMDT testi ile karşılaştırmışlar ve fark bulamamışlardır. *Mortero ve arkadaşları* (129), propofol ile propofol ve düşük doz ketaminin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini MMDT'yi preoperatif ve postoperatif 15. dk da uygulayarak karşılaştırmışlardır.

Münte ve ark'ları (131), propofol ve izofluranın derlenme ile kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini, ekstübasyon sonrası 5., 15. ve 30. dk'larda Steward Skoru ve oryantasyon ile değerlendirmişlerdir. *Silbert ve ark'ları* (170), kardiyopulmoner bypass sonrası konsantrasyonu, dikkati, hafızayı ve psikomotor performansı preoperatif, postoperatif 18. saat ve 5. günde *Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi* (Rey Auditory Verbal Learning Test-RAVLT), *Trail Making A ve B* ile *Grooved Pegboard* testlerini uygulayarak değerlendirmişlerdir. *İşler ve ark'ları* (85), preoperatif dönemde uygulanan salbutaminin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini MMDT'yi preoperatif ve postoperatif 1.,2.,4. saat ile 1. günde uygulayarak değerlendirmişlerdir.

Sezer ve ark'ları (168), koroner bypass sonrası POD gelişen olguların, postoperatif MMDT skorunu preoperatif skora göre anlamlı düşük bulmuşlardır. *Song ve ark'ları* (176) da, rijid ve fleksible sistoskopide midazolam uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarında derlenmeyi MMDT'ye göre yorumlamışlar ve midazolam uygulanan grupta istatistiksel açıdan anlamlı ancak klinik açıdan anlamsız farklılık saptamışlardır.

Biz de çalışma gruplarımıza literatürde POKD'yi araştıran çalışmalarda sıkça göze çarpan *Folstein ve ark'ları* (55) tarafından geliştirilen kognitif bozuklukları taramada, hastalığı ve tedaviyi izlemede oldukça kullanışlı, güvenilirliği geçerliliği yüksek, kısa ve uygulaması kolay, oryantasyon, dikkat ve hesap yapma, hafıza (kayıt hafızası ve yakın hafıza), hatırlama, dil ve görsel durumun değerlendirilebildiği mini mental durum testini (MMDT) preoperatif ve postoperatif 10. ile 45. dakikalarda uyguladık (26, 55, 56, 69, 104, 139, 171).

Bustillo ve ark'ları (34), serebral arterio-venöz malformasyon embolizasyonu olgularında deksmedetomidin ile tüm olgularda yeterli sedasyonu sağlayabildiklerini, infüzyonun sonlandırılmasından 10 dk sonra olguların uyandığını, ancak kognitif testlerdeki bozulmanın postoperatif 45 dakikaya kadar sürdüğünü bildirmişlerdir. *İbrahim ve ark'ları* (82), sevofluran ve midazolamın derlenmeye etkisini OAA/S, DSST, hafıza skoru ve VNS ile karşılaştırmışlar, sevofluranla derlenmenin daha hızlı olduğu kanısına varmışlar ve *Fredman ve ark'ları da* (58), premedikasyon amaçlı midazolam kullanımının taburculuğu anlamlı olarak uzattığı sonucuna varmışlardır.

Levänen ve ark'ları (109), premedikasyon açısından im deksmedetomidin ve midazolamı karşılaştırmışlar ve deksmedetomidin grubunda daha az olguda psikomotor yetersizlik ve anterograd amnezi saptamışlar, *Maldano ve ark'ları* (119), yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin, propofol ve midazolam ile fentanili karşılaştırmışlar, POD'yi deksmedetomidin grubunda %8, propofol grubunda %50 ve midazolam grubunda %46 oranında saptamışlardır. *Aho ve ark'ları* (5); deksmedetomidin-atipamezol, deksmedetomidin-salin, midazolam-salin infüzyonunu karşılaştırdıklarında, deksmedetomidin ile daha kısa süreli ve istenilen düzeyde sedasyon elde ettiklerini bildirmişlerdir. *Muttu ve ark'ları da* (130), deksmedetomidinle postoperatif derlenmenin midazolamdan daha hızlı olduğu sonucuna varmışlardır. *Köroğlu ve ark'ları* (101), MR

görüntülemesi sırasında sedasyondan derlenmenin deksmedetomidin ile 24.dk da, midazolamla 25. dk'da gerçekleştiğini gözlemişlerdir. *Yaddanapudi ve ark'ları* (209), spinal anestezi ile ürolojik cerrahi geçiren olguların sedasyondan derlenmesini propofol grubunda 8.9 ± 2.8 dakika, midazolam grubunda 12.5 ± 3.5 dk olarak saptamışlardır. *Aantaa ve ark'ları* (3), im deksmedetomidin ve midazolamı premedikasyon açısından karşılaştırmışlar ve derlenme zamanını midazolam grubunda 11.3 dk, deksmedetomidin grubunda ise 8.5 dk olarak saptamışlardır.

Çalışma gruplarımıza ait preoperatif ve postoperatif 10. ve 45. dakikalardaki MMDT skorlarını, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Grup M'ye ait postoperatif 10. ve 45. dakikalardaki MMDT skorları ile Grup D' ye ait postoperatif 10. dakikadaki MMDT skorunu preoperatif değerlerden istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulduk. Grup D' ye ait postoperatif 45. dakikadaki MMDT skoru ile preoperatif MMDT değerleri arasında ise anlamlı farklılık gözlemlemedik. MMDT skorundaki bu farklılıklara rağmen hastalarımızın postoperatif dönemdeki OAA/S skorunu en düşük 4 (sedatize, normal ses tonuyla seslenince tepki veriyor) olarak saptadık ve her iki gruptaki olgularımızı postoperatif 60 dk sonunda 4-5 OAA/S skorlarıyla servislerine gönderdik.

