

**TC.  
SAĞLIK BAKANLIĞI**

**KOŞUYOLU KALP EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ  
KOŞUYOLU - İSTANBUL**

**KORONER AÇIK KALP CERRAHİSİNDE DEKSMEDETOMİDİN  
İLE MİDAZOLAM PREMEDİKASYONUNUN;  
HEMODİNAMİK STABİLİTE VE SİSTEMİK OKSİJEN PROFİLİ  
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. LALE ÖZCAN**

**Uzmanlık Tezi**

**İSTANBUL -2004**

# İÇİNDEKİLER

1- ÖZET-----	
1	
2- GİRİŞ VE AMAÇ-----	
5	
3- GENEL BİLGİLER-----	
6	
d. Premedikasyon-----	
6	
e. Sedasyon ve Ramsey Sedasyon Skalası-----	
10	
f. Visual Analog Ska-----	
11	
g. CABG’de Premedikasyon-----	
12	
h. Oksijen Tüketimi-----	
13	
i. Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar-----	
17	
. Fenotiazinler-----	17
. Opioid Analjezikler-----	
17	
. Ondansetron-----	18
. Benzodiazepinler-----	19
. MİDAZOLAM-----	
21	
. Antikolinergik Ajanlar-----	23
. DEKSMEDETOMİDİN-----	24
j. Anesteziye Kullandığımız İlaçlar-----	
32	
. Fentanil-----	32
. Sevofluran-----	-
33	
. Etomidat-----	34
11- MATERYAL VE METOD-----	
35	

12- İSTATİSTİKSEL METOD-----	
38	
13- BULGULAR-----	
39	
14- TARTIŞMA-----	
50	
15- SONUÇ-----	
55	
16- KAYNAKLAR-----	
56	

## KISALTMALAR

AKK	Aortik Kros Klemp
ASA	Amerikan Anestezi Cemiyeti
CABG	Koroner Arter Bypass Greft
CAD	Koroner Arter Hastalığı
CI	Kardiyak İndeks
CO	Kardiyak Output
CPB	Kardiyopulmonerbypass
DO2	Oksijen Sunumu
EF	Ejeksiyon Fraksiyon
EKG	Elektrokardiyografi
ET	End Tidal
HGB	Hemoglobin
HR	Kalp Hızı
LVSWI	Sol Ventrikül Atım İşi İndeksi

<b>MAC</b>	<b>Minimum Alveoler Konsantrasyon</b>
<b>MAP</b>	<b>Ortalama Arteriyel Kan Basıncı</b>
<b>O2ER</b>	<b>Oksijen Ekstraksiyonu ( Atılımı ) Oranı</b>
<b>PAWP</b>	<b>Pulmoner Arter Kama Basıncı</b>
<b>PVC</b>	<b>Prematüre Ventriküler Kontraksiyon</b>
<b>PVRI</b>	<b>Pulmoner Damar Direnci İndeksi</b>
<b>RR</b>	<b>Solunum Sayısı</b>
<b>RVSWI</b>	<b>Sağ Ventrikül Atım İşi İndeksi</b>
<b>SVRI</b>	<b>Sistemik Damar Direnci İndeksi</b>
<b>VAS</b>	<b>Visual Analog Skala</b>
<b>VO2</b>	<b>Oksijen Tüketimi</b>

## ÖZET

Anestezi ve cerrahi uygulamalar gibi stres cevap yaratan işlemler, katekolamin ve diğer stres hormonlarının artışına sebep olarak perioperatif dönemde myokardiyal iskemi ile sonuçlanabilecek ciddi zararlı sonuçlar yaratabilir.

Koroner bypass cerrahisi uygulanacak hastalarında bu potansiyel risk çok daha yüksektir.

Hastane etik komitesi ve hastaların onayını alarak, yaptığımız bu prospektif çalışma ile, bir alfa 2 agonist ajan olan deksmedetomidin ile bir benzodiazepin olan midazolamin premedikasyonda kullanımı ile, cerrahi stres yanıtı olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışma elektif koroner arter cerrahisi geçirecek 38-65 yaş arası, normal ventrikül fonksiyonuna sahip, ASA-III sınıflamasında bulunan, 40 hastada yapıldı. Kalp kapak disfonksiyon ve ventrikül disfonksiyonu olan (EF<40), sistemik hastalığı bulunan, öyküsünde kronik sedatif-hipnotik-antidepresan ilaç kullanımı ve alkol bağımlılığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara ameliyattan önceki gün preoperatif vizit sırasında premedikasyon, geçireceği ameliyat ve vizüel analog skala (VAS) hakkında bilgi verildi. Yine preoperatif dönemde noninvaziv monitörizasyon ile kalp hızı, kan basıncı, periferik oksijen satürasyonları ölçüldü ve sedasyon düzeyleri Ramsey sedasyon skalası ile, anksiyete, yorgunluk ve ağız kuruluğu derecesi ise VAS ( vizüel analog skala) ile değerlendirildi. Operasyondan önceki gece hastalar premedike edilmediler.

Ameliyat sabahı hastalar ameliyat hazırlık odasında, standart EKG, periferik oksijen satürasyonu, invaziv arter monitörizasyonu, sağ internal juguler venöz yolla santral ven ve pulmoner arter monitörizasyonu uygulandı ve tüm hastalarda kardiyak output cihazı aracılığıyla kardiyak indeks (CI), sol ventrikül atım işi indeksi (LVSWI), pulmoner arter kama basıncı, pulmoner vasküler direnç indeksi (PVRI), sistemik vasküler direnç indeksi (SVRI) ve oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>) ,oksijen sunumu (DO<sub>2</sub>), oksijen atılım oranı (O<sub>2</sub>ER) ölçüldü ve kaydedildi.

Ameliyathaneye alınan hastalara premedikasyon amacıyla çift kör yöntemle intramüsküler olarak 2µ/kg deksmedetomidin (Grup D) veya 0.08 mg/kg midazolam (Grup M) uygulandı. Enjeksiyondan 30 dakika sonra izlenen tüm parametreler yeniden kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu etomidat, fentanil, pankuronyum, anestezi idamesi sevofluran, gerektiğinde fentanil bolus olarak ve pankuronyum ile sağlandı.

Hemodinami ve oksijen profili parametreleri; premedikasyondan önce (T<sub>0</sub>), premedikasyondan 30 dk. sonra (T<sub>1</sub>), indüksiyondan sonra (T<sub>2</sub>), entübasyondan sonra (T<sub>3</sub>), cilt insizyonundan sonra (T<sub>4</sub>), sternotomiden sonra (T<sub>5</sub>), sternum kaldırıldıktan sonra (T<sub>6</sub>), sternumun ekartörle ayrılması sonrası (T<sub>7</sub>), aort sütürleri konarken (T<sub>8</sub>), sternum tellenirken (T<sub>9</sub>) ve postoperatif bir gün sonra (T<sub>10</sub>) olmak üzere toplam 11 dönemde ölçüldü.

Anksiyete- yorgunluk- ağız kuruluğu premedikasyondan bir gün önce, indüksiyondan hemen önce ve postoperatif 1. gün olmak üzere toplam 3 dönemde VAS değeri ile, sedasyon düzeyleri ise aynı dönemlerde Ramsey sedasyon skalası ile değerlendirildi.

Bu çalışmada iki grup arasında demografik ve cerrahi özellikler açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0.05). İntraoperatif kullanılan toplam fentanil miktarı ve end tidal sevofluran konsantrasyonu, midazolam grubunda deksmedetomidin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0.0001, p= 0.0006).

İki grup arasında anksiyete ve yorgunluk VAS değerleri karşılaştırıldığında ölçülen dönemlerde anlamlı farklılık yoktu (p> 0.05).

Ağız kuruluğu VAS değerleri karşılaştırıldığında deksmedetomidin kullanan grupta midazolam kullanan gruba göre premedikasyondan 30 dk. sonraki ölçülen dönemde daha fazla ağız kuruluğu saptandı (p=0,008).

Gruplar arasında başlangıç sedasyon düzeyleri arasında farklılık saptanmadı (p >0.05). Premedikasyondan 30 dak. sonra midazolam verilen grupta sedasyon düzeyi deksmedetomidin verilen gruba göre daha yüksek bulundu (p= 0.001).

Kalp indeksi Grup D'de; T<sub>1</sub> döneminden sonra anlamlı olarak azalmış (p= 0.001) ve tüm dönemlerde başlangıç değerinden daha düşük bulunmuştur (p< 0.05). Grup M'de ise kalp indeksi T<sub>4</sub> dönemine kadar (T<sub>4</sub> dahil) anlamlı farklılık göstermezken (p>0.05), diğer dönemlerde başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p< 0.05).

Kalp hızı Grup D'de T<sub>1</sub> döneminde T<sub>0</sub>'a göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.004). Grup M'de ise aynı dönemde anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.6). Grup D'de kalp hızı T<sub>4</sub> döneminde başlangıç dönemine kıyasla daha düşük (p=0.003), T<sub>9</sub> ve T<sub>10</sub> dönemlerinde daha yüksek bulunmuştur (p=0.001 ve p=0.0001). Diğer dönemlerde başlangıç

dönemine göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Grup M’de kalp hızında  $T_1$  ve  $T_2$  dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı farklılık gözlenmezken ( $p>0.05$ ), diğer dönemlerde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak azalma saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Her iki grup ile yapılan kıyaslamada  $T_3, T_4, T_5, T_6, T_7$  ve  $T_8$  dönemlerinde kalp hızı midazolam verilen grupta deksmedetomidin verilen gruba göre  $T_0$ ’a göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Ortalama arter basıncı hem midazolam hem de deksmedetomidin verilen grupta  $T_1$  döneminde  $T_0$ ’a göre daha düşük bulunmuştur (Grup M:  $p=0.0001$ , Grup D:  $p=0.0001$ ). Her iki grupta da ortalama arter basıncı ameliyatın diğer bölümlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak düşük bulunurken tüm dönemlerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Pulmoner arter kama basıncı premedikasyondan 30 dk sonraki ölçümlerde her iki grupta da anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Grup M  $p=0.002$ , Grup D  $p=0.007$ ). Grup D’de ameliyatın diğer bölümlerinde anlamlı farklılık gözlenmezken, Grup M’de  $T_8$  ve  $T_{10}$  dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı azalma gözlenmiştir ( sırasıyla  $p=0.028$  ve  $0.005$ ).

Sol ventrikül atım iş indeksi her iki grupta da premedikasyondan sonraki dönemlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup D’de sol ventrikül atım iş indeksi  $T_3, T_4, T_5, T_6$  dönemlerinde Grup M’ye göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.006, 0.03, 0.01, 0.04$ ).

Sağ ventrikül atım iş indeksi midazolam verilen grupta  $T_3$  döneminden sonraki tüm dönemlerde anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0.05$ ). Deksmetomidin verilen grupta premedikasyondan sonra anlamlı olarak azalmış ( $p=0.016$ ),  $T_2$ ’de benzer bulunmuş, diğer bölümlerde de yine başlangıç dönemine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Pulmoner vasküler direnç indeksi ve sistemik vasküler direnç indeksi değerlerinde her iki grupta dönemler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş ( $p>0.05$ ), iki grup arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Oksijen sunumu Grup M’de  $T_3$  döneminden sonraki dönemlerde anlamlı olarak azalırken ( $p<0.05$ ), Grup D’de  $T_3$  dönemi dışındaki tüm dönemlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Oksijen tüketimi Grup M’de  $T_3 - T_8$  dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p<0.05$ ). Grup D’de ise oksijen tüketimi tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre daha düşük olarak saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Oksijen ekstraksiyon oranı Grup M’de  $T_3, T_4, T_5$  dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p<0.05$ ),  $T_9$  ve  $T_{10}$  dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Grup D’de ise oksijen ekstraksiyon oranı  $T_3$

döneminde anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p=0.02$ ),  $T_9$  ve  $T_{10}$  dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.0001$  ve  $p=0.0001$ ).

Çalışmamızda deksmedetomidin doza bağlı olarak yeterli sedasyon ve anksiyolizis yaptığı, arteryel kan basıncı ve kalp hızını azaltmakla birlikte hiçbir hastada ciddi hemodinamik değişiklik oluşturmamıştır. Yine cerrahi stimülasyona yanıt deksmedetomidin grubunda daha az gözlenmiş, deksmedetomidin volatil anestezi ve opioid gereksinimini azaltmış, oksijen tüketimine olan etkisi midazolama benzer bulunmuştur.

Perioperatif myokardial iskemi açısından risk taşıyan koroner arter hastalarında deksmedetomidin premedikasyonu kardiyovasküler stabilite açısından midazolamdan daha avantajlı görülmektedir.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Endotrakeal entübasyon, anestezi ve cerrahi prosedürler stres yaratan işlemlerdir ve vücutta katekolamin salgısının ve diğer stres hormonlarının artmasına neden olurlar (112-114). Böylece hiperdinamik bir kardiyovasküler yanıt oluşabilir, oksijen tüketimi artar ve bu durum özellikle koroner arter hastalığı olanlarda perioperatif dönemde miyokardiyal iskemi ile sonuçlanabilir (112, 115, 116).

Alfa-2 agonistler anestezi ve yoğun bakımda giderek artan oranlarda kullanılmaktadır (165,117-119). Farmakolojik olarak medetomidinin D-izomeri olan deksmedetomidin yüksek derecede selektif, spesifik ve potent adrenoseptör agonistidir (40, 41, 48).

Deksmedetomidin sedatif özelliği yanında ve plazma noradrenalin konsantrasyonunu azaltarak doza bağımlı olarak kan basıncı, kalp hızı ve oksijen tüketimini azaltır (120, 87). Sedasyon, anksiyolizis, tükürük salgısının azalması, kalp hızı ve kan basıncının özellikle hipertansiyonu olan hastalarda azalması koroner arter revaskülarizasyon operasyonları için istenilen bir özelliktir. Bu konuda giderek artan oranda çalışmalar yayınlanmaktadır(161,162).

Çalışmamızda; koroner arter revaskülarizasyon operasyonu geçirecek hastalarda, anestezi premedikasyon için deksmedetomidin ile yaygın kullanılan bir benzodiazepin olan midazolamın, preoperatif sedasyon, amnezi, anksiyete üzerine etkileri ile perioperatif hemodinamik parametreler, oksijen profili ve anestezi madde tüketimi üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Hastaların ameliyat öncesinde anesteziyolog tarafından görülüp değerlendirilmesi ve premedikasyon uygulanması cerrahi ve anesteziye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltma açısından önem taşımaktadır. Bir çok geniş çaplı epidemiyolojik çalışma yetersiz preoperatif yaklaşımın perioperatif dönemde anesteziye bağlı mortaliteyi etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (1).

Preoperatif vizitin amaçları şunlardır (2):

-Hasta ile diyalog kurmak, hastaya anestezi ve operasyon hakkında bilgi vermek ve bu şekilde anksiyeteyi azaltmaya çalışmak,

-Hastanın medikal, fiziksel ve mental durumu hakkında bilgi edinmek, bu amaçla anamnez almak ve fizik muayene yapmak, laboratuvar bulgularını incelemek, yandaş hastalıkları tesbit etmek,

-Gerekirse özel incelemeler, testler ve konsültasyon istemek,

-Anestezi ve cerrahi açıdan riskleri tesbit etmek ve gerekirse anesteziyi ve ameliyatı ertelemek,

-Premedikasyon yapmak,

-Uygulanacak anestezi yönteminin ve kullanılacak ilaçların planını yapmak.

### PREMEDİKASYON

Premedikasyon genel anlamda anestezi ve ameliyat öncesinde hastalara ilaç verilmesidir.

Premedikasyon uygulamasında hedeflenen amaçlar şunlardır (3);

- Anksiyeteyi azaltmak veya yok etmek,
- Sedasyon sağlamak,
- Amnezi sağlamak,
- Analjezi sağlamak,
- Otonom sinir sistemi reflekslerini azaltmak veya yok etmek,
- Orofarengeal sekresyonu azaltmak,
- Mide sıvısını ve pH'ını azaltmak,
- Bulantı ve kusmayı engellemek,
- Anestezi ilaçlarına olan ihtiyacı azaltmak,

- Anestezi indüksiyonunu ve hasta maniplasyonunu kolaylaştırma,
- Allerji ve özel hastalıklar için profilaksi ve tedavi sağlamak.

Premedikasyon amacıyla kullanılan bir çok ilaç mevcuttur. Ancak en iyisi denilebilecek bir ilaç kombinasyonu yoktur. Her uygulamada her hastayı ayrıntılı olarak değerlendirilip en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonunu seçmek önemlidir.

Premedikasyonda kullanılan ilaç ve doz seçiminde dikkat edilmesi gereken faktörler şunlardır (5):

- Hastanın yaşı ve ağırlığı,
- ASA skoru,
- Anksiyete seviyesi,
- Depresan ilaçlara tepkisi,
- Daha önce uygulanan premedikasyonlarda görülen yan etkiler,
- İlaç alerjisi,
- Elektif veya acil operasyon,
- Mevcut diğer hastalıkları,
- Kullanmakta olduğu ilaçlar.

Premedikasyon uygulamasında her hastayı kendi şartlarında değerlendirmek gerekir (4). Örneğin gününbirlik cerrahi girişim için uygulanacak premedikasyon, hastanın operasyon sonrasında taburcu olmasına engel olmayacak şekilde olmalıdır. Öte yandan major cerrahi operasyonu geçirecek koroner arter hastalarında seçilecek ilaç kalp hızı ve kan basıncında artış ile iskemiye yol açmamalıdır (5).

Operasyon geçirecek hastalarda anksiyete sık görülmektedir. Özellikle preoperatif hazırlık odasında en üst seviyeye ulaşmaktadır. Ancak Lichtor JL. ve arkadaşlarının, 52 hasta üzerinde mizaç profili testi uygulanarak yaptıkları bir çalışmada; preoperatif hazırlık odasındaki anksiyete düzeyinin bir gün önceki anksiyete seviyesi arasında anlamlı fark bulunamamıştır. bazı çalışmalarda ise anksiyetenin operasyondan birkaç gün önce başlayıp, ameliyattan hemen önce ve iki gün sonrasına kadar en yüksek seviyede olduğu tesbit edilmiştir (5,7).

Anksiyetenin; gençlerde, kadınlarda, ilk kez operasyon geçirecek olanlarda, daha önce kötü anestezi tecrübe yaşayanlarda ve ölüm korkusu olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6-8). Bunun yanında bazı hastalarda hiç anksiyete gözlenmediği de rapor edilmiştir. Hastanın anksiyete durumu, anestezi ve cerrahiye bağlı peroperatif stres yanıt , sempatik sinir sistemini aktive ederek peroperatif hemodinamiyi etkilemektedir (9). Anksiyetenin azaltılması ve sedasyon, indüksiyon sırasında anesteziyoloğun işini

kolaylaştırmakta, anestezi ilaç ihtiyacını azaltmakta ve hemodinaminin stabil kalmasına yardım etmektedir.

Hastanın anksiyete durumu klinik seyri etkilemektedir dense de bu çok güçlü verilerle desteklenmemiştir. Postoperatif ağrı, hospitalizasyon süresi ve alınan analjezik miktarı ölçülerek hastanın postoperatif klinik seyri takip edilmiş ve hem hastanın kişiliğinden kaynaklanan hem de çevreden kaynaklanan anksiyetenin bu seyri etkilemediği bulunmuştur. Hatta bazı araştırmacılar hastanın üzerine düşeni yapması açısından biraz anksiyete ve korku taşımalarının faydalı olacağını söylemişlerdir (10). Ama anksiyetenin tolere edilebilir seviyeye düşürülmesinin bir insanlık görevi olduğu unutulmamalı ve her hastaya bu amaçla tedavi uygulanmalıdır.

Vögele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total kalça protezi ameliyatı olacak 8 hastada, psikolojik değişkenlik ve anksiyete seviyeleri hastaneye kabullerinden 4 gün önce ve cerrahi sonrası birkaç güne kadar günlük ölçülmüştür. Gerginlik ve anksiyete cerrahi öncesi ılımlı derecede iken cerrahi sonrası ilk iki gün esnasında dikkate değer artış görülmüş ve hasta taburcu olana dek azalarak devam etmiştir. Benzer şekilde bitkinlik postoperatif ikinci günden dokuzuncu güne kadar azalarak preoperatif seviyelere dönmüş, coşku ise postoperatif ikinci günde eski seviyesine gelmiştir (11).

Anesteziyolog tarafından yapılan preoperatif vizitin amacı sadece hastayı ameliyata hazırlamak değil aynı zamanda hastayı sakinleştirmektir. Anksiyeteyi azaltmada non-farmakolojik teknikleri oldukça etkilidir. Egbert ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anesteziyoloğun preoperatif viziti, anksiyeteyi azaltmada barbitürat verilmesinden daha etkili olmuştur (12). Ameliyat konusunda maksimum bilgi içeren kitapçık verilen hastalarda minimum bilgi içeren kitapçık verilen hastalardan daha az anksiyete görülmüştür (3). Anestezi dışındaki ekibin hastaya bilgi vermesi de anksiyeteyi azaltmıştır. Odio-vizual bilgi verilmesi de yine anksiyetenin azaltılmasında etkili olmuştur. Ama bunların hiç birisi anesteziyoloğun preoperatif viziti kadar etkili bulunmamıştır (12).

Koroner arter hastalığı bulunan, hipertansif hastalarda ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında hipertansif ataklar görülebilir. Özellikle sternotomi, laringoskopi sırasında ani hipertansif artışlar saptanabilir. Bu ataklar o dönemde kontrol altına alınabileceği gibi, daha önce antihipertansif tedavi ile (örnek, alfa-2 reseptör agonistleri, beta reseptör blokerleri) profilaksi de sağlanabilir (13).

Cerrahi operasyonu geçirecek hasta gastrik aspirasyon açısından risk altındadır. Bu riski azaltmak için hastalar ameliyat öncesinde sekiz saat aç bırakılırlar. Fakat iki saat önce su

alımı gastrik pH yükseltir ve boşaltımı kolaylaştırır. Ama yine de NPO (Nothing per oral – ağızdan hiçbir şey almama) kuralında ittifak vardır.

