

T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



SPİNAL ANESTEZİDE DEKSMETEDOMİDİN İLE YAPILAN
SEDASYONDA BİSPEKTRAL İNDEKS KULLANIMININ İLAÇ
TÜKETİMİNE OLAN ETKİSİ

Dr. Suna KARA GÖRMÜŞ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi

2012

0

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



SPİNAL ANESTEZİDE DEKSMETEDOMİDİN İLE YAPILAN
SEDASYONDA BİSPEKTRAL İNDEKS KULLANIMININ İLAÇ
TÜKETİMİNE OLAN ETKİSİ

Dr. Suna KARA GÖRMÜŞ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tülay HOŞTEN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Kamil TOKER

Etik Kurul Onayı İlk , 2011/98 İAEK

Etik Kurul Onayı Son ,

2012

ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında bana yol gösteren ve eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Kamil Toker ve Prof. Dr. Mine Solak' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım ve örnek aldığım Doç. Dr. Tülay Hoşten' e teşekkürlerimi borç bilirim.

Tüm eğitim sürem boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nur Baykara, Doç. Dr. Yavuz Gürkan, Doç. Dr. Tülay Şahin, Doç. Dr. Murat Tekin, Doç. Dr. Dilek Özdamar, Yrd. Doç. Dr. Alparslan Kuş, Yrd. Doç. Dr. İpek Arslan' a tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen asistan ve anestezi teknikeri arkadaşlarıma, asistanlığım süresince her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

1. Simgeler ve kısaltmalar dizini	4
2. Şekiller listesi	5
3. Tablolar listesi	6
4. Amaç ve kapsam	7
5. Genel bilgiler	9
5.1. Sedasyon	12
5.2. Bispektral indeks	12
5.3. Sedasyonda kullanılan ilaçlar	15
5.3.1 Propofol	16
5.3.2 Benzodiazepinler	18
5.3.3 Ketamin	19
5.3.4 Deksmetomidin ve klonidin	20
5.4. Spinal anestezi	21
5.4.1 Spinal anestezi endikasyonları	22
5.4.2 Spinal anestezi kontrendikasyonları	23
5.4.3 Spinal anestezinin sistemik etkileri	23
5.4.3.1 Kardiyovasküler etkiler	23
5.4.3.2 Solunum sistemine etkileri	23
5.4.3.3 Renal sisteme etkileri	24
5.4.4 Spinal anestezi komplikasyonları	24
6. Gereç ve Yöntem	26
7. İstatistik	29
8. Bulgular	30
9. Tartışma	44
10. Sonuçlar	49
11. Özet	50
12. Summary	51
13. Kaynaklar	52

1. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ark.	: Arkadaşları
ASA	: American Society of Anesthesiology
BİS	: Bispectral indeks
G	: Gauge
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
dk	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Food and Drug Administration
im	: İntramüsküler
iv	: İntravenöz
KB	: Kan basıncı
OKB	: Ortalama kan basıncı
OAAS	: Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
MV	: Dakikada alınan soluk hacmi
MAS	: Modifiye aldrete skoru
RSS	: Ramsey sedasyon skalası
SKB	: Sistolik kan basıncı
SpO ₂	: Periferik oksijen saturasyonu
µg	: Mikrogram

2. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: BİS Ekranı

Şekil 2: BİS elektrodunun yerleştirilmesi

Şekil 3: Ortalama kalp atım hızı

Şekil 4: Ortalama sistolik kan basıncı

Şekil 5: Ortalama diastolik kan basıncı

Şekil 6: Dakika solunum sayısı

Şekil 7: Periferik oksijen saturasyonu

Şekil 8: Ortalama deksmedetomidin infüzyon dozları

3. TABLOLAR LİSTESİ

- Tablo1. Ramsay sedasyon skalası
- Tablo 2. İdeal sedasyon ajanının özellikleri
- Tablo 3. Olguların demografik özellikleri ve sedasyon süreleri
- Tablo 4. Yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı
- Tablo 5. Ortalama kalp atım hızları
- Tablo 6. Ortalama sistolik kan basıncı değerleri
- Tablo 7. Ortalama diastolik kan basıncı değerleri
- Tablo 8. Dakika solunum sayısı
- Tablo 9. Oksijen saturasyonu ortalama değerleri
- Tablo 10. Deksmetomidin infüzyon dozları

4. AMAÇ VE KAPSAM

Rejyonel anestezi, birçok cerrahi girişimde sıklıkla ve başarıyla uygulanmaktadır. Hastanın spontan solunumunun devam etmesi, yutma, öksürme gibi reflekslerinin korunması, postoperatif dönemde analjezinin devam etmesi, rejyonel anestezinin önemli avantajlarından (1). Rejyonel anestezi uygulanan hastalara sedasyon yapılması, cerrahın çalışmasını kolaylaştırmak hem de hasta konforunu sağlamak açısından önerilmektedir ve genellikle bilinçli sedasyon tercih edilir. Bilinçli sedasyon, hastanın duyuşal ve motor fonksiyonlarının korunarak koopere olabildiği, emirlere yavaş da olsa uyabildiği ancak operasyon sırasındaki olayların farkına varmadığı ve sonradan hatırlamadığı, bilincin minimal derecede depresyon hali olarak tanımlanır (2).

Sedasyon uygulamalarında inhalasyon ve intravenöz anestezi ajanlar tercih edilebilir. Bir α_2 reseptör agonisti olan deksmedetomidin, cerrahi ile oluşan nöroendokrin ve hemodinamik yanıtı baskılaması, opioid ihtiyacını azaltması ve solunum üzerine minimal yan etkisi nedeniyle intravenöz sedasyon uygulamasında tercih edilen bir ajandır (3).

Operasyon sırasında uygulanacak sedasyon, hem hastanın anksiyete ve korku hissini azaltarak rahatlığını sağlamalı, hem de uygulanan rejyonel anestezinin kalitesini arttırmalıdır. Ancak hastaların sedasyon düzeyi ile beklentilerinin değişkenliği, intraoperatif koşulların farklılığı nedeniyle bunu elde etmek oldukça güçtür. Klinikte hipnotik etkinin izlemi çeşitli klinik belirtilerin takibi ile yapılabildiği gibi, bazı sedasyon skalaları ve bispektral index (BİS) monitörü gibi objektif yöntemler de bu amaçla kullanılabilir.

BİS monitörü, EEG sinyallerini alıp işleyerek hastanın içinde bulunduğu hipnotik durum ile uyumlu bulunan ve klinisyence yorumlanması daha kolay olan sayısal bir değer gösterir. BİS monitörizasyonunun klinik ve ekonomik yararları üzerine pek çok çalışma yapılmıştır (4,5). İntraoperatif dönemde anestezi derinliğinin izlenmesi için BİS monitörü kullanılarak, bir yandan tüketilen anestezi madde miktarları, diğer yandan da ekstübasyon ve derlenme kriterleri üzerindeki farklılıklar karşılaştırılabilir. Bu çalışmalar, BİS kullanımı ile hipnotik durum, sedasyon ve

anestezi derinliği belirlenerek ilaç dozlarının titre edilebileceğini ve daha az ilaç kullanarak daha hızlı uyanma sağlanabileceğini ortaya koymuştur (4, 5). Bu çalışmada spinal anestezi uygulanan olgularda yapılan sedasyonun BİS ile takip edilmesi ve ilaç dozunun buna göre ayarlanmasının, toplam ilaç tüketimi üzerine etkisi araştırılmıştır.



5. GENEL BİLGİLER

5.1 SEDASYON

Rejyonel anestezi, uygulanma kolaylığı, düşük maliyeti ve genel anestezi nedeniyle ortaya çıkabilecek yan etkilerden kaçınmak amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir (1).

Hastaların rejyonel anesteziyi tercih etme sebepleri arasında ameliyat boyunca uyanık kalmak, yakınlarını erken görebilmek ve erken beslenmeye başlayabilmek sayılabilir (2). Bu etkenler hastanın postoperatif memnuniyetini de belirler. Anestezist için kardiyovasküler ve solunum sistemi stabilitesinin sağlanması, hızlı postoperatif derlenme ve solunum sistemi reflekslerinin korunabilmesi rejyonel anestezinin önemli avantajlarından. İğne korkusu, iğne yeri ağrısı, işlem sırasında farkında olma korkusu ve uzun süre aynı pozisyonda yatmak, hastalarda strese neden olmaktadır (6). Bu nedenle anksiyete düzeyini azaltacak, amnezi ve analjezi sağlayacak şekilde sedasyon yapılması önemlidir. İşlem sırasında amaçlanan, hastanın rahat, sakin olması ve gerektiğinde iletişim kurulabilir olmasıdır.

Sedasyonda kullanılan ilaçlar doza bağlı olarak santral sinir sistemini baskırlar. Bu nedenle hastanın bilinç düzeyi hafif sedasyondan, tamamen bilinç kaybına kadar değişkenlik gösterebilir. ASA'nın (American Society of Anesthesiologists) yayınladığı kılavuzda sedasyon düzeylerinin ayrımı ve tanımı yapılmıştır (7).

Bilinçli sedasyon, bir ilaca bağlı olarak hastanın bilinç düzeyinin, üst solunum yolunu yardımsız şekilde ve sürekli olarak açık tutmasını, fiziksel uyarı ve sözlü emirlere uygun yanıtlar vermesini sağlayacak şekilde minimal derecede baskılanmasıdır.

Derin sedasyon, sedasyon düzeyinin sözel iletişim kaybına neden olacak şekilde derinleşmesi, solunum yolu reflekslerinin her zaman korunamadığı, aspirasyon riskinin olduğu bir durumdur (7).

Optimum sedasyon için uygun klinik şartlar ve uygun monitorizasyon mutlaka sağlanmalıdır. İstenen sedasyon seviyesine kolayca ulaşılmalı ve cerrahi işlem bitiminde de bilincin hızla dönmesi sağlanmalı, sedasyonun derinliği ve süresi kontrol edilebilmelidir.

Yetersiz sedasyon, hipertansiyona, tasikardiye, hastanın huzursuz olmasına hatta fizyolojik ve psikolojik yönden zarar görmesine yol açabilir. Derin sedasyonda ise hipotansiyon, bradikardi, koma, solunum depresyonu gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir. Hastayı bu yan etkilerden koruyabilmek amacıyla sedasyon derinliğinin takibi yapılmalıdır. 1970'li yıllarda hastanın sedasyon derinliğinin, sıvı, elektrolit ve hemodinamik durumu gibi düzenli kontrol edilmesinin gerekliliği tartışılmaya başlanmıştır (8).

Optimal sedasyon düzeyi ve takibinde kullanılacak skala ile ilgili kesin bir yargı yoktur. Tercih edilen sistemler, doğru, hızlı, kolay kullanılabilir ve tekrarlanabilir olmalıdır. Ayrıca kolay kaydedilir ve hasta için rahatsızlık verici olmaması tercih edilir. Bu amaçla kullanılan yöntemleri objektif ve subjektif olarak ikiye ayırabiliriz.

Objektif yöntemler arasında plazma sedatif konsantrasyonu, frontal elektromiyografi, alt özofagus kontraktilite ölçümü, elektroensefalografi (EEG), BIS monitorizasyonu sayılabilir (9).

Plazma sedatif konsantrasyonu, anestezi sırasında kullanılacak pratik bir yöntem değildir. Hastanın sedasyon düzeyi kan alınmasından sonuç alınana kadar geçen sürede değişebilir. Benzodiazepinlerde olduğu gibi sedatif etki, kişiler arasında farklılık gösterebilir. Kısa etkili bir benzodiazepin olan midazolamın yüksek konsantrasyonlarında sedasyon derinleşmesi yerine ajitasyon oluşabilir (10).