Bütün bu verilerle midazolamın sedasyondan bağımsız, kognitif fonksiyonları ve derlenmeyi etkilediğini saptadık. Deksmetomidinin, stabil sakinleştirici etki yapması, hastaların kolay uyandırılabilmesini sağlaması, bu etkileriyle kritik hastaların fizyolojik ve psikolojik ihtiyaçlarını birlikte karşılaması (120), deneysel araştırmalarla kanıtlanmış nöroprotektif etkisi, tek tip reseptör üzerinden etki göstermesi, antikolinergik yan etkiye sahip olmaması gibi özellikleri (99) ile postoperatif kognitif fonksiyonları daha az etkilediğini ve buna bağlı olarak da deksmedetomidinle derlenmenin daha hızlı olduğu kanısına vardık.

Köroğlu ve ark'ları (101), MR görüntülemesi sırasında sedasyon sağlamak amacıyla deksmedetomidin uyguladıkları grupta midazolam uyguladıkları gruba göre daha fazla olguda yeterli sedasyonu sağlamışlar, ek sedatif ilaç gereksiniminide midazolam grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır. *Muttu ve ark'ları* (130), topikal anestezi ile katarakt cerrahisi geçiren ve sedasyon amacıyla, deksmedetomidin uygulanan hastalarda midazolam uygulanan hastalara göre daha bilinçli, daha iyi tolere edilebilir sedasyon sağlamışlar ve bu gruptaki cerrah memnuniyetini mükemmel bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda deksmedetomidin uyguladığımız gruptaki cerrah ve hasta memnuniyetini midazolam uyguladığımız gruba göre belirgin üstün bulduk.

Sonuç olarak; deksmedetomidin-remifentanil kombinasyonu ile daha kısa sürede hedeflediğimiz sedasyon düzeyine ulaştık. Hemodinamik açıdan stabil seyreden hastalarımızda çok az oranda atropine cevap veren bradikardi dışında yan etki gözlemlemedik. Deksmetomidinin postoperatif stabil sakinleştirici etki yaptığını, kognitif fonksiyonları midazolamdan daha az oranda etkilediğini ve midazolama göre daha hızlı derlenme sağladığını saptadık. Bu grupta cerrah ve hasta memnuniyetinide üst düzeyde belirlediğimizden sistoskopi gibi günübirlik girişimlerde deksmedetomidin ile remifentanilin MAB uygulamalarında tercih edilebilecek bir kombinasyon olduğu kanısına vardık.

ÖZET

Bu çalışmada sistoskopilerde, midazolam-remifentanil ve deksmedetomidin-remifentanil kombinasyonlarının hemodinami, sedasyon, analjezi, postoperatif kognitif fonksiyonlar, derlenme ile cerrah ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılması amaçlandı.

ASA I-II risk grubunda, 20-70 yaşlarında 40 olgu, Grup M (midazolam-remifentanil, n=20) ve Grup D (deksmedetomidin-remifentanil, n=20) olmak üzere rasgele iki gruba ayrıldı. Hastaların preoperatif kognitif fonksiyonları MMDT (mini mental durum testi) ile değerlendirildi. Ameliyathanede ilk 10 dk; 0.05 µg/kg/dk remifentanil infüzyonuna ek olarak Grup M'deki olgulara 0.2 mg/kg/sa midazolam, Grup D'deki olgulara 1 µg/kg deksmedetomidin infüzyonla verildi. On dakika sonunda her iki grupta 0.05 µg/kg/dk remifentanil sabit doz infüzyonuna ek olarak Grup M'de 0.05-0.15 mg/kg/sa midazolam, Grup D'de 0.2-0.7 µg/kg/sa deksmedetomidin idame infüzyonlarına geçildi. İlk 10 dk sonrası BİS ölçümü 70-90 olan olgular litotomi pozisyonuna alındı ve üretraya 10 ml lokal anesteziikli jel verilerek operasyona başlandı. İlaç dozları BİS düzeyleri 70-90 olacak şekilde titre edildi. Operasyon bitiminde ilaç infüzyonları sonlandırıldı ve bu an postoperatif 0. dk olarak kayıt edildi. Litotomi pozisyonundan supin pozisyona alınan, BİS≥90 olan olgular derlenme odasında 60 dk gözlendi. Preoperatif ve peroperatif belirli aralıklarla; KAH, OAB, SpO₂, ETCO₂, SS, BİS, OAA/S (observer assessment of the alertness/sedation scale), VNS (verbal numerik skala) değerleri, operasyon bitiminde cerrah memnuniyeti, derlenme odasında ise; KAH, OAB, SpO₂, VNS, OAA/S değerleri, ilaç infüzyonu ve sonrasında gözlenen yan etkiler, uygulanan tedaviler, hasta memnuniyeti kaydedildi. Postoperatif 10. ve 45. dakikalarda MMDT uygulandı.