Mide sıvısı miktarını azaltmak ve mide pH'ını arttırmak amacıyla hastaya H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, dopamin antagonistleri verilebilir.

Dopamin antagonisti, metoklopramid alt özofagial sfinkter basıncını artırır, mide boşalmasını hızlandırır, bulantı kusmayı önler.

Bulantı belki de cerrahiden sonra en sık görülen komplikasyondur. Phoenix'te yapılan bir çalışmada hastaların % 30 unda postoperatif bulantı, % 20 sinde de kusma olduğu tesbit edilmiştir. Kadınlarda daha sık görülür. Yapılan başka bir çalışmada kadınların % 81 de, erkeklerin % 43 de bulantı saptanmıştır. Başka bir çalışmada kadınların % 55 i, erkeklerin % 23 de bulantı görülmüştür (14).

Premedikasyon için verilen ilacın postoperatif bulantı ve kusmayı artırmaması ve önlemesi gerekir. Opioid kullanımı postoperatif bulantıyı artırabilir. Bulantı ve kusmayı önlemek maksadıyla premedikasyonda metaklopramid, droperidol, skopolamin, proklorperazin, hidrosizin, perfenazin, benzokinamid, promazin, trimetobenzamid ve ondansetron gibi ilaçlar kullanılabilir.

Ameliyat geçirecek bazı hastalarda, özellikle çocuklarda, ameliyattan hemen önce yapılanları hatırlamak, hastalar için ruhi travmaya sebep olabilir. Bu sebeple olayların hatırlanmaması hem hasta, hem de doktor tarafından arzu edilebilir. Retrograt amnezi istenmeyen bir durum olduğu için, amnezi antegrat (premedikasyondan sonraki dönem) olarak sağlanır. Amnezi birkaç ilaçla sağlanabilse de en çok kullanılan ilaç grubu benzodiazepin grubudur. Özellikle lorazepamın bu etkisi çok güçlüdür ve diazepamdan beş kat daha fazladır.

İskemik kalp hastalıklı ve prematür ventriküler kontraksiyonları (PVC) olan hastalarda gevşeme uygulaması, özellikle uyutularak PVC insidansını azaltır (15). Bununla beraber gevşeme tekniği uyumakta zorlanan hospitalize hastalarda da yardım için kullanılabilir. Yalnız ameliyat olacak hastalarda kullanımı sınırlıdır. Kolesistektomi olacak hastalarda uygulandığında kontrol grubuna göre anksiyete durumları anlamlı azalmış ve postoperatif dördüncü gün kortizol seviyelerini düşürmüştür (16). Spinal cerrahi hastalarında gevşeme uygulandığında, eşdeğer kontrol grubuna göre hastanede kalış daha da azalmış ve ağrı şikayetleri ve tedavisi azalmıştır (Hemşire notlarına göre )(17). Bir diğer gevşeme eğitimi genel anestezisiz cilt kanseri eksizyonu için seçilen gününbirlik hastalara verilmiştir. Gevşeme cevabı, cerrahi gününe kadar hastalara günde 20 dak. öğretildiği için, kontrol grubuna da günde 20 dak. okuma zamanı harcanmıştır. Kontrol grubu anksiyetelerinin, cerrahi esnasında ve yüzlerine biyopsi sonucu açıklanırken en yüksek seviyede olduğunu söylemişler. Gevşeme

cevabı öğretilenlerde ise çalışma başlamadan önce anksiyete en yüksek seviyedeymiş. Gevşeme teknikleri anksiyeteyi azaltmakta; hatta stresin biyokimyasal parametrelerinden olan kan basıncını dahi preoperatif düşürmektedir (18,19).

Nonfarmakolojik yöntemlere göre, ilaçlar etkilerini daha hızlı gösterirler. Anksiyete cerrahiden en az 24 saat önce maksimuma ulaşır. Çoğu anestezi klinikleri preoperatif vizitlerini cerrahiden en az 24 saat önce yaptıkları için de nonfarmakolojik yöntemlerin uygulama şansı vardır.

Anksiyetenin giderilmesi ve sedasyonun sağlanması premedikasyonun hedeflerinden biridir.

Bu amaçla kullanılan ilaç grupları şunlardır:

- Fenotiazinler (klorpromazin, prometazin)
- Benzodiazepinler (diazepam, lorazepam, midazolam)
- Barbitüratlar (sekobarbital, pentobarital)
- Opioid grubu (morfin, meperidin)
- Antihistaminikler (difenilhidramin, hidrokizin)

Bugün bu ilaçlar içerisinde premedikasyonda en çok kullanılan ilaç grubu benzodiazepin grubudur (20). Bu grubun ana etkisi anksiyolizdir. Midazolam, diazepam, lorazepam bu grup içerisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Triazolamın yan etkilerinin fazlalığından dolayı (konfüzyon, ajitasyon, halisünasyon gibi) kullanımı bırakılmıştır (21).

Sedasyon anksiyoliz ile eş anlamlı değildir. Bazı ilaçlar; örneğin barbitüratlar ve daha az oranda opioidler sedatif etki gösterirler, fakat anksiyolitik etkileri yoktur (22). Genellikle anksiyoliz istenilen etki açısından yeterli olur, nadiren sedasyon gerekebilir.

### **SEDASYON:**

Zihinsel çevikliğin ve buna eşlik eden psikomotor reaksiyon yeteneğinin normal sınırlar altına düşürülmesidir. Farmakolojik ilaçlarla elde edilebilecek sedasyon bilinçli sedasyon ve derin sedasyon olarak iki farklı düzeyde olabilir (23).

**Bilinçli Sedasyon (Hafif sedasyon):** Hastada bilinç kaybı yoktur ve kooperedir. Tüm koruyucu reflekslerin devamlılığı mevcuttur. Hasta sözlü emir ve uyarılara anlamlı ve bazen de yavaş cevap verir. Stres, endişe, heyecan ve korku azalmıştır veya kaybolmuştur.

Scamman ve arkadaşları bilinçli sedasyonun hedeflerini şu şekilde özetlemişlerdir (24):

- Anksiyeteyi gidermeli ve amnezi oluşturmalı.
- Ağrıdan kaynaklanan sıkıntıyı yok etmeli.

- Minimal risk teşkil etmeli.

**Derin Sedasyon:** Bilinç kaybı yoktur, fakat hasta iyice hipokinetik hale gelmiş, zihin faaliyetleri iyice yavaşlamıştır ve hastayla kooperasyon kurulamaz. Koruyucu refleksler kaybolduğundan hasta hava yolu açıklığını koruyamayabilir. Sözlü uyarı ve fiziksel uyarılara yanıt alınmaz. Vital bulgular labildir. Solunum depresyonu ve sonuçta hiperkarbi oluşabilir. Derin sedasyonun bir basamak sonrası genel anestezi ve ikisi arasında ayrımı yapmak, genel anestezi alanlarda rutin ve sürekli olarak görülen reflekslerin kaybolması dışında zordur. Bu nedenle derin sedasyonun risklerinin genel anesteziye göre daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır (25).

Sedasyonun derecesinin değerlendirilmesinde çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Günümüzde en popüler olan ve en sık kullanılanı Ramsey'in sedasyon skalasıdır.

#### Tablo-1: RAMSEY SEDASYON SKALASI

Sedasyon seviyesi, uyanıklık düzeyini ve uyku düzeyini tespit etmeye dayalı bir skorlama sistemidir. Bulgular puanlandırılarak bir skor bulunur. Bu skora göre hastanın sedasyon seviyesi tespit edilmiş olur.

##### Uyanıklık düzeyleri

- Ajite, sinirli.....1
- Koopere,sakin-----2
- Yalnızca sözlü uyarılara yanıt veriyor -----3

##### Uyku düzeyleri

- Canlı yanıt- glabella üstüne parmak darbesi  
veya yüksek sesle uyarana yanıt-----4
- Ağır yanıt-----5
- Yanıt yok-----6

#### VİSUAL ANALOG SKALA

Anksiyeteyi değerlendirmede subjektif yaklaşımlardan biri olan visual analog skala kullanıldı. Burada endişe durumu, yorgunluk hissi ve ağızda kuruluk hissi hastadan

1' den 10'a kadar derecelendirmesi istenerek subjektif olarak ölçüldü.

1; Endişe yok, yorgunluk yok, ağız kuruluğu yok (normal salivasyon),

10; aşırı endişeli, oldukça bitkin, ağız aşırı kuru olacak şekilde derecelendirmeleri hastalardan istendi.

## CABG 'DE PREMEDİKASYON

Premedikasyonun amacı; korku ve anksiyetenin farmakolojik olarak giderilmesi, indüksiyon için uygulanan manüplasyonlarda (i.v kanül) analjezi ve amnezi sağlamasıdır. CAD hastalarındaki iyi premedikasyon preoperatif anjinal epizodları da önlemektir. Tüm hastalara premedikasyon sonrasında O<sub>2</sub> verilmeli ve pulse-oksimetre ile takip edilmeli, vasküler kanülasyon sırasında EKG takibi yapılmalıdır. En çok kullanılan ilaç kombinasyonu oral diazepam (0,1-0,15mg/kg) + im morfin (0,1mg/kg) ve skopolamin (0,2-0,4 mg/kg) dir. Birincisi anksiyolitik, diğer ikisi ise analjezik ve amneziktir. Hepsi de sedasyona yardımcı olur. Debil ya da yaşlı hastalarda aynı medikasyon düşük dozlarda uygulanabilir (26).

Koroner bypass operasyonlarında laringoskopi, sternotomi ve aortik manüplasyon yoğun stimülasyon dönemleridir.

Skopolamin, yaşlı hastalarda konfüzyon oluşturmaya rağmen, oral diazepam ve im morfinle birlikte uygulandığında bu etki görülmemektedir. Preoperatif İntravenöz skopolaminin uygulaması, genç hastalarda dahi ciddi konfüzyon ve ajitasyon oluşturabilmektedir.

Oral benzodiazepinlerin premedikasyonda kullanılması, efektif sedasyon ve amnezi oluşturabilmektedir. Hem diazepam (0,1-0,15µg/kg) hem de lorazepam(2-4mg) bu yanıtı oluşturur. Kardiyak kateterizasyon premedikasyonu için oral diazepam oldukça popülerdir ve faydalı hemodinamik etkileri (Vazodilatasyon, venöz kapasite artışı ve ventrikül duvar geriliminde azalma) gösterilmiştir (27). Ancak bu ilaç grubu uygulanan hastalarda çok farklı yanıtlar oluşturmaktadır. Bazı hastalarda hiçbir sedatif etki göstermezken, bazı hastalarda düşük dozlarda bile uyarılara yanıtsız koma düzeyinde sedasyona neden olur.

Thomson ve ark.ları premedikasyon için kullanılan ilaçlarla, anestezi indüksiyonunda kullanılan yüksek doz opioid ve kas gevşeticiler arasındaki etkileşimleri incelemişlerdir. Çalışmaların sonuçlarına göre, klinik olarak en etkin sedasyon yalnız lorazepam veya morfin+skopolaminle oluşmakta, ancak indüksiyondaki kalp hızı ve kan basıncı yanıtları, seçilen kas gevşeticilerle değişmektedir. Morfin ve skopolamin uygulanan hastalarda kas gevşeticisi olarak pankuronyum seçildiğinde, fentanil veya sufentanil uygulananlara oranla daha fazla taşikardi ve hipertansiyon oluşmaktadır. Lorazepam uygulananlarda bu etkilerin oluşması daha düşüktür (28,29).

Tomcheck ve ark.larının çalışmalarına göre; fentanil ve pankuronyum ile yapılan anestezi indüksiyonundan önce kullanılan iv diazepam, ciddi hipotansiyon ve kalp atım hızının azalmasına neden olmaktadır (29). Bu çalışmaya göre; premedikasyonda oral veya iv

benzodiazepin uygulaması indüksiyon sırasında anlamlı bir sempatolitik etki oluşmasıyla sonuçlanmaktadır.

Preoperatif beta-bloker tedavisinin koroner revaskülarizasyon sırasında cerrahi uyarıya bağlı intraoperatif iskemik olayları azalttığı gösterilmiştir. Preoperatif beta bloker tedavisine devam edilmesi CBP sonrası dönemde myokard performansını bozmaz. Ayrıca beta bloker tedavisinin ani kesilmesi myokard iskemisi, HT ve beta blokaja bağlı olarak artan beta reseptör yoğunluğuna sekonder taşiaritmi gelişmesine sebep olur.

Koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalarda preop nifedipin tedavisine devam edilmesi fentanil- diazepam- pankuronyum indüksiyonuna bağlı hipotansiyonu arttırmaz. Aynı şekilde, devam eden preoperatif diltiazem tedavinin fentanil- pankuronyum anestezisi ile kombinasyonu da SVR' de düşme veya inotrop desteğine ihtiyaç göstermez. Aksine kalsiyum kanal blokerlerinin kesilmesi CBP sonrası dönemde vazodilatör ihtiyacında artışa sebep olabilir.

## **OKSİJEN TÜKETİMİ**

Uzamış doku hipoksisi; organ disfonksiyonu, en nihayetinde de organ yetmezliği ilişkilidir. Bu nedenle de doku oksijen gereksinimini sağlamak klinik amaçtır.

Oksijen sunumunun asıl komponentleri pulmoner gaz değişimi, hemoglobin konsantrasyonu, oksijene ilgi ve kan akımıdır. Oksijen tüketimi iki metod ile hesaplanmaktadır. Fick eşitliği ve ekspire edilen gaz değerleri kullanılarak yapılan metoddur.

Oksijen sunumu hesaplaması ;

$$DO_2 = CaO_2 * CO * 10$$

$$CaO_2 = (SaO_2 * Hb * 1,39) + (0,031 * PaO_2)$$

Oksijen tüketiminin (VO<sub>2</sub>) Fick eşitliği ile hesaplanması;

$$VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) * CO * 10$$

$$CvO_2 = (SvO_2 * Hb * 1,39) + (0,031 * PvO_2)$$

CaO<sub>2</sub> = Arteriyel oksijen konsantrasyonu

Hb = Hemoglobin seviyesi

PaO<sub>2</sub> = Arteriyel oksijen basıncı

CvO<sub>2</sub> = Miks venöz oksijen konsantrasyonu

CO = Kardiak output

SvO<sub>2</sub> = Miks venöz oksijen saturasyonu

PvO<sub>2</sub> = Miks venöz oksijen basıncı

Oksijen tüketimi hesaplamada Fick eşitliğinde akciğerin oksijen tüketimi hesaba katılmamıştır. Tüm vücut oksijen tüketimi expire edilen gaz değerleri kullanılarak da belirlenebilir.

Akciğerler bir miktar oksijen tüketmesine rağmen iki metod arasında kritik ve stabil hastalarda iyi bir korelasyon saptanmıştır. Bununla beraber son çalışmalarda expire edilen gaz değişimiyle hesaplanan oksijen tüketiminin daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (133,136 ).

Bu iki metod arasındaki fark akciğer tarafından tüketilen  $VO_2$  iledir (137).

$$\text{Oksijen atılımı (O}_2\text{ER)} = VO_2 / DO_2 = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2$$

Oksijen hesabına çözünmemiş oksijenin katkısı çok azdır. Bunun hesaba katılmamış olması eşitliği kolaylaştırır:

$$= (SaO_2 * Hb 1,39) - SvO_2 * Hb 1,39) / (SaO_2 * Hb * 1,39$$

$$= (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$$

Normal istirahat durumunda, oksijen tüketimi oksijen sunumunda bağımsız ve oksijen talebine denktir. Oksijen sunumunun azalması dokulara oksijen atılım oranı ( $O_2ER$ ) artışıyla uyarlanabilir. Öyleki oksijen sunumunda çok büyük değişiklikler olmasına rağmen oksijen tüketimi nisbeten aynı kalır. Kapiller yerine koyma ve dilatasyonda başlıca mekanizmalar bu uyumun içinde yer alır. Oksijen tüketiminde bu küçük azalmaya birkaç faktör katkıda bulunur.

Yeterli  $DO_2$ 'yi sağlama oksijen denge denkleminin sadece bir tarafıdır. Doku seviyesinde oksijenin yeterli kullanımı, optimal hücresel fonksiyonu da sağlamalıdır. Oksijen tüketimi, metabolik fonksiyonları gerçekleştirmek üzere hücreler tarafından kullanılan oksijen miktarıdır. Organların değişik ihtiyaçları vardır ve böylece değişik miktarlarda oksijen kullanırlar

Kompansatuar cevap olarak oksijen atılımı, kritik hastalarda sınırlıdır. Atılım maksimum olduğunda  $DO_2$ ' ye bağlı hale gelir. Bu sunum bağımlı bölgelerdir ve tüketimden daha fazla ihtiyaçla karakterize olup, sonuçta doku hipoksisi gelişir. Kritik  $DO_2$ ,  $VO_2$ 'nin  $DO_2$ 'ye bağımlı olduğu seviyedir. Sunum bağımlı bölgede anaerobik metabolizma oluşur. Oksijen sunumundaki azalmayla kardiak iş ve böylece kardiak oksijen tüketimi azalır. Hem böbrek hem karaciğer tipik kan akımına bağlı fonksiyonları (filtrasyon hızı, sodyum reabsorbsiyonu ve madde klirensi ) böylece, böbrek ve karaciğer oksijen tüketimdeki azalma, organların kan akımındaki azalma ile orantılıdır (138, 139).

Bu tüketimi bağımsız olarak sağlamak, sürekli oksijen talebinin bulunmasıyla gösterilebilir. Normal şartlarda oksijen talebinin artışı,  $DO_2$  ve  $O_2ER$  ile kombine karşılanır.  $O_2ER$  (Talebe karşı oksijen tüketimi) (140).

Kalp yetmezlikli hastalarda, normalin üzerindeki oksijen talebi artışı, aynı zamanda CO'un artışı ile karşılanır. Böylece oksijen sunumu, O<sub>2</sub>ER artışına rağmen kardiyak cerrahiden ayılan hastalar sedasyon ve hipotermiden dolayı düşük oksijen talebine sahiptirler (141). İyileşme süresinde oksijen talebinde artış öncelikle CO ve oksijen sunumunun artışıyla karşılanır, DO<sub>2</sub> ve VO<sub>2</sub> arasındaki yakın ilişkiyle sonuçlanır (142).

Oksijen sunumu kritik bir alt seviyeye düştüğünde, oksijen tüketimi oksijen sunumuna

bağlı hale gelir ( sunuma bağlı tüketim) ve laktat seviyeleri artmaya başlar. Kardiyak output ve oksijen sunumunda bozulma olmamış progresif kanamayla gelişen kardiyak tamponatı bulunan hastalarda kritik oksijen sunumu yaklaşık 8-10 ml/kg.dak. bulunmuştur. Ellisekiz kardiyak cerrahi hastasında Shibutani ve arkadaşları kritik oksijen sunumunu 330ml/dak.m<sup>2</sup> (8,2 ml/kg.dak.) olarak saptamışlardır (134). Benzer hastalarda Komatsu ve arkadaşları kritik DO<sub>2</sub>'yi 300 ml/dak.m<sup>2</sup> nin altına düştüğünde laktat seviyesini yükseltebileceğini rapor etmişlerdir (135). Halbuki birçok analiz sahte DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> ilişkisi ile sonuçlanabilir. Son zamanlarda Ronco ve arkadaşları; umutsuz kritik hastalarda yaşam desteğini çekmeye karar verdiğinde, inotrop desteğin kesilmesiyle oksijen sunumu düşürüldüğü zaman, inspire edilen oksijen konsantrasyonunun son anda azaltılması, en sonunda mekanik ventilasyondan ayırma ile DO<sub>2</sub> ve VO<sub>2</sub> arasında bifazik bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (133).

Kritik oksijen sunumu, septik ve nonseptik hastalarda, çalışmaların bilgi havuzunda

düşünüldenden daha az bulunmuştur ( nonseptik hastalarda 4,3 ± 1,4 ml/kg.dak., septik hastalarda 3,7 ± 1,6 ml/kg.dak.) fakat VO<sub>2</sub> bazal değeri iyice düşüktür ( 3,0 ± 0,7 ve 2,8 ± 0,8 ml/kg.dak, sırasıyla nonseptik ve septikte). Nevarki sunuma bağlılık fenomeninin başlangıcı da kan laktat seviyesindeki keskin bir yükselmeye karakterizedir. Böylece kardiyak output ve dolayısıyla oksijen sunumunda belirgin azalmayla ilişkili olan dolaşım şoku oksijen sunumuna bağlı tüketim fenomeni ve artmış kan laktat seviyeleriyle karakterizedir. Bu durumda kan laktat seviyeleri kardiyak output düşük olduğunda yükselmeye başlar (144).

Septik şok özel bir dolaşım yetmezliği şekli sunar ve artmış oksijen ihtiyacı varlığında

bozulmuş oksijen atılım kapasitesi ile karakterizedir. Bozulmuş bölgesel vasküler tonus, volum kaybı, mikrovasküler obstrüksiyon ve periferik ödem oluşumu akımın redistribisyonu, bozulmuş oksijen atılımı, bölgesel oksijen ihtiyacı ve sunumunda dengesizlik ile sunulabilir (145).

Hem sepsis mediatörlerinin (146) hem de nitrikoksitin (147) bu durumlardaki vasküler tonus kaybı ve belirgin vazodilatasyon da rolü olduğu düşünülmüştür. Bu oksijen atılım kapasitesindeki değişiklikler dahilinde oksijen ihtiyacındaki artış primer olarak hücrelere oksijen sunumunun artışıyla karşılanmalıdır. Arteryel oksijen içeriği akut durumlarda efektif olarak arttırılamadığından oksijen sunumu sadece kan akımındaki artış ile sağlanabilir. Hiperdinamik durum olan şiddetli sepsiste oluşan yüksek oksijen sunumu her zaman yeterli değildir. Çünkü kardiak output normal veya yüksek olduğunda bile doku hipoksisi mevcut olabilir (143,148). Oksijen atılım anormalliklerine ek olarak miyokardial depresyon da oksijen iletim sınırlamalarından sorumlu tutulabilir (149-151).

