

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

**TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİYE EKLENEN
DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN QT
İNTERVALİ VE QT DİSPERSİYONUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sonay AÇIKSÖZ İNAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zerrin ÖZKÖSE

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
I. Kalbin uyarı ve ileti sistemi	3
I.a. Kardiyak aksiyon potansiyeli	4
II. Elektrokardiyografi	7
III. QT aralığı ve QT dispersiyonu	9
IV. Uzun QT sendromları (UQTS)	11
IV.a. Doğumsal UQTS	12
IV b. Edinsel UQTS	12
IV.c. UQTS patogenezi	15
IV.d. UQTS'nin prognoz ve tedavisi	15
IV.e.UQTS ve anestezi	16
V.Alfa-2 Adrenerjik reseptörler	19
VI.Alfa-2 Adrenerjik reseptör agonistleri	21
VI.a. Deksmetomidin	21
VI.a.1) Etki mekanizması	22
VI.a.2) Etkileri	23
VI.a.3) Farmakokinetik özellikleri	23
VI.a.4) Farmakodinamik özellikleri	24
VII.Total İntravenöz Anestezi (TİVA)	28
VIII.Propofol	28
VIII.a.Fizikokimyasal özellikleri	29
VIII.b. Farmakokinetik özellikleri	29
VIII.c.Farmakodinamik özellikleri	30
IX.Remifentanil	33
IX.a. Farmakokinetik özellikleri	33
IX.b. .Farmakodinamik özellikleri	33
X.Vekuronyum	35
XI.Bispektral İndeks Monitörizasyonu	36
GEREÇ VE YÖNTEM	39
BULGULAR	47
TARTIŞMA VE SONUÇ	63
ÖZET	76
SUMMARY	78
KAYNAKLAR	80

KISALTMALAR

AP: Aksiyon potansiyeli	im: İntramüsküler
ASA: Amerikan Anesteziyologlar Derneği	iv: İntravenöz
AV: Atrioventriküler	KAH: Kalp atım hızı
BIS: Bispektral indeks	M: Myokard hücresi
cAMP: Siklik adenozin monofosfat	mV: Milivolt
DAB: Diyastolik arter basıncı	NA: Noradrenalin
EAD: Erken ard depolarizasyon	OAB: Ortalama arter basıncı
EEG: Elektroensefalografi	OSS: Otonom Sinir Sistemi
EKG: Elektrokardiyografi	QTc: Düzeltilmiş QT
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi	QTd: QT dispersiyonu
IK: Gecikmiş düzeltici potasyum kanalı	SAB: Sistolik arter basıncı
IKır: İçte düzeltici potasyum kanalı	SF: Serum fizyolojik
IKto: Geçici dış potasyum kanalı	SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu
IKr: Hızlı gecikmiş düzeltici potasyum kanalı	SSS: Santral Sinir Sistemi
IKs: Yavaş gecikmiş düzeltici potasyum kanalı	TdP: Torsades de Pointes
IKur: Ultra hızlı gecikmiş düzeltici potasyum kanalı	TIVA: Total intravenöz anestezi
IVRA: İntravenöz rejyonel anestezi	UQTS: Uzun QT Sendromu
	VF: Ventriküler fibrilasyon
	VNS: Vizüel nümerik skal
	YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ

Oniki derivasyonlu EKG’de ölçülen QT mesafe (interval) değışiklikleri bölgesel ventriküler repolarizasyon değışikliğini yansıtmaktadır. Son dönemdeki deneysel ve klinik çalışmalarda ventriküler miyokardın ciddi aritmilere olan duyarlılığı ile uzamış QT intervali ve QT dispersiyonu (QTd) arasında güçlü bağlantılar olduğu gösterilmiştir (10, 13, 17, 30, 40, 69, 131). Doğumsal veya edinsel olarak oluşan uzun QT sendromu (UQTS) özellikle emosyonel veya fiziksel streslerin provoke ettiği taşiaritmiler, tehlikeli polimorfik ventriküler taşikardi (Torsades de pointes = TdP) senkop atakları, hatta ani ölüm ile karakterize bir hastalıktır (17, 25, 29, 110, 131). Edinsel nedenlerin ilk sıralarında da çeşitli ilaçlar yer almaktadır (10, 27, 98).

Klinik anestezi pratiğinde kullanmakta olduğumuz anestezik ajanların pek çoğu QT intervalini ve QTd’yi etkilemektedir (12, 20, 27, 41, 51, 66, 67, 69, 70, 81, 116). QT intervalinin anormal uzun olduğu hastalarda genel anestezi altında hayatı tehdit eden aritmiler ve ani ölümlerle karşılaştığı bildirilmiştir (2, 68, 72, 83, 93, 131). Bugüne kadar volatil-nonvolatil anestezik ajanların QT intervali ve QTd’ye etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, volatil anesteziyelere oranla propofol kullanımının QT intervaline etkisinin daha az olduğu ya da hiç olmadığı, hatta volatil anesteziyelere yol açtığı QT uzamasını geri çevirici etkisinin olduğu gösterilmiştir (74, 75, 113).

Deksmedetomidin güçlü-selektif alfa-2 adrenoreseptör agonisti olup, sedatif, anksiyolitik, analjezik ve sempatolitik etkilidir. Solunum depresyonuna yol açmaması, sempatolitik özellikleri nedeniyle daha az anksiyete ve daha fazla hemodinamik stabilite sağlaması, strese endokrin yanıtı baskılaması ve perioperatif miyokardiyal iskemi epizodlarını azaltması son yıllarda kullanımının artmasına yol açan belli başlı faktörlerdir (18, 26, 42, 58).

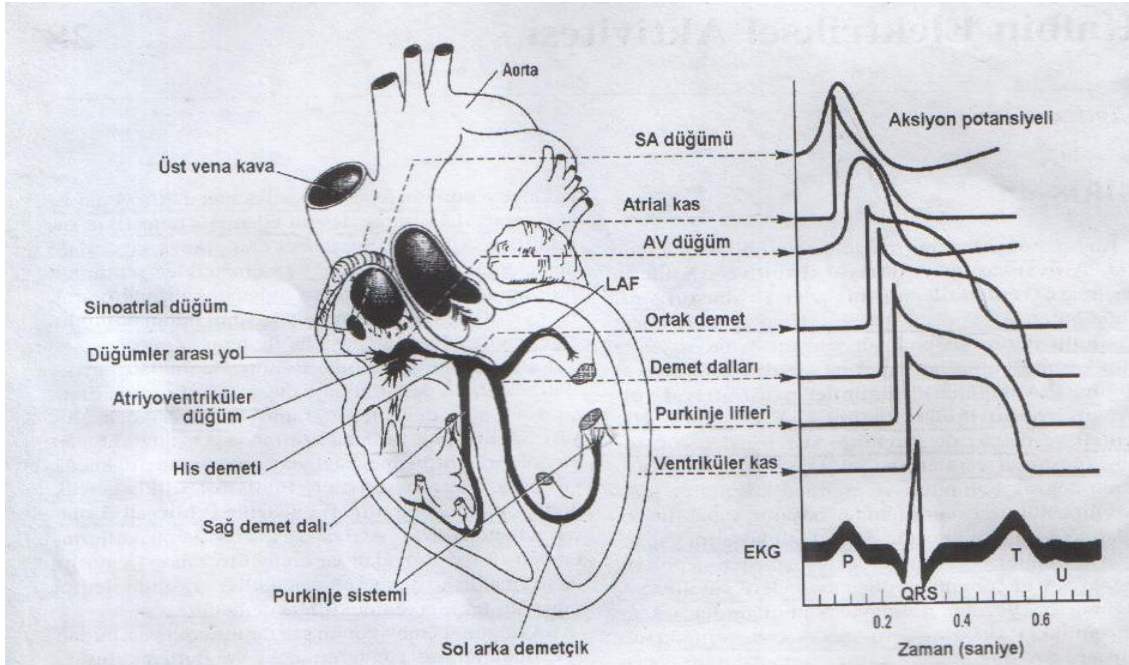
Genel anestezi de deksmedetomidin kullanımının hemodinamik parametrelere ve kardiyak debiye olan etkilerinin araştırıldığı bazı çalışmalar olmasına karşın (15, 39, 56, 58, 59), literatür taramasında şimdiye dek deksmedetomidinin QT intervali ve QdT'ye etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, lomber diskektomi geçirecek hastalarda, BIS eşliğinde propofol-remifentanil kullanılan total intravenöz anestezi (TIVA)'ye ek olarak verilen deksmedetomidin infüzyonunun QT, düzeltilmiş QT (QTc), QTd, OAB ve KAH üzerindeki etkisinin yanı sıra, peroperatif anestezi gereksinimine ve derlenmeye etkileri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

I. KALBİN UYARI VE İLETİ SİSTEMİ

Normalde kalpteki elektriksel uyarılar sinüs düğümünden doğar ve atriumlara yayılarak atrioventriküler (AV) düğümüne ulaşır. Belirli bir gecikme ile AV düğümünden geçen uyarılar His-purkinje sistemi ile ventriküllere yayılarak kas liflerini aktive eder. Kalp kası hücrelerindeki aksiyon potansiyeli (AP), hücre zarının çeşitli iyonlara olan geçirgenliğinin değişmesi ile oluşur. AP karakteristik bir eğri çizer (Şekil 1) (76).



Şekil 1. Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli

I.a. Kardiyak aksiyon potansiyeli

Kardiyak transmembran potansiyel 5 fazdan oluşur. Faz 0 = upstroke veya hızlı depolarizasyon, faz 1 = erken-hızlı repolarizasyon, faz 2 = plato, faz 3 = son-hızlı repolarizasyon, faz 4 = diastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyelidir (Tablo I) (20, 76, 89, 100).

Tablo I. Kardiyak aksiyon potansiyel fazları

FAZ	İSİM	OLAY	HÜCRESEL İYON HAREKETİ
0	Upstroke veya hızlı depolarizasyon	Na^+ kanallarının açılması ve Na^+ geçirgenliğindeki ani artış ile oluşan depolarizasyon	Na^+ içeri
1	Erken-hızlı repolarizasyon	Na^+ kanallarının kapanması ve Cl^- iyonlarının hücre içine girmesi ile	Cl^- içeri
2	Plato	Yavaş ve uzun süreli açık kalan voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının aktivasyonu	Ca^{++} içeri
3	Son-hızlı repolarizasyon	Ca^{++} kanallarının kapanıp, K^+ 'nın iki değişik kanaldan hücre dışına çıkması	K^+ dışarı
4	Diastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyeli	Spontan olarak depolarize olan hücrelerin içine yavaş Na^+ ve Ca^{++} sızması	K^+ dışarı Na^+ içeri Ca^{++} içeri

Tek bir kalp hücresinin istirahat membran potansiyeli (dinlenim zar potansiyeli) yaklaşık -90 milivolt (mV)'dur. Stimülasyon ile meydana gelen AP'nin yayılması sonucunda kasılma olayı başlar. Depolarizasyon aniden başlar ve ani yükselme ile kendini gösterir. Depolarizasyondaki bu ani yükseliş membran potansiyeli başlangıç değerlerine dönmeden önce bir plato dönemi izler. Memeli kalbinde depolarizasyon 2 milisaniye (ms) kadar sürerken, plato fazı ve repolarizasyon 200 ms veya daha fazla sürmektedir. Bu nedenle repolarizasyon kasılma olayının yarısı bitmeden tamamlanamamaktadır (76, 89).

Aksiyon potansiyelinin repolarizasyon dönemi, kinetiklerine ve hücre membranında bulunma yoğunluklarına göre değişen bir çok tip K^+ kanalı tarafından kontrol edilir. İnsan myokardiyumunda en az 20 farklı K^+ kanal proteini vardır. Fonksiyonlarına bağlı olarak geçici dış (IK_{to}), gecikmiş düzeltici (IK), içte düzeltici (rektifiye edici) (IK_{ir}) ve sızıntı kanalları olarak dörde ayrılır. Gecikmiş düzeltici kanal ise ultra hızlı (IK_{ur}), hızlı (IK_r) ve yavaş (IK_s) olmak üzere 3 farklı alt kanalın birleşimidir. Repolarizasyonun başlangıcında en büyük katkıyı IK_s sağlamasına karşın, repolarizasyonun çoğuna katkıda bulunan K^+ kanalları IK_{ir} kanallarıdır (20, 24, 87, 123).

Ventriküler myokard; epikardiyal hücreler, endokardiyal hücreler ve orta myokard hücreleri (M) olmak üzere en az 3 farklı elektrofizyolojik yapıda hücre tipinden oluşmaktadır. Miyokard hücreleri histolojik olarak epikardiyal ve endokardiyal hücelere benzemesine karşın, elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak purkinje ve ventriküler hücreler arasında hibrid hücre şeklindedir. Ventrikül duvarının farklı lokalizasyonlarında M hücre yoğunluğunun ve iyon kanallarının yoğunluğunun farklı olmasından dolayı M hücrelerinin AP süresi de farklıdır. Faz-2 sırasında AP kalp içinde önemli derecede heterojenite gösterir orta M hücrelerindeki AP süresi, epikard ve endokard hücelere göre daha uzundur.

Miyokardiyal hücrenin AP süresi QT aralığını belirler. İyon kanallarında olan doğumsal mutasyonlar veya edinsel olarak mutasyona yol açan ajanlar IKr ve IKs'yi azaltarak veya geç Ca^{++} ve Na^+ kanallarını artırarak intrinsik heterojeniteyi artırır (24). Bunun sonucunda M hücrelerinin AP'sinde uzama meydana gelir ve QT uzar, repolarizasyonun transmural dağılımında dramatik bir artış olur. Reentry oluşumuna hassas pencere (vulnerable peryod) meydana gelir. Repolarizasyon akımındaki azalma ayrıca M ve Purkinje hücrelerinde tetiklenmiş aktiviteye bağlı erken ard depolarizasyon (EAD) oluşumuna neden olur (7, 8). Bazen aşırı bir şekilde, bazen de erken depolarizasyonu tetikleyen EAD'ler genellikle AP'nin 3. fazındaki gecikmelerdir. EAD'ler ya tetik mekanizmaları ile ya da ventrikül içinde ektopik depolarizasyon oluşturma yetenekleri ile Torsades de pointes (TdP) aritmilerine neden olmaktadır (7, 8, 9, 33, 66, 86).

Ventriküler repolarizasyonun dağılması (dispersiyonu) terimi, uyarılabilirliğin homojen olmayan bir şekilde geri kazanımı veya ventriküler repolarizasyonun heterojenitesi için kullanılan bir terimdir. Genellikle kalpten elde edilen birçok repolarizasyon ölçümü arasındaki fark olarak ifade edilir. Bu elektrofizyolojik ölçümün klinik önemi, deneysel çalışmalarda ventriküler reentry aritmilerinin myokard repolarizasyonu dağılımının artması ile kolaylaştığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Myokardın transmural aksındaki repolarizasyon dağılımının özellikle kazanılmış veya doğumsal UQTS ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (40, 100).

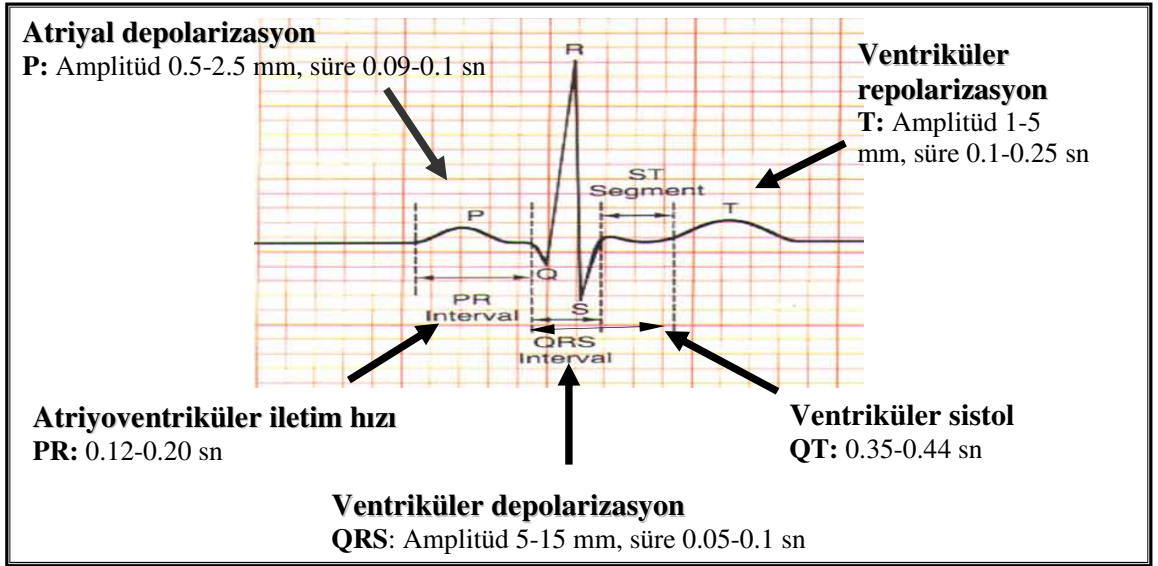
II. ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Elektrokardiografi (EKG), kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG’de frontal düzlemde kayıt alan 6 adet ekstremita ve horizontal düzlemde kayıt alan 6 adet göğüs (prekordial) derivasyonu mevcuttur. Ekstremita derivasyonları iki ekstremita arası potansiyellerinin farkını kaydeden 3 adet bipolar (I, II, III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur. EKG 1 mm²’lik karelere ayrılan standart EKG kağıdına kaydedilir. Genel olarak 25 mm/sn hızda kayıt alındığından bir küçük yatay kare 0.04 saniyedir (89).

EKG’deki başlıca dalga ve segmentler şunlardır (Şekil 2):

- **P Dalgası:** Atriyumların depolarizasyonu ile oluşur. Başlangıç bölümü sağ atrium depolarizasyonunu ve ikinci kısmı sol atrium depolarizasyonunu gösterir. Yüksekliği 2.5 mm’yi genişliği 0.11 saniyeyi geçmez.
- **PR Aralığı:** P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan aralıktır. Sinoatrial düğümünden çıkan uyarının ventriküler purkinje liflerine iletilmesine kadar geçen süreyi gösterir. Normal erişkinde 0.12-0.20 saniyedir.
- **QRS Kompleksi:** Ventriküler depolarizasyonu gösterir. İlk negatif dalga Q, ilk pozitif dalga R, 2. negatif dalga S ve 2. pozitif dalga R’ olarak adlandırılır. Normal erişkinde < 0.12 saniyedir.
- **T Dalgası:** Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. Normal bir EKG’de T dalgasının genişliği 0.15 saniye, voltajı ise 0.2-0.3 mV arasındadır.

- **ST Segmenti:** QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümdür. Aksiyon potansiyelinin plato fazına uyar. Normalde ekstremite derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 0.5-1 mm'den fazla sapma göstermez.
- **QT Aralığı:** QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası sonunu kadar olan aralıktır. Ventriküllerin elektriki sistolünü gösterir. Normal süresi 0.35-0.44 saniyedir. Yaş, cins ve kalp hızına göre değişiklikler gösterir.
- **U Dalgası:** T dalgasından sonra görülür. Amplitüdü nadiren 1 mm'yi geçer. V3 derivasyonunda en belirgindir. Ventrikül kasındaki ardpotansiyeller yada purkinje liflerinin repolarizasyonunu gösterir (86, 89).



Şekil 2. EKG'deki dalga ve segmentler

III. QT ARALIĞI VE QT DİSPERSİYONU

QT aralığı, ventrikül myokardının depolarizasyon ve repolarizasyonunun toplam süresini yansıtır. Her derivasyonda o lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT aralığında kısalmaya neden olurken, hızın azalması QT uzamasına yol açar. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı göz önüne alınarak hesap yapılmalıdır. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilebilir. Düzeltilmiş QT (corrected QT = QTc) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60 / dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir. Düzeltme için pek çok hesaplama formülü kullanılmaktaysa da, 1918 yılında tanımlanan Bazette formülü halen en sık kullanılan hesaplama yöntemidir (17, 20, 27, 35, 40, 79). Ayrıca bazı EKG cihazlarında otomatik olarak da QTc ölçümü yapılabilmektedir (23).

Bazette Formülü

$$QTc = QT \times \sqrt{RR}.$$

İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış uzun QT sendromlu (UQTS) hastaların büyük çoğunluğunda QTc 440 milisaniye (ms)'nin üstündedir. Bu değerler temel olarak alınırsa ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms'nin altındaki QTc değerleri kesinlikle normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir. Ancak genetik olarak UQTS saptanan hastaların % 12'sinde QTc değerlerinin 420-440 ms arasında olduğu da dikkate alınmalıdır (9, 17, 20, 25, 86).