Sonuç olarak; monitörize anestezi bakımı (MAB) ile tüm olgularda başarılı bir sedasyon ve analjezi sağlandı. Hemodinamisi stabil seyreden hastalarımızda analjezi açısından farklılık saptanmadı. Deksmetomidin-remifentanil ile midazolam-remifentanile göre daha kısa sürede hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşıldı. Deksmetomidin-remifentanil kombinasyonunun kognitif fonksiyonları daha az etkilediği ve bu grupta derlenme hızının daha hızlı gerçekleştiği saptandı. Cerrah ve hasta memnuniyeti açısından da bu grup daha üstün bulundu ve kısa süreli gününbirlik cerrahi girişimlerde MAB uygulamalarında deksmedetomidin-remifentanilin tercih edilebilecek bir kombinasyon olduğu kanısına varıldı.

SUMMARY

In this study, we aimed to compare the effects of remifentanil-midazolam and remifentanil-dexmedetomidine combinations on hemodynamic parameters, sedation, analgesia, post-operative cognitive functions, recovery and patients' as well as surgeons' satisfaction rates during cystoscopies.

Forty cases in ASA I-II risk groups aged between 20-70 years were randomly divided into two groups to receive either midazolam plus remifentanil (Group M, n=20) or dexmedetomidine plus remifentanil (Group D, n=20). The preoperative cognitive functions of the cases were assigned with mini-mental state examination (MMSE). In the operation room, in addition to remifentanil infusion of 0.05 µg/kg/min, group M received midazolam infusion of 0.2 mg/kg/h whereas group D received dexmedetomidine infusion of 1 µg/kg for the first 10 minutes. After ten minutes, maintenance infusions of midazolam 0.05-0.15 mg/kg/h and dexmedetomidine 0.2-0.7 µg/kg/h were added to the fixed infusion of remifentanil 0.05 µg/kg/min for Group M and Group D, respectively. After the first ten minutes, cases having BIS levels between 70 and 90 were placed to lithotomy position on the operating table and the procedure was started after administrating 10 ml of lubricating gel with local anesthetic to the uretra. The drug doses were adjusted to keep the BIS levels between 70 and 90. At the end of the procedure, the drug infusions were stopped and the discontinuation time of infusion was accepted as the beginning of the postoperative period (0 second). Patients were returned to supine position and those having BIS levels higher than 90 were sent to recovery room and were observed for one hour. KAH, OAB, SpO₂, ETCO₂, SS, BIS, OAA/S (Observer assessment of the alertness/sedation scale), VNS (Visual numeric scale) values were recorded during pre-and peroperative periods; rate of surgeons' satisfactions were recorded after the procedure; and KAH, OAB, SpO₂, VNS

and OAA/S values as well as the side effects observed during and after the drug administration, the medications were recorded in the recovery room. MMSE was applied in the postoperative 10th and 45th minutes.

In summary; successful sedation and analgesia was achieved in all patients under monitored anesthesia care (MAC). No difference was observed regarding analgesia levels in hemodynamically stable patients. We were able to reach to the targeted sedation levels faster with dexmedetomidine-remifentanyl when compared to midazolam-remifentanyl. The dexmedetomidine-remifentanyl combination affected the cognitive functions less than the midazolam-remifentanyl did and the recovery periods were found to be shorter in this group. Besides rates of patient and surgeon satisfaction were found to be superior with dexmedetomidine-remifentanyl. It was concluded that, dexmedetomidine-remifentanyl is a combination of choice during MAC for short outpatient surgical procedures.

KAYNAKLAR

1. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 86: 1055-60, 1997.
2. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R: Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Fut* 18:49-56, 1993.
3. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H: Dexmedetomidine, an α_2 adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 73: 230-5, 1990.
4. Ahlquist RP: A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 153: 586-600, 1948.
5. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K: Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 5: 194-203, 1993.
6. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 74: 997-1002, 1991.
7. Alhashemi JA: Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth* 96: 722-6, 2006.
8. Altunkan AA, Çömelekoğlu Ü, Koçak ZÖ, Özge A, Atıcı Ş, Oral U: Trakeal entübasyona stres yanıtına remifentanilin hemodinamik etkisi: kantitatif EEG analizi ile korelasyonu. *Klin Psikofarmokol Bült* 11: 235-241, 2001.

9. American Psychiatric Association: Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4th Ed. Washington, DC, 1994.
10. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM: Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 34-9, 1995.
11. Anafarta K, Göğüş O, Arıkan N, Bedük Y: Ürogenital Sistemin Görüntüleme Yöntemleri ve Enstrumantal Muayenesi: Temel Üroloji. Güneş Kitabevi 1998, S. 196-199.
12. Antaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J, Scheinin M, Vuorinen J: A comparison of dexmedetomidine and alpha 2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 67: 402-9, 1991.
13. Arain SR, Ebert TJ: The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 95: 461-6, 2002.
14. Ard J, Doyle W, Bekker A: Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 15: 263-266, 2003.
15. Arendt RM, Greenblatt DJ, deJong RH, Bonin JD, Abernethy DR, Ehrenberg BL, Giles HG, Sellers EM, Shader RI: In vitro correlates of benzodiazepine cerebrospinal fluid uptake, pharmacodynamic action and peripheral distribution. *J Pharmacol Exp Ther* 227: 98-106, 1983.
16. ASA: Continium of depth of sedation definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia (Approved by ASA House of Delegates on October 13, 1999, and amended on October 27, 2004). Available from: URL: <http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/20.pdf>