Yeterli doku oksijenlenmesi oksijen sunumu ile oksijen tüketimi arasındaki bir dengedir. Oksijen tüketimi; egzersiz, vücut sıcaklığı, kalp hızı (egzersizden bağımsız), ilaçlar, sempatik aktivite, metabolik durum gibi birçok faktörden etkilenebilir. Oksijen sunumunun yetersiz olduğu durumlarda klinisyenler bu parametrelerin bir veya birkaçını değiştirerek oksijen tüketimini azaltır ve yeterli doku oksijenlenmesini sağlayabilirler.

Dengede görülen hastalarda genel parametreler hastayı değerlendirmede yeterli olmayabilir. Doku oksijenizasyonundaki yeni trend global parametreler + bölgesel oksijenizasyonu gösteren değişikliklerden oluşmaktadır. Bölgesel hipoperfüzyonun tesbiti gastrik tonometri ile gösterilmektedir. Barsak da oksijensizlikten ilk etkilenen organdır. Bölgesel oksijenizasyon için yapılan gastrik tonometri bölgesel hipoperfüzyonun erken indikatörlerindedir.

DO<sub>2</sub> ve VO<sub>2</sub> arasındaki ilişkinin optimizasyonu stratejileri ile ;

- morbidite ve mortalitede azalma ,
- yatış süresinde kısalma,
- hastane masrafında azalma sağlanmıştır (151,152).

Lobo ve arkadaşlarının son zamanlardaki bildirimlerine göre, yüksek riskli hasta popülasyonunda intraoperatif ve postoperatif yirmidört saat içinde oksijen sunumunu optimizasyonuna yönelik tedavilerin altmış günlük mortalitede % 68'lik azalma ve komplikasyon prevalansında anlamlı azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir (153).

## **PREMEDİKASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR**

### **FENOTİAZİNLER**

Premedikasyonda çok amaçlı kullanılabilen ilaç grubudur. Birkaç etki oluşturur:

1. Santral antiemetik etki,
2. Sedasyon,
3. Anksiyoliz,
4. H<sub>2</sub> reseptör antagonizması,
5. Alfa adrenerjik antagonizma,
6. Antikolinergik özellikler,
7. Opioid analjesinin potansiyelize edilmesi.

Bu grubun dezavantajlarının başında ekstrapramidal yan etkileri gelmektedir. Postoperatif düzelmeyi etkileyecek kadar opioidler ile sinerjizm gösterirler. Anestetik ajanların hipotansif etkilerini artırır. Postoperatif dönemde özellikle trimenprazin verilen çocuklarda, hipovolemiyi andıran hafif taşikardi, hipotansiyon ve solukluk görülebilir.

### **OPIOİD ANALJEZİKLER**

Premedikasyonda opioid kullanımı analjezi ihtiyacına bağlıdır. Ama yine de narkotik analjezikler yaygın olarak premedikasyon kombinasyonlarında yer almaktadırlar. Bunun sebebi analjezi ile beraber sedasyon etkilerinden yararlanmaktır. Gerçekten opioidler sedasyon sağlarlar, ama iyi anksiyolitik ajan değildirler. Ağrı olduğunda hastada öfori yaparlar. Ama ağrı olmadığında disfori yaparlar. Uzun etkilerinden dolayı anestezi sırasında ve postoperatif periyodun erken safhalarında analjezik etkiler görülür.

Opioidlerin yan etkileri dikkatli takip gerektirecek boyutlardadır:

- Solunum depresyonuna sebep olurlar.
- Kusma bulantı: Medulladaki kemoreseptör triger bölgenin uyarılmasına bağlıdır. Çok yaygındır. Bu sebeple opioidler premedikasyonda her zaman skopolamin, fenotiazinlerden biri veya droperidol gibi bir antiemetik ajanla beraber kullanılmalıdır.
- Ortostatik hipotansiyon.
- Oddi sfinkterinde spazm yaparlar, sağ üst kadran ağrısı görülebilir.

- Morfin, histamin salınımına yol açar ve astmatiklerde kontrendike olarak görülür.
- Pruritis
- Mide boşalmasını geciktirirler.

**Morfin:** İntramusküler enjeksiyondan kırkbeş–doksan dakika sonra etkileri maksimuma ulaşır. Premedikasyonda morfinin bulunması cerrahi stimülasyona cevap olarak ortaya çıkan kalp hızındaki istenmeyen artışı önler.

**Meperidin:** Genellikle prometazin ile kombine kullanılır. İntramusküler enjeksiyondan sonra maksimum etkilerinin süresi değişkendir.

Bunların dışında premedikasyonda, fentanil, alfentanil veya sufentanil de kullanılabilir. Premedikasyonda opioid kullanılması şu durumlarla sınırlıdır:

- Preoperatif ağrının giderilmesi,
- Rejyonel anestezi için,
- Endotrakeal entübasyona kardiovasküler cevabın azaltılması, (örn. Hipertansiyon öyküsü olanlar),
- Postoperatif dönemde ağrılı olacağı tahmin edilen insizyonlu operasyonlar (örn.sternotomi).

### **Butirofenonlar**

İki butirofenondan (haloperidol ve droperidol), droperidol anestetik kullanımda popülerite kazanmıştır. Bu ilacın nöroleptik etkisi alfa reseptör blokajı etkisi ve anti – emetik etkisi vardır. Droperidol nadiren doza bağlı olarak disforik reaksiyonlar ve ekstrapiramidal yan etkilere yol açabilir.

Butirofenonlar çok uzun etkili olduklarından özellikle yaşlılarda anesteziyenin kurtulmayı geciktirebilirler.

Droperidolün en yaygın kullanımı antiemetik amaçlı kullanımdır. Premedikasyonda 2,5 mg intramusküler olarak veya anestezi sırasında 1,25 mg intravenöz olarak kullanılır.

### **Ondansetron**

Bir serotonin antagonisti olan ondansetron özellikle kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılır. Yarı ömrü 4 saattir. En önemli yan etkisi başağrısıdır. Diğer yan etkileri diyare, konstipasyon, sedasyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme

görülmektedir. Ekstrapiramidal reaksiyonlar görülmez. Anestezi alan hastalarda yapılan üç çalışmada 4-8 miligramlık doz anti-emetik olarak çok etkili bulunmuştur. Ondansetron premedikasyonda etkili anti-emetik olarak kullanımda yerini alacak gibi görünmektedir.

## **BENZODİAZEPİNLER**

Benzodiazepinler beyinde bulunan ve ilk kez 1977’ de Mohler ile Okada tarafından keşfedilen özel reseptörler ( gama aminobutirik asit GABA reseptörleri ) üzerine etkilidirler. Bu reseptörler en çok serebral korteks, hipotalamus, serebellum, korpus striatum ve medulla da bulunurlar. Vücudun diğer periferik organlarında, merkezi sinir sistemindeki nonnöral dokularda ve plazma proteinleri üzerinde de benzodiazepinlerin yüksek affinite gösterdikleri bağlanma bölümleri vardır.

Benzodiazepinler reseptöre bağlanırlar ve gama amino butirik asidin klor kanalları üzerinde olan etkisini değiştirirler ve klorun hücre içine girmesini sağlarlar. Bu hücrenin sabit membran potansiyelini artırır ve hücreyi herhangi bir uyarıya karşı refrakter hale getirir. Benzodiazepinler gama amino butirik asidin etkisini bu şekilde değiştirerek santral sinir sistemindeki bazı önemli yolları inhibe ederler.

Benzodiazepin reseptörünün doğal bağı bilinmemektedir. Son zamanlarda santral anksiyojenik nörotransmitterlerin salgılandığı, bunun anksiyete ve konvülsiyona sebep olduğu ve bunun benzodiazepinler ile antagonize olabildiği tezi ileri sürülmüştür. Bu maddelere “ invers agonists” ters agonistler denmektedir. Ayrıca hem inhibitör hem de stimülatör etki gösteren maddeler tanımlanmış ve “parsiyel agonist” olarak isimlendirilmişlerdir. Sonuç olarak benzodiazepin reseptörlerine etki eden beş gruptan söz edilebilir: Agonistler (benzodiazepinler), parsiyel agonistler, invers agonistler, parsiyel invers agonist ve antagonistler ( flumazenil). Flumazenil bu dört grubun hepsinin etkilerini antagonize eder.

Farmakodinamik olarak benzodiazepinler birbirinin aynıdırlar ve aralarındaki fark farmakokinetik özelliklerine ve etkilerinin gücüne bağlıdır. Terapötik indeksleri geniştir ve çok yüksek dozlarda bile ciddi yan etki veya ölüm çok nadir olarak görülür. Bütün benzodiazepinler doza bağlı olarak etki spektrumu gösterirler.

Beş temel etkileri vardır:

Anti-anksiyete: En düşük dozda bile anksiyolitik etki görülür, fakat ciddi anksiyete ve panik durumlarında, sedatif veya hipnotik doza ulaşmak gerekir.

Sedasyon: Spontan aktivitenin azalmasıyla beraber hastada stimülasyonlara cevap vermede azalma vardır. Yüksek dozda uyku görülür, hatta ilaç hipnotik olarak popülarite sahibi olmaktadır. Küçük cerrahi girişimlerde ve tabii manipulasyonlarda (gastroskopi gibi),

şuur kaybı olmadan sedasyon sağlamak amacıyla benzodiazepinler kullanılmaktadır. Diazepam ve midazolam intravenöz induksiyon ajanı olarak da kullanılmaktadır.

Antikonvülzan etki: Diğer sedatif-hipnotiklerin çoğu gibi benzodiazepinler de konvülzif aktiviteyi sonlandırmak için kullanılırlar. Klonazepam ve diazepam status epileptikusta kullanılabilir. Klonazepam ayrıca petit mal epilepside de kullanılmaktadır.

Kas gevşemesi: Benzodiazepinler kas tonusunu azaltırlar. Bu spinal korddaki internöronlar üzerine olan etki sonucu olabilir. Bu etki küçük cerrahi girişimlerde cerrahi işlemi kolaylaştırabilir.

Amnezi: Benzodiazepinler intravenöz verildikleri zaman antegrat amnezi oluştururlar. Diazepam ve midazolam verilmesinden sonra bu etki çok daha uzun süre devam eder ve altı saate kadar ulaşabilir. Oral veya intramuskuler verildiklerinde gösterdikleri amnestik etki çok yüzeysel ve değişkendir. Amnestik etkinin mekanizması bilinmemektedir.

Bilinmesi gereken çok önemli bir husus şudur ki; benzodiazepinler analjezik ve antidepresan değildirler. Bazı benzodiazepinlerin hipnotik veya anti-anksiyotik olarak sınıflandırılmasının yanlış olacağı 1980 yılında vurgulanmıştır. Bu ilaçların hepsi anksiyete veya insomnia'nın kısa süreli tedavisinde aynı etkiye sahiptir. Uzun dönem tedavide iyi olduklarına dair bulgu yoktur.

Benzodiazepinlerin yarı ömürlerinde çok farklılıklar vardır ve karaciğer hastalıklarında ve yaşlılarda daha da uzun olabilirler. Midazolam 2 saate kadar etkili olabilir diazepamın etkisi elli saate kadar çıkabilir.

Benzodiazepinlerin çoğu intramusküler kullandıklarında oral yoldan emildikleri kadar emilmezler. Bir istisna lorazepamdır. Lorezepam intra musküler uygulandığında hızlıca emilir.

Benzodiazepinlerin biotransformasyonları karaciğerde, atılımları ise başlıca böbrekler ile olmaktadır.

Benzodiazepinlerin yan etkileri, kullanımlarında dikkat etmeyi gerektirir. Artelyel kan basıncında düşme görülebilir. Bu düşme normal kişilerde problem oluşturmasa da yaşlı veya kardiyak hastalığı olanlarda ciddi sorunlar doğurabilir. Bu ilaçlar kalbin barorefleks kontrolünü engelleyerek, kardiyak depresyon yapabilirler. Başka bir ilaçla ( örn. Morfin ) kombine edildiğinde bu kardiovasküler etkiler daha da ciddi olabilirler. Sonuçta, kan basıncı düşer, kardiyak debi ve periferik vasküler rezistans düşer, kalp hızı ise artar.

Benzodiazepinler respiratuar fonksiyonları da baskılayabilirler. Karbondioksite olan ventilatuar cevabı deprese ederler. Bu etki ilaçlar intravenöz verildiğinde görülür ve özellikle diğer respiratuar depresanlarla verildiğinde daha da artar.

Serebral oksijen tüketimi bu ilaçlar kullanıldığında azalır, serebral kan akımı azalır, intrakraniyel basınç düşer.

Benzodiazepinler volatil ajanların MAC ' nu yüzde otuz kadar azaltırlar. Etanol, barbitüratlar ve diğer santral sinir sistemi depresanları benzodiazepinlerin sedatif etkilerini potansiyelize ederler. Genel olarak preoperatif dönemde uygulanan benzodiazepinler, operasyon sonrası derlenmeyi geciktirmektedirler. Hastalarda yorgunluk görülür. Benzodiazepin verilen hastalarda psikomotor fonksiyon bozukluğu görülebilir.

Birkaç haftadan fazla kullanıldıklarında, ilaç kesildiği zaman yoksunluk semptomları görülebilir. Özellikle kısa etkili ilaçların uzun süreli kullanımlarında bağımlılık görülebilir.

## MİDAZOLAM

Walser tarafından 1975'te sentez edilen midazolam imidazol grubu içeren bir benzodiazepindir.

Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif - hipnotik etkiye sahiptir. Diğer benzodiazepinler gibi santral sinir sisteminde gama- amino bitürik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotansmitter GABA'in aktivitesini artırır (30).

Klinikte kullanılan benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk türevidir. Maleat ve hidroklorür tuzu halinde hazırlanmıştır. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solusyonunun pH'si 3,5-4'tür, intravenöz enjeksiyondan sonra vücuda girer girmez plazma tarafından pH tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofilik duruma geçer. Asidik ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Etkisi diazepamdan daha çabuk başlar ve daha kısa sürer.

### **Farmakoloji:**

Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest kısmındaki büyük etkilere yol açabilir.

Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezi etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30-100 saniye) başlar. Oral verildiğinde mide- barsak kanalından çabuk absorbe edilir, karaciğerde % 50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar (31). Hidroksillenmek suretiyle metabolize edilir, hidroksimetil metaboliti etkin bir türevidir. Midazolamın ekstrahepatik metabolizması da vardır ve bu metabolitlerin önemsiz uyutucu özelliği vardır (32). Tiopental gibi, redistribüsyona uğrar. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1- 4 saat ) ve bireyler arasında nispeten fazla değişiklik gösterir. Yaşlılar midazolama daha hassastırlar.

**Santral sinir sistemi:** Midazolamın etkileri kalitatif olarak diğer benzodiazepinlerinki ile aynıdır. Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. EEG’de beyin sapı ve retiküler sistem aktivitesini bloke eder. İntravenöz verildiğinde antegrat amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur.

Midazolamın anksiyete azaltabilirliği çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (33,34). Böyle bir çalışmada 1 mg, 2 mg, 3 mg im. midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak 100 yaşlı hastada plaseboyla kıyaslanmıştır (34). Anksiyete hastalarda visual analog skala ile ölçülmüş; tüm üç doz midazolamda yaklaşık aynı derecede azaltırken, plasebo alanlarda hiç değişiklik olmamıştır (34).

**Kardiyovasküler sistem:** Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az depresandır. 0,15 mg/kg i.v. midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistemik sistolik ve diastolik arteryel kan basıncını hafifçe düşürmüştür. Arteryel kan basıncı, bundan sonra en az 20 dak. süreyle sabit kalmıştır. Kalp hızı, enjeksiyondan bir dakika sonra 13 atım/dak. kadar artmış ve normale dönmeden önce, 5 dak. bu hızda kalmıştır. Bu, sistemik arteryel basınçta benzodiazepin ile oluşturulan mütevazî düşüşe, baroreseptör aracılığıyla verilen cevabı göstermektedir. Kan basıncında ve periferik vasküler rezistansta hafif düşmeye sebep olur, kardiyak debide biraz değişme gözlenir (35-37).

**Solunum sistemi:** Sağlıklı bir kişide midazolam i.v. 0,075mg/kg dozda (düşük doz) karbondioksit cevap eğrisinde geçici ve önemli olmayan depresyona sebep olur. Fakat diğer santral sinir sistemi depresanları ile beraber kullanıldığında ciddi respiratuar depresyona yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda midazolamın respiratuar depresan etkisi daha fazla olabilir.

**Endikasyonlar:** Midazolam tiopental gibi genel anestezinin başlangıcında iv yoldan indüksiyon yapmak için kullanılabilir. Ayrıca kardioversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde intravenöz sedatif olarak kullanılır. Analjezi yapmaz. Oral yoldan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur.

Anestezi uygulamalarında midazolam büyük oranda diazepamın yerini almıştır. İntramusküler olarak etkili bir premedikasyon ilacıdır, fakat çoğunlukla küçük girişimlerde sedasyon sağlamak maksadıyla kullanılır. Yarı ömrü kısa, plazma eliminasyonu hızlı olduğu için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı olarak infüzyon şeklinde kullanılabilir.

Midazolam preoperatif medikasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir. Sedasyon ve anksiyoliz sağlanması, etkisinin çabuk başlaması (i.m. enjeksiyondan sonra 7,2 dak.), diazepamdan daha fazla amnestik olması premedikasyonda tercih edilmesinin sebepleridir.

**Doz :** Midazolam her hastada doz seçilerek uygulanmasına rağmen, genellikle 20 'li yaşlarda 0,07-0,15 mg/kg da efektif sedasyon sağlarken, her dekada yaklaşık % 17 azaltılarak verilmelidir.

Midazolam premedikasyonda kullanıldığında intramusküler doz 0,05-0,13 mg/kg olarak uygulanır. Aoram ve arkadaşları 0,075 mg/kg'lık bir doz kullanılarak, midazolamın sedatif etkilerinin enjeksiyondan sonra 15 dak. içinde görülebileceğini ve 45 dak.da maksimal düzeye vardığını tesbit etmişlerdir (38). İntramuskuler enjeksiyondan sonraki ilk saat içinde, her ne kadar ulaşılan sedasyon düzeyi intravenöz yolla ulaşılandan daha düşükse de, süresi benzer olmuştur. İndüksiyonda 0,3-0,6 mg/kg ile şuur kaybı sağlanabilir. Bazı ülkelerde tablet formu da mevcuttur ve gece sedasyon için kullanılabilir.

**Dikkat edilecek hususlar:** Yaşlılar midazolama karşı daha hassastırlar ve etkinin başlaması yavaştır. Dolayısıyla yanılarak doz aşılabilir. Özellikle yoğun bakım uygulamalarında hastanın iyi takip edilmesi gerekir, beklenenden daha fazla etki ve yan etki görülebilir. Araştırmaların sağlıklı insanlar ve gönüllüler üzerinde yapıldığı hatırdan çıkartılmamalıdır.

Midazolamın, cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansına etkisi yoktur. Bulantı ve kusmayı ne arttırır ne azaltır. Kardiovasküler, respiratuar ve psikomotor depresyon midazolam kullananlarda dikkate alınması gereken yan etkileridir (39).

### **Antikolinergik Ajanlar:**

Anestezide yaygın olarak kullanılan üç ilaç atropin, skopolamin ve glikopironium'dur. Atropin ve skopolamin tersiyer amindirler ve kan – beyin bariyerini geçerler. Glikopironium kuaterner amindir, kan–beyin bariyerini geçemez ve barsaklardan emilmez. Atropin barsaklardan emilse de çok az miktarda gerçekleşir ve bu mide içeriği, PH ve motilite ile yakından ilgilidir.

Bu üç ilaç, kolinerjik reseptörler üzerine olan antagonistik etkilerinin farklılığıyla birbirlerinden ayrılırlar. Standart klinik dozlarda skopolaminin antisiyalojik etkisi atropininkinden daha fazladır, kardiyak vagal reseptörler üzerine etkisi daha azdır. Skopolamin sedatif ve amnezik etki gösterir ve atropinin tersine yüksek merkezlerde stimülasyona yol açmaz. Skopolamin yaşlılarda (60 yaş üstü ) disfori ve huzursuzluğa sebep

olur. Glikopironiumun santral etkisi yoktur, etkisi daha uzun sürer ve kalp hızı üzerinde atropinden daha az değişiklik yapar.

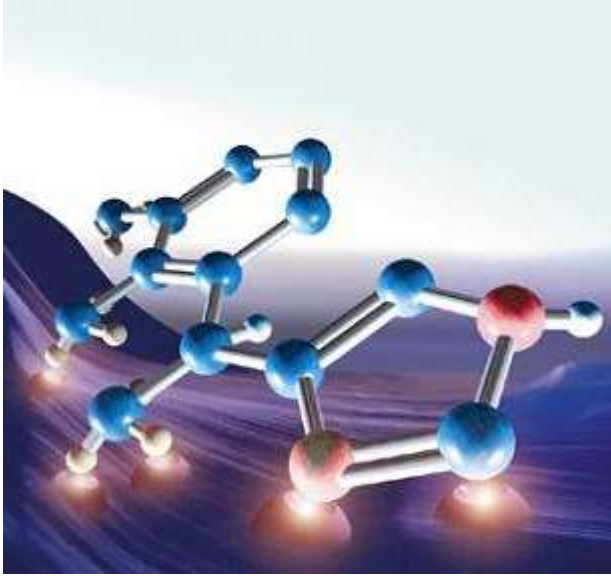
Antikolinergik ilaçların anestezide kullanım amaçları:

-Anti-siyalojik etki: Glikopironium ve skopolamin bu açıdan atropinden daha etkilidirler. Bu ilaçlar irritan anestezi gazı kullanıldığında sekresyonları bloke ederler. Süksametyum kullanıldığında görülen bradikardi ve fazla sekresyonu azaltırlar.