EKG de ölçülen tek bir QT aralığı ventrikül dinlenme zamanı ve repolarizasyon dağılım değişkenliği hakkında tam bir bilgi vermediği için bölgesel değişiklikleri en iyi şekilde QT dispersiyonu (QTd) yansıtır. QT dispersiyonu 12 derivasyonlu EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa QT aralığının farkı olarak tanımlanmaktadır (17, 40, 90, 94). Ventriküler aritmi riskini kolay ve invazif olmayan bir yöntemle göstermesi QTd’nin en büyük avantajıdır.

$$QTd = QT_{max} - QT_{min}$$

Her ne kadar QT ölçümü konusundaki metodolojik problemler hala tam olarak çözülememişse de, QT dispersiyonu kolay elde edilebilir, non invazif ve ucuz bir parametredir. Yararı konusunda ise bir çok kardiyolojik çalışma yapılmış ve QT dispersiyonunun prognostik önemi ortaya konmuştur. Bunlar:

1- Akut veya kronik MI’lı hastaların incelendiği bir çok çalışmada aritmi gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha uzun QT dispersiyonu saptanmıştır (90).

2- Bazı elektrofizyolojik çalışmalarda QT dispersiyonunun ventriküler aritmi gelişimini tayin edebildiği gösterilmiştir (78). Ancak yine de QT dispersiyonunun invazif elektrofizyolojik çalışmalara tercih edilmeyeceği, elektrofizyolojik araştırmanın yararlı ve kolay elde edilebilen ek bir parametresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (119).

3- Bir çok çalışmada QT dispersiyonunun kalp yetmezliğinde sonlanım noktaları ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. ELİTE çalışmasında kaptopril ve losartan verilen kalp yetmezliği vakalarında losartanın QT dispersiyonunu artırdığı saptanmıştır (21).

4- Bir çok yazar hipertrofik kardiyomyopatide ventriküler aritmilerin yüksek QT dispersiyonu ile birlikteliğini bulmuşlardır (13).5- Uzun QT sendromunda beta blokerlere yanıtız hastalarda yanıtız hastalara göre daha yüksek QT dispersiyonu gözlenmiştir (94).

6- QT dispersiyonunu etkileyen ilaçların TdP'ye yol açabildiği gösterilmiştir. Bir çok araştırmacı kinidin, sotalol, dofetolid, propafenon ve terfenadin kullanımının daha yüksek QT dispersiyonu ve daha sık aritmiye yol açtığını bulmuşlardır (47).

Non kardiyolojik hastaların incelendiği çalışmalarda da QT aralığı ve QTd'nin prognostik önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında, Tip 1 DM ve Tip 2 DM'de uzamış QT aralığı ve yüksek QT dispersiyonu, otonom nöropati ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (29, 34, 132). Ayrıca dializ hastalarında yüksek QT dispersiyonunun kardiyak ve genel mortaliteyi artırdığı bulunmuştur (132).

IV. UZUN QT SENDROMLARI (UQTS)

Uzun QT sendromu (UQTS); EKG'de anormal uzun QT intervali ile tanımlanan, ani kardiyak ölüm yada senkopla birlikte gözlenen, özellikle polimorfik ventriküler taşikardi niteliğinde, yüksek ölüm oranına sahip olan TdP türü aritmilerle sonuçlanabilen, idiyopatik, iyatrojenik (ilaçlar ve metabolik bozukluklar) ya da doğumsal (herediter) nedenlerle ortaya çıkan kardiyak repolarizasyon bozukluğudur (16, 17, 25).

QT uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (35). Bu ilişki iskemik kalp hastalıklarında yoğun olarak çalışılmıştır ve mortalitede 2-5 kat artış saptanmıştır (43).

Uzun QT sendromu yüksek ventriküler fibrilasyon riski ile birlikte ve kinidin gibi QT süresini uzatan ilaçların kullanılması ani ölüme (aritmiye bağlı) neden olabilmektedir (10, 27, 98).

UQTS 'ler başlıca doğumsal ve edinsel form olarak iki başlıkta incelenmektedir.

IV. a) Doğumsal UQTS

Doğumsal UQTS'lerin de 4 formu mevcuttur:

1) Kardio-oditori sendrom: İlk olarak 1953'de Jervell ve Lange Nielsen tarafından tanımlanmıştır. Surdokardiyak sendrom olarak da bilinmektedir. Otozomal resesif geçişlidir. Uzun QTc, doğumsal nöral sağırılık, senkop atakları ve ani kardiyak ölümlerle karakterizedir (17, 25, 41, 102).

2) Romano-Ward sendromu: Romano ve ark. ile Ward tarafından tanımlanan bu form da sağırılık gibi fenotipik bir bozukluğun eşlik etmediği, otozomal dominant geçişli benzer bir sendromdur (17, 25, 41, 102).

3) Ailesel ventriküler taşikardi: Von Bernuth ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçişlidir. Hastalar istirahat halinde normal QT intervaline sahipken, egzersiz ile QT intervalleri uzamaktadır. Qt interval uzaması hastadan hastaya hatta aynı hastada değişik derecelerde olmaktadır (41).

4) Sporadik form: Birçok vakada aile öyküsünün olmadığı, spontan mutasyonların QT intervalinde uzamaya yol açtığı sporadik varyasyonlar bildirilmiştir. Yukardaki 3 tip ile benzer özellikler göstermektedir (41).

IV. b) Edinsel UQTS

UQTS'ye yol açan faktörler Tablo II'de gösterilmektedir. Bu sendromun en sık görülen sebebi çeşitli ilaçların kullanılması olup, genel inanış ilaçların gecikmiş IKr kanallarının yavaş komponentini bloke etmesidir. Tablo III'de UQTS'ye yol açan ilaçlar belirtilmiştir. Elektrolit bozuklukları ise edinsel UQTS nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (17, 47, 66).

Tablo II. Edinsel UQTS'ye Yol Açan Faktörler (17, 66)

Kardiyak bozukluklar	Myokard iskemisi, akut kardit, akut kor pulmonale, kardiyomyopatiler, mitral valv prolapsusu, sinüs bradikardisi, AV blok
Isı ve elektrolit bozuklukları	Hipotermi, hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi
İlaçlar	Antiaritmikler, anestezi ajanlar, psikotropik ajanlar
Nörolojik bozukluklar	Kafa travması, SVO, nöroşirürjik işlemler, sempatik sinir sistemi uyarılması, radikal boyun diseksiyonu
Endokrin ve metabolik bozukluklar	DM, feokromasitoma, adrenal yetmezlik, tiroid hastalıkları

Tablo III. Edinsel UQTS'ye Yol Açan İlaçlar (17, 66)

Antiaritmik ilaçlar	Sınıf Ia	Kinidin, prokainamid, disopramid
	Sınıf Ib	Lidokain
	Sınıf II	Beta blokerler
	Sınıf III	Bretilyum, amiodaron
	Sınıf IV	Prenylamin
Antibiyotikler	Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetopim sulfometaksazol, levofloksasin, amantadin, flukanazol, ketakanazol, klorakin, kinin	
Antiviral ilaçlar	Foskarnet	
Antineoplastikler	Tamoksifen, arsenik trioksit	
Antimigren ilaçlar	Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan	
Antihipertansifler	İsradipin, mikardipin	
Antihistaminikler	Terfenadin, astemizol	
Antidepresanlar	Desipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, sertralin	
Nöroleptikler	Klorpromazin, haloperidol, droperidol, timozid, risperidon,	
Kolinerjikler	Sisaprid	
Diğer ilaçlar	Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon	

IV. c) UQTS Patogenezi

Uzun QT sendromunda temel bozukluk tam olarak bilinmemektedir. Pek çok doğumsal ve edinsel faktörün QT interval uzamasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Doğumsal ve edinsel formların her ikisinde de kardiyomyozid membranındaki iyon kanallarının disfonksiyonu gösterilmiştir. İyon kanallarındaki disfonksiyon, doğumsal UQTS’de kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı gelişirken, edinsel formda ilaçların bu kanalları bloke etmesine bağlı olarak gelişmektedir (17, 25).

Bir diğer görüş, otonom sinir sistemindeki dengesizliğe bağlı olarak kalpteki asimetrik adrenerjik stimulusun QT intervalinde uzamaya yol açmasıdır (109, 110). UQTS’si olduğu bilinen hastalarda gelişen senkop ataklarının sempatik aktiviteyi artıran olaylar neticesinde olması da bu görüşü desteklemektedir. Sempatik tonustaki bu dengesizlik sonucunda ventriküllerin repolarizasyonu uzamakta, bu da QT interval uzamasına neden olmakta ve kalbi disritmilere hassas kılmaktadır (25, 109, 110).

IV. d) UQTS’nin Prognoz ve Tedavisi

UQTS erken yaşlardaki ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Tanı konar konmaz tedaviye başlanması önemi büyüktür. Tedavi görmeyen hastalarda prognoz kötü olup, mortalite oranı % 71’e kadar çıkmakta, tedavi gören hastalarda ise bu oran % 6’lara düşmektedir (20). Perioperatif dönemde oluşabilecek aritmilere bağlı mortalite göz önüne alınarak, UQTS’li olgulara preoperatif dönemde uygun tedavi planlanmalıdır.

Tedavide temel prensip altta yatan primer sebebin ortadan kaldırılmasıdır. Öncelikle aritmojenik potansiyeli olabilecek ilaçlar kesilmelidir. Hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Aritmi gözlenen hastalarda doğumsal UQTS’de olduğu gibi tedavi planı uygulanmaktadır. Preoperatif dönemde kardiyak hastalığı olanlar, diabetes

mellituslu hastalar, antiaritmik veya psikotropik ilaçlar gibi QT'yi uzatma potansiyeline sahip ilaç alan hastalar ve elektrolit bozukluğu bilinen hastalar edinsel UQTS adayı olarak kabul edilmeli ve EKG'de QTc değerlendirilmelidir (17, 25, 35).

IV. e) Anestezi ve UQTS

Edinsel UQTS nedenleri arasında ilk sırada ilaçlar yer almaktadır. Günümüzde pek çok ilacın QT intervalini uzattığı bilinmektedir ve giderek QT intervalini uzattığı raporlanan ilaç sayısı artmaktadır (35). Klinik anestezi pratiğinde kullanmakta olduğumuz anestezik ajanların pek çoğu QT intervalini etkilemektedir. QT intervalinin anormal uzun olduğu hastalarda genel anestezi altında hayatı tehdit eden aritmiler ve ani ölümlerle karşılaşıldığı bildirilmiştir (2, 68, 83, 93, 131). Bu nedenle özellikle son yıllarda anestezik ajanların QT intervaline etkilerini araştıran birçok araştırma yapılmıştır (67, 75, 104, 105, 113, 135). Bu konuda ilk çalışmalar myokardı katekolaminlere karşı hassaslaştırarak proaritmojenik etkili olduğu bilinen halotan ile yapılmış ve çalışmaların çoğunda halotanın Qt ve QTc'yi uzattığı gösterilmiştir (70, 97, 109). Michaloudis ve ark. (83, 84) ile Gürkan ve ark. (52) premedikasyon yapılan ve yapılmayan çocuklarda izofluran ile halotanın QT ve QTc üzerine etkileri karşılaştırdıkları çalışmaların sonucunda halotanın QT'yi kısalttığını ileri sürmüşlerdir. Sevofluran, izofluran, enfluran ve desfluranın QT intervalini uzattığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (83, 109, 135). Güler ve ark. (51) halotan ve sevofluranı karşılaştırdıkları çalışmalarında ise her iki ajanın da QT intervalini etkilemediğini ancak, QT dispersiyonunu uzattıklarını göstermişlerdir. Karagöz ve ark (67) ise halotan, izofluran ve sevofluranın QTc'yi uzatmadığını ileri sürmüşlerdir.

İntravenöz anestezik ajanlarla ilgili yapılan çalışmalarda, etomidatın QT intervali üzerine belirgin etkisi bulunmamıştır (131). Sempatomimetik etkisi nedeniyle ketaminden

kaçınılması gerektiği vurgulanmış ve fareler üzerinde yapılan bir çalışmada QT intervalini uzattığı gösterilmiştir (131). Midozolamın sağlıklı yetişkinlerde QTc üzerinde tek başına belirgin bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (20). Tiyopental ile anestezi indüksiyonunun QT intervalini uzattığını belirten yayınların yanı sıra uzatmadığını savunanlar da mevcuttur (102, 130). Kies ve ark. (72) yaptıkları bir çalışmada tiopentalin normal kişilerde QT aralığını uzattığını, ancak repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltarak TdP'nin spontan gelişimini önlediğini ileri sürmüşlerdir. McConachie ve ark. (81) indüksiyonda tiyopental ve propofol'ü kıyasladıkları çalışmalarında her iki ajanın da QT intervalini uzattığını, ancak uzamanın tiyopental kullanılanlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Kleinsasser ve ark. (75) sevofluranın yol açtığı QTc interval uzamasının propofole geçilmesinden 15 dakika sonra bazal QTc değerine geri döndüğünü belirtmişlerdir. Bir diğer yayında sevofluran QT ve QTc intervalini anlamlı olarak uzatırken, propofol QT intervalini kısaltmış ve QTc'yi etkilememiştir (74).

Nöromusküler blokör ajanlar arasında süksinilkolinin QTc intervalini en belirgin uzatan ajan olduğu yayınlanmıştır. Süksinilkolin ve panküronyum ile yapılan çalışmalarda UQTS olan hastalarda bu iki ajanın kullanımı ile ilgili olumsuz vakalar ve hatta ventriküler fibrilasyona (VF) yol açtığı vakalar bildirilmiştir. Otonom sinir sistemini (OSS) daha az etkilemesi nedeniyle UQTS olan hastalarda veküronyum kullanımı daha güvenli bulunmuştur. Veküronyum sempatik stimülasyona yol açmaması nedeniyle QTc intervalinde uzamaya yol açmamakta hatta kısaltmaktadır. Süksinilkolinin parasempatik ve sempatik gangliyonları stimüle etmesine bağlı kardiyak innervasyon bozukluğu sonucu QT intervalini uzattığı ileri sürülmüştür (102, 130). Atrakuryum ve sisatraküryum ile ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın teorik olarak iyi hemodinamik stabilite sağlamaları nedeniyle UQTS'si olanlarda tercih edilebilmektedirler (20, 104, 131). Nöromusküler blok antagonistlerinden neostigmin,

edrofonyum ve antikolinerjik ajanlardan atropin ve glikopirolatin da QT intervalini uzattığı bildirilmiştir (131).

Yüksek doz narkotik anesteziklerin QTc intervalinde uzama yaptığı bilinmektedir. Sufentanil, fentanil ve opioidlerin köpeklerde QTc'yi belirgin uzattığını gösteren laboratuvar çalışmaları mevcuttur (130). Yüksek dozda kullanılan narkotikler UQTS olan hastalarda aditif etkiye yol açmaları nedeniyle yan etkilere neden olabilirler (19). Kısa etkili opioid olan remifentanilin ise intraoperatif QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir uzamaya yol açmadığı, ancak postoperatif QT intervalinde uzama yaptığını belirtilmiştir (32). Anestezi ve cerrahi altındaki hastalarda gelişebilecek aritmi riskini azaltmak için, anestezi yöntemi sempatik aktivite artışını azaltacak ve QT'yi uzatan faktörlerden kaçınmaya odaklanacak şekilde yapılmalıdır. Sen ve ark.(114) şiddetli preeklamtik hastalarda spinal anestezi sonrası QTc'de uzama saptamışlar, ancak spinal anestezi uygulamasından 5 dk sonra QT ve QTc'nin normal sınırlara döndüğünü ve bunun sempatik blokaj ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada; QT, QTc ve QTd değerlerinde uzamaya neden olan ilaçlar arasında anestezi pratiğinde kullanılan birçok ilacın yer alması nedeniyle anestezi öncesi hastanın QT, QTc ve QTd'i uzatan diğer nedenler açısından dikkatli değerlendirilmesinin ve anestezi sırasında EKG monitörizasyonunun önemi büyüktür.

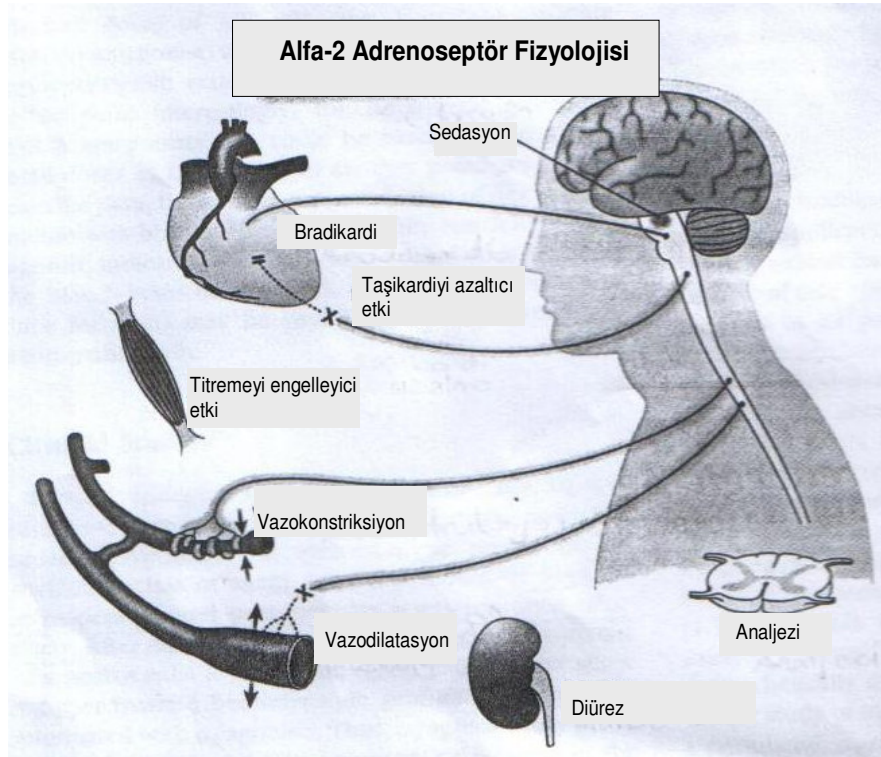
V. ALFA-2 ADRENERJİK RESEPTÖRLER

Adrenerjik reseptörler temelde alfa ve beta olmak üzere ikiye ayrılır (42, 80). Alfa yada beta adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile bazı dokularda eksitator, diğerlerinde inhibitör etki oluştuğuna inanılmaktadır. Alfa adreno-septörlerin nörotransmitter salınımını düzenleyen bir alt grubu bulunmuştur. Bu reseptör presinaptik alanda bulunmaktadır. Reseptörleri sadece anatomik lokalizasyona göre sınıflandırmak yanlış; çünkü alfa-2 reseptörler post sinaptik ve ekstra sinaptik alanlarda da bulunur. Presinaptik alfa-2 reseptörler nörepinefrin ve adeno-zintrifosfat salınımını negatif *feed back* mekanizmasıyla kontrol ettiklerinden klinik önemleri daha fazladır (42).

Adrenerjik reseptörlerin 3 alfa-1, 3 alfa-2 ve 3 beta adrenerjik reseptör olmak üzere toplam 9 subtipi mevcuttur. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde ve sıçanlarda alfa-2a, alfa-2b ve alfa-2c subtipleri de tanımlanmıştır (65, 91, 108). Alfa-2a adreno-reseptörler, antinoseptif, sedatif, sempatolitik, hipotermik ve davranışsal değişiklik etkilerine sahiptir. Alfa-2b reseptörlerin uyarılması, vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyon oluşturur. Alfa-2c adreno-reseptörler ise, dopaminerjik nörotransmisyonunda etkili subtipler olup, değişik davranışsal cevaplar ve hipotermiden sorumludur (91).

Bu 3 alt grup reseptör, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik AMP (cAMP) sentezini inhibe ederler. Spesifik cAMP bağlı kinazlar fosforilasyonu kontrol ederek hedef proteinleri aktive eder. Böylece iyon kanallarının aktive olması ile hücre membranında hiperpolarizasyon sağlanır. Alfa-2 adreno-septör stimülasyonu ile ayrıca sinirin terminal ucunda Ca^{++} salınımı inhibe olarak nörotransmitter salınımındaki inhibitör etki meydana gelir (42, 80, 91).

Alfa-2 adrenozeptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik), otonom ganglionlar ve plateletler, karaciğer, pankreas, böbrekler, göz gibi özellikle sempatik afferentlerle inerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Fizyolojik cevaplar lokalizasyona bağlı olarak değişen adrenerjik reseptörlerce düzenlenir (42). Alfa-2 adrenozeptörlerin fizyolojisi Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Alfa-2 Adrenozeptör Fizyolojisi (42)

VI. Alfa-2 Adrenerjik Reseptör Agonistleri

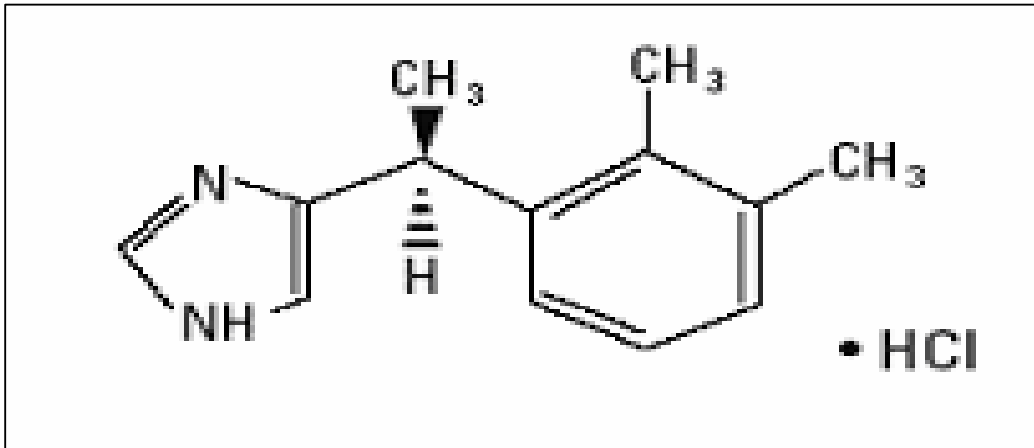
Alfa-2 agonistler 3 grupta toplanır (65, 80):

- 1) Feniletilaminler (alfametilnorepinefrin)
- 2) İmidazolinler (klonidin, deksmedetomidin)
- 3) Okzaloazepinler (azepeksole)

Burada çalışma konusu ile ilgili olduğundan sadece deksmedetomidinden bahsedilecektir.