Frontal elektromiyogram ise; frontal bölgedeki kasların kontraksiyonlarının kaydedilmesidir. Sedasyon veya anestezi derinliği hakkında bilgi verdiği düşünülmüştür. Kas gevşetici verilen olgularda, frontal elektromiyogram kullanılamaz, duyarlı ve pratik bir yöntem değildir (9,11).

Alt özofagial kontraktilite; anestezi derinliği ile peristaltik kontraktilite arasında bir ilişki olmasından yola çıkılarak kullanılmıştır. Kontraktilite özofagusa yerleştirilen bir balonla ölçülebilir. Fakat kişiler arasında çok farklılık göstermesi ve pratik olmaması nedeniyle kullanılmamaktadır (12).

EEG, bir çok sebeple anestezi derinliğinin ölçütü olarak düşünülebilir. Subkortikal talamik nükleuslarca kontrol edilen ve hızlandırılan toplam eksitator ve inhibitör postsinaptik aktiviteden üretilen kortikal elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile ilgili direkt fizyolojik ilişkilere sahiptir (13). 1920-1930' lu yıllarda Berger EEG' de kloroformun etkisini ölçtü. Peter ve ark. (14), 1959 da iv. opiyoid anestezi uygulanmasında hastanın kafasına elektrodlar yerleştirerek beyinsel kortikal aktiviteyi sürekli kaydetti. Bilinç kaybıyla birlikte kortikal aktivitede baskılanma ortaya çıktığını belirledi. Farklı sedatif ajanların farklı şekilde EEG' yi baskılaması, ham EEG verilerinin okunması ve yorumlanmasının zor olması nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir.

Subjektif yöntemler arasında Ramsay sedasyon skalası (RSS), gözlemci uyanıklığı/sedasyonu değerlendirme skalası (OAAS), sedasyon-ajitasyon skalası, bion skalası, Addenbrooke Hastanesi skalası, Cambridge sedasyon skalası, Vancouver sedasyon skalası, Harris skalası, Brüksel sedasyon skalası sayılabilir. (9) Sedasyon sırasında sıklıkla RSS ve OASS kullanılmaktadır (15).

RSS; ilk olarak Ramsay ve arkadaşları tarafından 1974' de 30 hastada yaptıkları çalışmada tanımlanmıştır (8). Günümüzde yoğun bakımda ve cerrahi girişim sırasında uygulanan sedasyon derinliğini ölçmek için sık kullanılan basit bir skorlama sistemidir. 6 farklı bilinç durumu tanımlamasından oluşmaktadır. Gözlemci hastanın sözel, taktil veya ağırlı uyarana verdiği cevabı değerlendirip 1' den 6'a kadar olan uyanıklık derecesine göre numara verir (Tablo 1). Bu skala sözel, taktil veya ağırlı uyara cevap verebilecek hastalarda uygulanabilir. 1-uyanık ve ajite hastayı tanımlarken 6-ağırlı uyarana yanıtsız hastayı tanımlar. RSS 6 olarak değerlendirilen hastanın sedasyon düzeyi daha derinleştiğinde, RSS, bunu belirlemede yetersiz kalabilir.

Tablo 1. Ramsay sedasyon skalası

<u>Ramsay Sedasyon Skalası (RSS)</u>	
1	Uyanık, tedirgin, ajite hasta
2	Uyanık, koopere, oryante hasta
3	Sadece emirlere yanıt veren hasta
4	Uyuyan, taktil veya sesli uyarana çabuk yanıt veren hasta
5	Uyuyan ,uyarılarla yavaş yanıt veren hasta
6	Ağırlı uyaranlara yanıtsız hasta

Objektif yöntemler arasında sayılan BIS monitörü, EEG sinyallerini alıp işleyerek hastanın içinde bulunduğu anestezi derinliği ile uyumlu bulunan ve klinisyence yorumlanması daha kolay olan sayısal bir değer gösterir (9).

5.2. BİSPEKTRAL İNDEKS

Anestezi derinliğini ölçmek için objektif, güvenilir, gerçek zamanlı ölçüm yapan bir monitorizasyon yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bir çok anestezi ilaç santral sinir sistemini baskılar ve bu ilaçlarla sağlanan bilinç düzeyindeki değişikliklerin EEG' ye yansıdığı düşünülmektedir (16- 20). EEG, anestezi derinliği hakkında bir fikir verirken, deneyimli bir teknik elemana ihtiyaç duyulması, EEG elektrodlarını yerleştirme ve EEG sinyallerini yorumlama zorluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır.

BİS, 1985 yılından beri Aspect Tıbbi sistemleri tarafından geliştirilen kompleks, özel bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari formu 1996 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından beyin üzerindeki anestezi etkisiyi monitorize eden bir araç olarak kabul edilmiştir (21). 2004' de ise anestezi boyunca intraoperatif uyanıklık insidansını azaltmak amacıyla kullanımına FDA onayı verilmiştir (22). 1997' den beri BİS klinik pratikte yer almakta ve kullanımı konusunda birçok araştırma bulunmaktadır.

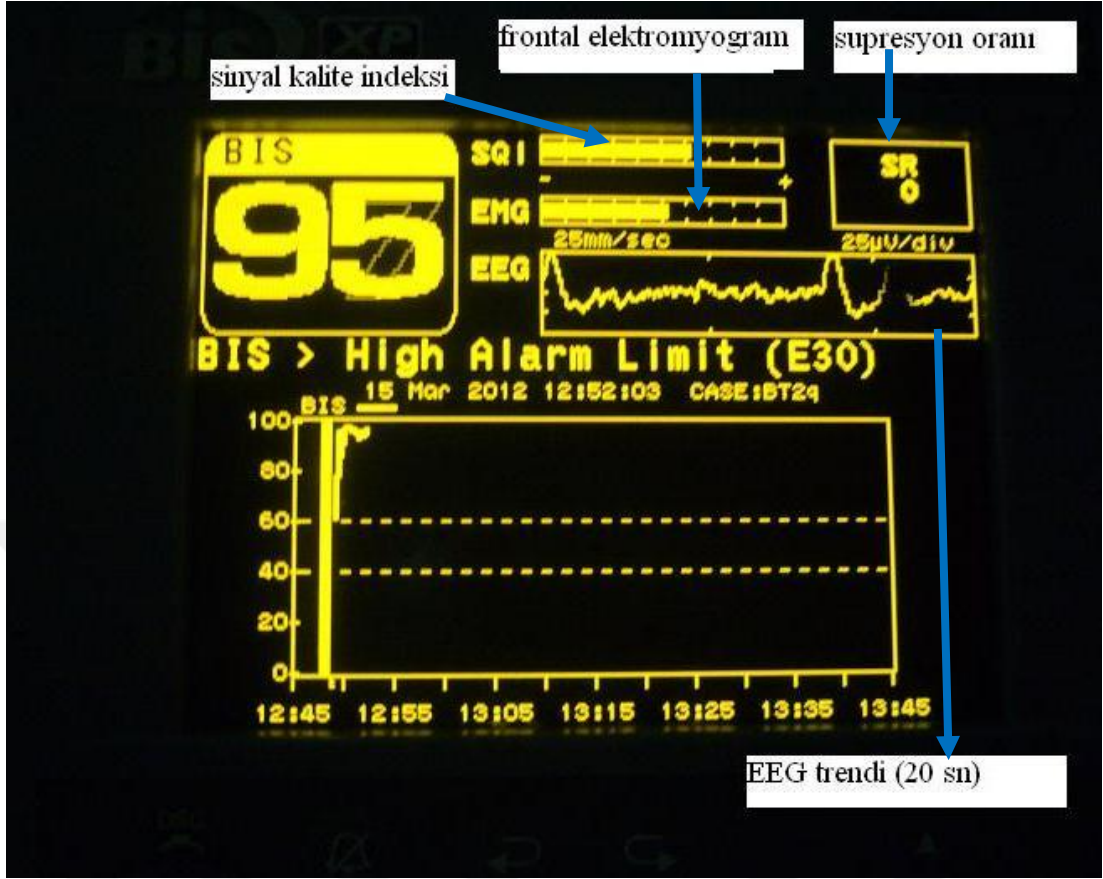
BİS, anestezi ve sedatif ajanların kullanımı sırasında oluşan hasta cevaplarını ölçmek için spesifik olarak geliştirilmiş bir EEG yöntemidir. Dijital teknoloji ve elektronik donanımdaki gelişmeler küçük, ucuz, iyi sonuç kapasitesine sahip ve operasyon odasında kullanılacak EEG monitörlerinin gelişmesini sağlamıştır. Bu cihazların sinyal düzenleyicileri yazılımı vardır. Bu bilgileri düzenleyip, EEG uzmanı olmayan bir kişi tarafından da kolayca anlaşılabilir hale getirmektedir (22).

Hipnotiklerin çoğunun benzer EEG etkilerine sahip olduğu görülmüştür. Genel anestezi, ortalama EEG frekansında bir azalma ve ortalama güçte bir artma ile bağlantılıdır. Bu bilgi, matematiksel olarak kompleks EEG dalga formundan elde edilebilir ve buna “güç spektrum” denir. Güç spektrumunu, anestezi etkilerinin ölçülmesi amacıyla kullanmak için bir çok deneme yapılmıştır.

Bütün güç spektrumu genellikle tek bir sayıya indirgenmektedir. Bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için kullanılmaktadır (22). Kısaca, EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan güç spektral analiz (Fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açıları ve amplitüdlerinin histogramı olarak frekans spektrumunu üretir. BİS, fourier analizine göre üst bir yaklaşımdır. Fourier transformunun farklı frekansları arasındaki faz ilişkisini karakterize eder (faz eşleşmesi). Faz ilişkileri beyindeki bağımsız EEG “pacemaker” larının sayısıyla bağlantılıdır. BİS bu faz ilişkilerini sayısal olarak verir.

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezi ajan uygulaması sırasında klinik durumlar ile koreledir. Ekranda bir sayı halinde gösterilir, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler, ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS’deki gereksiz dalgalanmalar önlenmektedir. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir (17).

Sedatize, spontan soluyan hastada, anlamlı elektromyografi (EMG) aktivitesi görülebilir. Bu EMG sinyalleri, EEG sinyalleri ile karışarak, yanlış BİS değeri okunmasına sebep olabilir. EMG sinyallerinin 30-300 Hz ve EEG sinyallerinin 0,5-30 Hz’de varolduğu düşünülür. BİS, 47 Hz’e kadar olan EEG sinyalleri kullanır. Bu EMG sinyalleri yanlış BİS değeri ölçülmesine sebep olabilir. Yalancı BİS yüksekliğinde EMG aktivitesi yüksek frekanslı düşük amplitüdü dalgalar olarak değerlendirilir. Benzer şekilde yanlış yüksek BİS değerleri elektrodun uygunsuz yerleştirilme veya yetersiz yapışmasından kaynaklanabilir. BİS monitörü 70-110 Hz aralığında yüksek frekanslı aktiviteyi EMG değişkeni olarak monitörün üst orta kısmında çubuk grafik olarak gösterir (Şekil 1). 70-110 Hz aralığındaki EMG ile hatalı BİS yükselmesi arasında korelasyon yoktur. İyi bir klinisyen sinyal kalitesini değerlendirmeye ihtiyaç duyar (22).