-Sedatif-Amnezik etki: Morfin ile kombine olarak kullanıldığında, skopolamin etkili bir sedasyon ve amnezi oluşturur. Bu amaçla premedikasyonda kullanılır.

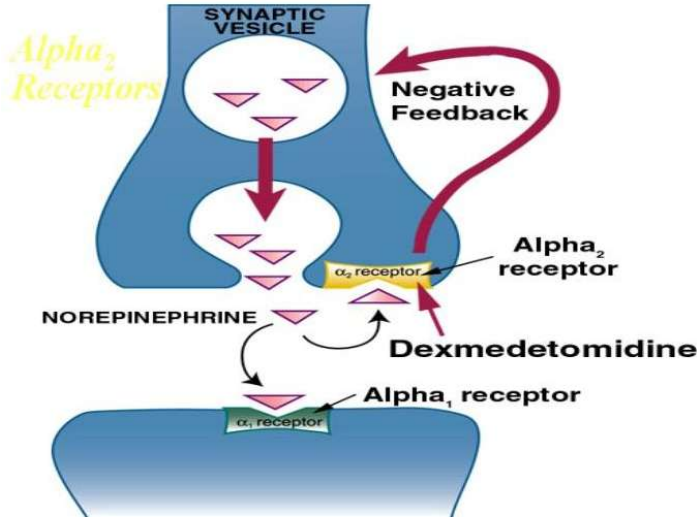
-Refleks bradikardinin önlenmesi: Antikolinergik ilaçlar bradikardinin hem profilaksisi hem de tedavisinde kullanılırlar. Atropin oftalmik cerrahide okülokardiyak refleksi bloke etmek amacıyla premedikasyonda kullanılır. Küçük çocuklarda halotan anestezisine bağlı olarak görülebilen bradikardiyi önlemek için yine premedikasyonda atropin kullanılabilir.

## DEXMEDETOMİDİN



Deksmedetomidin, bir alfa-2 agonist olan medetomidin'in D-dimeridir. Yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir alfa2 adrenoreseptör agonistidir (40-42). Medetomidin, klasik alfa-2 agonistlerine göre daha yüksek alfa-1/alfa-2 selektivite oranına sahiptir (43). Deksmedetomidin respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anestezide destek özellikleri olan bir ajandır.

## FARMAKODİNAMİ



Alfa-2 adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır.

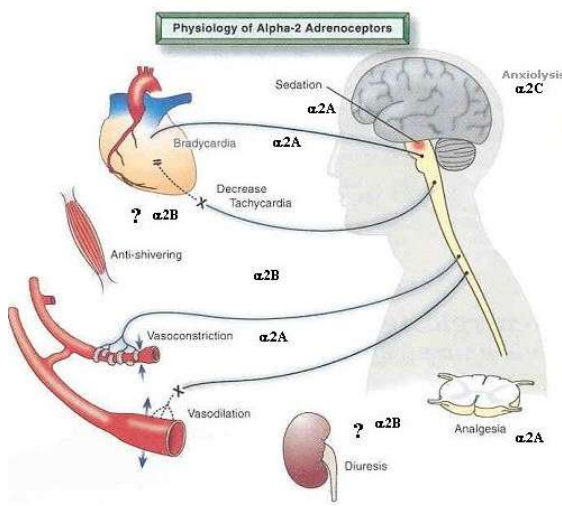
Postsinaptik alfa-2 adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde, sıçanlarda alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C olarak bilinen 3 alt grup bulunmuştur (44-46).

Bu 3 alt grup reseptör, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir (46,47). Hücresel düzeyde her 3 alt gruptan bu G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub> sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik AMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı Ca kanallarını inhibe ve K kanallarını hiperpolarize ederler (48-50).

Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmektedir. Deksmetomidin, fare beyininde doza bağımlı olarak siklik GMP üretimini azaltır (51). Son zamanlardaki araştırmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden oto reseptörlerinin büyük çoğunluğunun alfa-2A alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (52).

İnsitu hybridizasyon yöntemi kullanılarak memeli santral sinir sistemindeki tüm alfa-2 adreno reseptör alt grubunun belirteçleri tesbit edilmiştir. Alfa2B reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, alfa-2A ve alfa-2C alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (53,46). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde alfa-2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin,

bu beyin bölgesinde 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 (46).



Alfa-2A adrenoceptör alt grubunun deksmedetomidini ana farmakolojik ve teröpatik etkilerinin çoğunu oluşturmasındaki kritik rolü alfa-2A mutant farelerinden elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. Örneğin; fonksiyonel alfa-2A reseptör alt grubundan yoksun farelerde; deksmedetomidinin sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken; alfa-2B ve alfa-2C reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur.

Buna ilave olarak alfa-2A reseptörlerinin, kemirgenlerde locus ceruleusta deksmedetomidinin hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir. İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir (46).

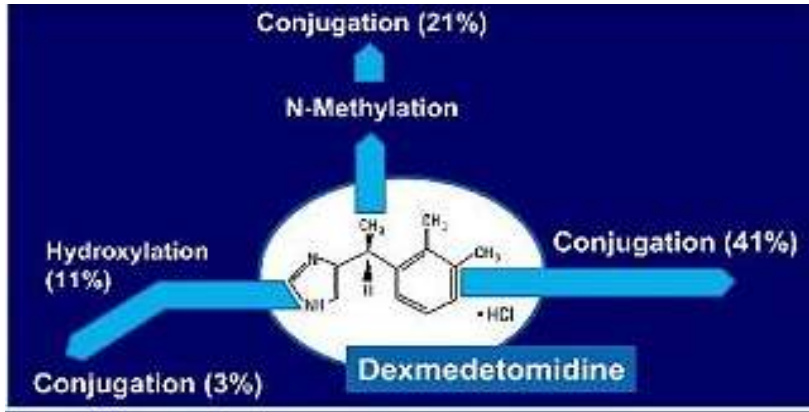
Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik alfa-2 adrenoceptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (17). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin alfa2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki alfa2 adrenoceptörlere bağlanması analjezi sağlar (54,57).

Deksmedetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. Örneğin, deksmedetomidinin 0,6ng/ml' lik hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC'ı %47 azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükmetedir (58).

Son bilgiler deksmedetomidinin geçici global iskemiyeye maruz kalan gerbillerde iskemik hasarı önlediğini düşündürmektedir (59). Kan damarındaki periferik alfa-2B reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif alfa-2A, alfa-2B agonistlerinin hızlı iv injeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak SVR artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçici ve santraldir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur.

İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen alfa-2 adreno reseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu Na ve su atılımını stimule eder (60). Sıvı dengesi ve hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli alfa-2 reseptör agonistlerin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınım stimulasyonu veya adrenal steroidegenез blokajı sayılabilir (61).

#### FARMAKOKİNETİK VE METABOLİZMA BİLGİLERİ



Yapılan hayvan çalışmalarında ( fare, tavşan ve köpek) subkutan veya intramuskuler uygulamadan sonra deksmedetomidin hızla absorbe olarak en yüksek plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Doz artışı ile plazma konsantrasyon zaman eğrisi (AUC) değerinde plazma konsantrasyonundan (C<sub>max</sub>) daha fazla artışlar gözlenmiştir. Köpeklerde iv ve im tek doz sonrasındaki AUC karşılaştırması ile 50mcg/kg im doz için % 60'lık ortalama biyoyararlanım olduğu tahmin edilmiştir (163). Dağılım yarı ömrü kısa (ort.6 dak) ve kararlılık durumundaki dağılım volümü yaklaşık 118 lt olarak bulunmuş. Köpeklerde iv ve im uygulamadan sonra ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 0,68-1,31 saat arasında değişmektedir ve daha yüksek im dozlarda artmaya eğilim gösterir.

## KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ

Deksmedetomidinin kardiovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmedetomidinin sempatotik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır.

Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (63), kalp hızı ve kan basıncın da doza bağımlı olarak azaltır (38). Bir çalışmada Deksmedetomidin 1 mcg/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dak.uygulanmış, kalp hızında % 17 ve kan basıncına % 23'lük anlamlı maksimal bir azalma meydana gelmiştir ( $p<0,05$ ) (64). Diğer bir çalışmada infüzyon uygulaması sırasında 0,2 ile 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$  (65) deksmedetomidin infüzyonu alan hastalarda kan basıncı ve kalp hızında; plasebo alanlardan a daha fazla düşüş gözlenmiştir. İnfüzyon kesildikten sonra başlangıç düzeylerine dönüş, belli bir geri çekilme belirtisi olmadan 6 saat içinde olmuştur. Deksmedetomidinin 37 sağlıklı erkekde hızlı enjeksiyonu (2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa.}$ ) sonucu; muhtemelen vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik  $\alpha$ -2 adreno reseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturmuştur. Kan basıncındaki bu artış, kalp hızındaki % 25'lik düşüşle ilişkili bulunmuştur (63).

Deksmedetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını; etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (65,66).

Bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan 24 vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; hastalar plasebo veya 0.15, 0.30 veya 0.45 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu oluşturacak şekilde indüksiyondan bir saat önceden postoperatif 48.saate kadar deksmedetomidin infüzyonunu almışlardır. Deksmedetomidin alan hastalarda, plasebo alanlara oranla preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür. Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazoaaktif ilaca gerek duyulmuştur (67).

Devamlı holter monitorizasyon sonuçları; deksmedetomidin uygulanan hastalarda ciddi perioperatif iskemide doza bağlı azalışı desteklemektedir (68). Yapılan diğer bir çalışmada ise koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda perioperatif adranerjik stabilite deksmedetomidin ile sağlanmış ve perioperatif miyokard infarktüsü gözlenme insidansı azalmıştır (68).

Canine ve ark.'larının bir çalışmasında, medetomidin 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv veya 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$  im. uygulanmış, kalp hızı ve kardiyak outputta azalma olurken, sistemik vasküler rezistans

artmıştır (69-70). Medetomidin 5-10 µg/kg uygulandığı köpeklerde, CO daki azalmayı, kontraktilitenin azalmasına değil, SVR'nin artmasına ve kalp hızının azalmasına bağlamışlardır.

İnsan çalışmalarında 0,5µg/kg 'den düşük doz deksmedetomidin alan ASA-I sınıfı kadın hastalarda, kan basıncı ve kalp hızında azalma görülmüştür (71). Ketamin/ N<sub>2</sub>O/ O<sub>2</sub> anestezisinden 45 dak. önce uygulanan 2,5mcg/kg im deksmedetomidin, ketaminin kardiyostimulan etkisini önemli düzeyde azaltmış ve intraoperatif ve postoperatif bradikardi sıklığını artırmıştır. Perioperatif iv düşük doz deksmedetomidin uygulanan koroner arter veya damar hastalarında, muhtemelen santral sinir sisteminde sempatik deşarjın azalmasına bağlı olarak preoperatif kalp hızı ve sistemik kan basıncı ve postoperatif taşikardi azalmıştır.

### RESPIRATUAR ETKİLER

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO<sub>2</sub> yi az miktarda arttırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziklere göre önemli bir avantajdır (72).

Bir faz I çalışmasında (hedef plazma konsantrasyonu 0,3 µg/lt - 1,25µg/lt ) 24 saat iv deksmedetomidin infüzyonu alan gönüllülerde respiratuar depresyon meydana gelmemiş, oksijen saturasyonu tüm bireylerde %90 üzerinde bulunmuştur (64).

Belleville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, opioid Mü reseptörlerinin aksine, santral ventilasyon kontrolüne katılan nöral yolların üzerinde alfa-2 reseptörlerin direkt etkisinin çok olduğunu göstermiştir. Non-REM uyku eğerilerinde bir azalmaya sebep olmuştur. Bu çalışmada deksmedetomidin ile PaCO<sub>2</sub> de ılımlı bir artış gözlenmiş, deksmedetomidin infüzyonunu izleyen ilk 1 saatte dahi solunum sayısındaki küçük değişikliklerle beraber, dakika ventilasyonunda düşüş olmuştur. Arter kan gazı ölçümleri klinik olarak normal limitler içinde kalmıştır (72,73).

Çift kör, plasebo kontrollü insanda yapılan bir çalışmada da ventilasyon frekansında minimal bir değişiklikle dakika ventilasyonunda bir azalma ve PCO<sub>2</sub> de bir artış olmuştur. Deksmedetomidin başlangıcından 10 dak. sonra PCO<sub>2</sub> 'deki maksimal artış 41,9 mmHg' dan 46,1mmHg'ya başlangıçtan 10 dak. sonra çıkmış (p<0,05) ve daha sonra yavaşça geri dönmüştür. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60. dak.'dan sonra meydana gelmiştir (8,7lt/dak. → 6,3lt/dak, p<0,05) (72).

### SEDATİF, ANESTEZİYE YARDIMCI VE ANALJEZİK ETKİLERİ

Preoperatif im yolla 2,5µg/kg deksmedetomidinin yaptığı sedasyon ile intraokuler katarakt, abdominal kolesistektomi ya da histerektomi operasyonu geçirecek hastalarda preoperatif 0,08mg/kg im. midazolamın sağladığı sedasyon benzer bulunmuştur. Ayrıca anestezi indüksiyonu için ihtiyaç duyulan tiopental dozu azalmıştır (74).

Deksmedetomidinin 0,6 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC değerinde %7 oranında bir azalma sağlamıştır. Postoperatif ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı için plaseboyla kıyaslandığında, midazolam veya propofol gereksinimi deksmedetomidin alan hastalarda anlamlı derecede azalmıştır (75).

Deksmedetomidin ile sedasyonun değerlendirildiği 401 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; deksmedetomidin alan hastaların çoğunda (%60) sedatif ilaç ilavesi gerekmemiştir. Halbuki plasebo alıcılarının çoğunda (%60) >50 mg propofol gerekmiştir (76). Deksmedetomidin alıcılarının %21'inde küçük doz propofol (<50mg) gerekirken, plasebo alıcılarında bu oran %15 bulunmuş. Propofol gereksinimi çalışma periyodu boyunca plasebo grubuna göre 7 kat daha az olduğu saptanmıştır. (72mg → 513 mg, p<0,0001) (77).

Sedasyon için yapılan ve 353 hastayı kapsayan diğer bir çalışmada: deksmedetomidin alıcılarının %61 inde hiç ilave sedasyon gerekmemiş, plasebo alıcılarının %56 sında 4mg dan daha fazla midazolam gerekmiştir. İlave sedasyona ihtiyaç duyulan deksmedetomidin alıcılarının %20'sinde, plasebo alıcılarında %19'unda daha düşük doz midazolam (4mg>) kullanılmıştır. Entübasyon sırasında deksmedetomidin alıcılarında midazolamın toplam dozu, plasebo alıcılarından 4 kat daha az bulunmuştur (4,83mg → 18,61mg, p=0,001) (78).

Alfa- 2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır (27-31). Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hemde postoperatif dönemde azaltmıştır (74).

Laparoskopik tubal ligasyon uygulanan 96 kadın hastayı içeren çift kör bir çalışmada deksmedetomidin (0,4µg/kg iv ) uygulanan hastaların % 33'ünde , diklofenak uygulanan hastaların ise (0,25mg/kg) % 83 de morfin gereksinimi olmuştur (79).

Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidinin minimal respiratuar depresyon oluşturma gibi ilgi çekici bir özelliği mevcuttur (72, 80, 81). Ek olarak genel anestezi alan hastalarda uygulanan mizaç durumu profili sorgulaması veya visual analog skala (VAS) ile değerlendirilen hastalarda deksmedetomidinin anksiyolitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (82).

## DİĞER ETKİLER

Deksmedetomidin erkeklerde transkranyal doppler ile doza bağı ve geri dönüşümlü şekilde serabral kan akımı hızını azaltmıştır (83). Bu durum serebral perfüzyon basıncının idamesi sırasında iskemik hasarı önlemede önemli olabilir. Ne varki hayvan deneyi modellerinde nöroprotektif etkileri bildirilmiş olmasına rağmen deksmedetomidin geçici global iskemi sonrası exitatuar aminoasitlerdeki artışı önlememiştir (59).

Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür (80,84). Rejyonel periokuler anestezi altında katarakt cerrahisi uygulanacak hastalarda; cerrahiden 45 dak. önce deksmedetomidin (2µg/kg im) uygulanmış, intraokuler basınçta %32 azalma sağlanmıştır. Bu hastalarda sadece kısa etkili sedasyon, minimal kardiovasküler değişiklikler gözlenmiştir (85, 86).

Deksmedetomidin salivasyonu azaltır. Sıkça bildirilen subjektif bir etkisi ağız kuruluğudur (85-86). İstirahat halindeki gönüllülerde doza bağımlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu, plazma renin aktivitesi ve prolaktin sekresyonunu etkilemeden arttırmıştır (87). Teorik olarak  $\alpha$ -2 agonisler, trombositlere bağlanabilme yeteneğine bağı olarak trombosit agregasyonunu arttırabilirler. Ne varki klinik kullanımda böyle bir kanıt yoktur.

Levanon ve arkadaşları, ketaminin postanestezik delirium yapıcı etkisini önlemek için kullanılan benzodiazepinlerin yerine deksmedetomidin efektif bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir (88).

Yüksek doz opioid kullanılan kardiak cerrahide  $\alpha$ -2 agonistlerin potansiyel opioidlerin oluşturduğu rijiditeyi engelleyici etkileri vardır (89). Diğer anestezi ajanlara oranla (benzodiazepinler gibi) deksmedetomidin, yüksek doz opioid yokluğunda dahi kardiovasküler ve respiratuar durumu etkilemez. Özetle, farmakolojik deliller deksmedetomidinin kardiak cerrahide yararlı bir yardımcı ajan olabileceğini göstermiştir (90).

## **ANESTEZİDE KULLANDIĞIMIZ AJANLAR**

### **FENTANİL**

İlk kez 1960 yılında sentez edilen fentanil, kimyasal yapısı pethidine benzeyen, fakat bir pethidin türevi olmayan, güçlü bir sentetik narkotik analjeziktir. Diğer opioid ilaçlara benzer olarak analjezi, sedasyon, solunum baskılanması, vagal uyarı, bulantı-kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılık gibi etkiler gösterir (91).

Fentanil'in pKa değeri 8.43 olup, fizyolojik pH'da sadece % 8.4'ü noniyonize formda bulunur. Fentanil yağ çözünürlüğü yüksek bir ilaçtır. Bu özelliği organ ve dokulardaki etkileri, özellikle MSS açısından önemlidir. Parenteral uygulamayı takiben kan- beyin bariyerini hızla geçer ve etkisi kısa sürede ortaya çıkar (92). Plazma proteinlerine % 80-85 oranında bağlanır (65). Asidoz plazma proteinlerine bağlanmasını azaltırken, alkaloz ise arttırmaktadır. Ancak bunun klinik açıdan bir önemi yoktur (92).

Fentanil büyük oranda yağ dokusunda tutulur ve plazmadaki konsantrasyonu yağdaki konsantrasyonunun altına düşünce, yavaş olarak dolaşıma geri salınır. Bu sayede plazma konsantrasyonu belirli bir seviyede kalır ve plazma eliminasyon yarı ömrü uzar (T<sub>1/2</sub>: 7.9±3.2 saat) (93,94). Fentanil yüksek dozlarda IV uygulandıktan sonra plazma konsantrasyonu hızla düşer ve etki süresi doza bağlı olarak değişir. Etki süresi yaklaşık 0.5-2 saat kadardır. IV uygulama sonrasında, fentanil akciğerlerde belirgin olarak "ilk geçişte birikim"e uğramaktadır (yaklaşık %70-85). Akciğerde birikim sadece geçici olmaktadır ve fentanil bimodal geri bırakılmaktadır (0.2-5.8 dakika) (95). Bu ilk alım etkisi propofol kullanmış hastalarda daha azdır (96). Fentanilin neredeyse tamamı karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Norfentanil analjezik etkisi olmayan metabolitidir. Fentanil klirensini, hepatik kan akımının, enzim aktivasyonunun azalması ve plazma proteinlerindeki değişiklikler belirler. Fentanil EEG'de düşük dozlarda (200ug) minimal değişiklik yaparken (97), yüksek dozlarda (30-70 ug/kg) yüksek voltajlı yavaş delta dalgalarına neden olur (98).

Düşük (2-5ug/kg) veya anestezik (10-100ug/kg) dozlarda tek başına verildiğinde bile nadiren hipotansiyona yol açar. Yüksek dozlarda bradikardi yapar. Küçük dozlarda karbondioksit yanıtını 2-4 saat süreyle azaltırken, analjezik etki 1-1.5 saat arasında sürmektedir.

İntravenöz uygulamada fentanil doza bağlı iskelet kaslarında rijiditeye neden olur. Genellikle göğüs ve karın kasları etkilenir. Fentanil cerrahi stres cevabını (katekolamin, ADH, kortizol artışı ) volatil anesteziyelere göre daha iyi azaltır (91).

## **SEVOFLURAN**

Sevofluran ilk kez 1960 yılının sonunda sentezlenmiş ancak florür iyonu salımı ve karbondioksit absorbanları ile etkileşimi anlaşılınca bu ajanla pek ilgilenilmemiştir. 1988

yılında Japonya'da Sevofluran ile tekrar araştırmalar başlamış ve yaklaşık iki milyon hastada kullanılmıştır. 1992 yılından sonrada dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Sevofluran, Methyl Isopropyl Ether'in florlanmış bir türevidir (fluoromethyl-2,2,2-triflora-1-(trifluoromethyl) ethyl ether).

Sevofluran kimyasal olarak stabildir, alev almayan, hoş kokulu bir sıvıdır. Minimal alveolar konsantrasyon (MAC) değeri % 2'dir. N<sub>2</sub>O, barbitüratlar, opioid analjezikler, benzodiazepinler, alkol, sıcaklık, merkezi ve periferik katekolaminler sevofluranın MAC değerini değiştirirler (99-100). Kandaki znrlğ 0.65'dir.