VI. a) DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, yüksek selektif ve potent bir α_{2a} -adrenoreseptör agonistidir. Prototipi α_2 -adrenoreseptör agonisti olan klonidindir. Diğer α_2 -adrenoreseptör agonistleri gibi imidazolin yapısında olup, farmakolojik olarak medetomidinin D-enantiomeridir. Moleküler ağırlığı 236.7 ve moleküler formülü $C_{13}H_{18}N_2HCl$ 'dir (1, 2). pKA'sı 7.1, pH'sı 4.5-7 arasında olan deksmedetomidin berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur (Şekil 4) (1, 18, 26, 42, 91).



Şekil 4. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

VI. a. 1) Etki Mekanizması

- **Supraspinal Mekanizma**

İnsitu hibridizasyon yöntemi kullanılarak memeli SSS'deki α_2 -adrenoreseptör alt grubunun belirteçleri tespit edilmiştir. Alfa-2b reseptörlerinin dağılımı talamusa sınırlı kalırken, alfa-2a ve alfa-2c alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (108). Alfa-2 reseptörlerin en yoğun olduğu yerler lokus sereleus, beyindeki predominant noradrenerjik nükleus ve uyanıklıktan sorumlu merkezdir. Alfa-2 adrenoreseptör aktivasyonunun hipnotik ve sedatif etkileri SSS'deki bu alanın etkisi olarak kabul edilmiştir. Beynin bu bölgesinde α_2 -adrenerjik ve opioidderjik sistemler yaygın efektör mekanizmalarına sahiptir. Lokus sereleusda yüksek miktarda alfa-2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesine lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler. Alfa-2a alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur (42, 91). Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik α_2 -adrenoreseptörlerin stimülasyonu noradrenalin (NA) salınımını inhibe eder. Santral sinir sistemindeki (SSS) postsinaptik reseptörlerin α_2 -agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi azaltarak, kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açar (42, 91).

- **Spinal Mekanizma**

Alfa-2a adrenoreseptörler spinal kordun arka boynuzundaki substansia jelatinoza alanında yer almaktadırlar (42, 80). Uyarıldıklarında periferik A_δ ve C lifleri tarafından stimüle edilen nosiseptif nöronların ateşlenmesini inhibe ederler ve aynı zamanda nosiseptif nörotransmitter olan substans-P'nin salınımını inhibe ederler (42, 91). Bu da deksmedetomidinin spinal mekanizmasını açıklamaktadır.

Alfa-2 adrenoreseptör agonistlerinin analjezik etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Birkaç alan hem supraspinal hem de spinal SSS'deki nosiseptif sinyallerin yayılımını düzenler. Periferik α_2 -adrenoreseptörlerde antinosiseptiyonun düzenlenmesine katkıda bulunur. İlaçlar nosiseptif transmisyonun azalması için bu alanların birinde etkili olabilir ki bu da analjeziye yol açar (42, 91, 95).

VI. a. 2) Etkileri

Beyin ve spinal kordaki reseptörlerin aktivasyonu ile nöronal inhibisyon sonucu; hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjezi ortaya çıkar. Diğer alanlardaki reseptör aktivasyonuna olan cevaplar sonucu ise; salivasyon ve sekresyonda azalma, gastrointestinal motilitede azalma, damar ve diğer düz kas kontraksiyonu, renin salınımının inhibisyonu, glomeruler filtrasyonda artma ve böbrekten Na ve su sekresyonunda artma, intraoküler basınçta azalma, pankreastan insülin salınımında azalmaya yol açar (42, 80).

VI. a. 3) Farmakokinetik Özellikleri

Deksmedetomidin direkt glukoronidasyon ve sitokrom P450 metabolizması (CYP2A6 enzimiyle hidroksilasyon) aracılığıyla hemen hemen tamamen biyotransformasyona uğrar. Major atılım metaboliti glukoronoidlerdir. Deksmedetomidinin invitro olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiş, fakat bu inhibisyonun klinik önemi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir (18, 91, 95). Deksmedetomidinin farmokokinetik özellikleri Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV. Deksmetomidinin farmakokinetik özellikleri

Farmakokinetik Özellikler	Değerler
Klirens ömrü	0.495 L / sa / kg
Proteine bağlanma	% 94
Ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü	0.68 – 1.31 sa
Kararlılık dağılım volümü	118 litre
Dağılım yarı ömrü	6 - 9 dk
Eliminasyon yarı ömrü	2 - 3 sa
Eliminasyon şekli	% 95 renal

Karaciğer yetmezliğinde, aktif ilacın metabolizmasındaki azalmadan dolayı ilaç dozu azaltımı gerekebilir. Farmakokinetik profilde cinsiyet veya yaşa göre önemli bir fark görülmemiştir. Aktif deksmedetomidin molekülünün farmakokinetiği renal yetmezliğe sahip hastalarda değişmemektedir (42).

VI. a. 4) Farmakodinamik Özellikleri

- **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Deksmetomidinin kalp üzerine herhangi bir direkt etkisi görülmemiştir (56). Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi ise doza bağımlı ve bifaziktir. Önceleri özellikle genç sağlıklı hastalarda $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ bolus uygulaması sonrası kalp hızında refleks azalma ve kan basıncında geçici bir yükselmeye sebep olur (53, 57). Başlangıç reaksiyon vasküler düz kasların periferik alfa-2b adrenoreseptör stimülasyonu tarafından açıklanır. Bu olay 10 dk

veya daha uzun sürede infüzyon ile azaltılır. Bu ilk yanıt 5-10 dk sürer ve bunu temel değer in yaklaşık % 10-20'si kadar olan kan basıncındaki düşme ve kalp hızındaki (KAH) azalma izler. Her iki yanıt da santral sempatik inhibisyonun sonucudur (57, 62, 133). KAH'daki azalmanın bir diğer açıklaması, presinaptik α_2 -adrenoreseptör stimülasyonu sonucu NA salınımindaki azalmadır (62, 91). Tek ve yüksek doz uygulama ile sağlıklı genç hastalarda NA'nın % 95 azaldığı gösterilmiştir. Deksmetomidin kardiyovasküler depresyon, bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir. Postoperatif bradikardi insidansının özellikle yüksek dozlarda uygulandığında yaklaşık % 40'a kadar çıktığı gösterilmiştir (4). Bu etkiler geçici olup, atropin, efedrin veya sıvı infüzyonuyla düzelmektedir. Talke ve ark. (122) vasküler cerrahi sonrası 48 saate kadar deksmedetomidin uygulanan yüksek riskli hastalarda, kontrol grubuna göre daha düşük iskemik epizodlar bildirmiştir. Deksmetomidinin kardiyak koruyucu etkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (101, 121, 129). Ramsay ve ark.'nın (95) yaptığı bir çalışmada yanlılıkla $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ kullanım sonucu etkin sedasyon ve yüksek doza rağmen, stabil hemodinami sağlamıştır. Deksmetomidinin TİVA'da $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{sa}^{-1}$ doza kadar hipotansiyon ve ciddi bradikardi yapmadığı da gösterilmiştir (42, 49, 50).

Deksmetomidinin endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağladığı gösterilmiştir (42).

- **Solunum Sistemine Etkileri**

Deksmetomidin, diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında çok daha az solunum depresyonuna neden olmaktadır. Bir çalışmada $6 \mu\text{g kg}^{-1} 10 \text{dk}$ 'lık infüzyondan sonraki 50 dk içinde $0.2-0.6 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonu ile saturasyonun % 95'den daha fazla azalmadığı belirtilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olmasına

karşın, klinik olarak önemli bulunmamıştır (53, 57). Bir başka çalışmada deksmedetomidin ile PaCO_2 'de ılımlı bir artış gözlenmiş, deksmedetomidin infüzyonunu izleyen ilk 1 saatte dahi solunum sayısında önemli bir değişiklik olmamış, arteriyel kan gazı ölçümleri klinik olarak normal limitler içinde kalmıştır (15). Groeben ve ark. (48) iv deksmedetomidine uygulamasının histamine bağlı refleks bronkokonstriksiyonu belirgin olarak köpek hava yollarında azalttığını; α_2 -adrenoreseptör agonistlerin bronkoprotektif etkili olduğunu, astım ve KOAH'lı hastalarda kullanımının avantajlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Deksmedetomidin sedatif-hipnotikler ve opioidler ile birlikte uygulandığında aditif etkiye neden olabilir (42, 57, 91). Birçok çalışmada deksmedetomidin uygulanan hastalarda, indüksiyondaki tiyopental dozu, intraoperatif dönem süresince kullanılan volatil ajan, intra ve postoperatif opioid ve sedatif gereksiniminde azalma sağlayarak, doza bağlı olarak ortaya çıkan solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkilerin de azaldığı gösterilmiştir (3, 11, 71, 136).

- **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Alfa-2 adrenoreseptörler santral sinir sisteminde özellikle lokus sereleusta yaygın olarak bulunmaktadır. Beyin ve spinal kordaki reseptörlerin aktivasyonu nöranal ateşlemeyi inhibe ederek; kalp hızı ve kan basıncında azalma, sedasyon, analjezi ve anksiyolizise neden olur. Klinik çalışmalarda deksmedetomidinin avantajı, etkin sedasyon yapmasının yanı sıra infüzyon bitiminde hastanın kolay uyandırılabilmesidir (42, 57, 91).

- **Diğer Etkileri**

Deksmedetomidinin terapötik dozlarda ACTH salınımında önemli bir etkisi olmazken, yüksek doz veya uzamış infüzyonu ACTH salınımını azaltarak steroidogenezisi baskılayabilir. Renin salınımını inhibe eder (42, 57, 80). Ayrıca adacık hücrelerindeki α_2 -adrenerjik reseptör stimülasyonu ile doğrudan insülin salınımını inhibe eder. Postoperatif

titremenin, deksmedetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür. Yüksek doz opioid kullanılan kardiyak cerrahide alfa-2 agonistlerin potansiyel opioidlerin oluşturduğu rijiditeyi engelleyici etkisi vardır (80). Ayrıca deksmedetomidinin intraoküler basıncı azalttığı da gösterilmiştir (126, 127).

VI. a. 5) Endikasyon

Deksmedetomidin yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), 24 saati geçmeyecek şekilde, sürekli infüzyon şeklinde, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon sağlamak, premedikasyon (sedatif ve analjezik etki), anestezi sırasında hipnotik ve opioid gereksinimini azaltmak ve postoperatif sedasyon amaçlı kullanılmaktadır (3, 15, 36, 42, 57, 115, 136).

VI. a. 6) Kullanım ve doz

Deksmedetomidinin önerilen dozu; $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 10 dk. yükleme dozu ardından $0.2-0.7 \mu\text{g kg sa}^{-1}$ infüzyon şeklindedir (18, 42, 57, 91).

VI. a. 7) Yan etkiler

Hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, ağız kuruluğu, bradikardi, atrial fibrilasyon, atrioventriküler blok, çekilme sendromu ilacın bildirilen yan etkileri arasındadır (18, 26, 42, 91).

VII. TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TİVA)

Genel anestezi indüksiyonu ve idamesi süresince, yalnız iv yol kullanılarak dengeli bir anestezi sağlanmasına total intravenöz anestezi (TİVA) denir. TİVA komponentleri arasında, hipnoz ve amneziyi sağlayan bir ilaç ve sıklıkla opioidler olmak üzere analjeziyi sağlayan bir ilaç kombinasyonu yer almaktadır. Propofol, midazolam, ketamin ve opioidler TİVA’da sık tercih edilen ilaçlardır (22, 37, 118).

TİVA’nın avantajları;

- 1) Anestezinin her komponenti birbirinden bağımsız olarak ayarlanabilir ve cerrahi sırasındaki uyarılara bağlı gelişen değişikliklere göre değiştirilebilir.
- 2) Kirliliğe yol açmaz.
- 3) Kullanım kolaylığı sağlar.
- 4) Derlenme kalitesi yüksektir.

VIII. PROPOFOL

Propofol bugün en sık kullanılan iv. anesteziiktir. 1970’lerin başlarında hipnotik özellikleri olan fenol deriveleriyle ilgili çalışmalar 2,6-Diisopropofolün geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. 1977’de Kay ve Rolly tarafından bildirilen ilk klinik çalışmayla propofol bir anestezi indüksiyon ajanı olarak kabul edilmiştir. Propofol suda çözünmez ve bu yüzden başlangıçta Cremophor EL (BASF A.G.) ile hazırlanmıştır. Propofolün Cremophor EL ile hazırlanan formülasyonlarının anafilaktoid reaksiyonlara neden olması sebebiyle ilaç emülsiyon olarak yeniden formüle edilmiştir. Propofol, anestezi indüksiyonu ve idamesinde olduğu kadar ameliyathane ve ameliyathane dışında sedasyon uygulamak amacıyla da kullanılmaktadır (6, 22, 37, 112).

VIII.a. Fizikokimyasal Özellikleri

Propofol (2,6-diisopropilfenol) iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur ve alkilfenol grubunun bir üyesidir. Alkilfenoller oda ısısında yağdırlar ve aköz solüsyonlarda erimezler. Cremophordan sonraki formülasyon % 1 (ağırlık / hacim) oranında propofol, % 10 soya yağı, % 2.25 gliserol ve % 1.2 pürifiye edilmiş yumurta fosfatidinden oluşur. Emülsiyon içindeki mikrobiyal üreme riski nedeniyle % 0.005 oranında disodyum edetat eklenmiştir. Emülsiyonun pH'sı 6-8.5, pKa'sı 11'dir. Antimikrobiyal olarak metabisülfid içeren ikinci formülasyon güvenli bir kullanım için ABD'de geliştirilmiştir. Bütün formülasyonların oda ısısında kullanımı güvenlidir ve ışığa hassas değildir. Dilüsyonundaki değişiklikler farmakokinetiğinde, spontan degradasyonunda ve farmakolojik etkisinde hafif değişikliklere neden olabilir. Propofolün dilüe solüsyonlarına ihtiyaç duyulduğunda %5 dekstroz ile sulandırılarak kullanılmalıdır. Propofol formülasyonları bakteriyel kontaminasyon için uygun besi yeri sağladığından kullanılması sırasında steril teknik uygulanmalı ve ampul açıldıktan sonra 6 sa içerisinde tüketilmelidir (96, 112, 117).

VIII. b. Farmakokinetik Özellikleri

Propofolün başlangıç distrübisyon yarılanma ömrü 2-8 dakikadır. İki kompartman modelini kullanan çalışmalarda eliminasyon yarı ömrü 1 saatten 3 saate kadar değişiklik gösterir. Propofol dispozisyonu en iyi üç kompartman modeliyle tarif edilmiştir. 3 kompartman modelinde 1-8 dakika başlangıç yarı ömrü, 30-70 dakika yavaş distribüsyon yarı ömrü ve 4-23.5 saat eliminasyon yarı ömrü elde edilmiştir. Bu daha uzun eliminasyon yarı ömrü propofolün santral kompartmana dönüşünde yavaşlamaya neden olan sınırlı perfüzyona sahip derin bir kompartmanın göstergesidir. Propofolle sedasyon ya da anesteziden sonra uyanma için gerekli konsantrasyon azalması genellikle % 50 nin altında olduğundan uzamış infüzyonundan sonra uyanma hızlıdır. Santral kompartman dağılım volümü 20-40 L, kararlı

durum dağılım hacmi ise 150-170 L olarak hesaplanmıştır. Propofol klirensi son derece hızlıdır (1.5-2.2 L / dk). Propofol klirensi hepatik kan akımını aştığı için ekstrahepatik metabolizmasının olduğu gösterilmiştir. Pik etki zamanı 90-100 saniyedir. EEG etkisi ve hemodinamik etkileri açısından yaşlılar konsantrasyona bağımlı artmış duyarlılık gösterirler. Propofol farmakokinetiği çeşitli faktörlerle (cinsiyet, ağırlık, yandaş hastalık, yaş, eş zamanlı medikal tedavi) değişebilir. Hepatik kan akımını azaltarak kendi klirensini azaltabilir. Kardiyak output üzerine olan etkisiyle kendi kompartmanlar arası klirensini değiştirebilir. Kardiyak outputta artma propofolün plazma konsantrasyonunda ve yan etkilerinde azalmaya neden olur. Kadınlarda daha geniş distribisyon hacmi ve daha hızlı klirens olmakla birlikte eliminasyon yarı ömrü her iki cinste eşittir. Yaşlılarda klirens azalmıştır ancak daha küçük bir santral kompartman volümü mevcuttur (6, 112, 117).

Çocuklardaki santral kompartman hacmi daha geniştir (% 50) ve klirens daha hızlıdır (% 25). 3 yaşın üstündeki çocuklarda volüm ve klirensler vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. 3 yaş altındaki çocuklar ağırlıkla orantılı farmakokinetik etkinlik gösterirler, ancak erişkinlere veya daha büyük çocuklara göre daha büyük santral kompartmana ve daha yüksek sistemik klirens değerlerine sahiptirler. Bu bulgular bu yaş gurubunda neden daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğunu açıklar (117). Karaciğer hastalıklarında, daha geniş kararlı durum ve santral kompartman volümleri mevcuttur; klirens değişmemiştir ama eliminasyon yarı ömrü hafifçe uzamıştır. Renal hastalıklarda propofol kinetikleri değişmez (6, 117).

VIII. c. Farmakodinamik Özellikleri

Propofol yüksek oranda lipofiliktir. Bu özelliği nedeniyle hızlı etki başlangıcına sahiptir (kol-beyin dolaşım süresi). Damardan zengin dokularda hızla yayılır. Kan propofol düzeyi, tek bolus enjeksiyon sonrası redistribüsyon ve eliminasyon sonucu hızla azalır. İlk dağılım yarı ömrü 2-8 dk'dır. Bu özelliğinden dolayı uzamış infüzyonundan sonra bile uyanma hızlıdır. Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beraberinde varolan hastalık, kullanılan ilaçlar propofolün farmakokinetiğini etkiler. Karaciğer hastalığında, stabil durum ve santral kompartman hacimleri artar; klirens değişmez, fakat eliminasyon yarı ömrü hafif uzar. Renal hastalıklar propofolün kinetiğini etkilemez. Düşük dağılım hacminden dolayı yaşlı hastalarda daha düşük indüksiyon dozları önerilmektedir. Kadınlarda dağılım hacmi ve klirens hızı daha fazladır, ancak eliminasyon yarı ömrü kadın ve erkekte benzerdir. Propofol % 98 oranında proteine bağlanır. Karaciğer'de oluşan esas metaboliti glukoronid olup % 80 oranında idrarla ve % 2 oranında feçesle atılır (96, 117).

- **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Propofolün kardiyovasküler sisteme ana etkisi; sempatik vasküler direnç (sempatik vazokonstriktör aktivitenin inhibisyonu), kardiyak kontraktilite ve ön yükte azalma yaparak taşikardi yapmaksızın arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Hipotansiyonu şiddetlendiren faktörler yüksek dozlar, hızlı enjeksiyon ve ileri yaştır. Propofol, özellikle normokarbi veya hipokarbi durumlarında hipotansiyona normal arteriyel barorefleks cevabı belirgin olarak bozar. Ön yükte ani düşme vagal yollu refleks bradikardiye neden olabilir. Kalp hızı ve kalp hızındaki değişiklikler genellikle geçicidir ve sağlıklı kişilerde önemsizdir. Fakat ileri yaştaki, negatif kronotropik medikasyon alanlarda tehlikeli olabilir (96, 117).

- **Solunum Sistemine Etkileri**

Propofol barbitüratlara benzer şekilde solunum sistemini etkiler. Subanestezik dozlarda bilinçli sedasyon için kullanıldığında dahi propofol infüzyonu hipoksik ventilatuar güdüyü inhibe ederek, hiperkarbiye normal cevabı baskılar. İndüksiyonda veriliminden sonra çok kısa süreli de olsa apne görülebilir. Apne süresi ve sıklığı doza, enjeksiyon hızına ve premedikasyona bağlıdır (6, 96).

- **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Propofol serebral kan akımını, serebral metabolik hızı azaltır ve kafa içi basıncını azaltır. Fokal iskemi süresince propofol ve tiyopental benzer düzeylerde serebral koruma sağlamaktadır. Propofol EEG’de nöronal aktiviteyi baskılar. Antikonvülzan etkisi nedeniyle epileptik hastalarda ve status epileptikusu sonlandırmada güvenle kullanılır (22, 96, 117).