Şekil 1. BİS Ekranı

BİS trend grafiğinde BİS değerlerinin, zaman içindeki değişimi grafik halinde verilir. Sinyal kalitesi BİS değerinin doğru şekilde hesaplanmasına izin vermeyecek şekilde düşük olduğunda, sayı görüntülenmez. 100 civarındaki BİS değerleri hastanın uyanık olduğunu gösterirken 0 değeri isoelektrik EEG' yi gösterir. BİS indeksi 60' ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür. Eğer hasta derin sedasyonda ise BİS indeksinin 60 - 70 arasında, hafif sedasyonda ise 70 - 80 arasında olması beklenir (23, 24). Ketamin haricinde diğer intravenöz ve volatil anestezi ajanları BİS değerini düşürür (16).

BİS kullanımının, operasyon sırasında uyanıklık insidansını, total anestezi ilaç tüketimini, ekstübasyon süresini ve postoperatif derlenme odasında kalış süresini kısalttığına dair çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda BİS kullanımının, hem iv hem de inhalasyon anestezi ilaç tüketimlerini azalttığı belirtilmiştir (4, 5, 23, 26).

Hipnozun gerçek zamanlı ölçümü, anestezi ilacının hem yetersiz hem de yüksek doz alımını önlemenin yanı sıra, hastaya özgün anestezi ilaç uygulamasına olanak verir.

Gereğinden fazla ilaç alınımının önlenmesi teorik olarak morbiditeyi düzeltmeli, hızlı derlenmeyi sağlamalıdır.

BİS' in üç önemli özelliğinin belirtilmesi gerekir.

1. Kortikal EEG' nin bir kısmı derin yapılardaki aktiviteyi göstermektedir ve bu komponent uyku sırasında değişmektedir.
2. BİS, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
3. BİS, beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

İntraoperatif uyanıklık, hastanın postoperatif dönemde genel anestezi altında iken olan, belli bazı olayları hatırlamasıdır (27). Operasyon sırasında en çok ağrı, korku, çaresizlik hissedilir. Ameliyatta uyanıklık posttravmatik stres bozukluğuna sebep olabilir (16). Kas gevşeticilerin kullanıldığı genel anestezi uygulamalarında intraoperatif uyanıklık yaşanabilir. BİS monitorizasyonu, operasyonda uyanıklık insidansını azaltmak amacıyla da kullanılabilir (27, 28).

5.3. SEDASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

Rejyonal anestezide sedasyon için farklı ajanlar kullanılabilir, ilaç seçimi hastanın klinik durumuna ve özelliklerine, cerrahinin türüne, oluşturulan spinal blok seviyesine, cerrah ve anestezi doktorunun deneyimlerine göre seçilmelidir .

Kullanılan ajanlar; isofluran, sevofluran, azot protoksit gibi volatil anestezikler, ketamin, opioidler, barbitüratlar, etomidat, benzodiazepinler ve propofol gibi intramüsküler (im) veya iv ajanlardır.

İnhalasyon ajanlarının sedasyon için kullanımı sınırlıdır. Ortama gaz kaçağını önlemek ve yeterli ilaç alınımını sağlamak için sıkı yüz maskeleri gerekir, hastalar bunu kolay tolere edemeyebilirler .

Sedasyonun iv tekniklerle uygulanması yaygındır. Iv yöntemde sedasyon oluşturmak kolaydır, ortam havasını kirletmez, uygun şekilde kullanılırsa sedasyon düzeyinin kontrolü ve hava yolunun devamlılığı mümkün olur (29). Iv uygulama bolus enjeksiyon veya devamlı infüzyon şeklinde yapılabilir. Tek veya tekrarlayan bolus ilaç uygulamaları, kandaki ilaç konsantrasyonunun labil seyretmesine sebep olur. İlaç düzeyi pik yaptığında yan etkilerin ortaya çıkma ihtimali, hemodinamik durum ve sedasyon düzeyi değişkenlik gösterecektir (30).

Optimum doz ve zamanlamanın sağlanması, doz ayarlamalarının büyük bir özenle yapılmasını gerektirir. İv sürekli infüzyon, bolus uygulamaya göre daha fazla ilaç kullanımını gerektirse de sedasyon düzeyinin istenilen seviyeye getirilmesinin daha kolay olduğu, daha az yan etki oluşturduğu ve derlenme hızının daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, yine de aşırı sedasyon riski ve tolerans gelişme olasılığı dikkate alınmalıdır (30).

İdeal sedatif ajanın etkisi hızlı başlamalı, yeterli minimal solunum ve kardiyovasküler depresyon etkisi, renal ve hepatik fonksiyonlardan bağımsız atılım yolları olmalıdır (31) (Tablo 2). Ancak bütün bu özelliklere sahip bir sedatif ilaç olmadığı gibi ilaç seçiminde de bir standart yoktur.

Tablo.2 İdeal sedasyon ajanının özellikleri

- Etkisi hızlı başlamalı
- Yeterli sedasyon düzeyine ulaşabilmeli
- Kesildikten sonra etkisi çabuk sona ermeli
- Erişilmesi kolay olmalı
- Kümülatif etki göstermemeli
- Kardiyovasküler depresan etkileri minimal olmalı
- Solunumu baskılamamalı
- Eliminasyonu renal, hepatik, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olmalı
- Aktif metaboliti olmamalı

KULLANILAN SPESİFİK İLAÇLAR

5.3.1 Propofol

Propofol günümüzde sıklıkla kullanılan iv anestezi ajanlarından biridir. 2,6-diizopropofoldür. Bir alkilfenol grubu içerir ve sıvı içinde çözünmez. Fakat yüksek oranda lipid çözünürlüğüne sahiptir. İlaç bir emülsiyon halindedir ve içerisinde soya yağı, gliserol, putrifiye yumurta fosfatidi ve içinde oluşabilecek bakteri üremesini geciktiren sodyum edatit içerir. Plazma proteinlerine % 98 oranında bağlanır. Santral

sinir sistemi fonksiyonlarında doza bağılı depresyon oluşturur. Düşük dozlarda primer olarak sedasyon ve anksiyoliz oluştururken, artan dozlarda hipnoz oluşturur (32, 33). Dozdan bağımsız amnestik etkisi vardır fakat midazolama göre bu etki daha azdır (34). Barbitüratların aksine antianaljezik etkiye sahip değildir. Suphipnotik dozlarda propofol santral kaynaklı ağrıların tanı ve tedavisinde yardımcıdır. Propofol antiemetik etkiye sahiptir. Bu özellik area postremadaki serotonin miktarını azaltması ve böylece GABA reseptörleri üzerine yapmış olduğu etkiyle açıklanmıştır.

Propofolün indüksiyon dozu 2.0-2,5 mg/kg arasında değişkenlik gösterir. Bolus enjeksiyonundan sonra geniş dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, kan konsantrasyonu hızla azalır. Uyanma hızlıdır. Büyük miktarda ve uzun süreli infüzyondan sonra uyanma gecikebilir (35, 36). Eliminasyon yarı ömrü 1-3 saattir. Tekrarlayan bolus enjeksiyonlarda kümülatif etkisi görülebilir. Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, önceden mevcut hastalıklar, kilo ve birlikte uygulanan premedikasyona göre değişkenlik gösterir. Yaşlılarda klirens hızı azalırken, hepatik hastalıklarda klirensi değişmez fakat eliminasyon yarı ömrü uzar. Renal hastalıklar propofolün kinetiğini değiştirmez. Propofol karaciğerde metabolize edilir ve glukuronid konjugasyon ve oksidasyon ürünleri ortaya çıkar. Bunlar suda çözünen glukuronid ve sülfat konjugatlarıdır. Primer olarak böbreklerden atılır. Metabolizma hızlıdır. İlacın % 1' den azı idrarla değişmeden atılırken, % 2 kadarı feçesle atılır.

Kafa içi basıncını düşürür. Sağlıklı hastalarda, doza ve enjeksiyon hızına bağılı olarak sistolik kan basıncında (SKB), diastolik kan basıncında (DKB), ortalama kan basıncında (OKB) azalma meydana gelir (37). Yaşlı ve düşük hastalarda bu oran artabilir. Kalp hızı, arteriyel basınç azalmasına rağmen genellikle stabil kalır, yüksek dozlarda yavaşlar. Kardiyak output ve sistemik vasküler rezistansı % 10-20 azaltabilir.

İndüksiyon dozundan sonra apne gelişebilir. Apnenin sıklık ve süresi enjeksiyon hızı, doz ve verilmiş olan premedikasyona da bağılıdır. Devamında solunum sayısı belirgin olarak azalır ve dakika volümü düşer.

Özellikle küçük damarlardan ve hızlı enjeksiyonu ağrıya yol açar.

5.3.2.Benzodiazepinler

Anksiyolitik, amnezik ve hipnotik özellikleri nedeniyle sık kullanılırlar. En sık kullanılanı midazolamdır.

Midazolam

Farmakolojik etkileri diazepam benzeyen fakat etki süresi daha kısa ve spesifik çözücü gerektirmeyen, suda çözünen bir benzodiazepindir. Diğer ilaçların asit tuzları ile aynı enjektörde karıştırılabilir. Diazepamdan bir diğer farklılığı venöz irritasyon, ağrı ve tromboflebit yapmamasıdır. Midazolam anksiyolitik, hipnotik, antikonvülzan ve antegrad amnezik etkileri olan bir benzodiazepindir (38). Benzodiazepinler, inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirik asitin (GABA) etkilerini potansiyelize ederler. GABA birikimi ve benzodiazepin reseptörlerinin tutulması ile etkilerini oluştururlar.

Midazolam anestezi dozlarında SKB, DKB, OKB' nda hafif derecede düşmeye neden olur. Kardiyak output, atım volümü ve kardiyak indeks azalır. Sistemik vasküler rezistansı etkilemez. Miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır. Koroner vasküler rezistansda değişiklik yapmaz. Kalp atım hızına belirgin etkisi yoktur. Strese bağlı endokrin yanıtları hafifletir. Nöromusküler kavşakta etkisi yoktur. Hafif respiratuvar depresyon oluşturur.

Im. olarak uygulandıktan 10 dakika sonra anksiyolitik ve sedatif etkileri görülmeye başlar. Maksimum etki 30-40 dakikadır. İndüksiyon dozları titrasyonla ve doz-cevap ilişkisine göre uygulanmalıdır. Fizyolojik pH'da yüksek lipofilitesinden dolayı başlangıç etkileri hızlı oluşur. Midazolam karaciğerde hidroksilasyon ve glukronidasyon yoluyla metabolize olur. En önemli metaboliti á-hidroksimetil-midazolamdır ve klinik aktivitesi önemsizdir. % 1' den az miktarı böbreklerden değişmeden atılır. Klirensi hepatik kan akımına bağlıdır. % 94 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Benzodiazepinlerin selektif antagonisti olan tek ajan flumazenildir. 1981 yılında Hunkeler ve ark. (39) tarafından sentezlenmiştir. Benzodiazepin reseptörlerine kompetitif bağlanarak onların farmakolojik etkilerini inhibe eder. Benzodiazepinlerin oluşturduğu amnezi ve sedasyon etkilerinin geri çevrilmesinde

yeterli iken, solunum üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Solunum depresyonu gelişmiş ise kısmi düzelme sağlayabilir. Aşırı doz veya uzun süreli infüzyon halinde benzodiazepin alanlarda, flumazenil uygulamasını izleyen dönemlerde tekrar sedasyon gelişebilir .

Lorazepam

Lorazepam en az hemodinamik yan etkiye sahip benzodiazepindir. Etkisi yavaş başlar, yarılanma ömrü 12-15 saattir. Midazolam ve diazepam göre daha uzun etki sürelidir. Başlangıç dozu 0.03-0.04 mg.kg⁻¹ (iv) dir. İv infüzyona başlandıktan birkaç dakika sonra yeterli sedasyon derecesine ulaşılır. Diğer bir avantajı da oral yolla kullanılabilir olmasıdır.