Sevofluran ile anestezi indüksiyonu hızlı ve etkindir. Hoş, irrite edici olmayan kokusu, maskeyle indüksiyona olanak vermektedir. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm sıklığı halotan'dan daha düşüktür ve uygulamanın kesilmesinden sonra sevoflurane'nın kandaki konsantrasyonu hızla düşer, derlenme hızlıdır, postoperatif bulantı-kusma nadirdir (101-103). Sevofluran miyokardiyal perfüzyonda azalma yapmaz ve koroner alma sendromuna neden olmaz. Hafif negatif inotrop etkilidir.

Sevofluran doza bağlı solunum depresyonuna neden olur. Ancak anestezi sonrasında solunum depresyonundan çıkış halotana göre daha hızlıdır ve bronkodilatasyon etkisi vardır. Tek akciğer ventilasyonu yapılan hastalarda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu korumaktadır. Epileptik etkisi yoktur. Böbrek ve portal kan akımını azaltır (104).

Postoperatif ağrı açısından Ebert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sevofluran uygulanımı sonrasında ilk analjezik kullanımına kadar geçen srenin çok kısa olduğunu göstermişlerdir (105).

Karaciğerde mikrozomal enzim P450 ile metabolize olur. Metaboliti olan florür böbreğin konsantrasyon yeteneğini bozar. Soda-lime ile değrasyona uğrayarak compound A (olefin) denilen toksik bir ürün oluşturur. Bunun için taze gaz girişinin en az 2 L tutulması önerilmektedir (104).

## **ETOMİDAT**

Gedoroi ve arkadaşları tarafından 1965'te sentezlenmiş corboxylated imidazol türevidir.

0.3 mg/kg 'lık tavsiye edilen indüksiyon dozu hipnotik etkiye sahiptir. Etomidate basit lipid solubledir ve hızlı bir başlangıcı (10-12 sn) ve kısa aksiyon süresi vardır. Öncelikle böbrekte ve aynı zamanda kanda hidrolize edilir. Hepatik klirensi büyük çaplıdır. Her saat total ilacın yaklaşık %15 kadar bir bölümü metabolize olur ve metaboliti inaktiftir (106). Farmakokinetik inceleme etomidat redistribüsyonunun çok hızlı olduğunu göstermiştir. Uyanma redistribüsyon sonucu ilacın santral sinir sistemi düzeyinin düşmesi ile gerçekleşir (107,108).

Etomidat diğer pek çok hipnotik ilaçlar ile karşılaştırıldığında, göreceli olarak daha düşük bir serum albumin bağlanma derecesine sahiptir (% 77). Hipnotik etkisi 6-8 dakika sürer ve bunun nedeni periferel dokudaki hızlı dağılımın bir sonucudur. Etomidat'ın farmokokinetiği fentanil infüzyonu veya böbrek hastalığı varlığında değişebilir (108).

Tampon solüsyon içinde etomidat, infeksiyon yerinde yanmaya (% 40) ve myoklonik harekete (% 40-50) neden olur (109).

İntravenöz uygulama sırasında tampon solüsyondan kaynaklanan ağrı, geniş damar yolu kullanılarak, ilacı yavaş vererek ve premedikasyon olarak bir opioid eklemek yoluyla azaltılmıştır. Etomidate'ın yeni formülü sol ventrikül olarak %35 propylene, glikol içermektedir. Böylece hem myoklonik hareketlerde (% 10-35) hem de enjeksiyondan sonra oluşan venöz ağrının insidansında azalma görülmüştür (109).

Etomidate tek doz bolus yada infüzyon yoluyla uygulandığında adrenal kortikal fonksiyonu doğrudan baskıladığını gösteren raporlar vardır. Bu etkinin zaman çizgisi ve kliniksel önemi hala inceleme altındadır (110).

Nonkardiyak cerrahide ya da koroner arter hastalarında 0.15-0.3 mg/kg'a kadar dozda uygulandığında kalp hızı, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı, sol ventrikül end-diastolik basıncı, kardiyak indeks, sistemik vasküler rezistans, ventriküler basınç artışında kayda değer bir değişikliğe neden olmaz (111).

Diğer hipnotikler ile kıyaslandığında etomidat miyokardiyal oksijen sunumu ve oksijen gereksiniminde en az değişikliği yapan ajandır (111).

## **MATERYAL VE METOD**

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komite izni ve hastaların onayı alındıktan sonra, 38-65 yaş arası, 33 Erkek / 7 Kadın, normal ventrikül fonksiyonuna sahip olan, ASA-III sınıflamasında bulunan, elektif koroner arter cerrahisi geçirecek 40 hasta çalışmaya alındı.

İlave kardiyak patolojisi olan, Sistolik disfonksiyonu olan ( $EF \leq 40$ ), Ciddi sistemik hastalığı olanlar (insüline bağımlı diabetes mellitus, yetersiz karaciğer ve böbrek fonksiyonu, solunum bozukluğu, ileri KOAH), alerjik reaksiyon öyküsü olan, yoğun bakımda kalan, kronik sedatif-hipnotik-antidepresan kullanımı, alkol-ilaç bağımlılığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara ameliyattan bir gün önce yapılan preoperatif ziyaret sırasında ameliyat ve premedikasyon hakkında bilgi verildi. Çalışma için hastalardan onay alınarak vizüel analog skala (VAS) tanıtıldı. Noninvaziv monitörizasyon ile kalp hızı, kan basıncı, periferik oksijen saturasyonları ölçüldü. Sedasyon düzeyleri Ramsey sedasyon skalası ile, anksiyete, yorgunluk ve ağız kuruluğu derecesi ise VAS ile değerlendirildi. Ameliyattan önceki gece hastalara hiç bir premedikasyon ilacı uygulanmadı.

Tüm hastalarda ameliyat sabahı hastalar ameliyatan hazırlık odasında, EKG standart derivasyonlarda monitörize edildi. Sağ ön kol veninden 16 G no'lu venöz kanül ile damar yolu açıldı. Sol radial artere subkutan lokal anestezi uygulandıktan sonra perkutan girişimle 18 G no'lu kanül yerleştirilerek sistemik arteriyel basınç monitörize edildi. Santral kateter yerleştirmek için sağ internal juguler ven tercih edildi. Hasta trendelenburg pozisyonuna getirilip bölge sterilite kurallarına uyarak örtüldü. Lokal anestezi olarak %2'lik lidokain 100 mg kullanılarak Seldinger tekniği ile santral venöz kateter (intraducer set kılıflı 8F, Abbott) yerleştirildi. Daha sonra venöz kanül içerisinden pulmoner artere termodilüsyon kateteri (Thermodilution catheter 4 lumen non-heparize, Abbott) yerleştirilerek kardiyak debi (CO), kardiyak indeks (CI), atım volümü indeksi (SVI), sol ventrikül atım işi indeksi (LVSWI), sağ ventrikül atım indeksi (RVSWI), pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI), sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI), oksijen tüketimi ( $VO_2$ ), oksijen sunumu ( $DO_2$ ), oksijen ekstraksiyon oranı ( $O_2ER$ ) ölçüldü ve kaydedildi.

Randomize olarak iki eşit gruptan birine seçilen olgulara premedikasyon amacıyla ve çift kör yöntem ile deltoid kasta intramusküler olarak  $2\mu/kg$  deksmedetomidin (Grup D) veya  $0.08 mg/kg$  midazolam (Grup M) uygulandı.

Premedikasyon uygulandıktan 30 dak. sonra izlenen parametrelerin kaydedilmesini takiben tüm hastalar %100 oksijen kullanılarak maske ile solutuldu. Anestezi induksiyonunda iv. yolla 0.3 mg/kg etomidat, 5µg/kg fentanil ve 0,1mg/kg pankuronyum uygulanarak entübasyon yapıldı. Entübasyondan sonra hastalarda, taze gaz girişi 5-6 lt/dak. ve tidal volüm 8-10 ml/kg FiO<sub>2</sub> 0,7-0,8 olacak şekilde O<sub>2</sub> / hava karışımıyla kontrollü mekanik ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesinde sevofluran, pankuronyum ve analjezik dozlarda fentanil bolus uygulanarak devam edildi.

Hastaların hepsi aynı cerrahi ekip tarafından opere edildiler. Ameliyat sırasında orta derecede hipotermi (28-30°C) uygulandı. Myokard korunmasında devamlı retrograd izotermik kan kardiyoplejisi tekniği uygulandı.

Standart kardiyopulmoner bypassta membran oksijenatör, nonpulsatil akım ve hemodilüsyon tekniği uygulandı (hemotokrit~%25). CBP akımına 2,01 m<sup>2</sup>/L/dak./perfüzyon indeksiyle başlandı. Perfüzyon basıncı ortalama 60 mmHg civarında tutuldu. Perioperatif dönemde meydana gelen komplikasyonlar kaydedildi.

Bu çalışma sırasında izlenen parametreler ve ölçüm zamanları;:

1- Anksiyete –yorgunluk -ağız kuruluğu → VAS (Visual analog skala) ile

- VAS I : Ameliyattan bir gün önce
- VAS II: Premedikasyondan 30 dak. sonra
- VAS III. Postoperatif 1. gün

2- Sedasyon →RAMSEY sedasyon skalası ile

- RAMSEY I: Ameliyattan bir gün önce
- RAMSEY II:Premedikasyondan 30 dak. sonra
- RAMSEY III: Postoperatif bir gün sonra

3- Hemodinamik Veriler ( KAH, OAB, CO, PCWP, Cİ, PVRİ, SVRİ, LVSWİ, RVSWİ)

T0: Premedikasyondan önce

T1: Premedikasyondan 30 dak. sonra

T2: İndüksiyondan sonra

T3: Entübasyondan sonra

T4: İnsizyondan sonra

T5: Sternotomiden sonra

T6: Sternum kaldırıldıktan sonra

T7: Sternum ekartörle ayrıldıktan sonra

T8. Aort sütürü geçirilirken

T9: Sternum tellenirken

T10: Postoperatif bir gün sonra

4 -Oksijen profili (DO2, VO2, O2ER)

T0 → T10

5- Solunum sayısı, Arteriyel Oksijen satürasyonu

T0 → T10

6- Ameliyat sırasında kullanılan toplam opioid miktarı ve 10 dak. aralarla llen End tidal sevofluran konsantrasyonu ortalaması

## **İSTATİSTİKSEL METOD**

Bütün ölçümler ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Demografik veriler, intraoperatif özellikler bağımsız gruplarda uygulanan t- testi veya Fisher's kesinlik testi kullanılarak değerlendirildi.

Sedasyon skorları ve VAS değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında non parametrik Kruskal – Wallis testi kullanıldı. Grup içi ve gruplar arasında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı

$p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi .

## **BULGULAR**

Demografik veriler açısından her iki grup benzer bulundu ( $p>0,05$ ) (Tablo I).

Tablo I. Demografik Veriler

	Grup M	Grup D	p değeri
Cins(K/E)	3/17	4/16	0.5
Yaş(Yıl)	52.35 ± 8.8	53.7 ± 6.1	0.5
Kilo(kg)	81.45 ± 13.6	74.4 ± 10.9	0.7
Boy(cm)	167.9 ± 9.0	167.15 ± 7.0	0.07
BSA(m <sup>2</sup> )	1.92 ± 0.2	1.83 ± 0.1	0.1

Hastaların intraoperatif özellikleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) . Kullanılan toplam fentanil miktarı ve end tidal sevofluran konsantrasyonu midazolam grubunda ( Grup M) deksmedetomidin grubuna (Grup D) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,0006$ ) (Tablo II).

Tablo II. İntraoperatif özellikler

	Grup M	Grup D	p değeri
Fentanil Tüketimi(mg)	2.25±0.6	1.42±0.6	0.0001
ET/Sevofluran (%)	1.24 ± 0.3	0.88 ± 0.3	0.0006
Ameliyat Süresi (dak.)	197.55 ± 48.5	230.63 ± 33.3	0.01
Greft Sayısı	2.18 ± 0.9	2.67 ± 1	0.3
AKK Süresi (dak.)	64.45 ± 28.8	68.56 ± 26.4	0.9
KPB Süresi (dak.)	90.70 ± 35.4	105.57 ± 28.6	0.4
β – Bloker kul.	0.95 ± 0.2	0.75 ± 0.4	0.08

Anksiyoliz ve yorgunluk VAS değerleri im. premedikasyon yapıldıktan 30 dak. sonraki ölçümlerde kıyaslandığında her iki grupta da artmış olduğu gözlemlendi. Grup D’de Grup M’ye göre daha fazla ağız kuruluğu saptandı ( $p=0.008$ ). Anksiyoliz ve yorgunluk açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo III)

Tablo III. VAS Değerleri

	Grup M	Grup D	p değeri
Anksiyoliz			
I	2.5 ± 2.4	2,1 ± 1.9	0.8
II	1.2 ± 0.8	1.5 ± 1.4	0.7
III	1.6 ± 1.3	2.35 ± 2.1	0.7
Ağız kuruluğu			
I	2.5 ± 2.0	2.1 ± 1.8	0.3
II	1.2 ± 0.6	2.9 ± 1.9	0.008*
III	4.9 ± 2.7	1.5 ± 1.1	0.2
Yorgunluk			
I	1.9 ± 1.1	2.15 ± 1.9	0.1
II	1.2 ± 0.7	1,5 ± 1.3	0.6
III	1.35 ± 0.7	2.35 ± 2.1	0.1

Tüm hastaların başlangıç sedasyon düzeyleri arasında farklılık saptanmadı (p=0.6). İntramuskuler premedikasyon yapıldıktan 30 dak. sonraki midazolam verilen grupta sedasyon düzeyinin deksmedetomidin verilen gruptakine kıyasla daha yüksek olduğu saptandı (p=0.001) (Tablo IV). Grup M’de 5 hastada solunum depresyonu meydana geldi ve 3 hasta takdil uyarı ile spontan solutuldu, 2 hasta ise manuel yolla mekanik olarak ventile edildi. Grup D’de solunum depresyonu gözlenmedi.

Tablo IV. Sedasyon Düzeyleri

	Grup M	Grup D	p değeri
Ramsey I	2 ± 0	1.9 ± 0.3	0.6
Ramsey II	4.35 ± 1.1	3.25 ± 0.9	0.001
Ramsey III	2 ± 0	2.1 ± 0.5	0.6

İki gruba ait hemodinamik veriler Tablo V. ‘de ve oksijen profili Tablo VI.’ da gösterilmiştir.

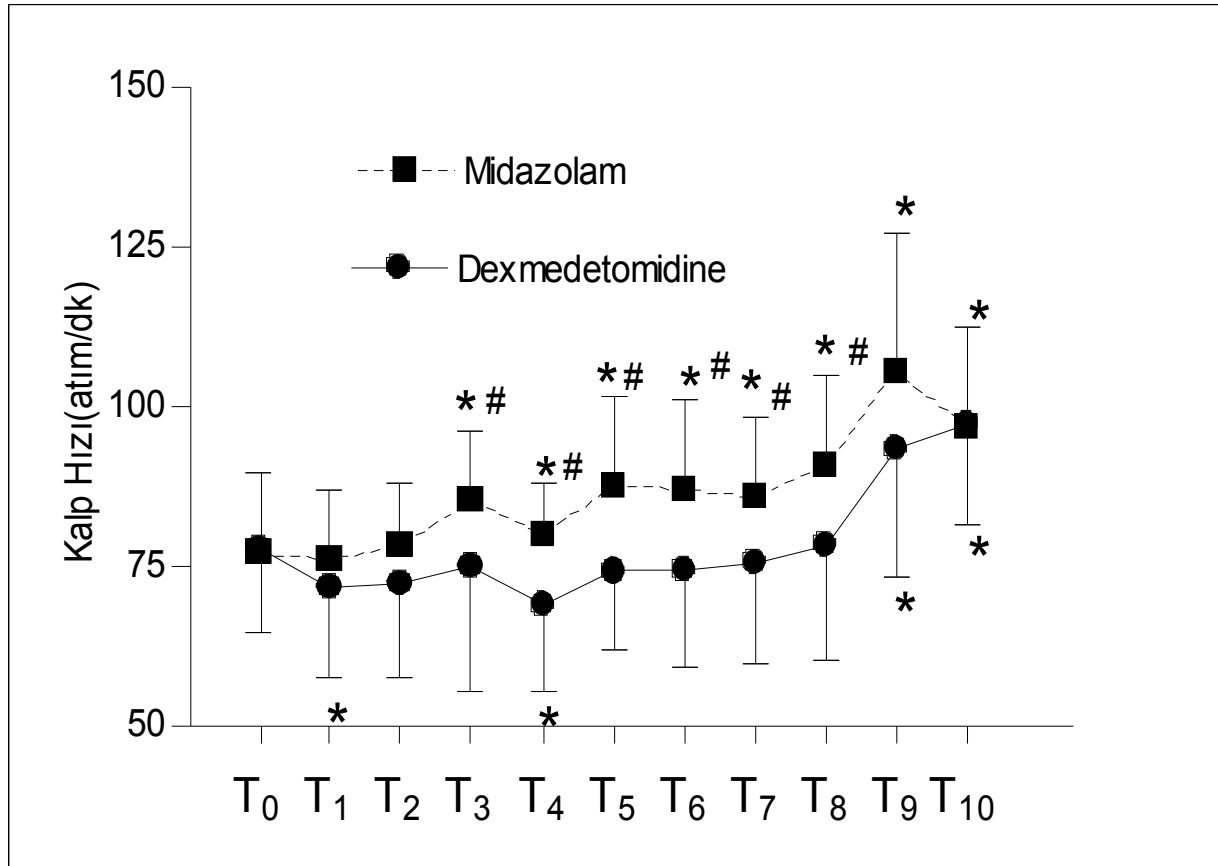
Tablo V. Hemodinamik veriler

Grup	LVSWI	MAP	PAWP	CI	SVRI	PVRI	RVSWI	HR
------	-------	-----	------	----	------	------	-------	----

T0	GrupM	62.3 ± 17.0	113.2 ± 16.6	13.8 ± 3.5	3.5 ± 0.9	2437.1 ± 662.3	173.1 ± 58.8	6.8 ± 3.3	76.9 ± 12.7
	GrupD	68.2 ± 13.9	109.4 ± 13.6	12.2 ± 2.9	4.0 ± 0.7	2113.5 ± 534.7	138.9 ± 53.2	7.2 ± 2.1	77.6 ± 13.2
T1	GrupM	49.9 ± 11.4	94.9 ± 14.1	11.2 ± 2.7	3.3 ± 0.7	2208.1 ± 654.2	172.8 ± 63.8	5.0 ± 2.9	76.0 ± 10.8
	GrupD	56.5 ± 12.9	96.5 ± 15.3	10.3 ± 4.4	3.4 ± 0.7	2171.4 ± 560.7	160.6 ± 53.2	6.3 ± 3.4	71.6 ± 14.0
T2	GrupM	44.3 ± 12.1	90.7 ± 18.2	13.6 ± 2.7	3.2 ± 0.7	2094.7 ± 618.2	149.2 ± 52.9	5.7 ± 2.8	78.0 ± 9.8
	GrupD	50.9 ± 14.2	90.7 ± 22.2	11.7 ± 5.8	3.4 ± 0.7	2015.1 ± 631.6	155.4 ± 49.5	6.2 ± 2.7	72.2 ± 14.6
T3	GrupM	44.1 ± 13.8	97.6 ± 17.5	14.7 ± 3.1	3.2 ± 0.6	2288.1 ± 631.2	145.7 ± 59.1	4.5 ± 2.2	85.3 ± 11.0
	GrupD	58.1 ± 16.7	103.1 ± 20.4	11.7 ± 3.9	3.4 ± 0.7	2323.6 ± 651.0	142.5 ± 39.5	6.2 ± 3.0	75.0 ± 19.3
T4	GrupM	41.5 ± 8.4	98.4 ± 14.2	14.7 ± 3.5	2.7 ± 0.3	2572.6 ± 443.6	162.8 ± 96.0	4.0 ± 1.9	79.9 ± 8.3
	GrupD	50.1 ± 15.6	91.8 ± 14.4	11.3 ± 4.0	3.1 ± 0.9	2283.0 ± 707.0	167.0 ± 59.2	5.3 ± 2.3	68.7 ± 13.7
T5	GrupM	37.9 ± 7.8	98.5 ± 13.0	13.7 ± 3.9	2.7 ± 0.3	2596.1 ± 457.1	171.6 ± 98.8	3.8 ± 2.1	87.3 ± 14.4
	GrupD	50.0 ± 19.1	96.0 ± 10.8	11.4 ± 4.1	3.2 ± 0.9	2380.0 ± 521.9	140.5 ± 66.7	4.6 ± 2.7	74.0 ± 12.3
T6	GrupM	38.9 ± 12.4	98.8 ± 15.1	13.7 ± 3.6	2.7 ± 0.4	2618.1 ± 526.9	165.0 ± 64.6	3.7 ± 1.3	87.0 ± 14.1
	GrupD	48.5 ± 16.2	95.2 ± 14.5	12.0 ± 4.4	3.1 ± 0.9	2298.9 ± 768.5	135.2 ± 52.7	4.1 ± 2.4	74.3 ± 15.3
T7	GrupM	33.6 ± 10.3	93.9 ± 12.5	12.5 ± 3.3	2.6 ± 0.6	2750.8 ± 848.0	169.0 ± 76.8	3.4 ± 1.9	85.6 ± 12.5
	GrupD	38.5 ± 14.0	91.6 ± 11.5	11.5 ± 3.6	2.6 ± 0.8	2785.7 ± 768.5	191.4 ± 117.1	4.0 ± 1.8	75.6 ± 15.7
T8	GrupM	30.6 ± 10.7	88.1 ± 14.5	11.9 ± 3.1	2.5 ± 0.7	2685.5 ± 865.4	184.5 ± 73.4	3.0 ± 1.9	90.7 ± 14.2
	GrupD	33.0 ± 11.9	81.5 ± 14.3	10.6 ± 3.5	2.6 ± 0.8	2439.0 ± 937.2	195.3 ± 112.8	3.7 ± 2.1	78.4 ± 18.2
T9	GrupM	25.7 ± 10.3	78.7 ± 10.4	12.4 ± 4.0	2.7 ± 0.8	2265.4 ± 733.1	192.8 ± 78.8	3.4 ± 1.7	105.3 ± 21.7
	GrupD	30.2 ± 12.7	74.0 ± 9.3	11.8 ± 3.9	3.2 ± 0.8	1773.0 ± 491.1	153.8 ± 56.5	3.9 ± 1.7	93.3 ± 19.9
T10	GrupM	27.5 ± 7.1	81.9 ± 17.4	10.4 ± 4.7	2.7 ± 0.4	2283.6 ± 514.6	264.6 ± 85.2	4.2 ± 1.7	96.9 ± 15.3
	GrupD	40.8 ± 36.2	82.8 ± 11.7	8.0 ± 4.4	3.3 ± 1.9	2250.7 ± 776.7	256.4 ± 197.4	4.0 ± 1.5	97.1 ± 15.6