- **Diğer Etkileri**

Propofolün antiemetik ve antipüriritik etkileri bulunmaktadır. Antiemetik etki ajanın gününbirlik anestezide tercih edilmesine neden olmaktadır. Propofol ayrıca göz içi basıncı azaltıcı etkiye sahiptir (22, 96).

- **Yan etkileri**

Enjeksiyon sırasında ağrı, hipotansiyon, bradikardi, sistemik vasküler direnç ve myokardiyal kontraktilitede azalma, solunum depresyonu, apne, enfeksiyon riskinde artış, hipertrigliseridemi bilinen yan etkilerdir (6, 22, 96).

IX. REMİFENTANİL

Remifentanil, piperidin türevi olup, 3-(4-metoksikarbinik-4-(L-akopropil)-fenilamino)-L-piperidin) propanoik asit metil esterdir. Hidroklorid şeklinde beyaz liyofilize toz halinde bulunur. Piyasadaki formülü glisin içerir. Uygulamadan önce 1, 2, 5 mg'lık flakonlar, % 5 dekstroz, % 5 dekstroz-% 0.9 sodyum klorür karışımı, % 0.9 veya % 0.45 sodyum klorür ile 25 yada 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 'lik çözelti elde edilecek şekilde sulandırılarak hazırlanır. Solüsyonların pH'sı 3 ve pKa'sı 7.07'dir. Solüsyonun pH'sı <4 olduğunda 24 sa kararlı kalır, lipitte çözünür. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 92'dir. Bolus dozu 1-2 $\mu\text{g kg}^{-1}$, infüzyon idame dozu 0.1-0.4 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ 'dir (44, 92, 96, 111).

Remifentanilin μ reseptörlerine, δ ve κ reseptörlerine göre daha fazla afinitesi vardır. Remifentanilin major metaboliti karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir. Remifentanil asit, benzer şekilde μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır; fakat afinitesi 800-2000 kat daha düşüktür (14, 92).

IX a. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin yapısı diğer piperidin türevlerinininkine çok benzemekle birlikte, içerdiği ester bağı sayesinde kan ve diğer dokulardaki nonspesifik esterazlarca yıkılır. Hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Etkinin hızlı başlayıp hızlı sonlanması, doz uygulandıktan kısa süre sonra etki gözlenmesi, klinikte dozun kolay titre edilebilmesine ve infüzyon yoluyla verilmesine olanak sağlar. Remifentanilin nonspesifik esterazlara bağlı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini organ yetmezliklerinden bağımsız kılar. Hepatik ve renal yetmezlik durumlarında, psödokolinesteraz enzim eksikliğinde remifentanilin farmakokinetiği etkilenmez. Remifentanilin ana metaboliti renal yolla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda bu

metabolit birikir; ancak zayıf etkili olduğundan klinik açıdan etki oluşturmaz. Plesentayı geçer fakat fetüste hızla metabolize olmaya devam eder. Analjezik etkisi hızla sona erdiğinden postoperatif analjeziye etkisi yoktur. İçeriğindeki glisin nedeniyle epidural veya intratekal uygulanamaz (46, 92, 96).

IX. b. Farmakodinamik Özellikleri

- **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Tüm μ -opioid reseptör agonistlerinin etkileri benzerdir; dolayısıyla farmakodinamik özellikleri temelde güçlerinin birbirlerine göre belirlenmesiyle tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı gösterilmiştir. $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ doza kadarki uygulamalarda kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Hemodinamik değişkenlerdeki değişiklikler doza bağımlıdır. Kan basıncındaki büyük düşmeler bradikardiye bağlıdır ve önceden glikopirolat veya atropin verilmesiyle önlenabilir. Remifentanilin $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ altındaki dozları histamin deşarjına yol açmaz. Remifentanil operasyona stres yanıt olarak salınan katekolamin, antidiüretik hormon ve kortizolün salınımını engeller. Bu yönüyle özellikle iskemik kalp hastalarında stres yanıtı önler (44, 46, 92, 96).

- **Solunum Sistemine Etkileri**

Remifentanil diğer opioid agonistler gibi doz bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olur. Solunum depresyonu ayrıca yaş, genel durum, ağrı ve diğer faktörlerden de etkilenir. Spontan solunumu olan olgularda remifentanil uygulaması sırasında fark edilen solunum depresyonu, infüzyonun azaltılması yada kesilmesini takiben genellikle 3 dk içinde düzelir. Remifentanil naloksan tarafından antagonize edilebilir (44, 92, 111).

- **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Diğer opioid agonistler gibi remifentanil de kas rijiditesine neden olmaktadır. Kas rijiditesinin sıklığı ve şiddeti doz bağımlı olarak artar. Etkisi hızlı başladığından kas rijiditesi sıklığı fentanil, sufentanil ve alfentanile göre fazladır. Anestezi indüksiyonunda remifentanili takiben 30-60 sn içinde hipnotik ilaçlar uygulandığında rijidite izlenmemiştir. Bir dakika içerisinde $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'ı geçmeyen dozlarda rijidite gözlenmemiştir; dolayısıyla remifentanil başlangıç dozu $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'ı geçmemelidir. Remifentanil EEG'de doz bağımlı supresyon yapmaktadır. Remifentanil uygulaması sırasında nöbet aktivitesine rastlanmamıştır (14, 45, 92).

- **Yan Etkileri**

Hipotansiyon, bradikardi, kas rijiditesi, ajitasyon, solunum depresyonu, apne, kaşıntı, bulantı, kusma, titreme, baş ağrısı bilinen yan etkiler arasındadır (14, 92).

X. VEKURONYUM

Vekuronyum bromid, pankuronyumun kuvarterner metil grubunun demetilasyonu sonucu oluşan steroid yapıda sentetik bir moleküldür. Bu küçük yapısal değişiklik pankuronyuma göre vekuronyumu yan etki bakımından daha avantajlı kılar (105, 106).

Vekuronyum 10 mg'lık toz halinde bulunur. Uygulamadan önce flakon 5 yada 10 mL koruyucu ilave edilmemiş su ile sulandırılarak hazırlanır. Sulandırıldıktan sonra 24 sa içinde kullanılmayan kısımlar atılmalıdır. Entübasyon dozu $0.08-0.12 \text{ mg kg}^{-1}$ olup, blok süresi yaklaşık olarak 15-20 dakikadır (105, 106).

Vekuronyum karaciğerde çok az metabolize olur. Primer olarak safra ve ikincil olarak (% 25) böbreklerden atılır. Vekuronyumun başlıca metaboliti 3-OH vekuronyumdur. Yoğun

bakım hastalarında ilacın uzun süreli kullanımı ve böbrek yetmezliği olanlarda uzamış sinir-kas bloğuna neden olabilir (105, 106). Vekuronyum ganglion blokajına ve histamin salınımına yol açmaz, vagolitik etkisi çok azdır. Yüksek dozlarda bile kardiyovasküler cevaba yol açmadığı bildirilmiştir (124).

XI. BİSPEKTRAL İNDEKS MONİTÖRİZASYONU

İdeal bir genel anestezide amaç, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşullarda, operasyon süresince yeterli derinlikte bilinç kaybı (hipnoz, mental blok), analjezi (sensoryal blok), arefleksi (refleks blok) ve motor blok oluşturulmasının sağlanması ile kısa sürede güvenli ve kaliteli uyanma dönemi gerçekleştirmektir. Bu nedenle anestezi derinliğinin monitörizasyonu önemli bir konudur ve genel anestezi uygulaması sırasında anestezi derinliğinin değerlendirilmesi süregelen bir problemdir. Son yıllarda EEG'nin bu amaçla kullanımına olan ilgi artmıştır. EEG, anestezi derinliğini saptamada değerli bir metot olarak pek çok çalışmada önerilmiştir (5, 60). Bu çalışmalarda anestezi dozu ile çeşitli EEG parametreleri arasında (EEG power spektrum, bispektral indeks vb) korelasyon olduğu bildirilmiştir. Anestezi derinliğinin monitörizasyonu için EEG değişkenleri incelenmektedir. Ham EEG'nin ameliyathanede kullanılması pratik olmadığı için EEG'den başka monitörler türetilmiştir. Rutin anestezi pratiğinde EEG monitörizasyonu kullanılabileceğini ispatlayan tek monitör, Bispektral indeks (BİS)'dir. Bispektral indeks ampirik ve istatistiksel olarak elde edilmiş bir parametre olup anestezi derinliğini saptamadaki değeri pek çok çalışmada desteklenmiştir (60, 61, 73, 99).

Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki çiftleşme yada ilişkiyi araştırır. EEG'deki amplitüd ve frekans değişiklikleriyle senkronizasyon düzeyini bildirir. Gelişmiş bir algoritmayla elde edilen karışık veri dizilişleri indirgenerek serebral değişikliklerin sayısal

BİS'i oluşturması sağlanır (99). BİS monitörü, beyin fonksiyonlarının güvenilir kontrolünü ve hipnotik ajan titrasyonunun kortikal aktiviteye göre aralığını belirler. 1996'da Amerikan Gıda İlaç Komitesi (FDA)'dan onayı alındığından bu yana BİS monitörizasyonunun kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (60, 61, 73).

BİS algoritması, gelişmiş artefakt önleme tekniği ile frontotemporal bölgeye yerleştirilen bir algılayıcı yardımıyla sedasyon ve hipnoz seviyesi BİS monitöründen 0 (izoelektrik EEG)-100 (alert ve oryante) arasında bir değer olarak izlenebilmektedir. Uyanık ve premedikasyon uygulanmamış hastalar 93 veya daha yüksek değerlere sahipken, 75-80 BİS değerlerinde cevapsızlık görülür. 68-75 değerleri bilinç kaybına, 60'ın altındaki değerler genel anestezi altında cerrahi uyarıya yüksek yanıtsızlık oranı ile birlikte dir. 45-60 genel anestezi idamesi için önerilen BİS değeridir. 40-30, hafif supresyondan derin supresyona geçişi gösterirken, 30-0 değerleri burst supresyondan kortikal sessizliğe ilerlendiğini göstermektedir (61, 73, 99). BİS değeri 15-30 saniye önceki EEG verisinden türetildiği için, çok kısa süreli de olsa verilerin gecikmeli olarak ekrana geldiği hatırd tutulmalıdır.

BİS değeri çevresel ve fizyolojik faktörlerden etkilenebilir. Bazen EEG'den farklı elektrik sinyalleri BİS değerini etkileyebilir. Uyanma sırasında oluşan EMG aktivitesindeki artış BİS değerini yükseltebilir. Bu durumda hipnotik veya kas gevşetici verilirse BİS değeri düşer (45).

Bispektral indeks monitörizasyonu ketamin dışındaki iv anestezikler ve inhalasyon ajanlarıyla birlikte kullanıldığında sedasyon ve hipnozu belirlemede güvenilir bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda ketamin, N₂O, remifentanil, xenon kullanımının BİS üzerine etkisinin olmadığı, bu ilaçlara bağlı sedasyon skorları ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (61, 73, 99). Midazolama bağlı sedasyon derinliği ile BİS değeri korele olduğu, serum propofol

konsantrasyonu ile BIS değeri arasında sıkı korelasyon olduğunu ve konsantrasyon yükseldikçe BIS değerinin düştüğü bildirilmiştir (60).

Bispektral indeks monitörü kullanılarak, operasyon sırasında farkında olmayı azaltmak amacıyla kullanılan yüksek hipnotik ajan dozu ve derin anestezinin getireceği mortalite riski azalmaktadır. Hastaların kişisel gereksinimine göre anestezi dozları titre edilebilmektedir. Erken uyanma, ekstübasyon ve taburculuk sağlanırken, ayılma kalitesi artmaktadır (38, 45, 61, 73, 99).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (356/2005) alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Elektif lomber diskektomi operasyonu planlanan ASA I-II grubundan 70 yetişkin olgu çalışma kapsamına alındı. Araştırma yapılmasını kabul etmeyen, bilinen koroner arter hastalığı (miyokard infarktüs geçirenler, koroner arter bypass greft operasyonu ve perkütan transluminal koroner anjiyoplasti öyküsü) olanlar, kapak hastalığı, aritmi, dal bloğu, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, morbid obezite, gebelik, diyabet ve tiroid fonksiyonları bozuk olan hastalar ile antihipertansif ilaç ya da kalp hızını ve EKG bulgularını etkilediği bilinen ilaç kullanan (antiaritmik ilaçlar, beta blokörler, pozitif inotropik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgulara operasyon öncesinde uygulanacak yöntem hakkında bilgi verilip yazılı onayları alındı. Tüm olgular operasyon öncesi 8-10 saatlik açlık süresi sonunda medikal premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındılar. El sırtı veya antekubital venden 16-18 G intravenöz kateter ile damar yolu açıklığı sağlandı ve iv. Ringer Laktat 5 mL kg⁻¹ yükleme infüzyonundan sonra 8 mL kg⁻¹ sa⁻¹ ile devam edildi.

Olgular Grup D (TİVA + deksmedetomidin infüzyonu) ve Grup K (kontrol) (TİVA + % 0.9'luk serum fizyolojik infüzyonu) olmak üzere rastgele 2 gruba ayrıldı. Grupların belirlenmesi amacıyla önceden bir kutu içine her Grup D için 35 adet, Grup K için 35 adet olacak şekilde grupların adı yazılı etiketler kondu. Yardımcı araştırmacı hasta operasyon odasına gelmeden önce hastanın adına bu kutudan rastgele etiket çekip, asıl çalışmacıya göstermeden çalışma ilaçlarını hazırladı. Grup D'den 1 olgu, Grup K'dan ise 3 olgu EKG dökümanları yetersiz olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Çalışma ilaçları Grup D'ye 2 mL

deksmedetomidin (Precedex ® 200 µg, 2 mL flakon, Abbott Lab., İstanbul) 48 mL % 0.9 serum fizyolojik ile 4 µg mL⁻¹, toplam 50 mL olacak şekilde dilüe edilerek ve Grup K'ye 50 mL serum fizyolojik (SF) olacak şekilde hazırlanarak intravenöz infüzyon pompasına (Colleague 3, volümetrik infüzyon pompası, Baxter Healthcare Corp, ABD) yerleştirildi.

• Monitörizasyon

1. Operasyon odasına alındıktan sonra tüm olguların kalp atım hızı (KAH), non-invazif kan basıncı (SAB, DAB, OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO2) monitörize edildi (Odam Physiogard SM 786 1995, France)
2. EKG kaydı için 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografi monitörü kullanıldı ve kayıtlar yazılı çıktı olarak alındı (Cardiofax Q ECG-9130, Nihon Kohden).
3. Hipnoz derinliğini ölçmek için ilk iki noktası prefrontal alana, üçüncü noktası preauriküler noktaya yerleştirilen elektrod ile BİS monitörizasyonu (Aspect Medical Systems A-2000 Bispectral index, Netherlands) kullanıldı. Monitör açıldığında, algılayıcının elektrodlarının uygunluğu cihaz tarafından empedans testiyle kontrol edildi.

• Anestezi

Genel anesteziye başlamadan 10 dakika önce Grup D'deki olgulara deksmedetomidin 0.1 µg kg⁻¹ dozda 10 dk süre ile ve Grup K'dekilere aynı volüm ve hızda serum fizyolojik infüzyonları yapıldı. Yükleme infüzyonlar bittikten hemen sonra Grup D'ye 0.2 µg kg⁻¹ sa⁻¹ hızda deksmedetomidin, Grup K'ye aynı hızda serum fizyolojik infüzyonlarına başlandı ve operasyonun bitimine dek hız ve volüm değişikliği yapılmadan infüzyonlara devam edildi.

Anestezi indüksiyonunda her iki gruba da propofolün enjeksiyon ağrısını önlemek ve laringoskopiye olan hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla 0.5 mg kg⁻¹ lidokain (Aritmal[®] % 2, 2 mL ampul, Biosel, İstanbul) iv uygulandı. İndüksiyonda propofol (Propofol[®] % 1, 20 mL ampül, Fresenius Kabi, Avusturya) 1 mg kg⁻¹ iv bolus dozunda verildikten sonra BIS ≤65 değerine ulaşana kadar 10 mg'lık doz eklemeleri yapıldı. Remifentanil (Ultiva[®] 2 mg flakon, GlaxoSmithKline, Belçika) 0.5 µg kg⁻¹ iv bolus yapıldıktan sonra eş zamanlı olarak tüm olgulara 0.1 µg kg⁻¹ dk⁻¹ hızında iv remifentanil infüzyonuna ve 8 mg kg⁻¹ sa⁻¹ hızında propofol infüzyonuna başlandı. Remifentanil, propofol ve çalışma ilaçlarının infüzyonları infüzyon pompası ile uygulandı (Colleague 3, volümetrik infüzyon pompası, Baxter Healthcare Corp, ABD). Endotrakeal entübasyon ve kas gevşekliğini sağlamak amacıyla 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum bromür (Norcuron[®] 2 mg mL⁻¹ flakon, Organon, Hollanda) iv verildi. Yaklaşık 3 dk sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi ve 4 L dk⁻¹ % 50/50 O₂-hava karışımı ile ETCO₂ 30-35 mmHg ve tidal volüm 6-8 mL kg⁻¹ olacak şekilde kontrollü yapay solunum uygulandı.

Anestezi idamesi her iki grupta da propofol ve remifentanil infüzyonları ile sürdürüldü. Kas gevşekliği gereksinimi olduğunda 2 mg vekuronyum ek dozları verildi. Operasyon sırasında sürekli izlenen hemodinamik değişkenler ve BIS değerlerine göre remifentanil ve propofol dozları değiştirildi (Tablo V). Kalp atım hızı 50 atım.dk⁻¹'nin altına düştüğünde iv 0.5 mg atropin, OAB 60 mmHg'nin altına düştüğünde veya kontrol değerine göre % 20 düşük olduğunda öncelikle iv kristaloid sıvı infüzyonu, düzelmediğinde iv 5-10 mg efedrin uygulandı.

Tablo V. Anestezi İdamesinde Doz Ayarlama Şeması

Hemodinamik değişkenler	BİS	Uygulama
OAB ve KAH yükseliyorsa	> 65	Hipnotik ve analjezik artırıldı, sebep araştırıldı
Stabil ise	> 65	Hipnotik artırıldı, artefakt araştırıldı
OAB düşüyorsa	> 65	OAB artırıldı, analjezik azaltıldı, amnestik verildi
OAB ve KAH yükseliyorsa	50-65	Remifentanil artırıldı, gerekiyorsa vekuronyum veya antihipertansif verildi
Stabil ise	50-65	Değişiklik yapılmadı
OAB düşüyorsa	50-65	OAB sıvı ve efedrinle yükseltildi, remifentanil dozu azaltıldı
OAB ve KAH yükseliyorsa	< 45	Propofol dozu azaltıldı, remifentanil dozu artırıldı, gerektiğinde antihipertansif verildi
Stabil ise	< 45	Propofol dozu azaltıldı, remifentanil dozu azaltıldı
OAB düşüyorsa	< 45	OAB sıvı ve efedrinle yükseltildi, propofol ve remifentanil dozu azaltıldı

Cilt sütürüne başlandığında propofol infüzyonu, son sütürle beraber tüm ilaç infüzyonları kesildi. Akciğerler manuel olarak % 100 O₂ ile spontan solunum geri dönene kadar ventile edildi. Spontan solunum geri döndüğünde kas gevşeticinin etkisini antagonize etmek amacıyla 0.04 mg kg⁻¹ neostigmin ve 0.02 mg kg⁻¹ atropin iv uygulandı. BİS değeri >80'e ulaştığında ekstübasyon gerçekleştirildi. Ekstübasyon sonrası ayılma-derlenme odasına alınan olgular, yan etkiler ve ayılmanın değerlendirilmesi açısından 60 dk gözlem altında tutuldular. Olguların ağrıları verbal nümerik skalaya (VNS) göre (0=ağrı yok, 10=çok şiddetli ağrı) ve sedasyon skoru Tablo VI'ya göre değerlendirildi. VNS > 4 olduğunda 1 mg kg⁻¹ pethidin hidroklorür (Aldolan® 100mg, 2mL ampül, Liba, İstanbul) intramüsküler (im)

uygulandı. Derlenme, Aldrete derlenme skoru ile değerlendirildi (Tablo VII) ve toplam skorun > 8 olma süreleri belirlenip, olguların servislerine gitmeleri sağlandı.

Tablo VI. Sedasyon Skorlaması

SEDASYON	SKOR
Oryantasyon-kooperasyon tam	1
Ağrılı ve sözlü uyarılara yanıt tam, uykuya meyil mevcut	2
Ağrılı ve sözlü uyarılara yanıt tam, konuşmaya istek ve oryantasyon yok	3
Sözlü uyarıya yanıt yok, ağrılı uyarıya yanıt var	4
Sözlü ve ağrılı uyarıya yanıt yok	5

Tablo VII. Aldrete Derlenme Skorlaması

AKTİVİTE	
4 ekstremitayı komut veya kendi isteğiyle hareket ettirmesi	2
2 ekstremitayı komut veya kendi isteğiyle hareket ettirmesi	1
Ekstremitelerde hareket olmaması	0
SOLUNUM	
Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2
Dispne veya sınırlı solunum	1
Apne	0
DOLAŞIM	
Preanestezik düzeyin +/- %20'si	2
Preanestezik düzeyin +/- %20-50'si	1
Preanestezik düzeyin +/- %50'si	0
BİLİNÇ	
Tam uyanık	2
Uyandırılabilir	1
Sözlü uyarana yanıt yok	0
RENK	
Pembe	2
Soluk,sarı	1
Siyanotik	0

• **Kaydedilen parametreler ve kayıt zamanları:**

1. Olguların demografik özellikleri (yaş, ağırlık, ASA skoru, cinsiyet)
2. Anestezi ve cerrahi süreleri
3. Toplam kullanılan propofol, remifentanil ve deksmedetomidin miktarları (mL olarak)
4. Non-invazif ortalama arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı, BIS değerleri, SpO₂:

- Hasta hazırlık odasına alındığında (kontrol),
- İndüksiyon öncesi, 10 dk'lık deksmedetomidin veya SF infüzyonu sonrası,
- İndüksiyondan 1dk sonra,
- Entübasyondan 1dk sonra,
- Pozisyon verilmesinden 1dk sonra,
- Cerrahi başladıktan sonra 1., 5.,10.,15.,30. ve 60. dk ,
- Ekstübasyondan 1 ve 15 dk sonra.