Diazepam

Uzun etkili sedatif, amnezik, anksiyolitikdir. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Yoğun bakımda sedasyon amacıyla diğer benzodiazepinlere göre daha az kullanılmaktadır. Yarılanma ömrü 24-36 saattir. Diazepamın lipid çözünürlüğü yüksek olduğu için etki başlama süresi kısadır. Tedavide başlangıç dozu 0.04-0.02 mg.kg⁻¹ (iv) olup 24 saatte bir tekrarlanır. Birikici olması ve aktif metabolitlerinden dolayı sedasyon uzar. Diazepam yüksek dozda ve/veya çok hızlı uygulandığı zaman solunum depresyonu ve hipotansiyon meydana gelir.

5.3.3. Ketamin

Hipnotik ve analjezik etkisi mevcuttur. Psikomimetik etkileri nedeniyle genel anesteziye sık kullanılan bir ajan değildir. Düşük doz ketamin uygulamasının zayıf sedasyon fakat iyi bir analjezi sağladığı gösterilmiştir. Benzodiazepanlarla kombinasyonu mümkündür. Sedasyon, analjezi ve her ikisi için de kullanılabilir. Propofol ile birlikte de kullanılabilir. Bu durumda propofol dozunu azaltmadığı fakat ketaminin semptomimetik özelliği ve santral sinir sistemindeki etkisi nedeniyle hemodinamik stabilite sağladığı ve solunum depresyonu riskini azalttığı

gösterilmiştir (40). Sedasyon dozlarında kötü rüyalar ve halüsinasyonlar bildirilmemiştir.

5.3.4 Deksmetomidin ve Klonidin

Klonidin ve deksmedetomidin anksiyolitik ve doz bağımlı sedatif özelliği olan α_2 adrenerjik reseptör agonistleridir. α_2 adrenerjik reseptörler G proteinine kenetli transmembran reseptörlerdir. Bu adreseptörlerin aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesini inhibe eder. Bu da, kalsiyum iyonlarının nöron terminaline girişini azaltır. α_2 adrenerjik reseptörler α_2 -a, α_2 -b, α_2 -c olmak üzere üç subtipi vardır. Bu subtiplerin α_2 reseptör agonist ve antagonistlere afiniteleri benzerdir ve aminoasit dizilimleri % 70- % 75 ortaktır. Subreseptör agonist veya antagonistler geliştirilmesi ve kullanımı, yan etkileri sınırlandırıp, istenen etkilerinin ortaya çıkmasını sağlayacaktır (38).

α_2 adrenerjik reseptörler, santral ve periferik sinir sisteminde, trombositlerde, karaciğerde, böbrekte, pankreasda ve gözde bulunur. Diğer organlarda olan α_2 reseptörlerin uyarılması sonucu sekresyonlarda, gastrik motilitede, renin salınımında azalma, glomerüler filtrasyonda, böbrekten su ve sodyum tutulumunda artma, intraoküler basıçta ve pankreastan insülin salınımında azalma ortaya çıkar. Presinaptik ve postsinaptik alanlarda yerleşim gösterirler. Presinaptik alanda yerleşen reseptörler noradrenalin ve adozin trifosfatın salınımını düzenler. α_2 reseptör agonistlerinin santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 reseptörleri uyarılması sonucu sempatik etki inhibe olur. Kalp hızında ve kan basıncında düşmeye sebep olur, sedasyon ve analjezi ortaya çıkar (41). Bununla birlikte spinal kordda bulunan reseptörlere agonistlerin bağlanması analjezi oluşmasını sağlar.

Potent α_2 agonistlerin hızlı verilmesi, kan damarlarında bulunan düz kas hücrelerinin uyarılması ve kasılması sonucu geçici hipertansiyona sebep olabilir. Bu geçici etkiyi hipotansiyon ve bradikardi takip eder. Bu yan etki, doğru hasta seçimi, ilaç dozunun dikkatli uygulanması, ilaç infüzyon dozunun yakın takip edilmesi ve yeterli sıvı replasmanı ile sınırlandırılabilir (3).

Klonidinin yüksek dozlarında ($5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ oral veya $4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ iv) kullanıldığında solunum depresyonu ve iyi analjezi sağlar. Yüksek dozlarda antegrad

amnestik özelliği vardır, retrograd amnezi yapmaz. Klonidinin hemodinamik etkileri ile ilgili farklı düşünceler vardır. Bazı çalışmalarda genç ve sağlıklı insanlarda hemodinamik değişiklik yapmadığı öne sürülürken (42), bir başka çalışmada arteriyel kan basıncını azalttığı ve bradikardiye sebep olduğu belirtilmektedir (43). Yarılanma ömrü 1 saat ve eliminasyon süresi 14 saattir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle cerrahi başlamadan verilmesi gerekir ve hastanın derlenme süresini uzatabileceği unutulmamalıdır.

Dexmedetomidin, metedominin dekstro izomeridir. 1999 da kullanım onayı almıştır ve klonidinden sekiz kez daha fazla selektif bir α_2 reseptör agonistidir. Deksmetomidinin $\alpha_2:\alpha_1$ adrenoseptör selektivitesi 1600:1' dir. Yarılanma ömrü klonidinden kısadır (43).

Dexmedetomidinin sedasyon etkisine, locus coeruleus aracılık eder. Locus coeruleus beyinde bilateral olan, adrenerjik reseptörler içeren küçük bir bölgedir. Locus coeruleus bölgesinin, deksmetomidinin sedatif, hipnotik ve analjezik etkiden sorumlu olduğu düşünülüyor (42).

α_2 agonistlerin kardiyovasküler sistemine temel etkileri; sempatik aktivite ve kalp hızında azalma, sistemik vasküler rezistansda artma ile birlikte indirekt olarak myokard kontraktilitesi, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır. Deksmetomidinin sebep olduğu bradikardi kendiliğinden düzelebileceği gibi, antikolinergiklerle de tedavi edilebilir. Kalp iletim bloğu olan hastalarda kullanımı önerilmez. Titremeyi kontrol altına alma, ağrıyı giderme, anksiyeteyi azaltma gibi sempatolitik etkileri sonucunda myokardiyal korumada faydalı olabilir.

Deksmetomidinin etkileri plazma konsantrasyonlarına bağlıdır; düşük konsantrasyonlarda hafıza, kardiyovasküler ve solunumsal fonksiyonların korunduğu ılımlı bir sedasyon ve analjezi oluşturur. Yüksek konsantrasyonlarında ise, kalp hızı ve kardiyak outputta ilerleyici bir düşme, bifazik kan basıncı ve vasküler rezistans, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, minimal solunum değişikliklerinin eşlik ettiği ileri bir sedasyon ve analjezi görülür .

5.4. SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi lokal anestetik ajanların subaraknoid aralıktaki serebrospinal sıvı içine verilmesi ile sinir iletilisinin geçici olarak bloke edilmesidir. İlk lomber

ponksiyonu Quincke tarafından 1899 yılında yapılmıştır. BOS içine enjekte edilen lokal anestezi ilaç sinir dokusuna alınarak ve damar içine absorbe olarak ortamdaki uzaklaştırılır. Sinir dokusu tarafından alınma, ilacın BOS içindeki yoğunluğu, sinir dokusunun lokal anestezi ile temas eden yüzeyinin genişliği, yağ içeriği ve kanlanması gibi etkenlere bağlıdır. Subaraknoid aralıktaki lokal anesteziğin asıl etkisi spinal kordun terk eden sinir kökleri ve dorsal kök ganglionları üzerindedir. Preganglionik sempatik liflerin duysal ve motor liflerden daha az yoğunlukta ilaçtan etkilendikleri, bu nedenle sempatik bloğun duysal bloktan 2 segment daha yüksekte olduğu; motor lifler anesteziyelerden daha geç etkilendiği için de, motor bloğun duysal bloktan 2 segment daha aşağıda olduğu kabul edilir. Ancak spinal kordun içinde de sempatik yolların varlığı ve preganglioner sempatik β -liflerin lokal anesteziyelerle dirençli olmaları nedeniyle, son yıllarda sempatik bloğun duysal bloktan daha aşağıda olabileceği ve daha uzun sürebileceği düşünülmektedir. Gerçekte spinal anestezinin temel amacı duysal ve motor blok olup, sempatik denervasyon, genellikle sistemik değişikliklere neden olan bir yan etki olarak görülür.

5.4.1. Spinal Anestezi Endikasyonları

Alt ekstremiteler, perine ve alt karın cerrahisi, vajinal doğum ve sezaryende spinal anestezi uygulanabilir. Abdominal cerrahi için, orta torasik segmentler düzeyinde yüksek spinal; perinede yapılacak girişimler için eyer blok; alt ekstremitelerde ve litotomi pozisyonunda perinede yapılacak girişimlerde T10-12' yi geçmeyecek düzeyde bir blok uygundur .

Spinal blok alt ekstremitelerin vazospastik patolojilerinde (emboli, donmalar vb.) lomber sempatik ganglion blokajı veya epidural blok yapılamaması halinde tedavi amacıyla uygulanabilir .

5.4.2. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları

Az sayıda önemli kontrendikasyonu vardır. Bunlardan bazıları, hastanın blok uygulamasını kabul etmemesi, blok uygulanırken gereken pozisyonu koruyamaması yüzünden nöral dokuların hasarlanma riski ve serebral herniasyonla sonuçlanması muhtemel olan intrakraniyal basınç artışıdır. Kumadin ve heparin uygulandığında olduğu gibi intrensek ve idiopatik koagülopati, enjeksiyon bölgesinde deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, ciddi hipovolemi ve anesteziğin deneyimsiz oluşu diğer kontrendikasyonlarıdır.

5.4.3 Spinal Anestezinin Sistemik Etkileri

5.4.3.1 Kardiyovasküler etkileri

Spinal anestezinin kardiyovasküler etkileri α_1 ve adrenerjik blokerlerin etkilerine benzer. Kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı azalabilir. Sempatiktomi blok seviyesinin yüksekliğine bağlıdır. Sempatik blok, duysal bloğun 2-6 dermatom üzerindedir. Arteriyel ve venöz dilatasyon oluşur. Arteriyel sistem tonusu daha iyi korunur. Bunun sebebi kanın % 75' nin venöz sistemde bulunması ve venöz damarlarda daha az düz kas hücresi olmasıdır. T1-4'den çıkan kardiyak efferent sempatik liflerin blokajı ile bradikardi meydana gelir. Kan basıncı yükseldiğinde sağ atriumun dolumu azalacağından buradaki kronotropik reseptörlerin uyarılması azalabilir ve kalp atım hızı da buna bağlı olarak da azalabilir.

5.4.3.2 Solunum Sistemine Etkisi

Sırt üstü yatmakta ve istirahat halindeki kişide bütün interkostal sinirlerin paralizisi, hatta alt servikal dermatomlara kadar yükselen duysal blok bile, pulmoner ventilasyonu önemli derecede etkilememektedir. Bu durum, frenik sinirin differansiyel blok nedeniyle etkilenmeyip diyaframın interkostal kaslardaki paraliziyi kompanse etmesiyle sağlanmaktadır. Bu kompensasyon, akciğer hastalıklarında,

şışmanlık, gebelik veya assit varlığında, intraabdominal basıncın yükselmesi durumunda ve aşırı baş aşağı pozisyonlarda mümkün olmamaktadır.