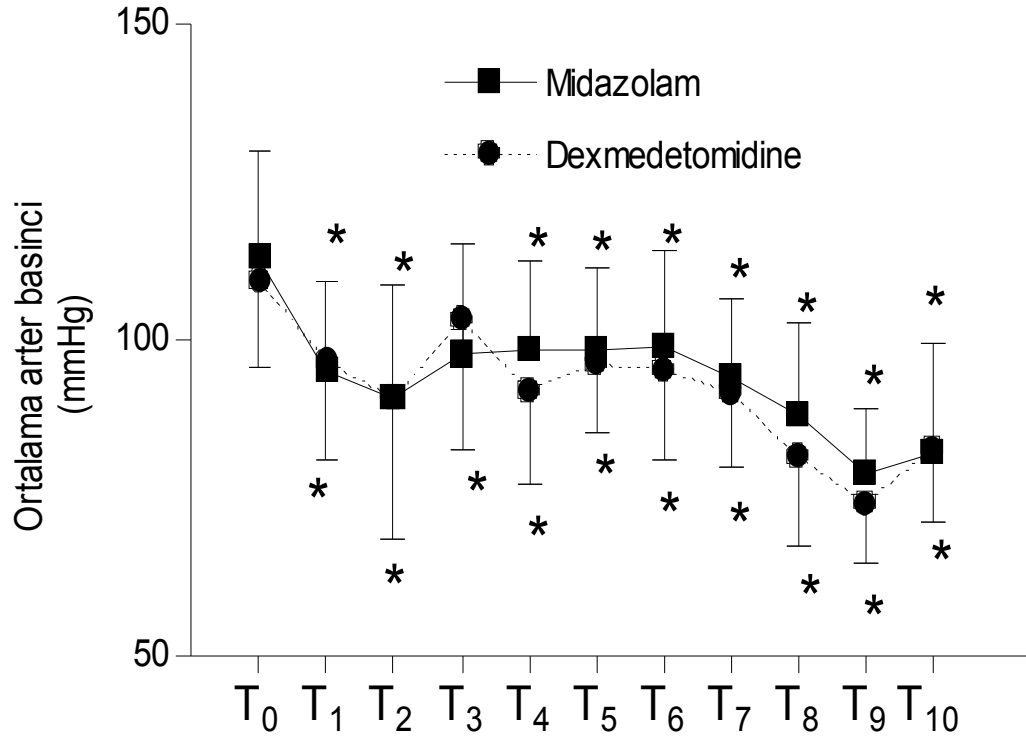
Tablo VI. Oksijen profili

	Grup	HGB	VO2	DO2	O2ER	RR
T0	GrupM	14.8 ± 2.6	248.1 ± 61.4	1299.2 ± 425.7	19.6 ± 5.6	22.0
	GrupD	13.5 ± 3.8	277.0 ± 90.7	1323.2 ± 490.8	± 6.6	18.4 ± 2.7
T1	GrupM	13.7 ± 2.5	231.7 ± 76.7	1137.4 ± 347.3	29.2 ± 37.8	18.6 ± 3.4
	GrupD	13.3 ± 3.9	234.2 ± 78.5	1120.8 ± 423.5	22.0 ± 5.1	17.2 ± 2.3
T2	GrupM	13.6 ± 2.0	225.3 ± 81.4	1171.7 ± 259.5	18.5 ± 5.9	20.0
	GrupD	12.7 ± 3.6	214.9 ± 69.6	1139.9 ± 421.5	± 5.1	15.2 ± 1.2
T3	GrupM	13.6 ± 2.5	231.9 ± 240.7	1168.4 ± 413.9	15.0 ± 5.1	10.2 ± 1.0
	GrupD	13.1 ± 3.5	202.2 ± 60.55	1179.5 ± 436.1	18.2 ± 5.1	10.3 ± 1.1
T4	GrupM	13.6 ± 2.6	178.2 ± 59.8	1008.9 ± 338.5	16.4 ± 4.5	10.0 ± 0.0
	GrupD	12.7 ± 3.5	205.3 ± 74.0	1070.2 ± 466.0	20.2 ± 4.5	10.0 ± 0.0
T5	GrupM	13.7 ± 2.8	167.3 ± 51.1	1050.3 ± 285.5	16.3 ± 4.3	10.0 ± 0.0
	GrupD	12.0 ± 3.3	202.3 ± 64.8	988.7 ± 386.9	21.1 ± 3.0	10.0 ± 0.0
T6	GrupM	13.8 ± 2.7	178.6 ± 53.9	1054.2 ± 316.3	17.5 ± 4.7	10.0 ± 0.0
	GrupD	12.2 ± 3.3	207.9 ± 61.0	999.8 ± 421.9	22.1 ± 5.4	10.0 ± 0.0
T7	GrupM	13.4 ± 3.5	163.7 ± 79.7	972.8 ± 305.9	17.0 ± 5.4	10.0 ± 0.0
	GrupD	12.3 ± 3.2	170.9 ± 65.0	818.2 ± 297.7	21.2 ± 5.3	9.9 ± 0.3
T8	GrupM	13.7 ± 2.9	190.0 ± 118.4	956.3 ± 310.2	19.9 ± 8.1	10.0 ± 0.0
	GrupD	12.1 ± 3.8	173.8 ± 84.5	804.7 ± 294.1	22.1 ± 7.8	9.9 ± 0.3
T9	GrupM	10.6 ± 2.7	213.0 ± 105.6	791.7 ± 287.2	27.4 ± 9.0	10.2 ± 0.9
	GrupD	9.0 ± 2.3	225.1 ± 102.0	765.2 ± 306.7	29.8 ± 7.1	10.0 ± 0.0
T10	GrupM	10.1 ± 1.8	219.0 ± 68.2	696.3 ± 252.3	30.1 ± 4.6	23.4 ± 4.5
	GrupD	10.3 ± 3.3	230.1 ± 89.9	777.3 ± 368.5	31.3 ± 8.2	22.5 ± 5.0



şekil 1. İki gruptaki ortalama kalp hızı değerlerinin dönemler arasındaki değişimi.  
 \*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık ( $p < 0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık ( $p < 0.05$ ).

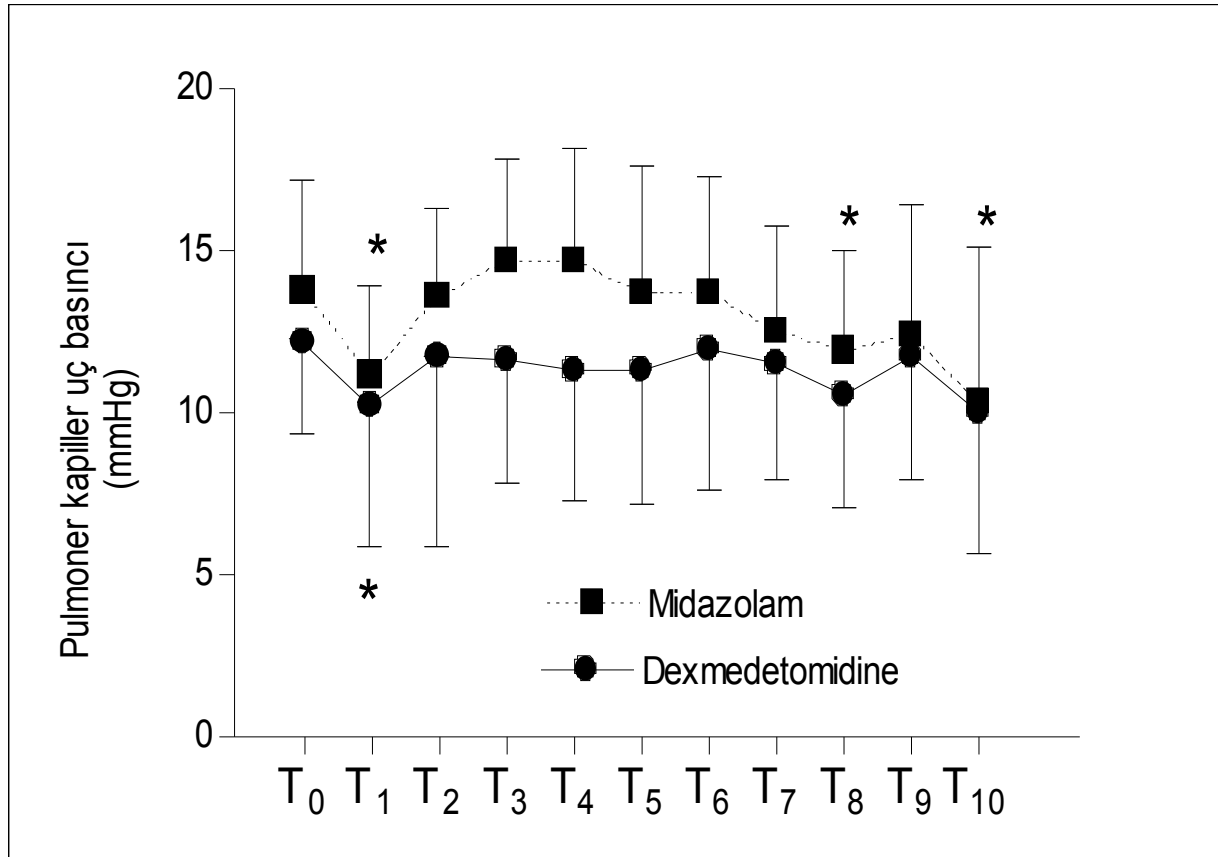
Kalp hızı Grup D’de premedikasyondan 30 dak. sonra başlangıç dönemine göre anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p=0.004$ ), Grup M’de anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p=0.6$ ). Grup D’de kalp hızı T<sub>4</sub> döneminde başlangıca kıyasla daha düşük ( $p=0.003$ ), T<sub>9</sub> ve T<sub>10</sub> dönemlerinde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$  ve  $p=0.0001$ ). Grup M’de kalp hızında T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub> dönemlerinde T<sub>0</sub> ‘a göre fark gözlenmezken ( $p > 0.05$ ), diğer tüm dönemlerde kalp hızı artmıştır ( $p < 0.05$ ). Her iki grup arasında kıyaslamada T<sub>3</sub>- T<sub>8</sub> dönemlerinde kalp hızı Grup M’ de Grup D’ ye göre daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (şekil 1).



şekil 2. İki gruptaki ortalama arter basıncı değerlerinin dönemler arasındaki değişimi.

\*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p < 0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p < 0.05$ ).

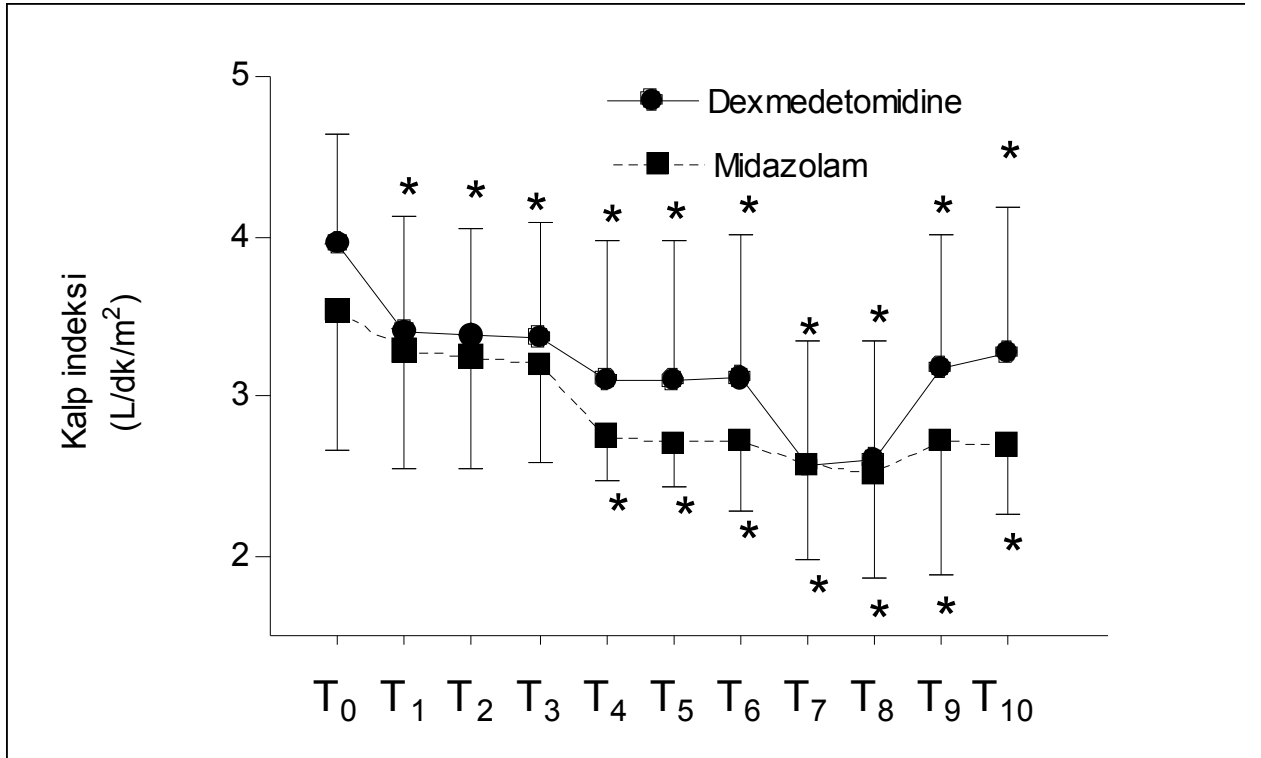
Ortalama arter basıncı hem midazolam hem de deksmedetomidin verilen grupta premedikasyondan 30 dak. sonra başlangıç dönemine göre daha düşük bulunmuştur (Grup M;  $p=0.0001$ , Grup D;  $p=0.0001$ ). Her iki grupta da ortalama arter basıncı ameliyatın diğer bölümlerinde başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Şekil 2). Tüm dönemlerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (şekil 2).



şekil 3. İki gruptaki ortalama pulmoner kapiller uç basıncı değerlerinin dönemler arasındaki değişimi

\*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

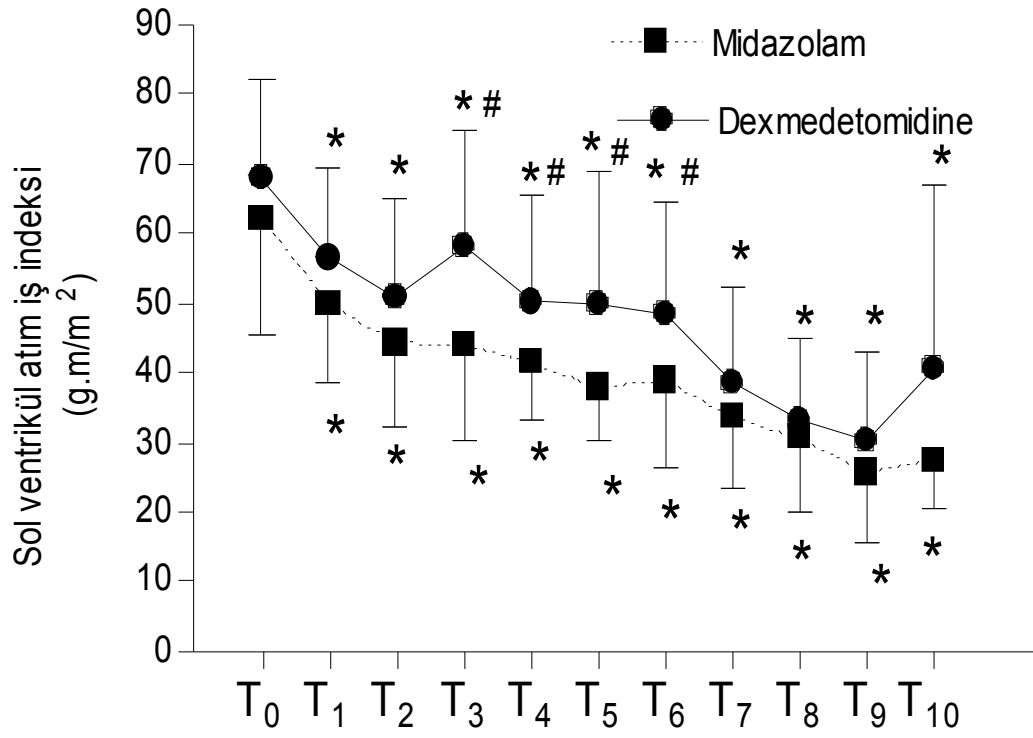
Pulmoner kapiller uc basıncı premedikasyondan 30 dak. sonra her iki grupta da anlamlı olarak düşük bulunmuş (Grup M  $p= 0.002$ , Grup D  $p= 0.007$ ), Grup D’de diğer dönemlerde anlamlı farklılık gözlenmezken, grup M’de T<sub>8</sub> ve T<sub>10</sub> dönemlerinde başlangıç dönemine göre azalma saptanmıştır ( sırasıyla  $p= 0.028$  ve  $p=0.005$ ). İki grup arasında fark saptanmamıştır (şekil 3).



şekil 4. İki gruptaki ortalama kalp indeksi değerlerinin dönemler arasındaki değişimi.

\*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

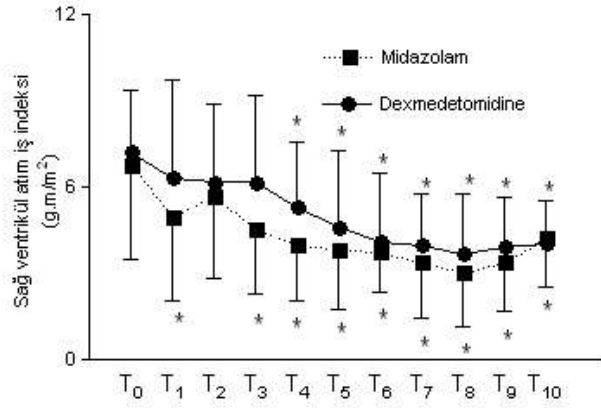
Kalp indeksi Grup D’de premedikasyondan 30 dak. sonra anlamlı olarak azalmış ( $p=0.001$ ) ve diğer dönemlerde de başlangıç değerinden daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup M’de ise kalp indeksi T<sub>0</sub> ‘a göre cilt insizyonundan sonra yapılan ölçüme kadar (T<sub>3</sub>) anlamlı farklılık göstermemiş ( $p>0.05$ ), T<sub>4</sub> döneminden itibaren başlangıç dönemine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Kalp indeksinde iki grup arasında tüm dönemlerde fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (şekil 4).



şekil 5. İki gruptaki ortalama sol ventrikül atım iş indeksi değerlerinin dönemler arasındaki değişimi.

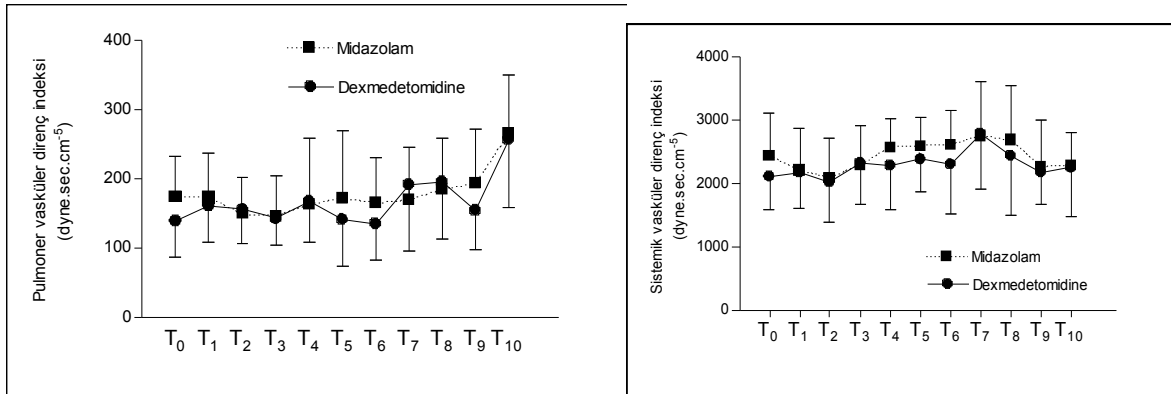
\*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

Sol ventrikül atım iş indeksi her iki grupta da premedikasyondan sonraki dönemlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup D’de sol ventrikül atım iş indeksi T<sub>3</sub>- T<sub>6</sub>, dönemlerinde Grup M’ye göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p değeri 0.006, 0.03, 0.01, 0.04) (şekil 5).