5. 12 kanallı yüzey EKG:

- Hasta hazırlık odasına alındığında (kontrol),
- 10 dk'lık deksmedetomidin veya SF infüzyonu sonrası,
- Cerrahi başladıktan sonra 5. ve 30. dk,
- Operasyon bittikten 1 dk sonra kaydedildi.

EKG, 12 derivasyonda 1 mm²'lik karelere ayrılan standart EKG kağıtlarına kaydedildi (50 mm/sn hızda kayıt alındığından bir küçük yatay kare 0.02 saniye). Kaydedilen EKG'lerde RR, PR, QRS ve QT mesafeleri ölçüldü. QT mesafelerinden kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) değerleri Bazett formülü ile hesaplandı. QT intervali QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitişine kadar olan mesafe olarak kabul edildi. T dalgasının seçilemediği derivasyonlarda ölçüm yapılmadı. T dalgası iki çentikli olduğu zaman ikinci

çentik ilk dalganın % 50'sinden küçükse, ilk dalganın uzantısının izoelektrik hatta ulaştığı nokta % 50'sinden büyükse, ikinci dalganın izoelektrik hatta ulaştığı nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Her derivasyon için üç adet QT mesafesi ölçüldü ve ortalamaları alındı. QT dispersiyonu (QTd), tüm derivasyonlardaki en küçük ortalama QT mesafesi ile en büyük ortalama QT mesafesi arasındaki fark alınarak hesaplandı. Tüm ölçümler ve hesaplamalar aynı çalışmacı tarafından gerçekleştirildi.

6. Tüm anestezi ilaçları kesildikten sonraki; ekstübasyon, spontan göz açma ve sözel uyarıya yanıt verme süreleri (dk),
7. Vizüel nümerik skala (VNS) ve sedasyon skoru:
 - Hasta hazırlık odasına alındığında (kontrol),
 - İndüksiyon öncesi, 10 dk'lık deksmedetomidin veya SF infüzyonu sonrası,
 - Postoperatif 5., 15., 30. ve 60. dk
8. Aldrete derlenme skoru: postoperatif 1, 5, 10 ve 15. dk ,
9. Postoperatif VNS>4 olma zamanı ve verilen analjezik (Pethidin hidroklorür, 1 mg kg⁻¹ im) miktarı (mL)
- **İstatistiksel analiz**

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, en az-en çok ve n (%) olarak sunuldu. Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS for Windows 12.0 bilgisayar programı ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. İkili bağımsız grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA; bağımlı grupların üç veya daha fazla tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılması için tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi testleri kullanıldı. ASA, cinsiyet, perioperatif ve postoperatif yan etki gibi verilerin değerlendirmeleri chi-square veya Fischer'in kesin chi-square testleri ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda grupların demografik özellikleri, operasyon ve anestezi ve preoperatif serum potasyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (Tablo VIII).

Tablo VIII. Olguların demografik özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri, preop potasyum düzeyi verileri [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Yaş (yıl)	44.4 $\pm$ 9.9 (19-60)	46.9 $\pm$ 11.7 (23-70)
Vücut ağırlığı (kg)	74.4 $\pm$ 9.2 (55-90)	73.1 $\pm$ 14.1 (48-100)
Uzunluk (cm)	171.0 $\pm$ 7.3 (150-185)	166.6 $\pm$ 8.2 (167-190)
Cinsiyet (E/K)	20/12	18/16
ASA (I/II)	30/2	32/2
Anestezi süresi (dk)	118.9 $\pm$ 44.1 (45-245)	121.9 $\pm$ 39.8 (62-240)
Cerrahi süresi (dk)	106.7 $\pm$ 43.9 (40-232)	108.4 $\pm$ 38.1 (45-224)
Potasyum düzeyi (mEq/L)	4.1 $\pm$ 0.3 (4-5)	4.2 $\pm$ 0.4 (4-5)

Anestezi indüksiyonunda kullanılan propofol miktarının deksmedetomidin grubunda, kontrol grubuna göre daha az olduğu belirlendi ($p<0.05$). Operasyon süresince kullanılan toplam propofol miktarı deksmedetomidin grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Operasyon süresince kullanılan toplam remifentanil miktarı kontrol

grubunda, deksmedetomidin grubuna göre daha fazla kullanılmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IX).

Tablo IX. Propofol, remifentanil ve deksmedetomidinin kullanılan miktarlarının gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Remifentanil (μg)-indüksiyon	37.5 $\pm$ 4.7 (30-45)	36.3 $\pm$ 7.1 (25-50)
Remifentanil (μg)-toplam	1263.5 $\pm$ 640.3 (433-3030)	1035.9 $\pm$ 621.7 (287-3245)
Propofol (mg)-indüksiyon	158.1 $\pm$ 20.9 (110-200)	102.8 $\pm$ 25.8* (60-150)
Propofol (mg)-toplam	875.3 $\pm$ 326.7 (330-1760)	590.1 $\pm$ 201.7* (270-1070)
Deksmedetomidin (μg)	-	118.7 $\pm$ 26.5 (64-168)

*: $p < 0.05$ = kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Grup içi KAH değerlerinin analizinde; deksmedetomidin grubunda, ilk 10 dakikalık infüzyon sonrasında itibaren intraoperatif tüm ölçüm zamanlarındaki KAH değerleri bazal değerlere göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubunda KAH değerleri bazal değerler ile karşılaştırıldığında, indüksiyondan 1 dk sonra, operasyonun 5., 15., 30. ve 60. dakikalarında anlamlı düşük saptandı ($p < 0.05$) (Tablo X). Her iki grupta da ekstübasyondan 1 dk sonraki KAH değerlerinin bazal değerlerine yakın olduğu gözlemlendi (Tablo X).

Her iki grup KAH değerleri açısından karşılaştırıldığında; ilk 10 dakikalık infüzyon sonrası ve entübasyondan 1 dk sonraki KAH değerleri deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo X. KAH değerlerinin (vuru/dk) gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	77.5 $\pm$ 12.1 (54-100)	82.0 $\pm$ 13.6 (62-110)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	79.3 $\pm$ 13.1 (52-99)	67.6 $\pm$ 9.7*,# (54-87)
İndüksiyondan 1 dk sonra	66.1 $\pm$ 7.6# (47-80)	64.5 $\pm$ 8.4# (52-83)
Entübasyondan 1 dk sonra	80.5 $\pm$ 11.9 (52-104)	71.4 $\pm$ 10.8*,# (52-98)
Pozisyonundan 1 dk sonra	77.8 $\pm$ 17.4 (45-124)	72.3 $\pm$ 13.2# (55-107)
Operasyonun 1. dk	67.4 $\pm$ 11.4# (47-93)	62.3 $\pm$ 6.8# (49-79)
Operasyonun 5. dk	65.0 $\pm$ 10.6# (45-91)	61.5 $\pm$ 8.6# (50-85)
Operasyonun 15. dk	64.8 $\pm$ 7.6# (51-82)	61.4 $\pm$ 8.3# (50-85)
Operasyonun 30. dk	63.9 $\pm$ 9.5# (49-94)	61.7 $\pm$ 9.3# (49-88)
Operasyonun 60.dk	64.5 $\pm$ 8.8 (51-90)	65.4 $\pm$ 8.7# (52-86)
Ekstübasyondan 1 dk sonra	82.1 $\pm$ 12.9 (59-124)	73.9 $\pm$ 11.9 (50-98)

*: p<0.05=Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

#: p<0.05=Bazal değer ile karşılaştırıldığında

Grup içi OAB değerlerinin analizinde; deksmedetomidin grubunda ilk 10 dakikalık infüzyon sonrasında, indüksiyondan 1 dk sonra, operasyonun 1., 5., 15., 30. ve 60. dakikaları ile ekstübasyondan 1 dk sonraki OAB değerleri bazal değerlere göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda OAB değerleri bazal değerler ile karşılaştırıldığında, indüksiyondan 1 dk sonra, operasyonun 1., 5., 15., 30. ve 60. dakikalarında istatistiksel anlamlı düşüş gösterdi ($p<0.05$) (Tablo XI).

Gruplar arası OAB değerleri karşılaştırıldığında, ilk 10 dakikalık infüzyon sonrası, indüksiyondan 1 dk sonra ve ekstübasyondan 1 dk sonraki OAB değerleri deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo XI).

Grup içi BIS değerleri karşılaştırıldığında; ilk 10 dakikalık infüzyon sonrasında itibaren intraoperatif tüm ölçüm zamanlarında ve ekstübasyondan 1 dk sonraki BIS değerleri bazal değerlere göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise ilk 10 dakikalık serum fizyolojik infüzyonu sonrası hariç diğer tüm ölçüm zamanlarındaki BIS değerleri bazal değerlere göre istatistiksel anlamlılık taşıyan düşüş gösterdi ($p<0.05$) (Tablo XII).

Her iki grup BIS değerleri açısından karşılaştırıldığında; ilk 10 dakikalık infüzyon sonrasında ve operasyonun 1. dakikasındaki BIS değeri deksmedetomidin grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo XII).

Tablo XI. OAB değerlerinin (mmHg) gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	101.6 $\pm$ 14.8 (68-134)	100.9 $\pm$ 14.4 (82-137)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	100.5 $\pm$ 14.3 (74-132)	86.6 $\pm$ 12.9*,# (70-114)
İndüksiyondan 1 dk sonra	72.0 $\pm$ 11.1# (53-98)	79.4 $\pm$ 12.7*,# (58-107)
Entübasyondan 1 dk sonra	98.8 $\pm$ 19.1 (70-140)	93.7 $\pm$ 16.3 (50-125)
Pozisyonundan 1 dk sonra	92.0 $\pm$ 18.3 (64-122)	87.0 $\pm$ 13.8 (58-117)
Operasyonun 1. dk	82.7 $\pm$ 15.8# (54-116)	78.9 $\pm$ 10.1# (59-103)
Operasyonun 5. dk	79.2 $\pm$ 15.6# (44-116)	80.8 $\pm$ 14.3# (60-130)
Operasyonun 15. dk	79.2 $\pm$ 15.7# (44-116)	79.6 $\pm$ 11.5# (60-105)
Operasyonun 30. dk	77.1 $\pm$ 12.4# (55-100)	78.0 $\pm$ 15.1# (51-116)
Operasyonun 60.dk	81 $\pm$ 11.8# (56-111)	77.6 $\pm$ 12.6# (54-108)
Ekstübasyondan 1 dk sonra	103.5 $\pm$ 15.9 (67-132)	86.0 $\pm$ 9.0*,# (66-102)

*: p<0.05=Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

#: p<0.05=Bazal değer ile karşılaştırıldığında

Tablo XII. BIS değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	97.7 $\pm$ 0.7 (96-98)	97.8 $\pm$ 0.4 (97-98)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	97.6 $\pm$ 0.9 (94-98)	76.0 $\pm$ 3.6*,# (70-82)
İndüksiyondan 1 dk sonra	39.7 $\pm$ 6.7 # (27-51)	43.2 $\pm$ 3.6# (36-52)
Entübasyondan 1 dk sonra	55.3 $\pm$ 8.1 # (30-66)	51.0 $\pm$ 8.6# (35-63)
Pozisyonundan 1 dk sonra	54.5 $\pm$ 5.8 # (42-62)	50.8 $\pm$ 6.7# (36-60)
Operasyonun 1. dk	54.0 $\pm$ 7.5 # (38-70)	47.6 $\pm$ 6.6*,# (40-60)
Operasyonun 5. dk	48.5 $\pm$ 7.9 # (33-65)	48.6 $\pm$ 6.1# (36-62)
Operasyonun 15. dk	47.1 $\pm$ 6.6 # (35-60)	48.3 $\pm$ 6.0# (36-59)
Operasyonun 30. dk	45.7 $\pm$ 5.8 # (30-57)	46.9 $\pm$ 5.9# (37-60)
Operasyonun 60. dk	48.4 $\pm$ 6.1# (31-60)	47.3 $\pm$ 7.1# (35-59)
Ekstübasyondan 1 dk sonra	91.5 $\pm$ 5.1 # (80-97)	94.9 $\pm$ 2.6# (89-98)

*: p<0.05 =Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

#: p<0.05 =Bazal değer ile karşılaştırıldığında

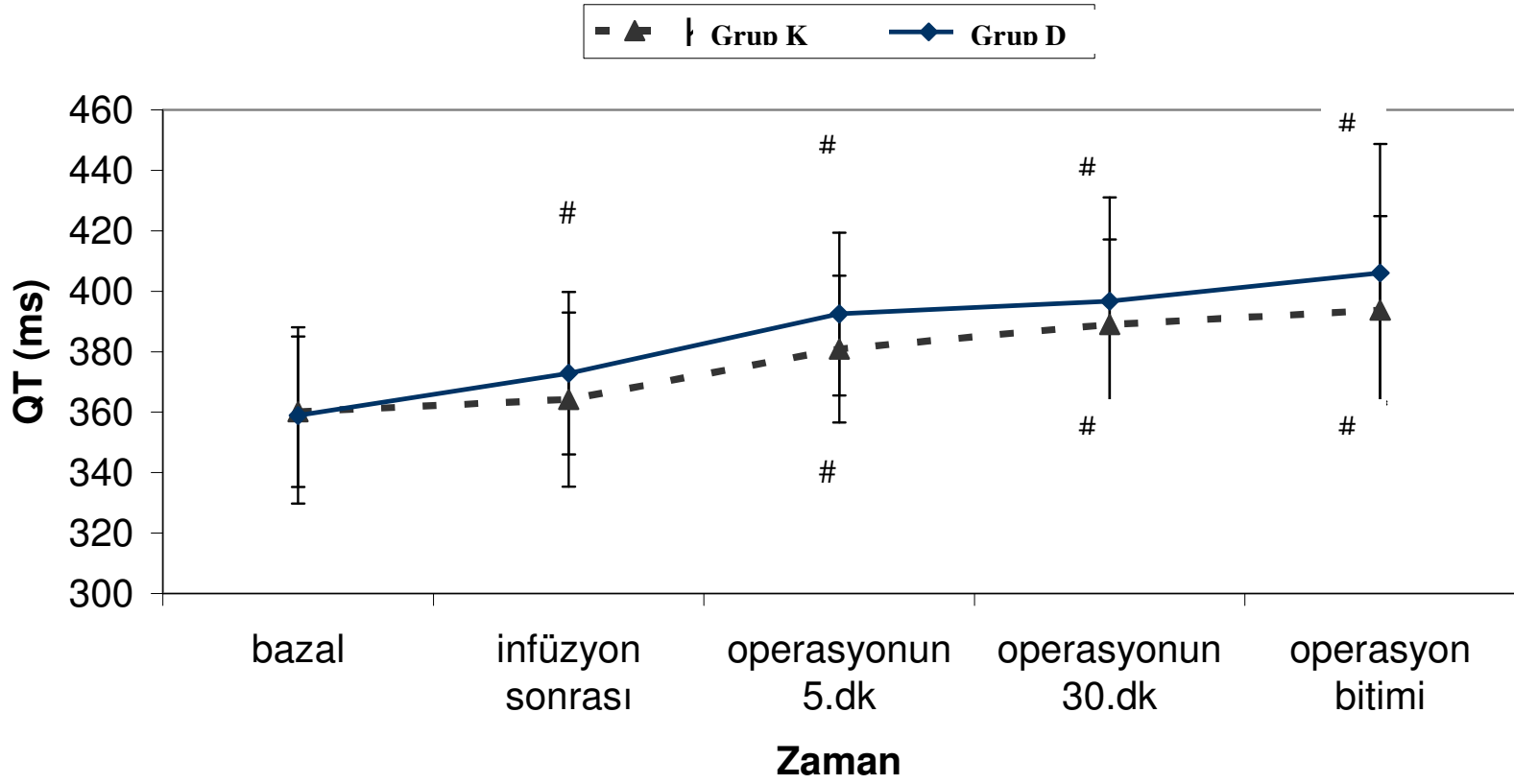
Grup içi QT değerleri karşılaştırıldığında; deksmedetomidin grubunda 10 dakikalık infüzyon sonrası, operasyon 5., 30. dakikalarda ve operasyon bitiminde bazal değerlere göre QT değerlerinde istatistiksel anlamlı uzama saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunda bazal değerler ile operasyonun 5., 30. dakikalarında ve operasyonun bitiminde bazal değerlere göre anlamlı olarak uzadı ($p<0.05$) (Tablo XIII-Şekil 5).

Gruplar, QT değerleri açısından karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanlarında gruplar arası istatistiksel anlamlılık gösteren farklılık gözlenmedi (Tablo XIII-Şekil 5).

Tablo XIII. QT değerlerinin (ms) gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	360.1 $\pm$ 24.9 (313-413)	358.9 $\pm$ 29.2 (310-455)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	364.2 $\pm$ 28.8 (310-423)	372.9 $\pm$ 26.9 # (317-428)
Operasyonun 5. dk	380.9 $\pm$ 24.3# (327-418)	392.5 $\pm$ 26.9# (335-432)
Operasyonun 30. dk	389.0 $\pm$ 28.2# (315-443)	396.7 $\pm$ 34.3# (335-506)
Operasyon bitimi	393.8 $\pm$ 31.1# (320-470)	406.1 $\pm$ 42.7# (320-542)

#: $p<0.05$ = Bazal değer ile karşılaştırıldığında



Şekil 5. Grupların QT değerleri (#= $p<0.05$, bazal değerle karşılaştırıldığında)

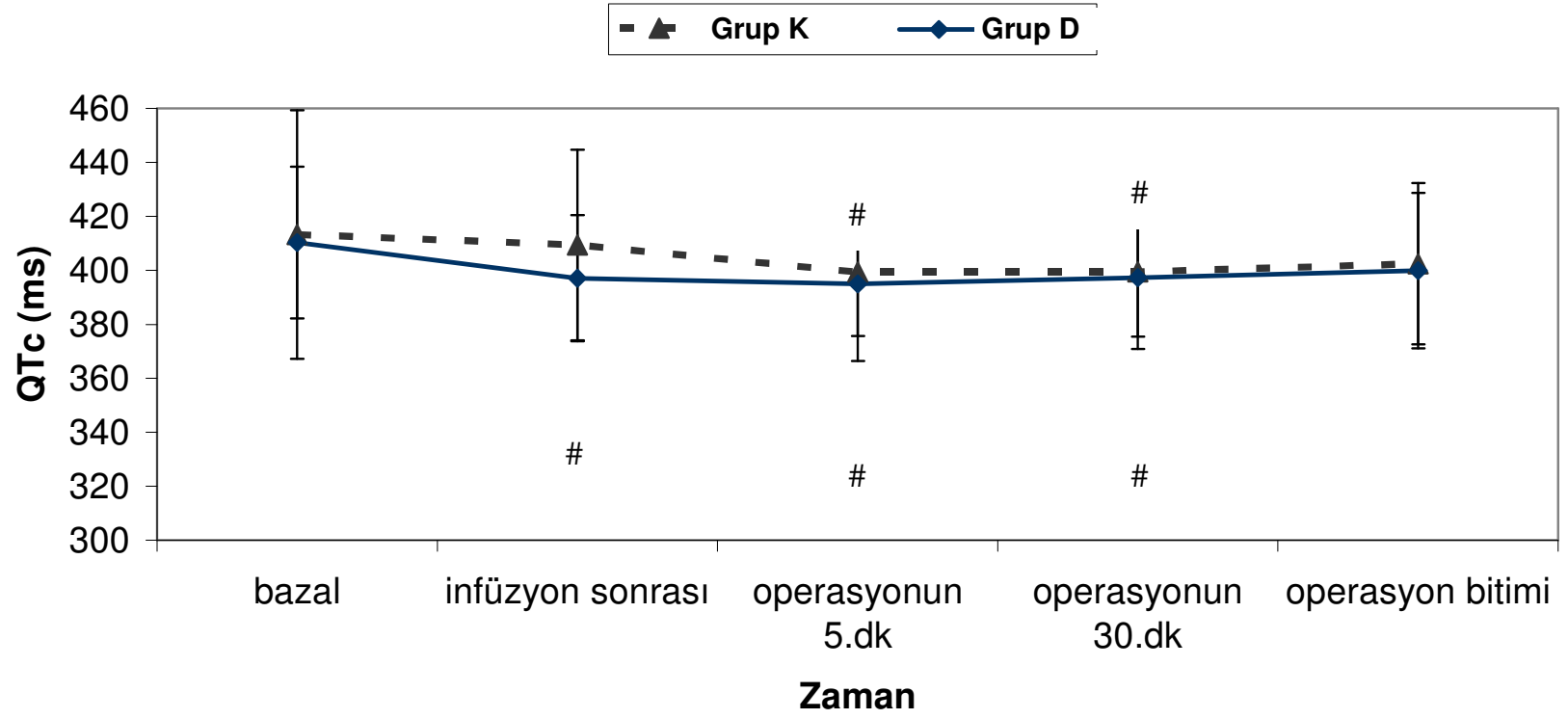
Grup içi QTc değerleri karşılaştırıldığında; deksmedetomidin grubunda 10 dakikalık infüzyon sonrası, operasyonun 5. ve 30. dakikalarındaki QTc değerleri bazal değerlerle kıyaslandığında istatistiksel anlamlı kısa bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubundaki QTc değerleri operasyonun 5. ve 30. dakikalarındaki ölçümlerde, bazal değerlere göre istatistiksel anlamlılık gösteren kısalma saptandı. Her iki grupta da operasyon bitiminde ölçülen QTc değerleri bazal değerlerle benzer bulundu.