Frenik ve interkostal sinirlerin paralizisi ile birlikte yüksek spinal blok, hipotansiyonun neden olduğu serebral hipoksi nedeniyle gelişen santral depresyon ve total spinal blok nedeniyle solunum arresti ortaya çıkabilmektedir. Tedavide; eğer neden yüksek spinal blok ise anestezinin etkisi kaybolana kadar yapay ventilasyon uygulanmalı; eğer neden santral depresyon ise ek olarak iv vazokonstriktör ajanlar verilmelidir.

Yüksek spinal anestezide hastalar karın ve göğüs duvarı kaslarının paralizisi nedeniyle öksüremez. Kapanma volümü azalmıştır, atelektazi gelişebilir. Fonksiyonel rezidüel kapasitede önemli derecede düşme fonasyon güçlüğü yaratabilir.

5.4.3.3 Renal Sistem Etkileri

Renal fonksiyon geniş bir fizyolojik rezerve sahiptir. Spinal anestezide eşlik eden renal kan akımındaki öngörülebilir azalma önemsizdir. Sıklıkla üriner retansiyon görülür. Bu günübürlük hastaların taburcu olmalarını geciktirebilir ve yatan hastalarda idrar sondası gereksinimi yaratır.

5.4.4 Komplikasyonlar

Komplikasyonlar içinde nörolojik bozukluklar, dural ponksiyon sonrası başağrısı, spinal anestezide sonrası % 25 oranında görülebilen bel ağrısı ve beklenmeyen kardiyak arrest sayılabilir.

Ciddi ve kalıcı nörolojik hasar son derece nadir olup, iskemi, direkt travma veya kimyasal maddelerden kaynaklanabilir. Nöroaksiyel anestezide sonrası nörolojik defisit oluşumu ile ilgili risk faktörleri, vazokonstriktör kullanımı ya da uzun süreli hipotansiyona bağlı spinal kord ve sinir köklerinin travmatize edilmesi, infeksiyon ve lokal anestezik seçimidir.

Dural delinme sonrası başağrısı spinal anestezi sonrası % 3 oranında görölen bir komplikasyondur. Dural defekten BOS kaçışına bağlı olarak ve özellikle BOS yapımından fazla kaçak olan olgularda izlenen bir komplikasyondur. BOS basınç azalmasına bağlı olarak kafa içi oluşumların yer çekimi etkisi ile yer değiştirmeleri ve gerilmeleri sonucunda başta ağrı olmak üzere klinik bulgular ortaya çıkar. Baş ağrısı tipik olarak dural delinmeden 15-48 saat sonra ortaya çıkar. % 50' si beş gün % 90' ı ise on gün içinde kendiliğinden geçer.

Spinal hematoma, menenjit ve spinal abse diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir.



6. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ve aydınlatılmış onam alındıktan sonra Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Anestezi yöntemi olarak spinal anestezi planlanan alt ekstremiteler ile ilgili ortopedik, ürolojik ve plastik cerrahi ile ameliyat geçirecek, ASA risk sınıflaması I-II grubundan seçilen yaşları 18 ile 70 arasında değişen 80 olgu çalışma kapsamına alındı. Akut veya kronik opioid kullanım öyküsü, koagülasyon testlerinde bozukluk, warfarin kullanımı, lomber vertebra anomalisi, 18 yaşından küçük, ileri derece akciğer, ileri derece kalp kapak hastalığı veya kalp yetmezliği, nörolojik hastalığı ya da lokal veya sistemik enfeksiyonu, deksmedetomidin alerjisi olanlar ve α_2 reseptör agonist tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulara uygulanacak yöntem anlatıldı. Olgulara premedikasyon yapılmadı. Her olguya preop bekleme odasında 20 G iv kanül ile el sırtından damar yolu açılarak, ameliyattan 30 dk önce 10 ml.kg⁻¹ kristaloid sıvı infüzyonu başlatıldı.

Olgular kapalı zarf usulü 40'ar olgudan oluşan 2 gruba ayrıldı, anestezi derinliği BİS monitorizasyonu ile takip edilecek Grup (B), RSS ile takip edilecek Grup (R) olarak adlandırıldı.

Operasyon öncesi SKB, DKB, OKB, KAH ve periferik oksijen saturasyonu (S_pO_2) değerleri ve solunum sayısı (SS) monitorize edilerek, kaydedildi. Grup B'deki hastalar BİS (ASPECT 2000, Aspect medical systems, USA) ile monitorize edildi. BİS monitorizasyonu öncesi alın bölgesi alkollü pamuk ile silindikten sonra, BİS (Quatro) elektrodun, 1 nolu halkası frontal kemiğin ortasında burun köküne dik olarak yapıştırıldı. Diğer 3 halka da sırasıyla alnın bir yarımına, aynı taraftaki kaş hizasına ve temporal bölgeye yapıştırıldı (Şekil 2). BİS değerleri ve RSS skorları kaydedildi. Antisepsi kurallarına uyularak cildin temizlenip örtülmesinden sonra, tüm olgulara her aşamada yapılacak işlem hakkında bilgi verilerek, L₃₋₄ veya L₄₋₅ aralığından median yaklaşımla cilt-cilt altına 2 ml % 2 lidokain (Jetosel amp. 20mg/2 ml. Biosel İlaç San. Tic. A.Ş. İstanbul) enjekte edildikten sonra aynı aralıktan 25 G (Braun) spinal iğne ile girilerek subaraknoid aralığa 10 mg bupivakain (Marcaine heavy, 15 mg/5ml. AstraZeneca İlaç San. Tic. A.Ş. İstanbul) ve 25µ fentanil (Fentanyl, İrlanda) verilerek spinal anestezi yapıldı. Hasta, baş 15 derece yukarıda olacak şekilde sırt üstü yatırıldı. Blok seviyesi T₁₀'a ulaştığı pin-prick testi

ile doğrulandıktan sonra tüm hastalara $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin (Precedex flk. 200 $\mu\text{g}/ 2\text{ml}$,USA) 10 dakika içinde bolus olarak verildikten sonra $0,6 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ dozda sürekli infüzyona başlandı. İdamesinde deksmedetomidin dozu Grup B de BİS değeri 60-80 arasında, grup R de RSS skoru 3-4 olacak şekilde $0,2-0,7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ arasında titre edildi. Her iki grupta da kontrol (T_1), spinal anestezi sonrasında 3. dk (T_2), deksmedetomidin yükleme dozundan sonra (T_3), infüzyonun 5.dk (T_5)' sından sonra ilk 30 dk da, 5 dk arayla sonrasında cerrahi bitimine kadar 10 dakika arayla hemodinamik parametreler (SKB, DKB, OKB, KAH), SS, SpO₂, sedasyon değerleri (BİS, RSS) ve sedasyon düzeyine göre ayarlanan deksmedetomidin infüzyon dozları kaydedildi. Her iki grupta da cerrahi bitiminden 5 dakika önce ilaç infüzyonu kesildi. Toplam kullanılan deksmedetomidin miktarı kaydedildi. Cerrahi bitiminde derlenme odasına alınan hastalar monitörize edildiler. Hastalar Modifiye aldrete skorları (MAS) 9-10 olup, motor bloğu çözülünce servislerine gönderildiler. Bu süre derlenme süresi olarak kaydedildi. Başarısız blok, kısmi blok olan ya da blok seviyesi T_{10} üstüne çıkmayan hastalara genel anestezi uygulandı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Perioperatif ve postoperatif komplikasyonlar; bulantı, kusma, hipotansiyon (OKB'nin 60 mmHg, SAB'nin 90 mmHg değerinin altına düşmesini veya başlangıç SKB, DKB, OKB değerlerinin % 20' den fazla düşmesi), bradikardi (KAH 50 atım.dk⁻¹'dan düşük olması), hipoksi (SpO₂' nin 90'ın altında olması) olarak tanımlandı. Hipotansiyon regülasyonu için bolus kristaloid replasmanı ve beş dakika içinde yanıt alınmadığı durumda bolus iv. efedrin hidroklorür (5- 10 mg), bradikardi için atropin sülfat (0,5-1 mg) kullanıldı.



Şekil 2. BİS Elektrodunun yerleştirilmesi

7. İSTATİSTİK

Çalışmamızın analizi SPSS 16.0 (İlinouis, USA) kullanılarak yapıldı. Grup içi verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro- Wilk testi ile araştırıldı. Devamlı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması normal dağılıma uyan değişkenlerde student-t testi ile, uymayanlarda Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Aynı grup içinde SKB, KAH, OKB, DKB nin kontrol değerleri ile karşılaştırılması Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



8. BULGULAR

Çalışmaya 80 hasta dahil edildi. Çalışma dışı bırakılan hasta olmadı. Her iki grubun demografik, cerrahi ve sedasyon süresine ait özellikler benzerdi ($p > 0,05$). Grup B de ort.inf. dozu $0,44 \pm 0,15 \mu\text{g}^{-1}\text{kg}^1\text{sa}^1$ bulunurken Grup R de istenen sedasyon düzeyi için ort. İnfüzyon dozu $039 \pm 0,14 \mu\text{g}^{-1}\text{kg}^1\text{sa}^1$ bulundu $p > 0,05$. Her iki grupta toplam ilaç tüketimi benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 3. Olguların demografik özellikleri ve sedasyon süreleri ve toplam ilaç tüketimi (ort \pm ss)

	GRUP B (n)	GRUP R (n)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	$47,77 \pm 15,38$	$44,57 \pm 15,31$	0,35
BMI (kg.m^{-2})	$26,67 \pm 4,45$	$27,30 \pm 4,35$	0,52
Cinsiyet (K/E)	10/30	11/29	0,18
İlaç inf. Süresi (dk)	$58,5 \pm 11,8$	$60,3 \pm 15,1$	0,53
Cerrahi süre (dk)	$68,5 \pm 11,8$	$70,38 \pm 15,1$	0,9
Tüketilen ilaç miktarı(μg)	110 ± 20	111 ± 22	0,8

Tablo 4. Yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı (n)

	Grup B	Grup R
Ürolojik cerrahi	24	25
Ortopedik cerrahi	8	6
Plastik cerrahi	8	9

Kalp Atım Hızı: Grup içi karşılaştırmada KAH ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı şekilde düştü. ($p < 0,05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı ölçüm zamanlarında gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 5), (Şekil 3).