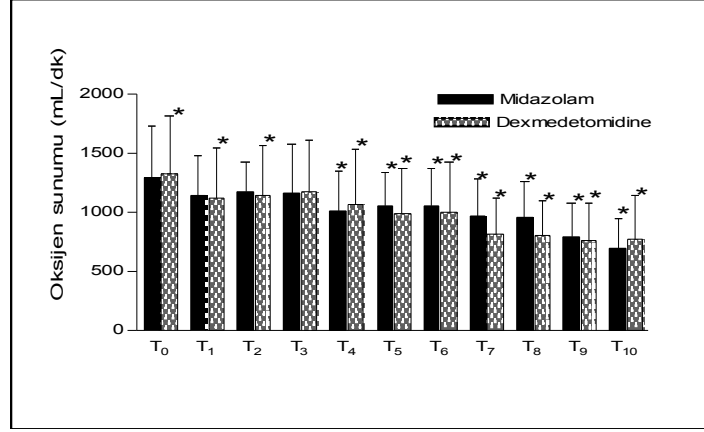
şekil 6. İki gruptaki ortalama sağ ventrikül atım iş indeksi değerlerinin dönemler arasındaki değişimi. \*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

Sağ ventrikül atım iş indeksi midazolam verilen grupta T<sub>3</sub>- T<sub>10</sub> dönemlerinde T<sub>0</sub> 'a göre anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0.05$ ). Deksmetomidin verilen grupta T<sub>1</sub> 'de ( $p=0,016$ ) ve T<sub>3</sub>. T<sub>10</sub> dönemlerinde ( $p<0,05$ ) başlangıç dönemine göre düşük bulunmuştur (Şekil 6).



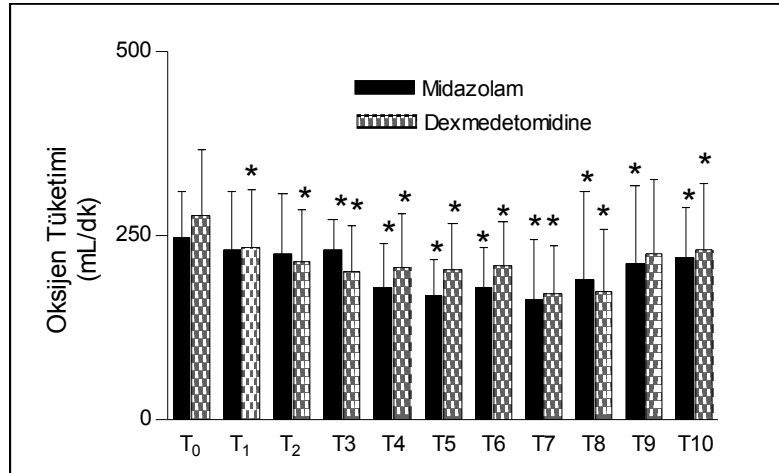
şekil 7. İki gruptaki ortalama sistemik ve pulmoner vasküler direnç indeksi değerlerinin dönemler arasındaki değişimi. \*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

Pulmoner vasküler direnç indeksi ve sistemik vasküler direnç indeksi değerlerinde her iki grupta dönemler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş ( $p>0.05$ ), iki grup arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 7).



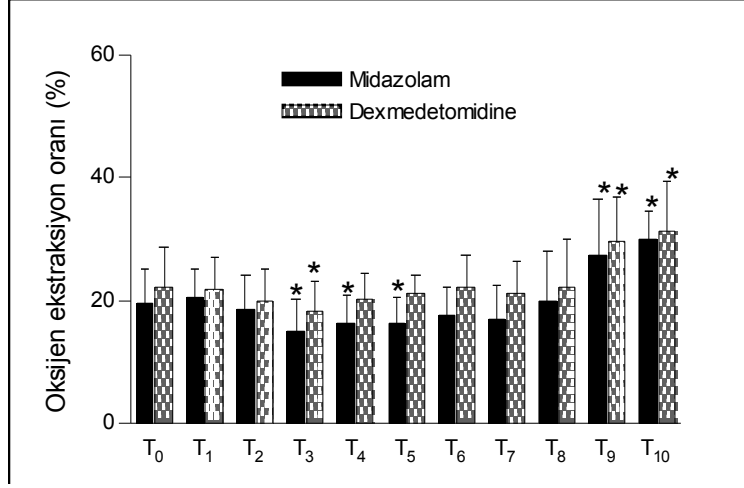
şekil 8. İki gruptaki ortalama oksijen sunumu değerlerinin dönemler arasındaki değişimi.  
 \*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

Oksijen sunumu Grup M’de T<sub>3</sub> döneminden sonraki dönemlerde anlamlı olarak azalırken ( $p<0.05$ ), grup D’de T<sub>3</sub> dönemi dışındaki tüm dönemlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Her iki grup arasında fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 8).



şekil 9. İki gruptaki ortalama oksijen tüketimi değerlerinin dönemler arasındaki değişimi.  
 \*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

Oksijen tüketimi Grup M’de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub> dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Grup D’de ise oksijen tüketimi tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre daha düşük olarak saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Her iki grup arasında fark yoktur ( $p>0.05$ ) (Şekil 9).



şekil 10. Gruptaki ortalama oksijen ekstraksiyon oranı değerlerinin dönemler arasındaki değişimi.

\*Başlangıç değerine göre anlamlı farklılık( $p<0.05$ ). # Gruplar arasındaki anlamlı farklılık( $p<0.05$ ).

Oksijen ekstraksiyon oranı Grup M'de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub> dönemlerinde başlangıç dönemine göre düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ), T<sub>9</sub> ve T<sub>10</sub> dönemlerinde ise başlangıç dönemine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup D'de ise oksijen ekstraksiyon oranı T<sub>3</sub> döneminde anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p=0.02$ ), T<sub>9</sub> ve T<sub>10</sub> dönemlerinde başlangıç dönemine göre anlamlı olarak yüksek bulundu(sırasıyla  $p=0.0001$  ve  $p=0.0001$ ). Her iki grup arasında fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 10).

## TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı veya hipertansiyonu bulunan hastalar stres yaratan durumlarda hiperdinamik kardiyovasküler cevaplar oluşturmaya eğilimlidirler. Anestezi ve cerrahi girişimler bu gibi hastalarda katekolamin ve diğer stres hormonlarının salınımı ile kan basıncı, kalp hızı ve oksijen tüketimini daha belirgin derecede arttırmaktadır. Yoğun sempatik stimülasyonun myokardiyal iskemi ile alakalı olduğu bilinmektedir (115). Modern anesteziyoloji uygulamalarında, özellikle yüksek riskli hastalarda sempatoadrenal stres cevaplarının etkin bir şekilde azaltılması önde gelen amaçlardan biridir (75).

Alfa-2 adrenerjik agonist ilaçların prototipi olan klonidin, anestezi indüksiyonundan önce verildiğinde etkin bir anksiyolitik ve intraoperatif hemodinamik dalgalanmaları azaltır. Fakat klonidin hem uzun etkili hem de parsiyel agonisttir. Alfa-2 adrenerjik reseptörleri orta derecede selektiftir. Deksmetomidin ise bu eksiklikleri gidermek için geliştirilmiş bir ilaçtır ve alfa - 2 reseptörlere klonidinden çok daha selektiftir (75).

Bu çalışmamızda anestezi premedikasyon için uygulanan intramusküler 2µg/kg deksmedetomidin iyi tolere edilmiştir. Anksiyolizis ve yorgunluk açısından deksmedetomidin ile midazolam arasında fark gözlenmemekle birlikte ( $p>0.05$ ), her iki grupta premedikasyon uygulamasından 30 dak. sonra anksiyoliz sağlanmıştır (VAS anksiyoliz Grup M  $1.2 \pm 0.8$ , Grup D  $1.5 \pm 1.4$  ). Deksmetomidin ile anksiyoliz ve iritabilitenin azaldığını gösteren başka çalışmalarda mevcuttur (75,158).

Çalışmamızda ağız kuruluğu deksmedetomidin grubunda midazolam grubuna göre daha fazla gözlenmiştir ( $p= 0.008$ ). Prejunctional alpha-2-adrenerjik reseptörlerin inhibisyonu tükürük salgısını azaltır (48, 121). Klinik pratikte alfa 2 agonistlerin prototipi olan klonidin kullanımı ile tükürük salgısının azaldığı gösterilmiştir (112, 122). Deksmetomidinde doza bağımlı olarak ağız kuruluğuna yol açabilir (112). Fakat bu kuruluk istenmeyen düzeylerde değildir. Ağız kuruluğu ve sedasyon deksmedetomidinin diğer etkileri gibi klonidine benzer ancak deksmedetomidinin etki süresi daha kısadır (112,123).

Alfa adrenerjik agonistler sedasyon ve analjeziyi solunum sistemi üzerine depresyon yapmadan veya uyanma periyodunu uzatmadan arttırmaktadır (40). Çalışmamızda sedasyon skorlamasında premedikasyon uygulamasından 30 dak. sonra sedasyon düzeyi midazolam grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır ( Grup M;  $4.35 \pm 1.1$ , Grup D;  $3.25 \pm 0.9$ ).

Erkola ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; premedikasyon için genel anesteziden 40-60 dak. önce 0.6, 1.2 veya 2.4 µg/kg deksmedetomidin kullanılmış ve 2.4 µg/kg deksmedetomidin dozunda anlamlı anksiyoliz ve sedasyon sağlandığını bildirmişlerdir ( 112). Yapılan diğer çalışmalarda da deksmedetomidinin doza bağlı olarak sedasyon ve analjezi yaptığı gösterilmiştir (112, 125, 126, 155). Gönüllüler üzerine yapılan bir çalışmada 2 µg/kg deksmedetomidin intravenöz ya da intramuskuler olarak uygulanmış, akut hemodinamik değişiklikler iv. uygulamadan sonra daha fazla gözlenmiştir. Ayrıca intravenöz uygulama yapılan 10 gönüllünün 2'sinde bilinç kaybı, bradikardi saptanmıştır (128).

Çalışmamızda premedikasyondan 30 dak. sonra deksmedetomidin grubunda Ramsey sedasyon skoru midazolam grubundan istatistiksel olarak daha düşük bulunsa da ( $p= 0.001$ ) ; ort. değer  $3.25 \pm 0.9$  olup yeterli sedasyon elde edilmiştir. Bununla birlikte deksmedetomidin uygulanan hastalarda solunum depresyonu gözlenmezken, midazolam uygulanan hastaların 5'inde solunum depresyonu gözlenmiş, bunlardan 2 hasta manuel ventilasyon gerektirmiştir. Scheinin ve arkadaşlarının 2.5 µg/kg deksmedetomidin ile yaptıkları çalışmada; 64 hastadan 7'sinde oksijen saturasyonunun %90'ın altına düştüğünü bildirmişlerdir (74). Spontan soluyan köpeklerde yapılan bir çalışmada ise deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine çok az bir etkisi olduğu ve arteriyel CO<sub>2</sub> düzeyinin hafifçe (3-5mmHg) arttığı gösterilmiştir (40,129). Bu sonuçlar bize premedikasyon amacıyla kullanılan deksmedetomidinin sedasyon ve solunum sistemine etkisi açısından daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir.

Deksmedetomidin doza bağlı olarak kalp hızını azaltır (65,87). Çalışmamızda kalp hızı deksmedetomidin verilen hastalarda; premedikasyondan 30 dak. sonra, başlangıç değerine göre anlamlı olarak azalmıştır ( $p= 0.004$ ). Midazolam verilen grupta bu azalma gözlenmezken, cerrahi stimulusa yanıt deksmedetomidin grubunda daha az gözlenmiştir. Laringoskopi ve entübasyona stres yanıtın önlenmesi koroner iskemi açısından risk taşıyan hastalarda son derece önemlidir (65,116). Alfa 2 agonistler anestezisi ve cerrahiye sempatik yanıtı azaltırlar (124). Bu durum koroner revaskülarizasyon operasyonları için bir avantaj olabilir. Deksmedetomidininde doza bağlı olarak arteriyel kan basıncı ve kalp hızını azalttığı bildirilmiştir (65,87). Jinekolojik laparoskopi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada; intramuskuler çeşitli dozlarda deksmedetomidin uygulanmış ve kullanılan en yüksek doz olan 2.4 µg /kg deksmedetomidin ile 20 hastanın 8'inde ciddi bradikardi gözlenmiştir (65). Erkola ve arkadaşlarının yaptığı ve midazolam ile deksmedetomidinin anestezik premedikasyonda etkinliğinin kıyaslandığı çalışmada, deksmedetomidin (2.5 µg) grubunda entübasyona hemodinamik yanıt zayıflamış, midazolam (0.08 mg/kg, İM) grubunda ise kan basıncı 30-34

mmHg artmıştır. Bununla beraber; cerrahi işlem sırasında midazolam grubunda bradikardi gözlenmezken, deksmedetomidin grubunda hastaların %6.2 'inde bradikardi gözlenmiştir (84). Yine 2.5 µg/kg deksmedetomidin uygulanan başka bir çalışmada; ketamin, N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub> anestezisi uygulanmış, ketamine bağlı kardiyostimülan etkiler azalırken intraoperatif ve postoperatif bradikardi insidansının arttığı saptanmıştır (40,71). Yaptığımız bu çalışmada 2 µg/kg deksmedetomidin premedikasyonundan sonra hastaların ortalama kalp atım hızları anlamlı olarak azalmakla birlikte, hiçbir hastada bradikardi gözlenmedi. Bahsettiğimiz diğer çalışmalarda deksmedetomidin dozu 2.5 µg/kg'ın üzerinde idi. Biz premedikasyon için 2 µg/kg dozunu tercih ettik ve bu dozda koroner arter bypassa girecek hastalarımızda ciddi bradikardi meydana gelmedi. Ancak alfa 2 agonistleri ile premedikasyonda meydana gelen ciddi bradikardinin, fentanil ve vekuronyumun oluşturduğu bradikardi ile de ilişkili olabileceği bazı yayınlarda bildirilmektedir (74,159,160). Çalışmamızda bradikardi görmemizin nedeni; yeterli sedasyon sağlayan, daha düşük dozda deksmedetomidin kullanmamız yanında , fentanil ile birlikte kas gevşetici olarak kullandığımız pankuronyum vagolitik etkisi olabilir .

Deksmedetomidin doza bağlı olarak arteriyel kan basıncını azaltır (65, 87). Yaptığımız çalışmada ortalama arter basıncı her iki grupta da başlangıç dönemine göre ameliyatın diğer dönemlerinde daha azalmış bulunurken, tüm dönemlerde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p> 0.05).

Deksmedetomidinin volatil anestezi ve opioid gereksinimini azalttığı bilinmektedir (156). Çalışmamızda deksmedetomidin grubunda kullanılan fentanil ve sevofluran dozu midazolam grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0.0001, p=0.0006). İntraoperatif fentanil tüketimi; Grup D'de 1.42 ± 0.6 mg, Grup M'de ise 2.25 ± 0.6 mg 'dır. End tidal sevofluran konsantrasyonu; Grup D'de %88 ± 0.3, Grup M'de ise % 1.24 ± 0.3 olarak saptanmıştır.

Alfa-2 agonistler santral noradrenalin iletimini inhibe ederler (156,130). Böylece noradrenerjik nöroiletiyle ilişkili olan volatil anesteziğin MAC değerini azaltırlar (156, 131, 132). Aho ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada iv deksmedetomidin uygulaması sonrası izofluran ihtiyacı yaklaşık %25 oranında azaldığını rapor etmişlerdir, im deksmedetomidin uygulanan (74) diğer bir çalışmada yaklaşık %60 oranında intraoperatif fentanil kullanımı azalmıştır. Alfa 2 agonistlerin analjezik etkiye sahip olduğuna dair benzer çalışmalara örnek olarak, Segal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadaki perioperatif oral-

transdermal klonidin 48 saat verilerek postoperatif morfin kullanımı azalması verilebilir. (74,157).

Oksijen sunumu ( $DO_2$ ) ve tüketimi ( $VO_2$ ) arasındaki denge genelde vücuttaki doku oksijenizasyonunu gösterir ve kritik hastalara yaklaşımda bu dengeyi korumak en önemli klinik amaçtır. Oksijen gereksinimindeki artış genellikle  $DO_2$  ve oksijen ekstraksiyon oranının arttırılması ile karşılanır. Oksijen sunumunda artış için kalp indeksi ve arteriyel oksijen içeriğinde(hemoglobin düzeyi ve arteriyel oksijen saturasyonu) bir artış olması gereklidir. Normal koşullarda  $VO_2$ ,  $DO_2$ 'den bağımsızdır ve oksijen gereksinimine eşittir. Eğer  $DO_2$  azalırsa, doku  $O_2ER$  kapasitesini arttırarak  $DO_2$ 'yi normal sınırlarda tutmaya çalışır. Bu adaptasyon kapiller açılma ve dilatasyon ile oluşturulur. Eğer  $DO_2$  kritik düzeylerin altına inerse  $VO_2$   $DO_2$ 'ye bağımlı hale gelir ve laktat düzeyi yükselmeye başlar (133). Shibutani ve arkadaşları 58 hasta ile yaptıkları bir çalışmada kalp cerrahisinde kritik  $DO_2$ 'yi düzeyini 330 mL/dk.m<sup>2</sup> olarak bildirmişlerdir (134). Benzer hasta grubunda Komatsu ve arkadaşları kritik  $DO_2$  düzeyini 300 mL/dk.m<sup>2</sup> olarak açıklamışlardır (135). Çalışmamızda her iki hasta grubunda da premedikasyondan sonra  $DO_2$  düzeyi azalmış, ancak bu azalma hiçbir dönemde kritik düzeylere inmemiştir. Oksijen sunumundaki bu azalma sedasyon nedeniyle sempatik stimülasyonun azalması ile açıklanabilir.

Taitonen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada oksijen profilini noninvaziv ölçüm yöntemi olan metabolik canopy monitörü ile  $CO_2$  üretimi ve enerji kullanımından faydalanarak ölçmüşlerdir (158). Bu çalışmalarında premedikasyon için 4 µg/kg klonidin ve 2.5µg/kg deksmedetomidin im. yolla kullanarak preoperatif dönemde oksijen tüketiminde her iki grupta da maksimum % 8 oranında azalma saptamışlardır. Biz ise çalışmamızda oksijen profilini Fick eşitliği ile elde ettik ve oksijen tüketiminde deksmedetomidine verilen grupta tüm dönemlerde başlangıç dönemine göre daha düşük ( $p < 0.05$ ) bulurken, midazolam verilen grupta entübasyondan sonraki dönemlerde anlamlı düşme saptadık ( $p < 0.05$ ). Her iki grupta da oksijen tüketimi azalmakla birlikte normal sınırlarda kalmıştır. Bu sonuçlar bize doku oksijenizasyonunun her iki premedikasyon yöntemiyle de dengede kaldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda pulmoner arter kateter takılması sırasında 4 hastada gruptardan bağımsız gelişen ventriküler ekstra sistollere 100 mg lidokain ile müdahale edildi. Midazolam grubundaki 2 hastada postoperatif inferiyor miyokard infarktüsü gelişti bu hastalardan birinde premedikasyondan itibaren pulmoner arter basıncı hafif yükselip (~ SPAB=30 mmHg) ameliyat boyu devam etti. Diğer hastada pulmoner arter takılmasından sonra göğüs ağrısı şikayeti oldu ve 5mg izordil dil altı ile tedavi edildi.

Perfüzyon çıkışı inotrop ve antiaritmik tedavi gereken hastalar premedikasyon uygulamasıyla ilişkili değildir. Çünkü kullandığımız premedikasyon ilaçlarının yarılanma ömürleri (deksmedetomidinin yarılanma ömrü; 0.68- 1.31 saat, midazolamın yarılanma ömrü; 1-4 saat) kısadır. Bu olumsuz hemodinamik değişiklikler hastanın preoperatif dönemlerdeki özellikleri, ameliyat sırasında myokardın korunması, kardiyopulmonerbypassın etkileri gibi bir çok faktör ile ilişkili olduğunu, yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle deksmedetomidinden bağımsız olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Anestezi verilmesi ve cerrahi uygulaması sırasında, cerrahi stres yanıtına karşı oluşan metabolik, hormonal ve hemodinamik değişiklikler birçok istenmeyen sonuçlar doğurur. Hipertansiyon ve/veya koroner arter hastalığı olanlarda hiperdinamik kardiopulmoner cevaplar daha abartılı ve tehlikeli olmakta, koroner iskemik epizotları perioperatif myokard zararlanmasına sebep olabilmektedir.

Yeni bir alfa-2 agonist ajan olan deksmedetomidin kullanılarak, midazolam ile yaptığımız bu karşılaştırmalı çalışmada, anestezi ve cerrahi stres dönemlerinde hemodinamik değerlerin yanında oksijen profil değerlerinin de irdelenmesinin, oksijen sunum ve tüketiminin çok önemli olduğu bu hasta grubunda çalışmaya detay getireceğini ve daha anlamlı kılacağını düşündük.

Çalışma sonunda elde ettiğimiz bulgular, preoperatif yeterli sedasyon sağlayan deksmedetomidinin kardiyovasküler stabilite ve oksijen profili üzerine olan olumlu etkilerinin yanında anestezi ajan kullanımında adjuvan etki oluşturmasının gözlenmesi şeklinde idi.

Daha ileri ve kapsamlı çalışmaların yapılmasıyla, perioperatif myokard iskemisi riski yüksek hasta grubunda deksmedetomidinin bir premedikasyon ajanı olarak yer alacağını ve popülerite kazanacağını ümit etmekteyiz.