17. ASA: Position on monitored anesthesia care (Approved by the ASA House of House of Delegates on October 21, 1986, and last amended on October 25, 2005). Available from URL:
<http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/23.pdf>
18. Aspect Medical Systems: BIS by Aspect, USA. 1-12, 2002.
19. Avramov MN, Smith I, White PF: Interactions between midazolam and remifentanyl during monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 85: 1283-1289, 1996.
20. Balcı C, Karabekir HS, Kuru İ, Maralcan G, Taylan B: Monitörize anestezi bakımında propofol ve deksmedetomidinin hemodinamik ve bispektral indeks değerleri açısından karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 14: 90-94, 2006.
21. Battershill AJ, Keating GM: Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs* 66: 365-385, 2006.
22. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, Doyle W: The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg* 92:1251-3, 2001.
23. Bella JK, Laasch HU, Wilbraham L, England RE, Morris JA, Martin DF: Bispectral index monitoring for conscious sedation in intervention: better, safer, faster. *Clin Radiol* 59: 1106-13, 2004.
24. Bhana N, Goa KL, McCellan KJ: Dexmedetomidine. *Drugs* 59: 263-8, 2000.
25. Birch BR, Anson KM, Miller RA. Sedoanalgesia in urology: a safe, cost-effective alternative to general anaesthesia. A review of 1020 cases. *Br J Urol* 66: 342-50, 1990.
26. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H: Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. *Acta Anaesthesiol Scand* 50: 428-436, 2006.

27. Bloor CB, Ward DS, Belleville JP, Maze M: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 77: 1134-42, 1992.
28. Borchardt M: Review of the clinical pharmacology and use of the benzodiazepines. *J Perianesth Nurs* 14: 65-72, 1999.
29. Bower AL, Ripepi A, Dilger J, Boparai N, Brody FJ, Ponsky JL: Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 52; 192-6, 2000.
30. Brede M, Philipp M, Knaus A, Muthig V, Hein L: Alpha2-adrenergic receptor subtypes-novel functions uncovered in gene-targeted mouse models *Biol Cell* 96: 343-348, 2004.
31. Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, McBrien ME: Sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia supplemented with remifentanyl: effect on recovery and cognitive function. *Anaesthesia* 56: 114-9, 2001.
32. Bryson GL, Wyand A: Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 53: 669-77, 2006.
33. Bulach R, Myles PS, Russnak M: Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth* 94: 300-5, 2005.
34. Bustillo MA, Lazar RM, Finck AD, Fitzsimmons B, Berman MF, Pile-Spellman J, Heyer EJ: Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: a retrospective case report series. *J Neurosurg Anesthesiol* 14: 209-12, 2002.

35. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 1204-10, 2003.
36. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, Remy B, Knape JT, Noronha D, Upadhyaya BK: A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 85:1014-9, 1997.
37. Cavaliere F, Antonelli M, Arcangeli A, Conti G, Costa R, Pennisi MA, Proietti R: A low-dose remifentanyl infusion is well tolerated for sedation in mechanically ventilated, critically-ill patients. *Can J Anesth* 49: 1088-1094, 2002.
38. Cheung CW, Ying CL, Chiu WK, Wong GT, Ng KF, Irwin MG: A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in third molar surgery. *Anaesthesia* 62: 1132-8, 2007.
39. Chung F, Meier R, Lautenschlager E, Carmichael FJ, Chung A: General or spinal anesthesia: which is better in the elderly? *Anesthesiology* 67: 422-7, 1987.
40. Cillo JE Jr, Finn R: Hemodynamics and oxygen saturation during intravenous sedation for office-based laser-assisted uvuloplasty. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 752-5, 2005.
41. Cinnella G, Meola S, Portincasa A, Parisi D, Morgese F, Pavone G, Dambrosio M: Sedation analgesia during office-based plastic surgery procedures: comparison of two opioid regimens. *Plast Reconstr Surg* 119: 2263-70, 2007.
42. Coldwell SE, Kaufman E, Milgrom P, Kharasch ED, Chen P, Mautz D, Ramsay DS: Acute Tolerance and Reversal of the Motor Control Effects of Midazolam. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 537-545, 1998.

43. Collins VJ: Intravenous anesthesia, nonbarbiturates-nonnarcotics: Principles of Anesthesiology general and regional anesthesia. Third edition. Collins VJ (ed) Chicago, P: 756-762, 1993.
44. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA: Dexmedetomidine. Curr Opin Crit Care 7: 221-226, 2001.
45. Dahaba AA, Lischnig U, Kronthaler R, Bornemann H, Georgiev V, Rehak PH, Metzler H: Bispectral-index-guided versus clinically guided remifentanyl/propofol analgesia/sedation for interventional radiological procedures: an observer-blinded randomized study. Anesth Analg 103: 378-84, 2006.
46. Davis PJ, Cladis FP: The use of ultra-short-acting opioids in pediatric anaesthesia: the role of remifentanyl. Clin Pharmacokinet 44: 787-96, 2005.
47. Deng XM, Xiao WJ, Luo MP, Tang GZ, Xu KL: The use of midazolam and small-dose ketamine for sedation and analgesia during local anesthesia. Anesth Analg 93: 1174-7, 2001.
48. Dilger JA, Sprung J, Maurer W, Tetzlaff J: Remifentanyl provides better analgesia than alfentanil during breast biopsy surgery under monitored anesthesia care. Can J Anaesth 51: 20-4, 2004.
49. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL: The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology 78: 813-820, 1993.
50. Dyck JB, Shafer SL: Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anaesth Pharmacol Rev 1: 238-245, 1993.
51. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 93: 382-94, 2000.

52. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79: 881-92, 1993.
53. Eisanach JC, De Kock M, Klimscha W: Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 85: 655-674, 1996.
54. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster SV, Lahey AP, Lutz MW, Johnson MR, Leighton HJ: Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics. *J Med Chem* 34: 2202-8, 1991.
55. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-98, 1975.
56. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN: Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 52: 1687-9, 1999.
57. Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther* 19: 405-19, 1997.
58. Fredman B, Lahav M, Zohar E, Golod M, Paruta I, Jedeikin R: The effect of midazolam premedication on mental and psychomotor recovery in geriatric patients undergoing brief surgical procedures. *Anesth Analg* 89: 1161-6, 1999.
59. Fukuda K: Intravenous Opioid Anesthetics: Anaesthesia. Sixth Edition. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, P: 379-439.
60. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN: Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 14: 13-21, 2001.

61. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86: 836-847, 1997.
62. Glass PS, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 89: 7-14, 1999.
63. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 77: 1031-40, 1993.
64. Glass PS: Remifentanil: a new opioid. *J Clin Anesth* 7: 558-63, 1995.
65. Glass PSA, Johansen J: The bispectral index monitor. *Surgical Services Management* 4; 10: 50-52, 1998.
66. Gold MI, Watkins WD, Sung YF, Yarmush J, Chung F, Uy NT, Maurer W, Clarke MY, Jamerson BD: Remifentanil versus remifentanil/midazolam for ambulatory surgery during monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 87: 51-7, 1997.
67. Gravino E, Griffo S, Gentile M, Storti M, Grossi N, Gily B: Comparison of two protocols of conscious analgosedation in video-assisted talc pleurodesis. *Minerva Anestesiol* 71: 157-65, 2005.
68. Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology* 100: 359-63, 2004.
69. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F: Standardize mini mental test'in türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 13: 273-281, 2002.
70. Hadimioğlu N, Karşlı B, Ertem Ş, Fişenk F, Trakya A: Septoplasti Yapılan Olgularda Bilinçli Sedasyon. *Anestezi Dergisi* 2003; 11: 126-130, 2003.

71. Haenggi M, Ypparila H, Hauser K, Caviezel C, Korhonen I, Takala J, Jakob SM: The effects of dexmedetomidine/remifentanil and midazolam/remifentanil on auditory-evoked potentials and electroencephalogram at light-to-moderate sedation levels in healthy subjects. *Anesth Analg* 103: 1163-9, 2006.
72. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ: Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 90: 699-705, 2000.
73. Hanning CD: Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 95: 82-7, 2005.
74. Hayashi Y, Rabin BC, Guo TZ, Maze M: Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of alpha2-adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 83: 816-22, 1995.
75. Hernandez-Gancedo C, Pestana D, Pena N, Royo C, Perez-Chrzanowska H, Criado A: Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index Ramsay and observer scales. *Eur J Anaesthesiol* 23: 649-653, 2006.
76. Hillier SC: Monitored anesthesia care: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*. 3 rd ed. Philadelphia. Lippincott-Raven 1997, P. 1159-71
77. Hoffman BB: Adrenoreseptörleri aktive eden ilaçlar: Temel ve Klinik Farmakoloji. Altıncı baskı. Katzung BG (ed) Barış Kitabevi. İstanbul 1995, S.152-175.
78. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 281: 226-32, 1997.
79. Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar K: A system for psychomotor evaluation design, implementation and practise effects in volunteers. *Anaesthesia* 76: 545-50, 1998.

80. Housmans PR: Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 73: 919-22, 1990.
81. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Pink ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, MacLeod DB, Somma J, Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part I. *Anesthesiology* 101: 1066-76, 2004.
82. Ibrahim AE, Ghoneim MM, Kharasch ED, Epstein RH, Groudine SB, Ebert TJ, Binstock WB, Philip BK: Sevoflurane Sedation Study Group. Speed of recovery and side-effect profile of sevoflurane sedation compared with midazolam. *Anesthesiology*. 94: 87-94, 2001.
83. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED: Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 95:1151-9, 2001.
84. İşkesen İ, Yıldırım F, Şirin H: Koroner arter bypass cerrahisinde kardiyopulmoner bypass'ın nörokognitif fonksiyonlara etkisi. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 15: 275-280, 2007.
85. İşler FB, Doğan İV, Ay B, Umuroğlu T, Göğüş FY: Salbutaminin yaşlı hastalarda postoperatif derlenme dönemi ve kognitif fonksiyonlara etkisi. *Anestezi dergisi* 14: 21-24, 2006.
86. Jaakola ML, Kanto J, Scheinin H, Kallio A: Intramuscular dexmedetomidine premedication-an alternative to midazolam-fentanyl-combination in elective hysterectomy? *Acta Anaesthesiol Scand* 38: 238-243, 1994.
87. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 259: 712-8, 1991.

88. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE: Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 84-91.
89. Jiang ZY, Zheng LL: Inter-and intra-hemispheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. *J Zhejiang Univ Sci B* 7: 357-64, 2006.
90. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336-44, 2000.
91. Johansen JW: Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20: 81-99, 2006.
92. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 96: 1351-7, 2002.
93. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tanner MS, Tucker GT: Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Anaesth* 87: 428-37, 2002.
94. Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF, Fleisher L, Twersky RS, Warner DS, Colopy M: Is there a learning curve associated with the use of remifentanyl? *Anesth Analg* 91: 1049-1055, 2000.
95. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA: Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 53: 1658-66, 2005.

96. Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of alpha 2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 93: 1345-9, 2000.
97. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, Kirkham AJ: Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 8: 268-280, 2004.
98. Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W : bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 88: 25-34, 1998.
99. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM: Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 54: 146-65, 1999.
100. Kissin I: Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 90; 1114-1117, 2000
101. K ro lu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagır O, But AK, Ersoy MO: Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results *Br J Anaesth* 94: 821-4, 2005.
102. Krauss B, Hess DR; Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* Volume 50: 172-81, 2007.
103. Kuşçu MK, Top uo lu V, Altunel  , Bez Y: Deliryum tanısıyla takip edilen hastaların izlem sonu ları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 5: 16-21, 2004.

104. Lampl Y, Sadeh M, Laker O, Lorberboym M: Correlation of neuropsychological evaluation and SPECT imaging in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 18: 288-291, 2003.
105. Lau CE, Wang Y, Ma F: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the coexistence of stimulatory and sedative components for midazolam. *Eur J Pharmacol* 346: 131-144, 1998.
106. Lauwers M, Camu F, Breivik H, Hagelberg A, Rosen M, Sneyd R, Horn A, Noronha D, Shaikh S: The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg* 88: 134-40, 1999.
107. Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, Jacob B, Petit H: Association between medial temporal lobe atrophy on CT and parietotemporal uptake decrease on SPECT in Alzheimer's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 441-445, 1997.
108. Lawrence CJ, De Lange S: Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia* 52: 736-44, 1998.
109. Levanen J, Makela ML, Scheinin H: Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 82: 1117-25, 1995.
110. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth-Analg* 84: 185-9, 1997.
111. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 84: 64-9, 1996.

112. Liu S, Chiu AA, Carpenter RL, Mulroy MF, Allen HW, Neal JM, Pollock JE: Fentanyl prolongs lidocaine spinal anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 80: 730-4, 1995.
113. Liu SS: Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 101: 311-5, 2004.
114. Louge PE, Schmitt FA: Psychological Assessment Of Intelligence And Personality: Neurosurgery. İkinci Baskı. Wilkins R, Rengachory S, (Eds). Churchill Livinstone New York 1996, P: 59-66.
115. Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y: Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 51:1002-6, 2003.
116. Lynch EM, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER: The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 86:781-5, 1998.
117. MacDonald E, Scheinin M, Scheinin H, Virtanen R: Comparison of the behavioral and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 259: 848-54, 1991.
118. MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, Brodie MJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 27:190-5, 1986.
119. Maldonado JR, van der Starre P, Wysong A: The role of the novel anesthetic agent dexmedetomidine on reduction of the incidence of ICU delirium in postcardiotomy patients. *J Psychosom Res* 55: 150, 2003.
120. Mantzs J: Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc)* 35: 151-157, 1999.
121. Mason P: Remifentanyl. *Intensive Crit Care Nurs* 18: 355-357, 2002.

122. Maze M, Tranquilli W: Alpha -2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74: 581-605, 1991.
123. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, Davies MJ, McGlade DP: Comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth Analg* 102: 668-75, 2006.
124. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl I. Model development. *Anesthesiology*. 86:10-23,1997.
125. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet* 352: 605-611, 1998.
126. Moller JT, Rasmussen LS: Cerebral Complications following anaesthesia. ESA refresher courses, Amsterdam May, 1999.
127. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: Genitoüriner Ameliyatlarda Anestezi. *Klinik Anesteziyoloji*. Üçüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP(eds). Türkçe, Türkçe çev. ed: Tulunay M, Cuhruk H. Güneş Kitabevi 2004, S. 692-705.
128. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: *Clinical Anesthesiology*. 3rd (ed), Mc Graw Hill, New York 2002, P. 882-888.
129. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA: The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg* 92:1465-9, 2001.

130. Muttu S, Liu EH, Ang SB, Chew PT, Lee TL, Ti LK: Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation for cataract surgery under topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 31:1845-6, 2005.
131. Münte S, Münte TF, Kuche H, Osthaus A, Herzog T, Heine J, Leuwer M, Piepenbrock S: General anesthesia for interventional neuroradiology: propofol versus isoflurane. *J Clin Anesth* 13:186-192, 2001.
132. Mycek MJ, Harvey RA, Chample PC: Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar: Farmakoloji. İkinci Baskı. Lippincott's Mustrated Review. Nobel Tıp Kitabevleri 1998, S. 89-99.
133. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K: Sedation guidelines for midazolam infusion during combined spinal and epidural anesthesia. *J Clin Anesth* 16: 568-572, 2004.
134. Nobili F, Brugnolo A, Calvini P, Copello F, De Leo C, Girtler N, Morbelli S, Piccardo A, Vitali P, Rodriguez G: Resting SPECT-neuropsychology correlation in very mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 116: 364-375, 2005.
135. Nordt SP, Clark RF: Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 15: 357-365, 1997.
136. Novak LC: ASA updates its position on monitored anesthesia care. *ASA Newsletter* 62: 12, 1998. Available from URL: www.asahq.org/Newsletters/1998/12_98/ASAupdates_1298.html
137. O'Dwyer PJ, Serpell MG, Millar K, Paterson C, Young D, Hair A, Courtney CA, Horgan P, Kumar S, Walker A, Ford I: Local or general anesthesia for open hernia repair: a randomized trial. *Ann Surg* 237:574-9, 2003.
138. Ogg TW: Use of anaesthesia. Implications of day-case surgery and anaesthesia. *Br Med J* 19; 281: 212-4, 1980.