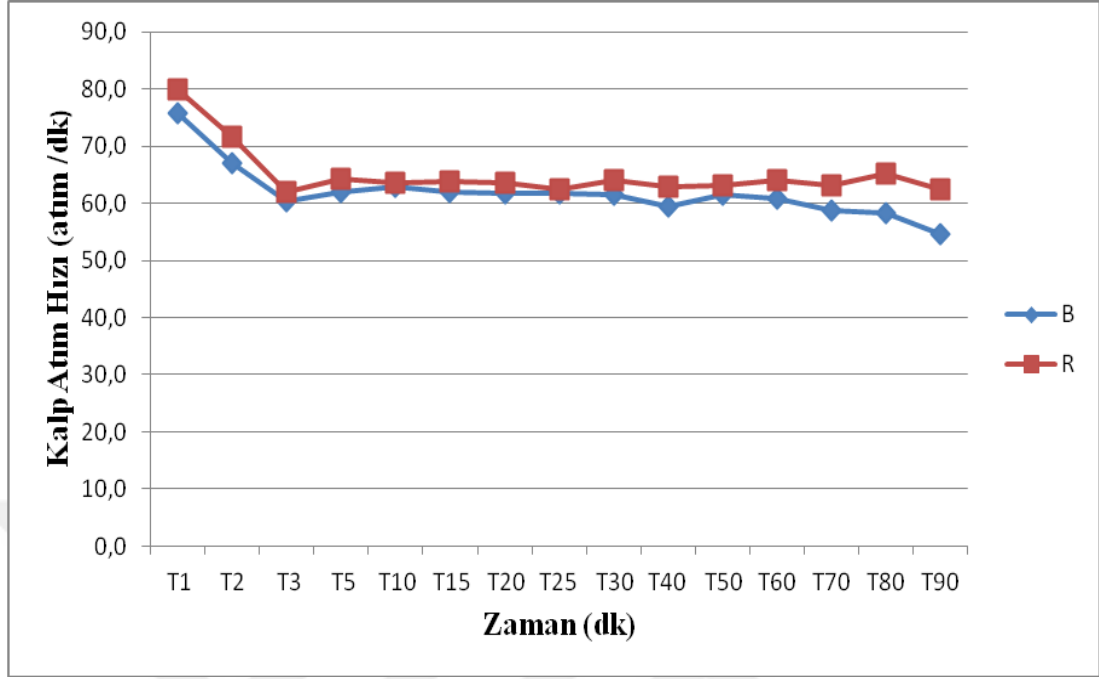
Tablo 5. KAH ortalama değerleri (atımdk^{-1}) ($\text{ort} \pm \text{ss}$)

	GRUP B	GRUP R	p
KAH T ₁	75,7 \pm 13,7	79,9 \pm 10,7	0,12
KAH T ₂	66,9 \pm 12,5 ^{*++}	79,5 \pm 11,8 ^{*++}	0,20
KAH T ₃	60,2 \pm 11,0 ^{*++}	62,0 \pm 9,4 ^{*++}	0,44
KAH T ₅	62,0 \pm 11,6*	64,2 \pm 10,9*	0,38
KAH T ₁₀	62,9 \pm 11,0*	63,6 \pm 9,7*	0,78
KAH T ₁₅	61,9 \pm 10,0*	63,7 \pm 9,9*	0,41
KAH T ₂₀	61,7 \pm 9,3*	63,5 \pm 9,6*	0,39
KAH T ₂₅	61,8 \pm 8,8*	62,4 \pm 8,8*	0,74
KAH T ₃₀	61,4 \pm 9,0*	64,0 \pm 9,2*	0,20
KAH T ₄₀	59,4 \pm 12,1*	63,0 \pm 7,3*	0,11
KAH T ₅₀	61,4 \pm 8,6*	63,1 \pm 8,7*	0,38
KAH T ₆₀	60,7 \pm 6,7*	63,9 \pm 8,5*	0,17
KAH T ₇₀	58,6 \pm 6,8*	63,1 \pm 6,2*	0,18
KAH T ₈₀	58,2 \pm 5,5*	65,1 \pm 8,3*	0,17
KAH T ₉₀	54,6 \pm 6,6*	62,4 \pm 5,3*	0,11

p : İki grup karşılaştırıldığında

* : Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

++ :Grup içinde bir önceki değer ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$



Şekil 3. Ortalama KAH

T₁: Preoperatif kontrol değeri T₂: Spinal anestezi yapıldıktan sonra T₃: İlaç yükleme dozu sonrasında T₅: İnfüzyonun 5. dk. T₁₀: İnfüzyonun 10. dk T₁₅: İnfüzyonun 15. dk T₂₀: İnfüzyonun 20. dk. T₂₅: İnfüzyonun 25. dk. T₃₀: İnfüzyonun 30. dk.

T₄₀: İnfüzyonun 40. dk T₅₀: İnfüzyonun 50. dk T₆₀: İnfüzyonun 60. dk

T₇₀: İnfüzyonun 70. dk T₈₀: İnfüzyonun 80. dk T₉₀: İnfüzyonun 90. dk

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

Sistolik Kan Basıncı (SKB) : SKB, Grup içi karşılaştırmada KAH ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı şekilde düştü. ($p < 0,05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı ölçüm zamanlarında gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$), (Tablo 6).

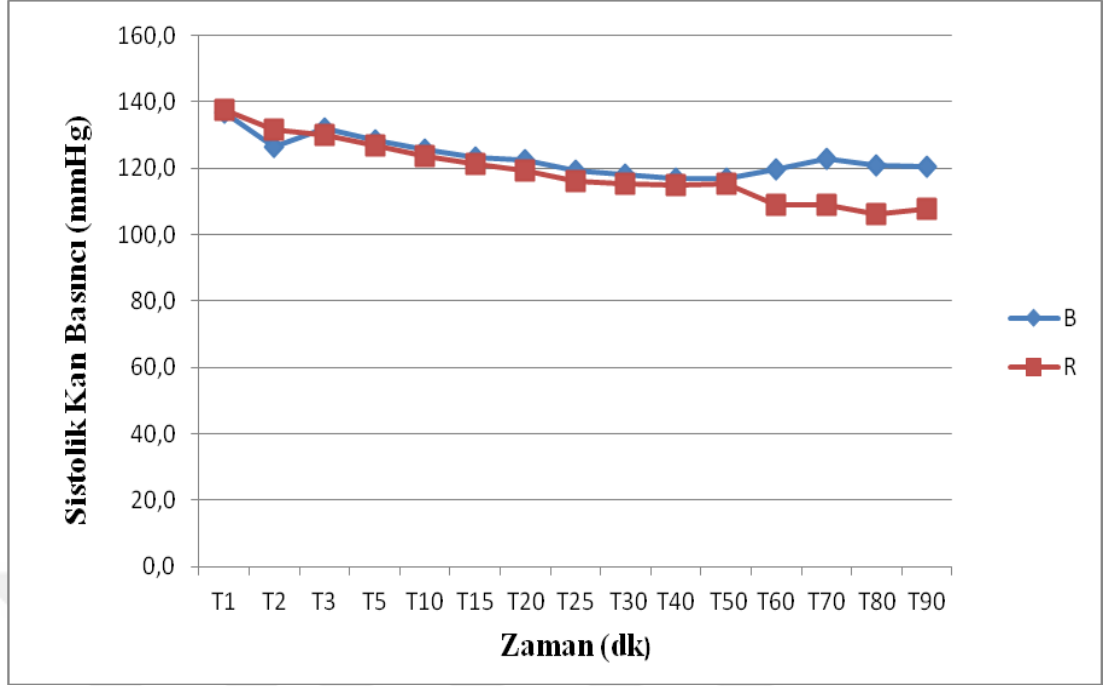
Tablo 6. SKB ortalama değerleri (mmHg) (ort±ss)

	B	R	<i>p</i>
SKB T ₁	136,8 ±17,8	137,4 ± 22,6	0,89
SKB T ₂	126,6 ± 19* ⁺⁺	131,7 ± 25,1*	0,31
SKB T ₃	132,1± 22,5*	130,1±25,0*	0,7
SKB T ₅	128,3 ± 23,4* ⁺⁺	126,9 ± 22,9*	0,78
SKB T ₁₀	123,2 ± 24,8*	123,5±21,9*	0,94
SKB T ₁₅	123,3 ± 21,8*	121,2 ± 23,2*	0,68
SKB T ₂₀	122,6 ± 20,1*	119,3 ± 21,0*	0,47
SKB T ₂₅	119,2 ± 20,0*	116,3 ±19,6*	0,52
SKB T ₃₀	118,0 ±19,0*	115,3 ± 21,8*	0,55
SKB T ₄₀	116,9 ± 20,4*	114,8 ±19,1*	0,64
SKB T ₅₀	116,8 ±19,2*	115,3 ±19,6*	0,73
SKB T ₆₀	119,8 ±19,6*	108,9 ±30,6*	0,16
SKB T ₇₀	122,8 ±18,5*	109,1±15,3*	0,11
SKB T ₈₀	121,0 ±11,8*	106,1±9,1*	0,8
SKB T ₉₀	120,3±16,3*	108,0 ±12,9*	0,2

p: Grup B ile Grup R karşılaştırıldığında

*: Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

++ :Grup içinde bir önceki değer ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$



Şekil 4. Ortalama SKB değerleri

T₁: Preoperatif kontrol değeri T₂: Spinal anestezi yapıldıktan sonra T₃: İlaç yükleme dozu sonrasında T₅: İnfüzyonun 5. dk. T₁₀: İnfüzyonun 10. dk T₁₅: İnfüzyonun 15. dk T₂₀: İnfüzyonun 20. dk. T₂₅: İnfüzyonun 25. dk. T₃₀: İnfüzyonun 30. dk.

T₄₀: İnfüzyonun 40. dk T₅₀: İnfüzyonun 50. dk T₆₀: İnfüzyonun 60. dk

T₇₀: İnfüzyonun 70. dk T₈₀: İnfüzyonun 80. dk T₉₀: İnfüzyonun 90. dk

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

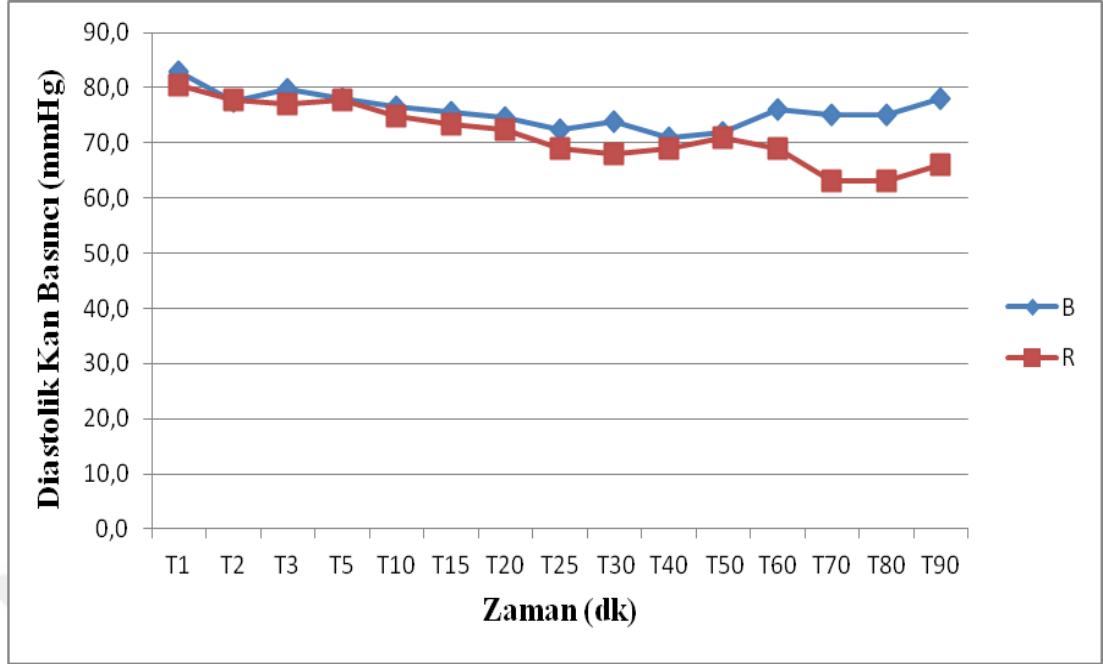
Diastolik Kan Basıncı (DKB): DKB, grup içi karşılaştırmada KAH ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine göre anlamlı şekilde düştü ($p < 0,05$). Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı ölçüm zamanlarında gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 7. DKB ortalama değerleri (mmHg) (ort±ss)