## **KAYNAKLAR:**

1. Buck N, Devlin HB, Lunn JN; 1987 A review of a confidential enquiry into perioperative deaths (CEPOD) Nuffield Provincial Hospital Trust, London.
2. Derrington MC, Smith G. 1987 A review of studies of anaesthetic risk, morbidity and mortality, British Journal of Anaesthesia 59: 815
3. Egbert LD, Battit GE, Turndorf H et al. The value of the preoperative visit by an anaesthetist. JAMA 1963; 185:553,
4. Esener Zeynep, Klinik Anestezi Logos yayıncılık 1993, sayfa 23
5. Miller Ronald D. Psychological Preparation and preoperative Medication in Anesthesia 4th edition, Churchill Livingstone Pub. 1994, pp 1015.
6. Barash Paul G., Cullen Bruce F.; Clinical Anesthesia JB Lippincott Company 1991, pp.23.
7. Cullen Bruce F. Clinical anesthesia JB Company Tokyo 1991; 23-24,
8. Lichtor JL, Johanson CE, Mhoon D. Et al:Preoperative anxiety: does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? Anesthesiology 1987; 67: 595,
9. Domar AD, Everett MM, Keller MG: Preoperative anxiety: is it a predictable entity? Anesth. Analg: 1989; 69: 763,
10. White PF. Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication. Anesth. Analg. 1986; 65: 963,
11. Wallace LM: Psychological preparation as a method of reducing the stress of surgery, J. Hum Stress 1984; 10: 62,

12. Cheney FW, Posner RA, Caplan RA, et al: Standard of care and anesthesiabilility. JAMA 1989; 261: 1599,
13. Miller Ronald O., Drugs that relieve anxiety and induce sedation in anesthesia, Churchill Livingstone, 4th ed. New York, 1994; Pp 1017-1018,
14. Dawson B, Reed WA: Anesthesia for day-care surgery: A symposium(III) Anesthesia for adult surgical out-patients. Can J Anesth. 1980; 27: 409,
15. Benson H, Alexander S, Feldman CL Decreased premature ventricular contractions through use of the relaxation response in patients with stable ischaemic heart-disease. Lancet 1975; 2:380 ,
16. Lund C Effects Holden- of relaxation with guided imagery on surgical stress and wound healing. Res Nurs Health 1988; 11:235 ,
17. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE Reduction of postoperative pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. Spine 1985; 10:649 ,
18. Domar AD, Noe JM, Benson H The preoperative use of the relaxation response with ambulatory surgery patients. J Hum Stress 1987; 13:101,
19. Spielberger CD, Gorsich RL, Lushene RE Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA 1970.
20. Merrimam HM. The techniques used to sedate ventilated patients. Intensive Care Med. 1981; 7:217-24,
21. O'Sullivan G., Park GR.: The assesment of sedation in critically ill patients. Clin. Int. Care 1991; 2:116-122,.
22. Bion JF, Ledingham Ímca. Sedation in intensive care, a postal survey.

**23.** Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmaloloji, 8. baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 1998:883,.

**24.** SA Rego MM, White PF. Monitored anesthesia care. İn: Miller RD ed. Anesthesia 1, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000: 1452,

**25.** Ramsey MAE, Savage TM, Simpson BRJ, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxolone-alphadalone. Br. Med. J. 1974;2: 656,

**26.** Kaplan Reich Konstradt. Cardiac anesthesia Philadelphia A Division of Harcovit Brace Company. Anesthesia for Myocardial Revascularization. Pp: 699-700

**27.** Cote P, Gueret P, Bourassa MG: Systemic and coronary hemodynamic effect of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries Circulation 1974; 50; 1210.

**28.** Thomson IR, Bergstrom RG, Rosenbloom M, Meatherall RC: Premedication and high- dose fentanyl anesthesia for myocardial revascularization: A comparison of lorazepam versus morphine scopolamine. Anesthesiology 1988; 68: 194,

**29.** Tomicheck RC, Rosow CE, Philbin DM, et al: Diazepam-fentanyl interaction: Hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. Anesth Analg 1985; 62: 881,

**30.** Rall TW: In Gilman AG, ET AL (eds): Goldman and Gilman's the pharmacological basic of therapeutics, 8th ed. New York, Macmilan, 1990; pp 346-358,

**31.** Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR et al Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines.Clin Pharmacokinet 1983; 8:233,

**32.** Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam.Br J Clin Pharmacol 1989; 27:634 ,

**33.** Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery:comparison of oral midazolam and temazepam with placebo.Br J Anaesth 1988; 61:611 ,

34. Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675,
35. Conner JT, Katz RL, Pagano CW. Ro21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesh. Analg.* 1978;57: 1-5,
36. Fragen R, Funk D, Avram M, Costello C, Debruinne K. Midazolam versus hydroxyine as intramuscular premedicant. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1983;30: 136-41,
37. Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G, Ross- Chouinard A, East S, Ogilvie RI. Midazolam: kinetics and effects on sensorium and haemodynamics. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1987;23 (no. 3) 273-8,
38. Shafer A, White PF, Urquhart ML et al. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989;71:495,
39. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310,
40. Kaplan Reich Konstadt. *Cardiac Anesthesia Philadelphia. A. Division of Harcovit Brace company.* 1999; Dexmedetomidine pp.626-627.
41. Vickery R, Sheridon B, Segal I, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effect of the stereoisomers of medetomidine, an alpha2 adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 1988; 67: 611,
42. Maze M., Tranquilli W,  $\alpha$ -2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605,
43. Virtanen R, Savola J, Saano V, Nyman L: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha2- adrenoreceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150:9,

44. Lomasney, J.W., Cotecchia, Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. Molecular biology of alfa adrenerjic receptors: Implications for receptor classification and for structure-relationships. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1095:127-39,
45. MacDonald, E., Kobilka, B.K., Scheinin, M. Gene targeting: Homing in on alfa2 adrenoceptor subtype function. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18:211-9,
46. Dexmedetomidine, Jean Mantz, Department of anesth. and critical care, and institut national de la sante et de la recherche medicale (INSERM), Hospital bichat, Paris, France *Drugs of today* 1999; 35(3): 151-157,
47. Hayashi, Y., Rabin, B.C., Guo, T.Z., Maze, M. Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of alfa2 adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* 1995; 83: 816-22,
48. Maze, M., Tranquilli, W.  $\alpha$ -2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605,
49. Doze, V., Chen, B.X., Tinklerberg, J.A., Segal, I.S., Maze, M. Pertussis toxin and 4-aminopyridine differentially affect the hypnotic-anesthetic action of dexmedetomidine and pentobarbital. *Anesthesiology* 1990; 73: 304-7,
50. Nacif-Coelho. C., Correa-Sales, C., Chang, L.L., Maze, M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the  $\alpha$  2 -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81: 1527-34,
51. Vulliemoz, Y., Shen, H., Virag, L.  $\alpha$  2 Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in the Mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-50,
52. Hayashi Y., Maze M.:  $\alpha$  2-Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18,
53. Scheinin M., Lomasney J.W., Hayden-Hixson D.M. et al.: Distribution of alpha2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21: 133-49,

54. Eisenach J.C., Shafer S.L., Bucklin B.A., Jackson C., Kallio A.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-59,
55. Sabbe M.B., Penning J.P., Ozaki G.T., Yaksh T.L. : Spinal and systemic action of the  $\alpha_2$  receptor agonist dexmedetomidine in dogs Antinociceptive and carbon dioxide responses *Anesthesiology* 1994; 80: 1057-72 ,
56. Isher B., Zornow, M.H., Yaksh, T.L. et, al. Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rast. *Eur j pharmacol* 1991; 192: 221-5,
57. Pertovaara A., Kauppila, T., The effect of medetomidine, an  $\alpha_2$  –adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990 ;179: 108-14,
58. Aantaa R., Jaakola M.L., Kallio A., Kanto J.: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86:1055-60,
59. Kuhmonen J., Pokorny J., Miettinen, R.et al.Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia.*Anesthesiology* 1997; 87:371-7,
60. Duke, P., Maze, M., Morrison, P.Dexmedetomidine: A general overview. In: international Congress and Symposium Series 221, Redefining Seadtion. Maze M., Morrison, P. (Eds). Royal Society of Medicine: London 1998; 11-22,
61. Maze M., Virtanen R., Daunt D., Banks S.J. Stover E.P., Feldman D. : Effects of Dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: invivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73: 204-8,
62. Dyck J.B., Maze M.,Shafer S.L.: The pharmacokinetics of dexmedetomidine in adults. *Anesthesiology* 1991, 75: Abst A-310.

- 63.** Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P. et al.: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans.II.Hemodynamic changes.*Anesthesiology* 1992,77: 1134-42.
- 64.** Grounds M. Dexmedetomidine: phase III results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 mar 16-19; brussels;15-8.
- 65.** Aho M., Scheinin M., Lehtinen A.M. et al.: Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy.*Anesth Analg* 1993; 75: 932-9,
- 66.** Scheinin B., Lindgren L., Randell T. et al.: Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-31,
- 67.** Talke P., Li J., Jain U. Et al.: Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620-33,
- 68.** Talke P., Mangano D.T., Li J. et al.: Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients: A safety and dose escalation study. *Anesthesiology* 1993; 79(34): A60,
- 69.** Keegan R, Greene S, Bagley R, et al: Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1995;56:193,
- 70.** Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, et al: Cardiopulmonary effects of medetomidine, medetomidine- midazolam and medetomidine- midazolam- atipamezole in dogs. *J Vet Med Sci* 1995; 57:99,
- 71.** Aanta R, Kanto J, Scheinin M, et al: dexmedetomidine, an alpha2- adrenoreceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 320,

72. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans I. Sedation, ventilation, and metabolic rate; Belleville JW, Ward DS, Byron C, Bloor, Maze:Anesthesiology 1992; 77:1125- 1133,

73. Belleville JW, Howland WS, Seed JC, Houde RW: The effect sleep on the respiratory response to carbon dioxide Anesth. 1959; 20: 628-634,

74. Scheinin, H., Jaakola, M.L., Sjövall, S. et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. Anesthesiology 1993; 78: 1065-75,

75. Scheinin H,Jaakola ML, Sjovall S, Melkkila TM, Kaukinen, Turunen, Kanto: Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. Anesthesiology 1993; 78: 1065-1075

76. Drugs, Adis Drug Evaluation; drugs 2000 feb;59(2): 263-268,

77. Bachand RT,Werner L, Etropolski M, et al. A phase III study evaluating dexmedetomidine for sedation in postoperative patients (abstract no. 296). Anesthesiology 1999; 91, no.3A (sep M9126) Abstracts of scientific papers 1999 annual meeting American Soc. of Anesthesiologists, 1999; oct 9-13, Dallas(tx),

78. Bachand R, Scholz J, Pinaud M, et al. The effects of dexmedetomidine in patients in the intensive care setting (abstract no. 622). Intensive Care Med 1999; 25 suppl. I: S160,

79. Aho, M., Erkola, O.A., Scheinin, H. Et al. Effects of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. Anesth. Analg. 1991;73:112-8,

80. Furst, S.R., Weinger, M.B. Dexmedetomine, a selective  $\alpha_2$  agonist, does not potentiate the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. Anesthesiology 1990; 72: 882-8,

81. Nguyen, D., Abdul-Rasool, I., Ward, D. et al.Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezoa and isoflurane in dogs.Anesthesiology 1992; 76:573-9,

- 82.** Jakol, M.L. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994 ; 6: 204-11,
- 83.** Zornow, M.H., Maze, M., Dyck, J.B. et al. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 350-3,
- 84.** Erkola, O., Korttila, K., Aho, M. et al. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1994;79: 646-53,
- 85.** Virkkila, M., Ali-Melkkila, T., Kanto, J. et al. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 1994; 49: 853-8,
- 86.** Scheinin, H., Karhuvaara, S., Olkkola, K.T. et al. Pharmacodynamics pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537-46,
- 87.** Kallio, A., Scheinin, M., Koulu, M. Et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha<sub>2</sub>- adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin. Pharmacol Ther* 1989,46:33-42,
- 88.** Levanen J, Makela M, Scheinin H: Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995; 82: 1117,
- 89.** Weinger M, Segal I, Maze m: Dexmedetomidine, acting through central alpha-adrenoreceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71: 242,
- 90.** Flacke J: Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists in cardiac anesthesia. *J. Cardiothorac. Vasc Anesth.* 1992;6: 344,
- 91.** *Drugs in Anaesthetic Practice; Seventh Edition, 1991,*

**92.** Meuldermans WEG, Hurkmans RMA, Heykants JJP: Plasma Protein binding and distribution of fentanil, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blof. Arch Int Pharmacodyn Ther 1982; 257: 4,

**93.** Bower S, Hull CJ: Comparative pharmacokinetics of fentanil and sufentanil. BRJ Anaessth 1982; 54: 871,

**94.** Mc Clain DA, Hug CC: Intevenous fentanil kinetics. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 106,

**95.** Taeger K, Weninger E, Schmeltzer F et al : Pulmonary kinetics of fentanil and alfentanil in surgical patiens. Br J Anaesth 61: 425, 1988,

**96.** Roering DL, Kotrly KJ: Effect of propranolol on the first pass uptake of fentanil in the human and rat lung. Anesthesiology 71: 62, 1989,

**97.** Ghoneim MM, Mewaldt SP, Thatcher JW: The effect of diazepam and fentanil on mental, psychomotor and electroencephalographic functions and their rate of recovery. Pscypharmacology (Berlin) 44:61, 1975,

**98.** Sebel PS, Bovill JG, Wauquler A, Rog P: Effects of high dose fentanil anesthesia on the electroencephalogram. Anesthesiology 55:203, 1981,

**99.** Eger, E. New Inhaled Anesthetics. Anesthesiology. 1994; 80: 906-922,

**100.** Quasha A., Eger E. MAC In: Anesthesia, col. 1. Chapter 9. Miller, RD (ed). NY: Churchill Livingstone inc, 1981. 257-262,

**101.** Jellish W., Lien C., Fontenot H., et al.: The comparative Effects of Sevoflurane versus Propofol in the induction and Maintenance of Anesthesia in Adult Patients. Anesth Analg. 1996; 82(3): 479-485,

**102.** Tamada M., Inoue T., Watanegé Y., et al. The Blood Concentrations of sevoflurane after inhalation in Rats. 1986. Data on File. Abbott Laboratories Inc.

**103.** Holaday, D., Smith, F. Clinical Characteristics and Biotransformation of sevoflurane in Healthy Human Volunteers. *Anesthesiology*. 1981; 54: 100-106,

**104.** G. Edward Morgia, Jr., Maged S Mikhal, *Clinical Anesthesiology* (eds): Inhaled Anesthetics. 1996.

**105.** Ebert, T. J., Robinson, B.J., Uhrich, T. D., Mackenthum, A., Pichotta, P. Recovery from sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89: 1524-31,

**106.** Thoneim NM, Van Hamme MJ: Hydrolysis of etomidate. *Anesthesiology* 1979; 50: 2227,

**107.** Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ: Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978; 49: 274,

**108.** Hebron BS, Edbrooke DL, Newby DM, et al: Pharmacokinetics of etomidate associated with prolonged IV infusion. *Br J Anaesth* 1983; 53: 281,

**109.** Kortilla K, Aroma U: Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentone and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24: 227,

**110.** Wanscher M, Tonnesen E, Huttel M, et al: Effects of etomidate infusion and adrenocortical function: A study in elective surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1985;29: 483,

**111.** Gooding JM, Veng JT, Smith RA, et al: Cardiovascular pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth Analg* 1979; 58: 40,

**112.** Aanta R.E, Kanto J.H., Scheinin M, Kallio A.M.I: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth. Analg.* 1990; 70: 407- 13,

**113.** Prys- Roberts C. Anaesthesia and hypertension. *Br J Anaesth* 1984; 56: 711-24,

**114.** Derbyshire DR, Smith G. Sympatoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 725-39,

**115.** Roberts AJ, Narchos AP, Subramanian VA, et al. Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1977; 74: 846-59,

**116.** Slogoff S, Keats AS. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62: 107-14,

**117.** Longnecker D. Alpine anesthesia. Can pretreatment with clonidine decrease the peak and valley? *Anesthesiology* 1987; 67: 1-2,

**118.** Ghignone M, Quintin L, Duke D, Kehler C, Cavillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42,

**119.** Orko R, Pouttu J, Ghignone M, Rosenberg P. Effect of clonidine on haemodynamic response to endotracheal intubation and on gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 325-9,

**120.** Aho M, Lehtinen A.M., Erkola M.D., Kallio M, Korttila: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74: 997-1002,

**121.** Watkins J, FlitzGerald G, Zamboulis C, Brown MJ, Dollery CT: Absence of opiate and histamine H<sub>2</sub> receptor- mediated effects. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 605- 610,

**122.** Keranen A, Nykanen S, Taskinen J, Pharmacokinetics and side-effects of clonidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 13: 97-101,

**123.** Kallio A, Saraste M, Scheinin M, Hartiala J, Scheinin H. Acute hemodynamic effects of medetomidine and clonidine in healthy volunteers-a noninvasive echocardiographic study. *J Cardiovasc Pharmacol*.

**124.** M Salonen, K Reid, M Maze. Synergistic interaction between alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology* 1992;76: 1004-1011,

**125.** Hamilton WK, Fashion, Darwin, and Anesthetics as poisons. *Anesthesiology* 1988; 69: 811-2.

**126.** Szemerédi K, Zukowska-Grojec Z, Bagdy G, Hill J, Kopin Ij. Evidence for a direct peripheral effect of clonidine on the norepinephrine release in vivo in pithed rat. *Eur J Pharmacol* 1988;145:251-5,

**127.** Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effect of medetomidine, a novel selective alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24 : 443-51,

**128.** J.B Dyck, M.D., F.R.C..P.C., M.Maze, M.B., Ch.B.,C.Haack, R.N., L.Vuorilehto, M.Sc.,§ S.L. Shafer, M.D. The Pharmacokinetics and Hemodynamic Effects of Intravenous and Intramuscular Dexmedetomidine hydrochloride in Adult Human Volunteers *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 813-82,

**129.** Bloor B, Abdul Rasool I, Temp J, et al: The effects of medetomidine, an alpha-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet Scand* 1989; 72 : 406,

**130.** Svensson T, Bunney B, Aghajanian G: Inhibiting of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res* 1975 ; 92 : 291-306,

**131.** Mueller R, Smith R, Spruill W, Breese G: Central monoaminergic neuronal effect on minimum alveolar concentrations (MAC) of halothane and cyclopropane in rat. *Anesthesiology* 1975; 42: 142-153,

**132.** Roizen M, White P, Eger E II, Brownstein M: Effects of ablation of serotonin or norepinephrine brain stem areas on halothane and cyclopropane MACs in rat . Anesthesiology 1978; 49: 252-255,

**133.** Tissue oxygen delivery in the critically ill, J Bakker, 1995 Netherlands

**134.** Shibutani K, Komatsu T, Kubai K, Sarchala V, Kumar V, Bizarri DV: Critical level of oxygen delivery in anesthetized mam. Crit Care Med 1983; 11: 640-643,

**135.** Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K, et al: Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 1987; 15: 194-97,

**136.** Brandi LS, Grana M, Mazzanti T, Giunta F, Natali A, Ferrannini E: Energy expenditure and gas exchange measurements in postoperative patients: Thermodilution versus indirect calorimetry. Crit Care med 1992;20: 1273-1283,

**137.** Smithies MN, Royston B, Makita K, Konieczko K, Nunn JF: Comparison of oxygen consumption measurements: Indirect calorimetry versus the reversed Fick method. Crit Care Med 1991; 19: 1401-1406,

**138.** Lassen NA, Munck O, Thaysen JH: Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney. Acta Physiol Scand 1961; 51: 371-384,

**139.** Samsel RW, Chergui D, Pietrabissa A, Sanders WM, Emond JC, Schumacker PT: The Limits of oxygen extraction in the isolated canine liver . J Apply Physiol 1991; 70: 186-193,

**140.** Weiner DA: Normal hemodynamic, Ventilatory, and metabolic response to exercise. Arch Intern Med 1983; 143: 2173-2175,

**141.** Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP: Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. Circulation 1982;65:1213-1223,

- 142.** Routsis C, Vincent JL, Bakker J, et al: Relation between oxygen consumption and oxygen delivery in patients after cardiac surgery.. *Anesth Analg* 1993; 77: 1104-1110,
- 143.** Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent J: Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 956-962,
- 144.** Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al: Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993; 270: 1724-1730,
- 145.** Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumaker PT: Pathological supply dependency of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988; 64: 2410-2419,
- 146.** Hollenberg SM, Cunnion RE, Parrillo JE: The effect of tumor necrosis factor on vascular smooth muscle. *Chest* 1991; 100: 1133-1137,
- 147.** Meyer J, Traber LD, Nelson S, et al: Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis. *J Appl Physiol* 1992; 73: 324-328,
- 148.** Astiz ME, Rackow EC, Falk JL: Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15: 26-28,
- 149.** Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483- 490,
- 150.** Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE: Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126-131,
- 151.** Vincent J, Gris P, Coffernils M, et al: Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992; 111: 660-667,

**152.**Takala J. Clinical Application Guide of Gas Exchange and Indirect Calorimetry. Helsinki, Finland: Datex-Ohmeda Inc; 1998,

**153.**Headley JM. Invasive hemodynamic monitoring: applying advanced Technologies. Crit Care Nurs Q. 1998; 21(3):73-84,

**154.**Lobo SMA, Salgado PF, Castillo VGT, et al. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high risk surgical patient. Cirt Care Med. 2000; 28: 3396-3404

**155.**Segal I, Jarvis D, Duncan S, White P, Maze M: Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. Anesthesiology 1991; 74: 200-225

**156.**Martina Aho, Lehtinen M, Erkola O, Kallio A, Korttila K : The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesthesiology 1991; 74: 997-1002,

**157.**Thomson IR, Peterson MD, Hudson RJ: A comparison of clonidine with conventional preanesthetic medication in patients undergoing coronary artery bypass grafting . Anesth Analg 1998; 87: 292-9,

**158.** Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH: Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication and haemodynamic state. Br J Anesth 1997; 78: 400-406

**159.** Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van Der Lindan P, Belens B, Romphey A, De Rood M: Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. Anesthesiology 1989; 71:178-187.

**160.** Wright PMC, Carabine UA, McClune S, Orr DA, Moore J: Preanaesthetic medication with clonidine. Br J Anaesth 1990; 65: 628-632.

**161.** Jalonen J, Hynymen 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* 1997; 86(2):331-45.

**162.** Herr DL, Sum-Ping J, England M: ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine Based Versus Propofol - Based Sedation Regimens. *Journal of Cardiotho and Vas Anesth.* 2003; 17(5): 576-584

**163.** Jean Mantz. *Dexmedetomidine Drugs of Today.* 1999; 35(3): 151-157