139. Oğuz M.K, Yener G, Baklan B, Uzunel F, Yılmaz M, Şengün İ: Comparison of Turkish version of mini mental state examination and short orientation-memory-concentration test of cognitive impairment in Alzheimer Disease. J Neurol Sci 20: 29-33, 2003.
140. Öğün CÖ, Topal A, Duman A, Erol A, Ökesli S: Remifentanil-sevofluran-azotprotoksit anestezisinde propofol ve tiyopenton'un orta ve ileri yaştaki kadınlarda derlenmeye ve erken kognitif fonksiyonlara etkisi. Türk Anest Rean Cem Mec 5:209-217, 2002.
141. Paris A, Toner PH: Dexmedetomidine in anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 18: 412-8, 2005.
142. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R: Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? Trends Neurosci 22:273-80, 1999.
143. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Pena O, Roscitano C, Fodale V: Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. Med Hypotheses 2005; 65: 972-82, 2005.
144. Proctor LT, Schmeling WT, Roering D, Kampine JP, Warltier DC: Oral dexmedetomidine attenuates hemodynamic responses during emergence from general anesthesia in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 74:108-14, 1991.
145. Rall M, Gaba DM: Human performance and patient safety: Anaesthesia. Sixth edition. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, P.3022-3072.
146. Ramsay MA, Luterman DL: Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. Anesthesiology 101:787-90, 2004.
147. Ramsay MA, Saha D, Hebeler RF: Tracheal resection in the morbidly obese patient: the role of dexmedetomidine. J Clin Anesth 18: 452-4, 2006.

148. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT: Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 43:495-500, 1999.
149. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients *Acta Anaesthesiol Scand*. 47: 260-6, 2003.
150. Rasmussen LS, Moller JT: Cognitive dysfunction after anaesthesia. *Current Anaesth Crit Care* 9: 307-311, 1998.
151. Rasmussen LS: Postoperative cognitive dysfunction : incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20: 315-330, 2006.
152. Reves JG, Fragen RJ, Vinik R, Greenblatt DJ: Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62:310-24, 1985.
153. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD: Intravenous nonopioid anesthetics: Anaesthesia. Sixth edition. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, P. 317-379.
154. Richter JJ: Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiology* 54; 66-72, 1981.
155. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, Moriarty DC: Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth* 52:137-42, 2005.
156. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 19: 947-66, 2001.
157. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, Henson LG, Huffman C, Muir KT: Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized

- pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 93: 1393-401, 2001.
- 158.** Sa Rego MM, Watcha MF, White PF: The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 85:1020-36, 1997.
 - 159.** Savic MM, Obradovic DI, Ugresic ND, Cook JM, Yin W, Bokonjic DR: Bidirectional effects of benzodiazepine binding site ligands in the elevated plus-maze: differential antagonism by flumazenil and h-CCt. *Pharmacol Biochem Behav* 79: 279-290, 2004.
 - 160.** Savoia G, Loreto M, Gravino E, Canfora G, Frangiosa A, Cortesano P, Russo F: Monitored anesthesia care and loco-regional anesthesia. Vascular surgery use. *Minerva Anesthesiol* 71: 539-42, 2005.
 - 161.** Schafer A: Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 26: 947-56, 1998.
 - 162.** Scher CS, Gitlin MC: Dexmedetomidine and low dose ketamine provide adequate sedation for awake fiberoptic intubation. *Can J Anaesth* 50: 607-610, 2003.
 - 163.** Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC: The effects of the stereoisomers of the alpha2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 75: 499-511, 1991
 - 164.** Schraag S, Bothner U, Gajraj R, Kenny GNC, Georgieff M: The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg* 89: 1311-5, 1999.
 - 165.** Scott LJ, Perry CM: Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 65: 1793-823, 2005.

166. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 80: 990-3, 1995.
167. Servin F, Desmonts JM, Watkins WD: Remifentanyl as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 89: 28-32, 1999.
168. Sezer Ö, Karlıdağ R, Nisanoğlu V, But K, Özcan C, Ünal S: Koroner bypass cerrahisi geçiren hastalarda deliryum risk faktörlerinin incelenmesi. *Yeni Symposium* 42: 182-188, 2004
169. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M: Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 30: 2188-2196, 2004.
170. Silbert BS, Scott DA, Doyle TJ, Blyth C, Borton MC, O'Brien JL, De L Horne DJ: Neuropsychologic testing within 18 hours after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15: 20-4, 2001.
171. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 106: 622-8, 2007.
172. Sleight JW, Donovan J: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999 82:666-71, 1999.
173. Smith DC, Crul JF: Oxygen desaturation following sedation for regional analgesia. *Br J Anaesth* 62: 206-9, 1989.
174. Smith MA, Morgan M: Remifentanyl. *Anaesthesia* 52: 291-3, 1997.

175. Smith RJ, Roberts NM, Rodgers RJ, Bennett S: Adverse cognitive effects of general anaesthesia in young and elderly patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1986 1: 253-9, 1986.
176. Song YS, Song ES, Kim KJ, Park YH, Ku JH: Midazolam anaesthesia during rigid and flexible cystoscopy. *Urol Res* 35: 139-42, 2007.
177. Stanford EJ, Mattox TF, Parsons JK, Mcmurphy C: Prevalence of benign microscopic hematuria among women with interstitial cystitis: implications for evaluation of genitourinary malignancy. *Urology* 67: 946–949, 2006.
178. Stein M, Lubetkin D, Taub HC, Skinner WK, Haberman J, Kreutzer ER: The effects of intraurethral lidocaine anesthetic and patient anxiety on pain perception during cystoscopy. *J Urol* 151:1518-1521, 1994.
179. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A: The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 90: 834-9, 2000.
180. Talke P, Mangano DT, Li J, Hollenberg M : Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients: A safety and dose escalation study. *Anesthesiology* 79: A60, 1993.
181. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIeaver MB: The role of the GABA receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 78: 757-76, 1993
182. Thevor AJ, Way WL: Sedatif ve hipnotikler: Temel ve Klinik Farmakoloji. Altıncı baskı. Katzung BG (ed) Barış Kitabevi 1995, S. 451-454
183. Thompson JP, Rowbotham DJ: Remifentanil-an opioid for the 21st century. *Br J Anaesth*. 1996 Mar;76: 341-3.