	GRUP B	GRUP R	<i>P</i>
DKB T ₁	82,9 ± 12,3	80,3 ± 11,1	0,3
DKB T ₂	77,5 ± 13,4*	77,8±13,4*	0,9
DKB T ₃	79,8 ± 15,0*	77,7 ± 13,1*	0,5
DKB T ₅	78,2 ± 15,8*	77,5 ±15,8*	0,8
DKB T ₁₀	76,5 ±15,8*	74,7 ± 14,6*	0,6
DKB T ₁₅	75,4 ±15,1*	73,3 ± 15,1*	0,5
DKB T ₂₀	74,6 ±13,8*	72,3 ± 12,7*	0,4
DKB T ₂₅	72,5 ± 14,7*	69,5 ± 12,3*	0,3
DKB T ₃₀	74,5 ± 14,8*	68,5 ± 12,4*	0,07
DKB T ₄₀	71,5 ± 15,2*	69,5 ± 12,1*	0,4
DKB T ₅₀	72,3 ± 15,5*	71,8 ± 21,7*	0,8
DKB T ₆₀	76,5 ± 15,0*	69,0 ± 11,4*	0,07
DKB T ₇₀	75,3 ± 15,9*	63,2 ± 10,0*	0,06
DKB T ₈₀	79,5 ± 8,1*	63,8 ± 6,2*	0,2
DKB T ₉₀	78,3 ± 13,5*	66,2 ± 9,5*	0,18

p : Grup B ile Grup R karşılaştırıldığında

*: Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$



Şekil 5.Ortalama DKB değerleri

T₁: Preoperatif kontrol değeri T₂: Spinal anestezi yapıldıktan sonra T₃: İlaç yükleme dozu sonrasında T₅: İnfüzyonun 5. dk. T₁₀: İnfüzyonun 10. dk T₁₅: İnfüzyonun 15.

dk T₂₀: İnfüzyonun 20. dk. T₂₅: İnfüzyonun 25. dk. T₃₀: İnfüzyonun 30. dk.

T₄₀: İnfüzyonun 40. dk T₅₀: İnfüzyonun 50. dk T₆₀: İnfüzyonun 60. dk

T₇₀: İnfüzyonun 70. dk T₈₀: İnfüzyonun 80. dk T₉₀: İnfüzyonun 90. dk

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

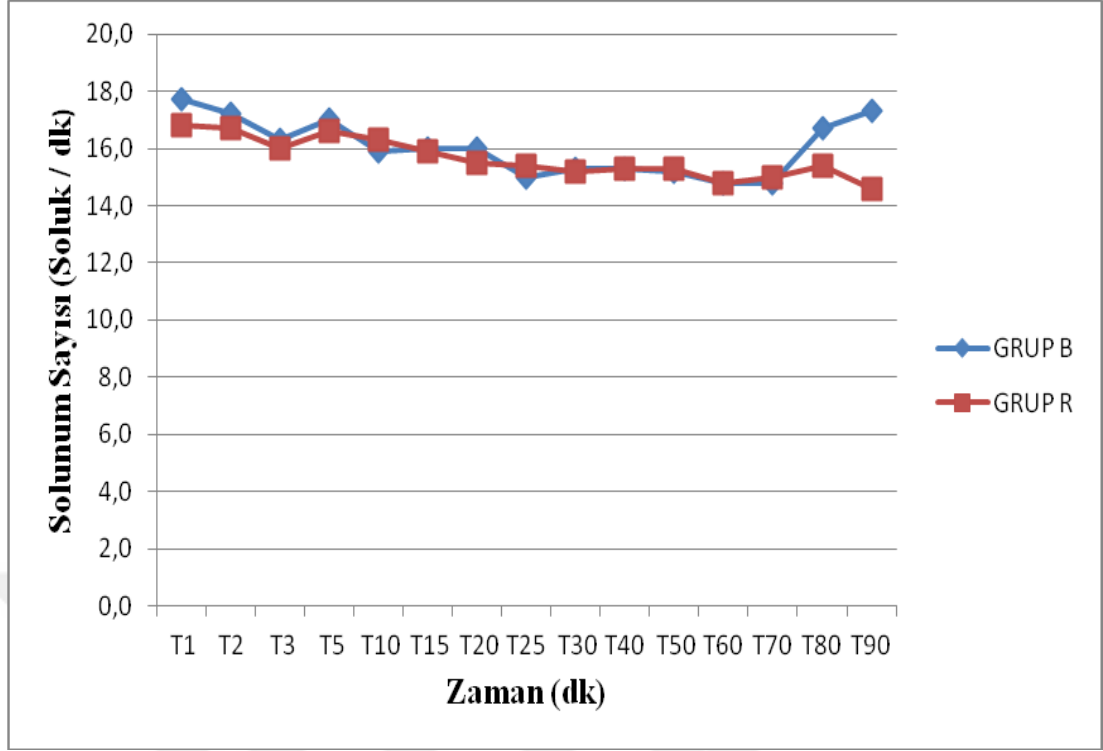
Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

Dakika Solunum Sayısı (SS): SS grup içinde ve gruplar arasında herhangi bir farklılık göstermedi, ($p > 0,05$), (Tablo 8).

Tablo 8. Dakika solunum sayısı

	GRUP B	GRUP R	<i>P</i>
SS T ₁	17,7 ± 3,5	16,8 ± 4,1	0,33
SS T ₂	17,2 ± 3,9	16,7 ± 4,2	0,55
SS T ₃	16,3 ± 4,0	16,2 ± 3,9	0,88
SS T ₅	17,9 ± 11,2	16,6 ± 3,2	0,47
SS T ₁₀	15,9 ± 3,1	16,3 ± 3,7	0,58
SS T ₁₅	16,0 ± 3,3	15,9 ± 3,3	0,92
SS T ₂₀	16,3 ± 3,1	15,5 ± 2,9	0,34
SS T ₂₅	15,1 ± 3,5	15,4 ± 3,1	0,71
SS T ₃₀	15,3 ± 2,7	15,2 ± 3,8	0,89
SS T ₄₀	15,3 ± 2,5	15,3 ± 3,0	1
SS T ₅₀	15,2 ± 2,9	15,3 ± 3,0	0,96
SS T ₆₀	14,8 ± 3,2	14,8 ± 3,5	0,98
SS T ₇₀	14,8 ± 4,2	15 ± 2,4	0,91
SS T ₈₀	16,7 ± 6,3	15,4 ± 2,7	0,63
SS T ₉₀	17,3 ± 4,0	14,6 ± 2,7	0,28

p : Grup B ile Grup R karşılaştırıldığında



Şekil 6. Dakika solunum sayısı

T₁: Preoperatif kontrol değeri T₂: Spinal anestezi yapıldıktan sonra T₃: İlaç yükleme dozu sonrasında T₅: İnfüzyonun 5. dk. T₁₀: İnfüzyonun 10. dk T₁₅: İnfüzyonun 15. dk T₂₀: İnfüzyonun 20. dk. T₂₅: İnfüzyonun 25. dk. T₃₀: İnfüzyonun 30. dk.

T₄₀: İnfüzyonun 40. dk T₅₀: İnfüzyonun 50. dk T₆₀: İnfüzyonun 60. dk

T₇₀: İnfüzyonun 70. dk T₈₀: İnfüzyonun 80. dk T₉₀: İnfüzyonun 90. dk

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂): . İki grup arasında T₃, T₃₀, T₄₀ zamanlarındaki SpO₂ açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasına karşın klinik olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İki grupta operasyon boyunca desatürasyon görülmedi.

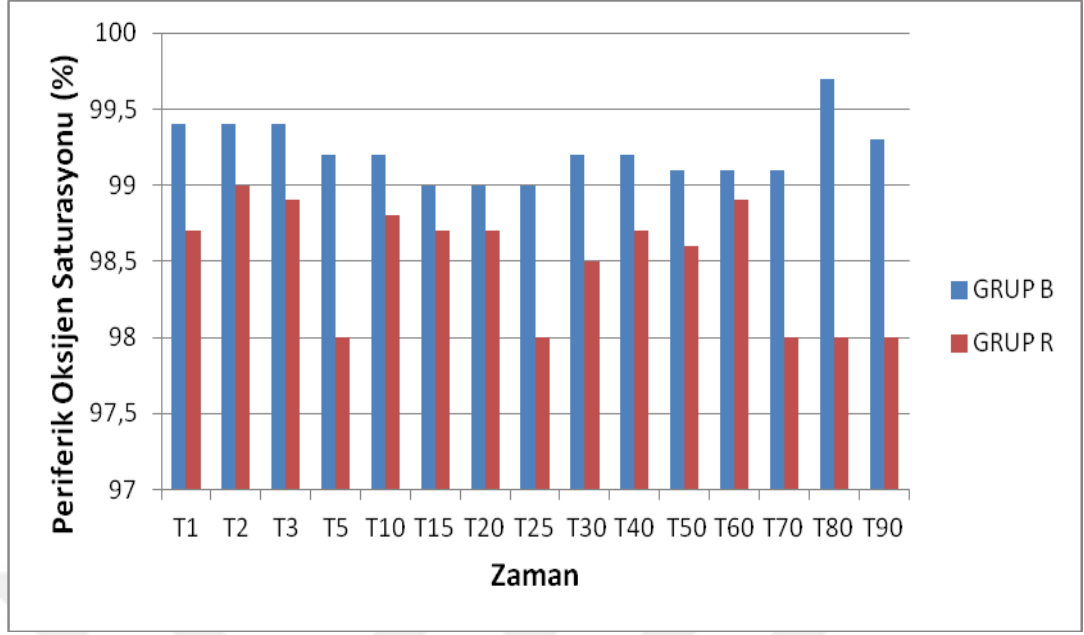
Tablo 9. Oksijen saturasyonu ortalama değerleri (ort± ss)

	GRUP B	GRUP R	<i>P</i>
SpO ₂ T ₁	99,4 ± 1,0	98,7 ± 1,4	0,06
SpO ₂ T ₂	99,4 ± 0,8	99,0 ± 1,2	0,10
SpO ₂ T ₃	99,4 ± 0,8	98,4 ± 1,3	0,03
SpO ₂ T ₅	99,2 ± 0,9	98,8 ± 1,3	0,10
SpO ₂ T ₁₀	99,2 ± 1,0	98,8 ± 1,2	0,21
SpO ₂ T ₁₅	99 ± 1,4	98,7 ± 1,	0,40
SpO ₂ T ₂₀	99,1 ± 0,9	98,7 ± 1,4	0,14
SpO ₂ T ₂₅	99 ± 1,2	98,7 ± 1,2	0,21
SpO ₂ T ₃₀	99,2 ± 1,0	98,4 ± 1,5	0,03
SpO ₂ T ₄₀	99,2 ± 0,9	98,4 ± 1,6	0,04
SpO ₂ T ₅₀	99,1 ± 0,9	98,6 ± 1,4	0,06
SpO ₂ T ₆₀	99,1 ± 1,0	98,9 ± 1,2	0,52
SpO ₂ T ₇₀	99,1 ± 0,8	98,6 ± 1,7	0,52
SpO ₂ T ₈₀	99,7 ± 0,5	98,8 ± 0,7	0,10
SpO ₂ T ₉₀	99,3 ± 0,6	98,4 ± 0,5	0,10

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

p : Grup B ile Grup R karşılaştırıldığında



Şekil 7. Periferik Oksijen Saturasyonu

T₁: Preoperatif kontrol değeri T₂: Spinal anestezi yapıldıktan sonra T₃: İlaç yükleme

dozu sonrasında T₅: İnfüzyonun 5. dk. T₁₀: İnfüzyonun 10. dk T₁₅: İnfüzyonun 15.

dk T₂₀: İnfüzyonun 20. dk. T₂₅: İnfüzyonun 25. dk. T₃₀: İnfüzyonun 30. dk.