Gruplar QTc değerleri açısından karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanlarında gruplar arası istatistiksel anlamlılık gösteren farklılık gözlenmedi (Tablo XIV-Şekil 6).

Tablo XIV. QTc değerlerinin (ms) gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	413.3 $\pm$ 46.1 (340-617)	410.3 $\pm$ 28.1 (350-470)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	409.4 $\pm$ 35.3 (360-540)	397.1 $\pm$ 23.4# (350-450)
Operasyonun 5. dk	399.3 $\pm$ 23.6# (340-430)	395.0 $\pm$ 28.6# (340-460)
Operasyonun 30. dk	399.4 $\pm$ 24.0# (350-440)	397.4 $\pm$ 26.5# (350-440)
Operasyon bitimi	402.4 $\pm$ 29.9 (330-450)	399.9 $\pm$ 28.8 (350-450)

#: $p<0.05$ = Bazal değer ile karşılaştırıldığında

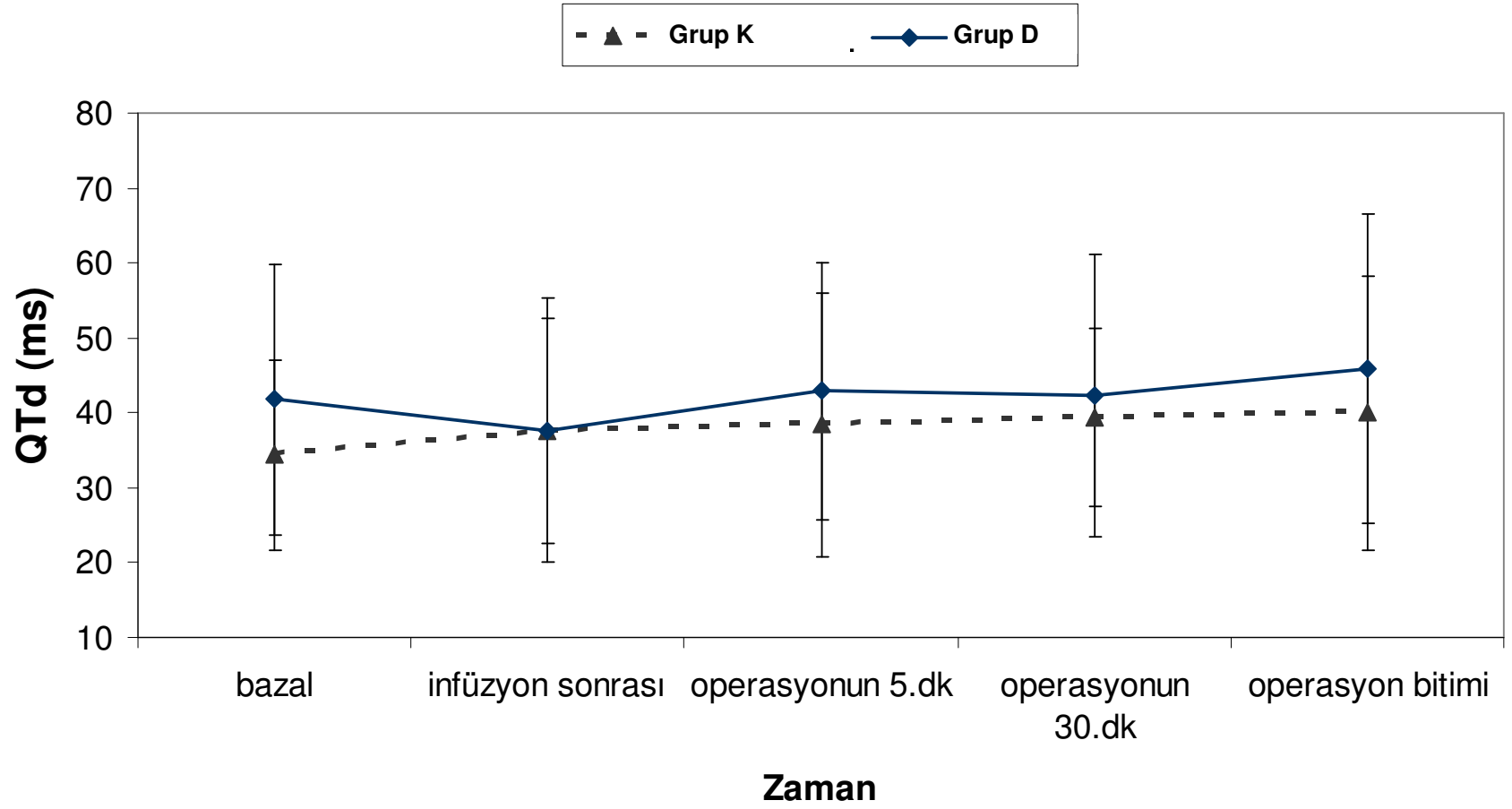


Şekil 6. Grupların QTc değerleri (#= $p < 0.05$, bazal değerle karşılaştırıldığında)

Grup içi ve gruplar arası QTd değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo XV Şekil 7).

Tablo XV. QTd değerlerinin (ms) gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	34.4 $\pm$ 12.7 (20-60)	41.8 $\pm$ 18.0 (20-60)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	37.5 $\pm$ 15.0 (20-80)	37.6 $\pm$ 17.6 (20-80)
Operasyonun 5. dk	38.8 $\pm$ 17.6 (20-80)	42.9 $\pm$ 17.1 (20-80)
Operasyonun 30. dk	39.4 $\pm$ 11.9 (20-60)	42.4 $\pm$ 18.9 (20-100)
Operasyon bitimi	40.0 $\pm$ 18.3 (20-80)	44.7 $\pm$ 17.1 (20-80)



Şekil 7. Grupların QTd değerleri

Postoperatif derlenme kriterleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre ekstübasyon zamanı, spontan göz açma ve sözel uyarıya yanıt verme zamanlarının istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo XVI). Deksmetomidin grubunda Aldrete derlenme skorunun 8 olma zamanı 10.7 ± 4.5 dk olarak bulundu ve kontrol grubuyla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kısa bulundu ($p<0.05$) (Tablo XVI).

Tablo XVI. Ekstübasyon ve derlenme zamanlarının (dk) gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

ZAMAN	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Ekstübasyon	6.8 ± 2.3 (2-12)	$4.5 \pm 1.6^*$ (2-12)
Spontan göz açma	8.3 ± 3.1 (4-20)	$5.5 \pm 1.8^*$ (2-9)
Sözel uyarıya yanıt verme	8.6 ± 3.5 (4-20)	$5.4 \pm 1.8^*$ (2-9)
Aldrete derlenme skoru ≥ 8 olma	17.9 ± 6.1 (10-30)	$10.7 \pm 4.5^*$ (4-20)

*: $p<0.05$ =Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Verbal numerik skala (VNS) değerleri; grup içi karşılaştırıldığında; deksmedetomidin grubunda 10 dakikalık infüzyon sonrası, postoperatif derlenme odasında 5., 15. ve 30. dakikalarındaki VNS değerleri bazal değerlere göre istatistiksel anlamlı düşmeler gösterdi ($p<0.05$). Kontrol grubunda VNS değerleri; postoperatif 5., 15. ve 30. dakikalarda bazal değerlerle kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Gruplar VNS değerleri açısından karşılaştırıldığında; deksmedetomidin grubunda postoperatif 5., 15.ve 30. dakikalardaki VNS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo XVII).

Gruplar ilk analjezik ihtiyaı açısından karşılaştırıldığında; postoperatif 5. dakikada deksmedetomidin grubunda hastaların % 8.8 (34 hastanın 3') 'inde, kontrol grubunda ise hastaların % 53.2 (32 hastanın 17'si) 'sinde analjezi ihtiyaı saptandı. Hastalara deksmedetomidin grubunda toplam 225 mg pethidin, kontrol grubunda ise toplam 1350 mg pethidin uygulandı. Postoperatif ilk analjezik ihtiyaının, deksmedetomidin grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha uzun süre sonra olduğu saptandı ($p<0.05$).

Tablo XVII. VNS değerlerinin (dk) gruplara göre dağılımı[Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en bk)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	5.6 $\pm$ 2.0 (1-9)	5.8 $\pm$ 2.0 (2-8)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	5.6 $\pm$ 2.0 (1-9)	2.3 $\pm$ 1.8*, # (0-6)
Postoperatif 5. dk	3.7 $\pm$ 1.4 # (1-7)	1.4 $\pm$ 1.5*, # (0-6)
Postoperatif 15. dk	3.7 $\pm$ 1.3 # (1-6)	1.5 $\pm$ 1.3*, # (0-4)
Postoperatif 30. dk	3.7 $\pm$ 1.3 # (1-6)	1.5 $\pm$ 1.2*, # (0-4)

*: $p<0.05$ = Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

#: $p<0.05$ = Bazal değer ile karşılaştırıldığında

Grup içi sedasyon skorları karşılaştırıldığında; deksmedetomidin grubunda 10 dakikalık infüzyon sonrası, postoperatif 5., 15. ve 30. dakikalarda bazal değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda VNS değerleri postoperatif 5. dakikada bazal değerlere göre anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.05$), diğer ölçüm zamanlarında istatistiksel farklılık göstermedi.

Gruplar arası sedasyon skorları karşılaştırıldığında, deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu ($p<0.05$) (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Sedasyon skoru değerlerinin (dk) gruplara göre dağılımı [Ort. $\pm$ SS, (en küçük-en büyük)]

	Grup K (n=32)	Grup D (n=34)
Bazal	1.0 $\pm$ 0.0 (1-1)	1.0 $\pm$ 0.0 (1-1)
10 dk'lık iv infüzyon sonrası	1.0 $\pm$ 0.2 (1-2)	2.6 $\pm$ 0.5*, # (2-3)
Postoperatif 5. dk	1.3 $\pm$ 0.5 # (1-2)	2.4 $\pm$ 0.5*, # (2-3)
Postoperatif 15. dk	1.2 $\pm$ 0.4 (1-2)	2.1 $\pm$ 0.8*, # (1-3)
Postoperatif 30. dk	1.0 $\pm$ 0.0 (1-1)	1.6 $\pm$ 0.5*, # (1-2)

*: $p<0.05$ = Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

#: $p<0.05$ = Bazal değer ile karşılaştırıldığında

On dakikalık infüzyon süresince ve peroperatif dönemde deksmedetomidin grubunda hiçbir hastada atropin tedavisi gerektirecek bradikardi gelişmezken, kontrol grubunda 2 hastada bradikardi gelişti. Birinci hastaya pron pozisyon verildikten sonra 2. ve 4. dakikalarında (44-42 vuru/dk) ve operasyonun 140. dakikasında (45 vuru/dk) gelişen bradikardi için 0.5 mg atropin iki kez verildi. Diğer hastada operasyonun 4. dakikasında (42 vuru/dk) gelişen bradikardi 1 mg atropin ile tedavi edildi. Derlenme odasındaki ilk yarım saat içinde olguların hiçbirinde hipotansiyon, bulantı ve/veya kusma ve diğer istenmeyen etkiler gözlenmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Deksmedetomidinin, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon sürecinin göstergesi olan QT intervaline olan etkisinin daha önce araştırılmamış olmasından yola çıkılarak yapılan bu çalışmada; $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ dozunda 10 dakikalık infüzyonun ardından TİVA'ya ek olarak peroperatif sabit $0.2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ dozda infüzyonla uygulanan deksmedetomidin, QT intervalinde uzamaya yol açarken, QTc'yi kısaltmış ve QTd'yi etkilememiştir. Ancak QT intervalindeki uzama ve QTc'deki kısalma TİVA uygulanan kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlılık göstermediği gibi, QT'deki uzama her iki grupta da UQTS için kritik değer olan 440 ms'nin altında kalmıştır.

Tanı konulmamış doğumsal veya edinsel uzun QT intervaline sahip hastalara genel anestezi uygulandığında; polimorfik ventriküler aritmi, düzensiz ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ya da TdP fenomeni hatta ölüm tehlikesi oluşabilmektedir (2, 68, 72, 83, 93, 103, 131). Bu nedenle özellikle son yıllarda anestezik ajanların QT intervaline etkilerini araştıran birçok araştırma yapılmıştır (28, 75, 82, 103, 104, 120, 131, 135). Bu araştırmalarda sıklıkla volatil anesteziklerin QT intervali üzerine olan etkileri araştırılmış ancak ortaya net bir sonuç henüz çıkmamıştır. Bu konuda ilk çalışmalar myokardı katekolaminlere karşı hassaslaştırarak proaritmogenik etkili olduğu bilinen halotan ile yapılmış ve çalışmaların çoğunda halotanın QT ve QTc'yi uzattığı gösterilmiştir (70, 97, 109). Michaloudis ve ark. (83, 84) ile Gürkan ve ark. (52) premedikasyon yapılan ve yapılmayan çocuklarda izofluran ile halotanın QT ve QTc üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarda halotanın QT'yi kısalttığını ileri sürmüşlerdir. Güler ve ark. (51) halotan ve sevofluranı karşılaştırdıkları çalışmalarında ise her iki ajanın da QT intervalini etkilemediğini, ancak QTd'yi uzattıklarını göstermişlerdir. Karagöz ve ark. (67) ise halotan, izofluran ve

sevofluranın QTc'yi uzatmadığını ileri sürmüşlerdir. Son yıllarda yeni kullanıma giren volatil anesteziklerden olan desfluran ve sevofluranın QT'ye olan etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sıklığı göze çarpmaktadır (12, 16, 135). Silay ve ark. (116) desfluran ve sevofluranın QTd'yi etkilemediğini ancak, desfluranın QTc'yi sevoflurana göre anlamlı uzattığını gösterirlerken, Aypar ve ark. (12) sevofluranla kıyaslandığında desfluranın QT, QTc ve QTd'yi anlamlı uzattığını göstermişlerdir. Yıldırım ve ark. (135) ise sevofluran, desfluran ve izofluranın her üçünün de benzer oranda QT, QTc ve QTd'yi uzattığını göstermişlerdir. Bu çalışmalardaki inhalasyon ajanlarının QTc intervali üzerine çelişkili sonuçlarının nedeninin kullanılan MAC seviyeleri veya ajanın konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (67).

İntravenöz anestezik ajanlarla ilgili yapılan çalışmalarda, etomidatın QT intervali üzerine belirgin etkisi bulunmazken, sempatomimetik etkisi nedeniyle ketaminden kaçınılması gerektiği vurgulanmış ve fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ketaminin QT intervalini uzattığı gösterilmiştir (131). Midazolamın sağlıklı yetişkinlerde QTc üzerine tek başına belirgin bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (20). Tiyopental ile anestezi indüksiyonunun QT intervalini uzattığını belirten yayınların yanı sıra (102) uzatmadığını (130) savunanlar da mevcuttur. Kies ve ark. (72) yaptıkları bir çalışmada tiyopentalin normal kişilerde QT aralığını uzattığını, ancak repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltarak TdP'nin spontan gelişimini önlediğini ileri sürmüşlerdir. McConachie ve ark. (81) indüksiyonda tiyopental ve propofolü kıyasladıkları çalışmalarında her iki ajanın da QT intervalini uzattığını, ancak uzamanın tiyopental kullanılanlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Volatil ajanların QT, QTc ve QTd üzerindeki etkilerinin henüz tam kesinleşmemesinden ve çalışmaların çoğunda QT, QTc ve QTd'yi uzatmadığı savunulduğundan, çalışmamızda anestezi yöntemi olarak inhalasyon ajanlarını değil, total intravenöz anestezi yöntemini ve propofolü tercih ettik. Propofolün QT üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmaların büyük

çoğunluğunda QT, QTc ve QTd'yi uzatmadığı gösterilmiştir (20, 33, 67, 113, 128, 134). Michaoluodis ve ark. (85) uzamış QT intervali olan hastalarda propofolün QT'yi kısalttığını ileri sürmüşlerdir. Curry ve ark. (28) ise UQTS'si olan ve daha önceki anestezi uygulamasında TdP aritmi ve VF ile kardiyak arrest gelişip düzelen bir hastada propofol ile TIVA uygulamışlar ve bu tür hastalarda en güvenilir anestezi yönteminin TIVA olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kleinsasser ve ark. (75) sevofluranın yol açtığı QTc interval uzamasının, propofole geçilmesinden 15 dakika sonra bazal QTc değerine geri döndüğünü belirtmişlerdir. Yine Kleinsasser ve ark. (74) bir diğer yayınlarında, sevofluranın QT ve QTc intervalini anlamlı olarak uzatırken, propofolün QT intervalini kısalttığını ve QTc'yi etkilemediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda TIVA uyguladığımız grupta, QT intervalinde kontrol değerlere göre bir uzama saptamamıza karşın bu uzama tüm ölçüm zamanlarında kritik değer olan 440 ms'nin altında kalmıştır. QTc değerlerinde ise kısalma olmuş ve bu kısalma operasyonun 5. ve 30. dakikalarında istatistiksel anlamlılık göstermiştir. OTd değerlerinde ise bir farklılık görülmemiştir.

Bu çalışmamızda ana amaç propofolün QT üzerindeki etkileri değil, son yıllarda sedatif ve anksiyolitik etkileri nedeniyle anestezi pratiğine giren ancak bradikardi ve hipotansiyona yol açtığı bilinen deksmedetomidinin QT intervali üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Çalışmamızın sonucunda; deksmedetomidinin ilk 10 dakikalık infüzyonu sonrası, operasyonun 5. ve 30. dakikalarında ve operasyon bitiminden hemen sonraki EKG kayıtlarından yapılan ölçümlerde QT'de anlamlı uzama; operasyon bitimi hariç diğer tüm ölçümlerde ise QTc'de anlamlı kısalma görüldü. Ancak QT intervalindeki uzamalar TIVA grubunda olduğu gibi kritik değer olan 440 ms'nin altında kaldı. QTc'deki kısaltmalar da kontrol değerlere göre anlamlı olmasına karşın, klinik normal sınırlarda kaldı. QTd'de ise tüm ölçümlerde farklılık gözlenmedi.

Kalp hızı ile QT intervalı ters orantılı olarak değişir; kalp hızı yavaşladığında QT uzar, arttığında ise kısalır. Bu nedenle QT süresinin anormal uzun olup olmadığını söyleyebilmek için, kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) değerleri dikkate alınmalıdır. Day ve ark. (30) ise uzun QT sendromu olan hastalarda QTc'nin değil ama QTd'deki artışın ventriküler taşikardi riskini gösterebileceğini saptamışlardır. QT dispersiyonundaki uzamanın ventriküler aritmilerin tanısında bir belirteç olduğu ve infarktüs sonrası risk sınıflamasında, ani ölüm ve aritmiye olan eğilimin belirlenmesinde önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir (34, 35, 132). Bunun yanı sıra, Davey (29) birçok nedenden dolayı QTd'nin ventriküler repolarizasyon dağılımını göstermede yetersiz olduğunu ileri sürmüştür. de Bruyne ve ark. (31) QTc dispersiyonunu yaşlılarda kardiyak mortalitenin belirteci olabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda sadece QT'yi değil, QTc ve QTd'yi de değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda deksmedetomidin kullanılan olgularda, QT interval uzamasına bradikardinin de eşlik etmesine karşın, QTc değerlerinde uzama olmaması bir yana kısalma görüldü. Bununla birlikte QTd değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmediğinden, deksmedetomidinin QT üzerine olumsuz etkisi olmadığını ve bu etkinin nedeninin, santral ve periferik sempatik inhibisyonundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Günümüze kadar yapılan bir çok çalışmada; QT, QTc ve QTd değerlerinde uzamaya neden olan ilaçlar arasında anestezi pratiğinde kullanılan birçok ilacın yer alması nedeniyle anestezi öncesi hastanın kardiyak ritm analizinin dikkatli değerlendirilmesinin yanı sıra anestezi sırasında EKG monitörizasyonunun da önemi artmaktadır (28, 75, 82, 103, 120, 135). Bu amaçla konvansiyonel kullanılan EKG monitörlerinin yerini 5 ya da 12 kanallı ve yazıcı EKG'ler almıştır. Ancak EKG kayıtlarından QT interval ölçümü basit cetvel ölçümleri ya da bilgisayar yardımıyla kolayca yapılabilmesine karşın, kalp hızı değişimlerine göre QT interval düzeltilmesi, yani QTc'nin hesaplanması ve ölçülmesi konusunda çelişik görüşler dikkat

çekmektedir. QTc hesaplamasında, Bazette, Fridericia, Framingham ve Hodges formülleri sıkça kullanılmaktadır (79). Günümüzde hala en popüler olduğu düşünülen Bazette formülüne göre; QTc, QT mesafesinin R-R mesafesinin saniye cinsinden kare köküne bölünmesi ile hesaplanmaktadır (17, 131). Luo ve ark. (79) sık kullanılan bu formülleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, Bazette formülünün yerine Hodges formülünün daha kesin sonuçlar verdiğini ileri sürmüşlerdir. Charbit ve ark. (23), 108 hastanın QT interval ölçümlerini Bazette ve Fridericia düzeltme formülleri ile hem otomatik hemde manual yöntem kullanarak karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırmada; manuel ölçüm yönteminin otomatik ölçümden daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Mükemmel olmamakla birlikte Fridericia düzeltme formülünün Bazette formülünden daha iyi olduğunu, ancak Fridericia formülünün manuel ölçümünün pratik olmadığını da vurgulamışlardır. Araştırmalarının sonucunda, hem otomatik hem de manuel ölçüm yöntemlerinin birlikte kullanılmasının en iyi seçim olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda klinik pratik uygulamalarda en sık kullanılan ve nispeten daha kolay bir düzeltme formülü olan Bazette formülünü uygulamayı tercih ettik.