184. Tobias JD, Berkenbosch JW: Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 97: 451-5, 2004.
185. Todd MM: EEG's, EEG processing, and the bispectral index. *Anesthesiology* 89: 815-7, 1998.
186. Tuğlu C, Yıldırım E. Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda sık karşılaşılan psikiyatrik bir sendrom: Deliryum. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 19: 55-64, 2002.
187. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 342-4, 1999.
188. Turan A, Emet S, Karamanlioğlu B, Memiş D, Turan N, Pamucu Z: Analgesic effects of rofecoxib in ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 95: 1308-11, 2002.
189. Turan A, Erk Köse H, Karamanlioğlu B, Süt N, Günday I. Monitörize anestezi bakımında: sufentanil ve remifentanilin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 31: 131-136, 2003.
190. Tüfekçioğlu S: Pediatrik hastalarda sedasyon ve analjezi. *Klinik Pediatri* 2:118-123, 2003.
191. Türkcan A: Deliryum. *Psikiyatri Dünyası* 5:15-23, 2001.
192. Twersky RS, Hartun J, Berger BJ, McClain J, Beatob C: Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 78: 51-5, 1993.
193. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K: Cognitive failures after general anesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 194-197, 1996.
194. Ülger MH, Demirbilek S, Köroğlu A, Borazan H, Ersoy MÖ: Orta kulak cerrahisinde deksmedetomidin ile kontrollü hipotansiyon. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 11: 237-241, 2004.

195. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM: Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 86: 650-6, 2001.
196. Venn RM, Karol MD, Grounds RM: Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth* 88: 669-75, 2002.
197. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Wronski M: The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl and aqusedative concentrations. *Anesthesiology* 87:749-64, 1997.
198. Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR: The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 59: 390-4, 1983.
199. Vulliemoz Y, Shen H, Virag L: Alpha-2 adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in the mouse brain. *Anesthesiology* 85: 544-50, 1996.
200. Walser A, Benjamin LE, Flynn T, Mason C, Schwartz R, Fryer RI: Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. 84.' Synthesis and Reactions of Imidazo[1,5-4 [1,4] benzodiazepines. *J Org Chem* 43: 936,1978.
201. Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallery JS, Faigel DO: American society for gastrointestinal endoscopy, standards of practice committee.Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 58:317-22, 2003.
202. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus

- alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 83: 348-53, 1996.
203. Weinger MB, Segal IS, Maze M: Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 71: 242-249, 1989.
 204. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT: Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 79: 893-903, 1993.
 205. White PF, Freire AR: Ambulatory (Outpatient) anesthesia: *Anesthesia*. 6th ed Miller RD (ed). Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, S. 2589-637.
 206. White PF, Smith I: Ambulatory anesthesia: past, present, and future. *Int Anesthesiol Clin*. 32:1-16, 1994.
 207. White PF: Use of cerebral monitoring during anaesthesia: effect on recovery profile. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20: 181-9, 2006.
 208. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN: Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 29: 257-68, 2004.
 209. Yaddanapudi S, Batra YK, Balagopal A, Nagdev NG: Sedation in patients above 60 years of age undergoing urological surgery under spinal anesthesia: comparison of propofol and midazolam infusions. *J Postgrad Med* 53: 171-5, 2007.
 210. Yildizeli B, Ozyurtkan MO, Batirel HF, Kuşcu K, Bekiroğlu N, Yüksel M: Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 79:1004-9, 2005.



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih
15.05.2006

Sayı
154

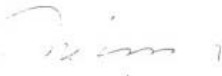
Konu
Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof.Dr.Füsün Bozkırlı'nın sorumlu araştırmacısı olduğu "Sistoskopi operasyonlarında deksmedetomidin ve midazolam ile remifentanil kullanımının sedasyon etkinliği, analjezi ve postoperatif kognitif fonksiyonlar açısından karşılaştırılması" başlıklı çalışması. Etik Kurulumuzca incelenerek uygun bulunmuştur.


Prof.Dr. Türkiz GÜRSEL
BAŞKAN

Prof.Dr. Leyla MEMİŞ
ÜYE (Kongrede)

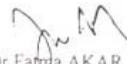
Prof.Dr. Ceyda KARADENİZ
ÜYE (Katılmadı)


Prof.Dr. Candan TUNCER
ÜYE

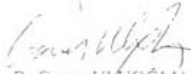
Prof.Dr. Aysel ARICIOĞLU
ÜYE (Raporlu)


Prof.Dr. Ayla GÜLEKON
ÜYE


Prof.Dr. Esim ŞENOL
ÜYE

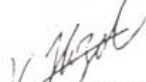

Prof.Dr. Fatma AKAR
ÜYE


Prof.Dr. Reha KURUOĞLU
ÜYE


Doç.Dr. Canan ULUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr. Aykın ŞİMŞEK
ÜYE (Kongrede)

Doç.Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU
ÜYE


Doç.Dr. Kenan HİZEL
ÜYE