Deksmedetomidinin santral ve periferik sempatik inhibitör etkisi ve noradrenalin düzeyinde azalmaya yol açması, hemodinamik etkilerinin temelini oluşturmaktadır (107). Hemodinamik etkilerinin başında diğer α_2 adrenerjik agonistler gibi doz bağımlı bifazik kan basıncı değişikliğine sebep olması gelmektedir (42, 80, 91). Deksmedetomidin doz bağımlı olarak kalp hızı ve kan basıncında azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın serum noradrenalin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). İntravenöz deksmedetomidin uygulaması sonrasında hemodinami üzerine bifazik etki görülür. Bu etkide önce periferik α_2 adenoreseptörlerinin stimülasyonu sonucu ortaya çıkan sistemik arteriyel basınçta artma daha sonra da SSS'deki α_2 adenoreseptörlerinin stimülasyonuna bağlı azalma izlenir. Görülen ilk etki ilacın verilmiş hızıyla ilişkili olup, her zaman hipertansif yanıt

görülmeyebilir. Lawrence ve De Lange (77) yaptıkları çalışmada, $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidini 5 dakikadan daha uzun sürede uyguladıklarında kan basıncında bir artma olmadığını bildirmişlerdir. Biz de kan basıncında beklenen bu bifazik etkiyi $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ yükleme dozumuzu 10 dakika içerisinde verdiğimiz için görmediğimizi düşünüyoruz.

Çalışmamızda OAB’de ilk 10 dakika infüzyonundan sonra ve operasyon süresince yaptığımız tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit ettik ($p<0.05$). Uyguladığımız düşük doz deksmedetomidin infüzyonuna ek olarak pron pozisyonun ve propofol infüzyonun da OAB’daki düşüşe etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü aynı şekilde TİVA uyguladığımız kontrol grubunda da operasyon süresince yaptığımız tüm ölçüm zamanlarında OAB’de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemledik. Bu savımızı destekleyen bir çalışma Sudherr ve ark.’na (121) ait olup, çalışmacılar pron pozisyonun kardiyak indeksi azaltarak hemodinamiyi bozduğunu ve kardiyak indeksteki bu azalmanın inhalasyon ajanlarıyla kıyaslandığında propofol ile daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Özköse ve ark. (88) pron pozisyonundaki hastalara desfluran ile birlikte deksmedetomidin infüzyonu uyguladıkları çalışmalarında ise kardiyak debide düşme görmemişler, OAB’de ise sadece ilk 10 dakika yükleme sonrasında anlamlı düşme görmüşler ve pron pozisyonunda deksmedetomidin kullanımının hemodinamiyi bozmadığını savunmuşlardır. Çalışma gruplarımızda gördüğümüz OAB’deki bu düşüşler klinik olarak normal sınırlar içinde kaldığından ek tedavi gerektirmedi. Tüm hastalara preoperatif dönemde operasyon odasında yaklaşık 500 mL Ringer laktat solusyonunu yükleme infüzyon şeklinde vermemizin de hiçbir hastada tedavi gerektirecek hipotansiyonla karşılaşmamamızda etken olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdan farklı olarak Yıldız ve ark. (136) deksmedetomidin infüzyonunun 3. dakikasında kan basıncında % 11’lik bir azalma bildirmişlerdir. Bu çalışmada; indüksiyonda 4 hastada hipotansiyon ($\text{SAB} < 90$) gelişmiş ve hiçbir hasta

vazopresöre ihtiyaç duymaksızın, 250 mL hızlı sıvı infüzyonu ile tedavi edildiğini belirtmişlerdir. Ramsay ve Luterman (95) ise deksmedetomidini tek başına anestezi olarak üç olguda kullanmışlar ve 10 dakika $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidin uygulanmasının ardından; $0.7 \mu\text{g kg}^{-1} \text{sa}^{-1}$ infüzyonla başlayıp, 10 dk içinde infüzyon hızını iki olguda $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{sa}^{-1}$ bir olguda ise $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{sa}^{-1}$ a çıkarmışlar ve başlangıçta bizim yaptığımız gibi hızlı sıvı infüzyonu uygulamamalarına ve infüzyon için yüksek dozları tercih etmelerine rağmen, hiçbir olguda hipotansiyon ve bradikardi gözlemlenmemişlerdir.

Deksmedetomidinin doz bağımlı olarak sempatik etkiyi azaltması, baroreseptör refleksi ve vagal aktiviteyi etkilemesi sonucunda bradikardiye yol açtığı gösterilmiştir (42, 91). Yıldız ve ark. (136) anestezi indüksiyonundan önce iv $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidini 5 dk uyguladıkları hastalarında plasebo grubuna göre KAH'da % 10 anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak, deksmedetomidin grubunda indüksiyon sonrası 1 hastada ve postoperatif 2 hastada bradikardi geliştiğini ve 0.5 mg atropin ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Ünlügenç ve ark. (125) anestezi indüksiyonundan önce $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidinin 10 dakikalık infüzyonu sonrası KAH'da plaseboya göre anlamlı azalma saptamışlardır. Talke ve ark. (122) vasküler cerrahi geçirecek hastalarda indüksiyondan 20 dakika önce ve cerrahi bittikten 48 saat sonrasına kadar deksmedetomidin uygulamışlar ve anestezi süresince plasebo ile karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda KAH değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin kullandığımız olgularda TIVA'nın da bir miktar sebep olduğu bradikardi daha bariz hale gelmiş, ancak tedavi gerektirecek düzeylere inmemiştir. Deksmedetomidin grubunda hiçbir hastada atropin tedavisi gerektirecek bradikardi gelişmezken, kontrol grubunda 2 hastada bradikardi gelişti. Birinci hastaya pron pozisyon verildikten sonra 2. ve 4. dakikalarında (44-42 vuru/dk) ve operasyonun 140. dakikasında (45 vuru /dk) gelişen bradikardi 0.5 mg atropin

ile, diğ er hastada operasyonun 4. dakikasinda (42 vuru/dk) geliş en bradikardi 1 mg atropin ile tedavi edildi.

Deksmedetomidinin doza bağı lı olarak arteriyel kan basıncı ve kalp hızını azaltıcı etkisi koroner revaskülarizasyon operasyonları için α_2 adrenoseptörlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Bir meta-analizde kardiyak ve vasküler cerrahide preoperatif, intraoperatif veya postoperatif klonidin, deksmedetomidin veya mivazerol uygulanarak mortalite, myokardiyal infarkt oranı, iskemi veya supraventriküler taşikardi değ erlendirilmiş; α_2 adrenerjik agonistlerin vasküler cerrahide mortalite ve myokardiyal infarkt oranını, kardiyak cerrahide de iskemi ve buna bağı lı mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir (129). Çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) koroner arter by-pass cerrahisi sonrasında sedasyon amacıyla deksmedetomidin ve propofol karşılaştırılmıştır; sternum kapatılırken $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidin bolus uygulanmasından sonra, $0.2-0.7 \mu\text{g kg}^{-1}$ infüzyona devam edilmiş ve ventriküler taşikardi deksmedetomidin grubunda gözlenmezken, propofol verilen grupta % 5 olguda gözlenmiştir (55). Koroner arter cerrahisinde anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce $50 \text{ ng kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ ve cerrahi bitiminde $7 \text{ ng kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ deksmedetomidin infüzyonunun plazma noradrenalin düzeyini % 90 oranında düşürmesinin yanı sıra, intraoperatif hipertansiyon insidansı ile fentanil gereksinimini de azaltarak morbiditeyi artırmadığı gösterilmiştir (59). Koroner revaskülarizasyon cerrahisi geçiren bir olguda ise esmolol tedavisine yanıt vermeyen intraoperatif taşikardi durumunda deksmedetomidinin etkin olduğu bildirilmiştir (101).

Deksmedetomidinin antidisritmojenik etkisi olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir (54, 63, 64). Hayashi ve ark. (54) köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada halotan anestezisi ve epinefrin kullanarak disritmi oluşturup, deksmedetomidin ile disritmiye olan etkiyi çalışmışlar ve deksmedetomidinin epinefrine bağı lı geliş en disritmiyi önleyici etkisinin santral

α_2 adrenoseptörler üzerinden olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Kamibiyashi ve ark. (63) deksmedetomidinin halotan-epinefrin kaynaklı disritmileri önlemedeki etkisini vagotomize ve sağlam köpeklerde karşılaştırmışlar ve vagotomize köpeklerde deksmedetomidinin antidisritmik etkisinin olmadığını saptamışlardır. Çalışmalarının sonucunda deksmedetomidinin antidisritmik etkisinde vagal aktivitenin kritik rol oynadığını belirtmişlerdir. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada 4 farklı α_2 antagonist kullanarak, deksmedetomidinin etkisini imidazolin yapıdaki idazoksan ve atipemazol önlerken, non-imidazolin yapıdaki rauwalcine ve L-659.066'nın önlemediğini ve dolayısıyla da deksmedetomidinin antidisritmik etkisinde SSS'ndeki imidazolin reseptörlerinin α_2 adrenoseptörlerden daha önemli rol oynadığını belirtmişlerdir (64).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtlar laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasıyla sempatik ve sempato-adrenal aktivitede refleks bir artış sonucu gelişmekte, KAH ve OAB artışına yol açmaktadır. UQTS şüphesi olan hastalarda bu peryodlarda takidisritminin tetiklendiği gösterilmiştir (131). Laringoskopi ve entübasyona stres yanıtın önlenmesi koroner iskemi açısından risk taşıyan hastalarda son derece önemlidir. Deksmetomidinin laringoskopiye bağlı KAH artışını plasebo kontrollü çalışmalarda anlamlı azalttığı gösterilmiştir (77, 107). Çalışmamızda TIVA kullandığımız grupta entübasyona yanıtın göstergesi olarak KAH'da artış gözlemlememize karşın, deksmedetomidin kullandığımız olgularda bu yanıtın baskılandığını ve KAH'da artış olmadığını gözlemledik.

Deksmetomidinin anesteziik etkinliği ve genel anesteziide anesteziik kullanımı üzerindeki etkileri hakkında yapılan çalışmalarda da sonuçlarımıza benzer olarak, anesteziik ajan kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir (1, 3, 71, 88, 136). Araştırmamızda kontrol grubunda sırasıyla indüksiyon ve idamede kullanılan propofol miktarı 158.1 ± 20.9 mg ve 875.31 ± 326.71 mg iken, deksmedetomidin grubunda 102.8 ± 25.8 ve 590.14 ± 201.72 mg

olduğunu ve aradaki farkın istatistiksel anlamlı olduğunu saptadık. Operasyon süresince kullanılan toplam remifentanil miktarı ise, kontrol grubunda, deksmedetomidin grubuna göre daha fazla kullanılmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bispektral indeks monitörizasyonu, propofolün titre edilmesine olanak sağlayarak, özellikle deksmedetomidin grubunda propofol tüketimini önemli miktarda azaltmıştır. Buna karşın deksmedetomidin infüzyonu ile toplam remifentanil dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin görülmemesi ise, analjezinin titrasyonu için hemodinamik parametreleri kullanmamız ve kullandığımız protokol doğrultusunda hemodinamik parametrelerde değişiklik olmadığı sürece remifentanilin infüzyon dozunu sabit tutmamız ile açıklanabilir.

Çalışmamızda postoperatif derlenme süresinin deksmedetomidin grubunda kontrol gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa olduğu saptandı. Derlenme sürelerimizdeki bu kısalığın nedeninin daha az propofol kullanmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde de deksmedetomidinin farklı dozları kullanılarak ve plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda derlenme süresinin plasebo grubu ile farksız olduğunu bildiren yayınların yanı sıra (50), daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (136). Yıldız ve ark. (136) anestezi indüksiyonundan önce 20 ml serum fizyolojik ile seyreltilmiş $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidini 5 dakika süre içinde iv bolus uygulamışlar ve spontan göz açma zamanı ile basit uyarılara itaat etme sürelerinin, deksmedetomidin grubunda plasebo grubuna kıyasla daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Bizim başlangıçtaki hızlı infüzyon süremiz daha uzun olmasına karşın, sonuçlarımız Yıldız ve ark (136)'nın çalışması ile uyumludur. Cerrahi bitiminden 5 dakika önce $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ tek doz iv deksmedetomidin uygulamasının plaseboyla kıyaslandığı bir çalışmada, iki grup arası ekstübasyon ve uyanma zamanları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (50). Anestezi indüksiyonu öncesi benzer protokol uygulayan Güler ve ark. (49) ise bizim çalışmamızdan farklı olarak anestezi indüksiyonu tek doz ($0.5 \mu\text{g}$

kg⁻¹) deksmedetomidin uyguladıkları pediyatrik olgularda ekstübasyon ve uyanma zamanlarının plasebo grubuna göre anlamlı şekilde daha uzun olduğunu belirtmişlerdir.

Santral sinir sisteminde α_2 adrenoseptörlerin presinaptik aktivasyonu, noradrenalin salınımını ağrı sinyallerinin üretimini sonlandırarak, postsinaptik aktivasyonu ise sempatik aktiviteyi inhibe ederek etki gösterirler. Bu etkiler analjezi, sedasyon ve anksiyolizise neden olmaktadır. Her ne kadar α_2 adrenerjik agonistlerin analjezik etki mekanizması tam olarak bilinmese de, beyindeki bazı alanların SSS'deki hem spinal hemde supraspinal nosiseptif sinyallerinin yayılımını, aynı zamanda periferik α_2 adrenoseptörlerin de antinosisepsiyonu düzenlediği bildirilmiştir (42). Dolayısıyla bu ilaçlar, nosiseptif transmisyonun azalması için bu alanların herhangi birinde etki ederek analjeziye yol açar. Çalışmamızda postoperatif analjezik gereksiniminin peroperatif deksmedetomidin uyguladığımız grupta, kontrol gruba göre daha az olduğunu gözlemledik. Ayrıca araştırmadaki hastalar, lomber diskektomi uygulanacak olgular olduğundan, hastaların çoğunun operasyona geldiklerinde şiddetli olan bel ve bacak ağrılarının da ilk yükleme infüzyonunu takiben anlamlı olarak azaldığını saptadık. Benzer şekilde Arain ve ark. (11) elektif cerrahi bitiminden 30 dakika önce tek doz 0,08 mg kg⁻¹ bolus morfin yada 1 µg kg⁻¹ bolus deksmedetomidin uygulamalarının ardından 0.4 µg kg⁻¹ sa⁻¹ infüzyon uygulamalarının postoperatif analjezik ihtiyacına etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, postoperatif dönemde deksmedetomidin grubunda morfin grubuna kıyasla % 66 oranında daha az ek morfin ihtiyacı olurken, ilk 1 saatlik dönemde deksmedetomidin verilen hastaların % 65'nde hiçbir ek analjezik ihtiyacı olmadığını bildirmişlerdir. Herr ve ark. (55) benzer olarak koroner arter by-pass cerrahisi sonrası YBÜ'de sedasyon amaçlı uygulanan propofol ve deksmedetomidini karşılaştırdıkları çalışmalarında deksmedetomidin grubunda, morfin tüketiminin % 28 daha az olduğunu bildirmişlerdir. Esmaoğlu ve ark. (36) IVRA (intravenöz rejyonel anestezi) uygulamasında

lokal anestezi solusyona $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ deksmedetomidin eklenmesinin sensöryal ve motor blok süresine etki etmeksizin, anestezi kalitesini artırdığı ve intraoperatif ve postoperatif fentanil ihtiyacını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığını belirtmişlerdir. Bu ve benzer araştırmalar ile deksmedetomidinin postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı görüşü desteklenmektedir.

Deksmedetomidinin yan etkileri arasında; hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon ve hipoksi bulunmaktadır (18, 42, 80, 91). Bu yan etkilerin çoğu, deksmedetomidinin ilk yükleme infüzyonu sırasında ya da kısa bir süre sonrasında ortaya çıkmaktadır. Ancak olgularımızda gerek yükleme, gerekse peroperatif infüzyon döneminde herhangi bir yan etkiyle karşılaşmadık.

Olgularımızda anestezi yöntemi olarak remifentanil ve propofol ile TİVA ve vekuronyum ile nöromusküler blokaj sağlamamız, tüm bu ajanların hemodinamiye özellikle de kalp atım hızına olan olumsuz etkileri nedeniyle çalışmamızda sınırlayıcı faktörler olmuştur. Bu ajanların hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkilerini bilmemize karşın, QT intervali ve QTc'yi en az etkilediği, hatta pekçok yayında etkilemediği savunulması seçimimizde ana etken olmuştur. Depolarizan kas gevşetici ajan olan süksinilkolin ve non-depolarizan kas gevşetici ilaçlardan panküronyum ile yapılan çalışmalarda, UQTS'si olan hastalarda bu iki ajanın kullanımı ile ilgili olumsuz vakalar ve hatta VF'ye yol açtığı vakalar bildirilirken, UQTS olan hastalarda veküronyum kullanımı güvenli bulunmuştur (20, 102).

Sonuç olarak; selektif α_2 adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidinin, genel anestezi uygulamalarında intravenöz yükleme dozunu takiben TİVA'ya ek olarak devamlı infüzyonla verildiğinde; disritmi tanımlanmasında belirteç olduğu düşünülen QT intervalinde klinik olarak anlamsız uzamalara ve QTc'de kısalmaya yol açıp, QTd'yi etkilemediğinden

antidisritmojenik bir ajan olduğunu ve uygun volüm replasmanı yapıldığında genel anestezi uygulamalarının önemli bir komponenti olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Bu çalışmada, lomber diskektomi geçirecek hastalarda, BIS eşliğinde propofol-remifentanil kullanılan TIVA'ya ek olarak uygulanan deksmedetomidin infüzyonunun QT intervalı, düzeltilmiş QT, (QTc), QTd ve hemodinami üzerindeki etkisinin yanı sıra, peroperatif anestezik ve postoperatif analjezik ihtiyacı ile derlenmeye etkisinin araştırılması amaçlandı.

Premedikasyon uygulanmaksızın olgular Grup D ve Grup K olmak üzere rasgele 2 gruba ayrıldı. Anesteziden 10 dakika önce Grup D'deki olgulara deksmedetomidin $0.1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 10 dk süre ile ve Grup K'dekilere aynı volüm ve hızda SF infüzyonları yapıldıktan sonra Grup D'ye $0.2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$ deksmedetomidin, Grup K'ya aynı hızda SF infüzyonlarına başlanıp devam edildi. İndüksiyonda propofol 1 mg kg^{-1} iv bolus dozunda verilip BIS ≤ 65 değerine ulaşana kadar $10 \text{ mg}'\text{lık}$ doz eklemeleri yapıldı. Remifentanil $0.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ iv bolus yapıldıktan sonra eş zamanlı olarak tüm olgulara $0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ iv remifentanil ve $8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$ propofol infüzyonuna başlandı; 0.1 mg kg^{-1} veküronyum iv verildi. Operasyon bitinceye dek çalışma ilaçlarının infüzyonuna devam edildi, ekstübasyonu takiben olgular derlenme odasına alınıp 1 saat gözlemlendi. Preoperatif, peroperatif belirli zaman aralıklarında ve operasyon bitiminde tüm olguların KAH, OAB, BIS, 12 derivasyonlu EKG ile QT, QTc, QTd, sedasyon skorları, VNS değerleri, derlenme parametreleri ve toplam kullanılan anestezik ilaç miktarları kaydedildi.

Deksmedetomidin grubundaki olgularda ilk 10 dk infüzyon ve entübasyondan sonrası KAH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). İlk 10 dk infüzyon sonrası, indüksiyondan 1 dk ve ekstübasyondan 1 dk sonraki OAB değerleri deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). Deksmedetomidin grubunda QT'de ilk 10 dk infüzyon sonrası, operasyon 5., 30. dakikalarında ve operasyon bitiminde

bazal değerlere göre anlamlı uzama bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda da ilk 10 dk infüzyon sonrası dönem hariç, diğer tüm zamanlardaki QT'lerin bazal değerlerden anlamlı uzun olduğu saptandı; gruplar arası farklılık gözlenmedi. Deksmidetomidin grubunda ilk 10 dk infüzyon sonrası, operasyonun 5., 15. ve 30. dk'larında ve kontrol grubunda operasyonun 5. ve 30. dk ölçümlerindeki QTc, bazal değerlere göre anlamlı kısa bulundu ($p<0.05$); gruplar arası farklılık gözlenmedi. Her iki grupta QTd değerleri tüm ölçümlerde normal sınırlarda bulundu; gruplar arası farklılık gözlenmedi. Postoperatif derlenme parametreleri deksmedetomidin grubunda anlamlı kısa bulundu ($p<0.05$). Deksmidetomidin grubunda ilk 10 dk infüzyon sonrası, postoperatif 5., 15. ve 30. dk değerleri ve kontrol grubunda postoperatif 5., 15. ve 30. dk VNS değerleri bazal değerlere göre ve deksmedetomidin grubunda postoperatif 5., 15.ve 30. dk VNS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Sedasyon skorları deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre tüm değerlendirme zamanlarında anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Anestezi indüksiyonunda ve toplam kullanılan propofol miktarının deksmedetomidin grubunda, kontrol grubuna göre daha az olduğu saptandı ($p<0.05$).

Deksmidetomidinin, genel anestezi uygulamalarında TIVA ile birlikte devamlı infüzyonla verildiğinde; genel anesteziklerin kullanılan miktarlarını azalttığı, disritmi tanımlanmasında belirteç olduğu düşünülen QT'de klinik olarak anlamsız uzamalara ve QTc'de kısalmaya yol açıp, QTd'yi etkilemediğinden antidisritmojenik bir ajan olduğu, erken derlenmeyi sağladığı ve uygun volüm replasmanı yapıldığında genel anestezi uygulamalarının önemli bir komponenti olabileceği düşünlmektedir.

SUMMARY

The aim of this study was, to investigate the effect on QT, QTc, QTd, haemodynamic for dexmedetomidine which was used with TIVA of propofol-remifentanyl with BIS for the patients undergoing lumbar discectomy and the effect on the requirement of anesthesia and recovery in perioperative period.

Patients were divided into two groups of Group D and Group K randomly without premedication. Dexmedetomidine $0.1 \mu\text{g kg}^{-1}$ was given for 10 min to Group D and SF was given with the same doses to Group K for 10 min before the anesthesia. Then Dexmedetomidine $0.2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ was begun and was administered with infusion to Group D and SF was administered with the same doses and rate to Group K. Propofol 1 mg kg^{-1} iv bolus was given and was added 10 mg since $\text{BIS} \leq 65$. After remifentanyl bolus of 0.5 mg kg^{-1} iv, contemporary remifentanyl $0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, propofol $8 \text{ mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ infusion and vecuronium 0.1 mg kg^{-1} was administered to all patients. After the extubation patients were observed for 1 hour in the recovery room. The value of KAH, OAB, BIS, QT, QTc, QTd, sedation scores, VNS, recovery parameters and total anesthetic doses were recorded.

In the dexmedetomidine group, KAH and OAB values were significantly lower than the control group in the first 10 min after infusion and 1 min after intubation. OAB values were significantly lower than control group after the first 10 min of infusion, 1 min after infusion and 1 min after the extubation. In the dexmedetomidine group QT was significantly longer than basal values in the first 10 minutes after infusion, at the 5. and 30. minutes of operation and at the end of the operation. In the control group, all the QT values were longer than the basal values except the first 10 minutes after infusion and there were no differences between the groups. In the dexmedetomidine group QTc were shorter than the basal values in the first 10 min after infusion, at the 5. 15. 30. min of operation and in the control group QTc values

were significantly shorter than the basal values at 5. 30. min of operation. There were no differences between the group. QTd was in the normal limits for all records in the both two groups and there were no differences between the groups. The postoperative recovery values were significantly lower in the dexmedetomidine group. VNS values were lower than basal values in the first 10 min after infusion, at the 5., 15.,30 min in the recovery room in the dexmedetomidine group and VNS was lower than the basal values at the postoperative 5., 15. and 30 min in the control group. In the dexmedetomidine group, VNS values were lower than the control group at postoperative 5., 15., 30 min. In the dexmedetomidine group sedation scores were higher than the control group for all records. In the dexmedetomidine group propofol doses for anesthesia induction and total propofole doses were lower than the control group.

Dexmedetomidine may decreases the doses of general anesthetics and is considered as antidysrthymogenic agent because of elongation effect on QT, shortening effect on QTc, inefficiency on QTd that these parameters are known as the sign of dysrhythmia definition; and is considered as a significant component of general anesthetic administration when adequate volume replacement is done.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Abe K, Takada K, Yoshiya I: Intraoperative torsades de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 86: 701-702, 1998.
3. 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.
4. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin M, Korttila K: Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 5: 194-203, 1993.
5. Altunkan AA, Çömelekoğlu Ü, Koçak ZÖ, Özge A, Atıcı Ş, Oral U: Trakeal entübasyona stres yanıtına remifentanilin hemodinamik etkisi: Kantitatif EEG analizi ile korelasyonu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 11: 235-241, 2001
6. Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB: Use of propofol and other non benzodiazepine sedatives in the intensive care unit. *Crit Care Clinics* 17: 863-880, 2001.
7. Antzelevitch C, Nesterenko VV, Yan GX: Role of M cells in acquired long QT syndrome, U waves, and torsade de pointes. *J Electrocardiol* 28 Suppl: 131-8, 1995.
8. Antzelevitch C: Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: The role of M cells. *Eur Heart J* 3 Suppl: K2-K16, 2001.
9. Antzelevitch C, Shimizu W: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 17: 43-51, 2002.
10. Antzelevitch C: Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: Is QT prolongation really the problem? *J Electrocardiol* 37 Suppl: 15-24, 2004.

11. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ: The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 98: 153-158, 2004.
12. Aypar E, Karagoz AH, Ozer S, Celiker A, Ocal T: The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children. *Paediatr Anaesth* 17: 563-7, 2007.
13. Baranowski R, Malecka L, Poplawska W: Analysis of QT dispersions in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival. *Eur Heart J* 19: suppl: 428, 1998.
14. Battershill AJ, Keating GM: Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs* 66: 365-385, 2006.
15. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans I: sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 77: 1125-1133, 1992
16. Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, Staffa JA, Graham DJ: Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third national health and nutrition examination survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12: 363-368, 2005.
17. Beyazit Y, Güven GS, İskit AB: Uzun QT sendromları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 36: 43-48, 2005.
18. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ: Dexmedetomidine. *Drugs* 59: 263-8, 2000.
19. Blair JR, Pruett JK, Crumrine RS, Balser JS: Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology* 67: 442-443, 1987.
20. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ: Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 90: 349-366, 2003.
21. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R: onbehalf of the ELITE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 354: 395-396, 1999.

22. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D: Propofol: an update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 50: 513-559, 1995.
23. Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C: QT interval measurement; evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret QT interval. *Anesthesiology* 104: 255-60, 2006.
24. Cheng JH, Kodama I: Two components of delayed rectifier K⁺ current in heart: molecular basis, functional diversity, and contribution to repolarization. *Acta Pharmacol Sin* 25: 137-145, 2004.
25. Chiang CE: Congenital and acquired long QT syndrome; current concepts and management. *Cardiol Rev* 12: 222-234, 2004.
26. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA: Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 7: 221-226, 2001.
27. Cubeddu LX: Qt prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther* 10: 452-457, 2003.
28. Curry TB, Gaver R, White RD: Acquired long QT syndrome and elective anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 16: 471-478, 2006.
29. Davey P: QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog in Cardiovasc Disease* 42: 359-384, 2000.
30. Day CP, McComb JM, Campbell RW: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63: 342-344, 1990.
31. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE: QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 97: 467-472, 1998.
32. Demirtas M, Dal D, Aytemir K, Ozgen S: Comparison of the effects of remifentanyl and propofol on perioperative myocardial ischemia and myocardial repolarisation during cataract surgery. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2: 31-41, 2004.

33. Dennis SG, Wotton PR, Boswood A, Flaherty D: Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs. *Vet Rec.* 19; 160: 681-6, 2007.
34. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, Malik M, Camm J: The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 19: 1391-1400, 1998.
35. Elming H, Sonne J, Lublin HKF: The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 107: 96-101, 2003.
36. Esmaoglu A, Mizrak A, Akin A, Turk Y, Boyaci A: Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anesth* 22: 447-451, 2005.
37. Eyres R: Update on TIVA. *Paediatr Anaesth* 14: 374-379, 2004.
38. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B, Rentsch KM, Rohling RG, Pasch T, Spahn DR: Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. *Br J Anaesth* 86: 627-32, 2001.
39. Flacke JW: α_2 adrenergic agonists in cardiovascular anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6: 344-59, 1992.
40. Franz MR, Zabel M: Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Prog Cardiovasc Dis* 42: 311-324, 2000.
41. Galloway PA, Glass PSA: Anesthetic implications of prolonged QT interval syndromes. *Anesth Analg* 65: 612-20, 1985.
42. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN: Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 14: 13-21, 2001.
43. Gillis AM: Effects of antiarrhythmic drugs on QT interval dispersion-relationship to antiarrhythmic action and proarrhythmia. *Prog Cardiovasc Dis* 42: 385-396, 2000.
44. Glass PS: Remifentanyl: A new opioid. *J Clin Anesth* 7: 558-63, 1995.

45. Glass PS, Johansen J: The bispectral index monitor. *Surg Serv Manag* 4: 50-52, 1998.
46. Glass PS, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 89: 7-14, 1999.
47. Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, Preud'Homme XA: Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J Psychiatry* 30: 41-47, 1993.
48. Groeben H, Mitzner W, Brown RH: Effects of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology* 100: 359-363, 2004.
49. Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmaglu A, Boyacı A: Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 15: 762-766, 2005.
50. Guler G, Akin A, Tosun Z, Eskitascoglu E, Mizrak A, Boyaci A: Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 1088-1091, 2005.
51. Guler N, Bilge M, Eryonucu B, Kati I, Demirel CB: The effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion. *Acta Cardiol* 54: 311-5, 1999.
52. Gurkan Y, Canatay H, Agacdiken A, Ural E, Toker K: Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 13: 223-227, 2003.
53. Hall JE, Unrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ: Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 90: 699-705, 2000.
54. Hayashi Y, Sumikawa K, Maze M, Yamatodani A, Kamibayashi T, Kuro M, Yoshiya I: Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central α_2 adrenoceptors in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 75: 113-117, 1991.

55. Herr DL, Sum-Ping J, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17: 576-584, 2003.
56. Housmans PR: Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 73: 919-22, 1990.
57. 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.
58. Ishikawa S, Kugawa S, Neya K, Suzuki Y, Kawasaki A, Hayama T, Ueda K: Hemodynamic effects of dexmedetomidine in patients after cardiac surgery. *Minerva Chir* 61: 215-219, 2006.
59. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A: Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 86: 331-345, 1997.
60. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336-44, 2000.
61. Johansen JW: Update on Bispectral Index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 20:81-99. 2006.
62. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamaki O, Scheinin H: Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2- adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 46: 33-42, 1989.
63. Kamibayashi T, Hayashi Y, Mammoto T, Yamatodani A, Sumikawa K, Yoshiya I: Role of the vagus nerve in the antidysrhythmic effect of dexmedetomidine on halothane/epinephrine dysrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 83: 992-999, 1995.
64. Kamibayashi T, Mammoto T, Hayashi Y, Yamatodani A, Takada K, Sasaki S, Yoshiya I: Further characterization of the receptor mechanism involved in the

- antidysrhythmic effect of dexmedetomidine on halotane/epinephrine dysrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 83: 1082-9, 1995.
65. Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of α -2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 93: 1345-9, 2000.
 66. Kang J, Reynolds WP, Chen XL, Ji J, Wong H, Rampe DE: Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. *Anesthesiology* 104: 1015-22, 2006.
 67. Karagoz AH, Basgul E, Celiker V, Ayper U: The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *Eur J Anaesthesiol* 22: 171-174, 2005.
 68. Katz RI, Quijano I, Barcelon N, Biancaniello T: Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Can J Anesth* 50: 398-403, 2003.
 69. Kaymak Ç, Doğru T, Başar H: Laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde sevofluran ve desfluran anestezisinin QTc intervali, QT dispersiyonu, aritmi oluşumu ve kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 35: 57-63, 2007.
 70. Kentala E, Saarnivaara L: Role of halothane in QT-time prolongation and dysrhythmias during microlaryngoscopy. *Ann Clin Res* 12: 136-8, 1980.
 71. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D: Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 83: 372-80, 1999.
 72. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, White RD, Ackerman MJ: Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology* 102: 204-10, 2005.
 73. Kisin I: Depth of anesthesia and Bispectral Index Monitoring. *Anesth Analg* 90: 1114-7, 2000.
 74. Kleinsasser A, Kuenzberg E, Loeckinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, Puehringer F: Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the QT interval. *Anesth Analg* 90: 25-27, 2000.

75. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner KH, Keller C, Boehler M, Puehringer F: Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia* 56: 248-271, 2001.
76. Kurtel H, Uyarılabilir doku: kas. in: Doğan A, ed. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Barış Kitabevi. 1995; S: 66-87.
77. Lawrence CJ, DeLange S: Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia* 52: 736-44, 1997.
78. Lee KW, Okin PM, Kligfield P: Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 134: 1005-1013, 1997.
79. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW: A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 37 suppl: 81-90, 2004.
80. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia. *Anesthesiology* 74: 581-605, 1991.
81. McConachie I, Keaveni JP, Healy EJ, Vohra S, Million L: Effect of anaesthesia on the QT interval. *Br J Anaesth* 63: 558-560, 1989.
82. Michaloudis D, Fraidakis O, Lefaki T, Dede I, Kanakoudes F, Askitopoulou H, Pollard BJ: Anaesthesia and the QT interval in humans; the effects of isoflurane and halothane. *Anaesthesia* 51: 219-224, 1996.
83. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Gigourthsi C, Parthenakis F: Anaesthesia and the QT interval: Effects of isoflurane and halotane in unpremedicated children. *Anaesthesia* 53: 435-439, 1998.
84. Michaloudis D, Fraidakis O, Lefaki T, Kanakoudis F, Askitopoulou H: Anaesthesia and the QT interval in humans: effects of halothane and isoflurane in premedicated children. *Eur J Anaesthesiol* 15: 623-8, 1998.
85. Michaloudis D, Fraidakis O, Kanoupakis E: Idiopathic prolonged QT interval and QT dispersion: the effects of propofol during implantation of cardioverter-defibrillator. *Eur J Anaesth* 16: 842-7, 1999.

86. Miravis DM, Goldberger AL, Electrocardiography. İn: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2001; pp: 89-93.
87. Modell SM, Lehmann MH: The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: A Huge review. Genet Med 8: 143-155, 2006
88. Ozkose Z, Demir FS, Pampal K, Yardim S: Hemodynamic and anesthetic advantages of dexmedetomidine, an alpha 2-agonist, for surgery in prone position. Tohoku J Exp Med 210: 153-60, 2006.
89. Özesmi Ç, Kalp atımının kökeni ve kalbin elektriksel aktivitesi. in: Doğan A, ed. Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Barış Kitabevi. 1995; S: 589-607.
90. Papandonakis E, Tsoukas A, Christakos S: QT dispersion as a non invasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. Ann Noninvas Electrocardiol 4: 35-38, 1999.
91. Paris A, Tonner PH: Dexmedetomidine in anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 18: 412-8, 2005.
92. Patel SS, Spencer CM: Remifentanyl. Drugs 52: 417-27, 1996.
93. Pleym H, Bathen J, Spigset O, Gisvold SE: Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 43: 352-355, 1999.
94. Priori SG, Napolitano C, Diehl L: Dispersions of the QT interval. a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. Circulation 89: 1681-1689, 1994.
95. Ramsay MA, Luterman DL: Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. Anesthesiology 101: 787-90, 2004.
96. Reves JG: Nonvolatile anesthetic agents: Clinical Anesthesiology. Third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. (eds) McGraw-hill, New York 2002, pp: 151-177.

97. Riley DC, Schmeling WT, Al-Wathiqui MH, Kampine JP, Warltier DC: Prolongation of the QT interval by volatile anesthetics in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 67: 741-9, 1988.
98. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350: 1013-22, 2004.
99. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 19: 947-66, 2001.
100. Rubart M, Zipes DP, Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders company. 2001; pp: 669-677
101. Ruesch S, Levy JH: Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. *Anesth Analg* 95: 316-318, 2002.
102. Saarnivaara L, Lindgren L: Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 27: 126-130, 1983.
103. Saarnivaara L, Klemola M, Lindgren L: QT interval of use ECG, heart rate and arterial pressure using five non-depolarizing muscle relaxants for intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 32: 623-628, 1988.
104. Saarnivaara L, Hiller A, Oikkonen M: QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, tiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 419-423, 1993.
105. Savarese JJ: Neuromuscular blocking agents: Clinical Anesthesiology. Third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. (eds) McGraw-hill, New York 2002, pp: 178-198.
106. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD: Pharmacology of muscle relaxant and their antagonists: Anesthesia. 6th edition. Miller RD (ed), Churchill Livinstone USA, 2005.pp: 481-572

107. Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L, Scheinin M: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 52: 537-46, 1992.
108. Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ, Freneau RT: Distribution of α_2 -adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 21: 133-149, 1994.
109. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ, Madsen KE, Atlee JL, Kampine JP: Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth Analg* 72: 137-144, 1991.
110. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J: QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84: 1516-1523, 1991.
111. Scott LJ, Perry CM: Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 65: 1793-1823, 2006.
112. Searle NR, Sahab P: Propofol in patients with cardiac disease. *Can J Anaest* 48: 730-747, 1993.
113. Sen S, Ozmert G, Boran N, Turan H, Calışkan E: Comparison of single-breath vital capacity rapid inhalation with sevoflurane 5% and propofol induction on QT interval and hemodynamics for laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 21: 543-546, 2004.
114. Sen S, Ozmert G, Turan H, Caliskan E, Onbasili A, Kaya D: The effects of spinal anaesthesia on QT interval in preeclamptic patients. *Anesth Analg* 103: 1250-5, 2006.
115. 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: 2188-96, 2004.
116. Silay E, Kati I, Tekin M, Guler N, Huseynoglu UA, Coskuner I, Yagmur C: Comparison of the effects of desflurane and sevoflurane on the QTc interval and QT dispersion. *Acta Cardiol* 60: 459-464, 2005.

117. Smith I, White PH, Nathanson M, Goulson R: Propofol an update on its clinical use. *Anesthesiology* 81: 1005-43, 1994.
118. Sneyd JR: Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 93: 725-36, 2004.
119. Somberg JC, Molnar J: Usefulness of QT dispersions as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 89: 291-294, 2002.
120. Stuth E, Stucke AG, Cava JR, Hoffman GM, Berens RJ: Droperidol for perioperative sedation causes a transient prolongation of the QTc time in children under volatile anesthesia. *Paediatr Anaesth* 14: 831-837, 2004.
121. Sudheer PS, Logan SW, Ateleanu B, Hall JE: Haemodynamic effects of the prone position: a comparison of propofol total intravenous and inhalation anaesthesia. *Anaesthesia* 61: 138-41, 2006.
122. 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.
123. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, Valenzuela C, Delpon E: Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 62: 9-33, 2004.
124. Tullock WC, Diana P, Cook R, Wilks DH, Brandom BW, Stiller RL, Beach CA: Neuromuscular and cardiovascular effects of high-dose vecuronium. *Anesth Analg* 70: 86-90, 1990.
125. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G: The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 22: 386-391, 2005.
126. Virkkila M, Ah-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H: Dexmedetomidine as intramuscular premedication in outpatient cataract surgery. A placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia* 48: 482-487, 1993.

127. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H: Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 49: 853-8, 1994.
128. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG: The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth Analg* 100: 71-77, 2005.
129. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beatty WS: Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 114: 742-752, 2003.
130. Wilton NCT, Hantler CB: Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. *Anesth Analg* 66: 357-360, 1987.
131. Wisely NA, Shipton EA: Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesth* 19: 853-859, 2002.
132. Wong KYK, Mac Walter RS, Douglas D, Froser HW, Oqston SA, Struthers AD: Long QTc predicts future cardiac death in stroke survivors. *Heart* 89: 377-381, 2003.
133. Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogli K: Effects of dexmedetomidine, an alpha 2- adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J Auton Nerv Syst* 71: 48-54, 1998.
134. Yamada M, Hatakeyama N, Malykhina AP, Yamazaki M, Momose Y, Akbarali HI: The effects of sevoflurane and propofol on QT interval and heterologously expressed human ether-a-go-go related gene currents in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg* 102: 98-103, 2006.
135. Yildirim H, Adanir T, Atay A, Katircioğlu K, Savaci S: The effect of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesth* 21: 566-570, 2004.

136. Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, Reisli R, Yosunkaya A, Otelcioglu S: Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs* 7: 43-52, 2006.