T₄₀: İnfüzyonun 40. dk T₅₀: İnfüzyonun 50. dk T₆₀: İnfüzyonun 60. dk

T₇₀: İnfüzyonun 70. dk T₈₀: İnfüzyonun 80. dk T₉₀: İnfüzyonun 90. dk

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

Kullanılan Deksmetomidin Miktarı: Her iki grupta kullanılan ilaç infüzyon dozları tablo 10'da görülmektedir. Gruplar arasında yeterli sedasyon sağlamak için gerekli olan deksmedetomidin infüzyon dozu ve tüketilen toplam ilaç miktarı istatistiksel açıdan fark yoktur ($p>0,05$).

Ortalama ilaç infüzyon dozu $\mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ şeklinde hesaplanmış ve iki grup karşılaştırılmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

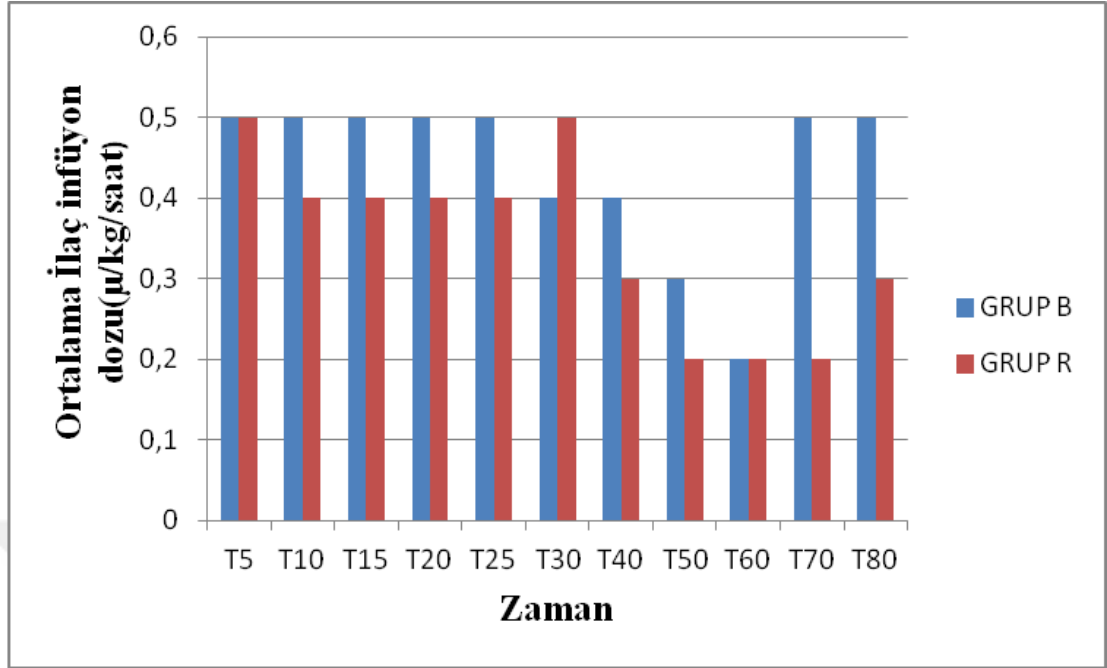
Tablo 10. Deksmetomidin infüzyon dozları (ort \pm ss)

($\mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$)	GRUP B	GRUP R	P
İnf. dozu T ₅	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,38
İnf. dozu T ₁₀	0,5 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1	0,20
İnf. dozu T ₁₅	0,5 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1	0,12
İnf. dozu T ₂₀	0,5 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2	0,05
İnf. dozu T ₂₅	0,5 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2	0,14
İnf. dozu T ₃₀	0,4 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1	0,56
İnf. dozu T ₄₀	0,4 \pm 0,2	0,3 \pm 0,2	0,65
İnf. dozu T ₅₀	0,3 \pm 0,3	0,2 \pm 0,2	0,06
İnf. dozu T ₆₀	0,2 \pm 0,3	0,2 \pm 0,2	0,56
İnf. dozu T ₇₀	0,5 \pm 0,4	0,2 \pm 0,3	0,22
İnf. dozu T ₈₀	0,5 \pm 0,3	0,2 \pm 0,2	0,21
Ort. İnf. dozu	0,44 \pm 0,15	0,39 \pm 0,14	0,14

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

p : Grup B ile Grup R karşılaştırıldığında



Şekil 8. Ortalama deksmedetomidin infüzyon dozları

T₅ : İnfüzyonun 5. dk. T₁₀ : İnfüzyonun 10. dk T₁₅ : İnfüzyonun 15. dk T₂₀ :

İnfüzyonun 20. dk. T₂₅ : İnfüzyonun 25. dk. T₃₀ : İnfüzyonun 30. dk.

T₄₀ : İnfüzyonun 40. dk T₅₀ : İnfüzyonun 50. dk T₆₀ : İnfüzyonun 60. dk

T₇₀ : İnfüzyonun 70. dk T₈₀ : İnfüzyonun 80. Dk

Grup B: Sedasyonun BİS ile takip edildiği grup

Grup R: Sedasyonun RSS ile takip edildiği grup

Peroperatif Komplikasyonlar: Grup B'de 4 hastada (%10) hipotansiyon gözlemlendi, hipotansiyon 2 hastada sıvı tedavi edilirken diğer 2 hastaya iv efedrin yapıldı. Grup R'de 3 (% 7,5) hastada hipotansiyon oluştu, 1 hastanın kan basıncı sıvı tedavisi ile normal seviyeye ulaştı, 2 hastaya iv efedrin yapıldı. Grup B'de 11 hastada (%27,5), grup R de ise 10 (%25) hastada bradikardi gelişti, iv atropin sonrasında kalp hızları normal seviyeye ulaştı. Her iki grupta da 3'er hastada bulantı gözlemlendi ve herhangi bir medikasyona gerek kalmadan düzeldi. Komplikasyon oranları her iki grupta benzerdi. İki grup arasında kullanılan atropin, efedrin miktarı arasında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Derlenme Odasından Taburculuk: Derlenmede kalış süreleri Grup B'de ortalama 47 ± 11 dk, Grup R'de 46 ± 15 dk olarak benzer bulundu ($p > 0,05$).

9. TARTIŞMA

Deksmetomidin, kısa yarılanma ömrü olması, analjezik etkisi olması, solunum sistemini baskılamaması nedeniyle sedasyon uygulamalarında tercih edilen bir ilaçtır (3), hafıza kaybı, analjezi ve sedasyonu artırırken, doza bağımlı bir şekilde sirkülasyondaki katekolaminlerde, kalp hızı ve kardiyak outputta azalma yapar. Yapılan bir çok çalışmada, deksmetomidinin KAH' da düşmeye sebep olduğu gösterilmiştir (3, 42, 43).

Shehabi ve ark. (44), yoğun bakımda yatan hastalarla yaptıkları çalışmada, deksmetomidinin sedasyon ve hemodinamik etkisini araştırmak amacıyla 20 hastaya iv deksmetomidin infüzyonu uygulamışlardır. Deksmetomidin dozu ($0.2 - 0.7 \mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$), sedasyon düzeyi RSS 2-4 olacak şekilde ayarlanmıştır. İlaç infüzyon süresi ortalama 72 saat sürmüştür, ilk 4 saatte SKB'da ortalama % 16'lık ve KAH 'da % 21'lik düşme saptanmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda deksmetomidinin düşük dozlarının ($0,25-1\mu^{-1}.\text{kg}^{-1}$) iv bolus uygulanmasının KB ve kardiyak outputta azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek dozda ($1-2\mu^{-1}.\text{kg}^{-1}$) deksmetomidin bolus verildiğinde ise geçici KB yüksekliği ve bradikardi gözlenmiştir (45). Ebert ve ark. (42) deksmetomidinin artan plazma konsantrasyonlarının KB da bifazik yanıtı sebep olduğunu göstermişlerdir. İlk iki ilaç plazma konsantrasyonunda ($0,5- 0,8 \text{ ng}.\text{ml}^{-1}$) OKB' da kontrol değerlerine göre % 13 düşüş izlenirken, daha yüksek konsantrasyonlarda, OKB' da % 12 geçici bir artış saptanmış, ardından OKB tekrar düşmüştür. Benzer bir hayvan çalışmasında da KB' da bifazik yanıt gözlenmiş ve α_2 agonistlerin merkezi sinir sistemindeki sempatotik etkisi ortadan kalktığına, periferik damarlarda yaptığı vazokonstriksiyon etkisinin daha baskın olacağı ile ilişkilendirilmiştir (46).

Deksmetomidin, kan basıncını düşürücü etkileri nedeniyle genel anestezi sırasında entübasyona karşı oluşan sempatik cevabı baskılamak ve peroperatif kontrollü hipotaniyon sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır (47-49).

Tobias ve ark. (49), 14 yaşındaki bir olgunun spinal füzyon operasyonunda, kontrollü hipotansiyon uygulamak amacıyla deksmetomidin uygulamışlardır. Deksmetomidin infüzyonu ile KTA 90-100/atım/dk'dan 70-80 atım/dk'ya, OKB 75-80 mmHg'dan 55-60 mmHg'a düşmüştür. Diğer bir çalışmada orta kulak

ve septoplasti ameliyatlarında deksmedetomidin ve plasebo uygulaması, kontrollü hipotansiyon etkileri açısından karşılaştırılmıştır. Anestezi indüksiyonunda, entübasyon sırasında, operasyon boyunca, ekstübasyon aşamasında deksmedetomidin verilen grupta KAH, KB daha düşük seyretmiştir. Sonuç olarak deksmedetomidinin cerrahi sahada kanamayı azalttığı, daha stabil hemodinami ve daha iyi görüş alanı sağladığı, kontrollü hipotansiyon sağlamada uygun olduğu kanısına varılmıştır (50). Çalışmamızda da deksmedetomidin ile KAH ve KB'ı kontrol değerlerine göre anlamlı derecede düştü. Bu düşüşün spinal anestezinin sempatolitik etkisi ve/veya deksmedetomidinin etkisi nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer çalışmalarda belirtilen deksmedetomidin yükleme dozu sonrası geçici tansiyon yükselişini biz gözlemlemedik. Bu etkinin, spinal anestezi ile oluşan sempatolitik etki ile maskelenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar vardır (42, 51, 52, 53). Yung ve ark. (53), remifentanilin hiperkapniye cevabı azaltarak solunumsal asidoza ve apneye yol açtığını buna karşın deksmedetomidin ise hiperkapniye cevabı değiştirmediklerini belirtmişlerdir. Deksmedetomidinle dakika solunum hacmindeki artış doğal uyku da meydana gelen değişikliğe benzetilmiş ve deksmedetomidinin yüksek dozlarda dahi solunumu baskılamadığı vurgulanmıştır. Buna karşın Belleville ve ark. (52), deksmedetomidinle solunum sayısı ve tidal hacimde düşme saptamışlardır. Biz de çalışmamızda solunum depresyonu gözlemlemedik. Bunun sebebi bizim çalışmamızda, Belleville' nin çalışmasında kullandığı yükleme dozundan ($2\mu^{-1}\text{kg}^{-1}$ 2 dk içinde), daha düşük yükleme dozu ($1\mu^{-1}\text{kg}^{-1}$ 10 dk içinde) kullanmamız olabilir.

BİS monitörizasyonunun anestezik ajan tüketimi üzerine olan etkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (54, 55, 56, 57). Kamal NM ve ark.'ı (54), 2009 yılında BİS monitorizasyonunun, GAA cerrahi planlanan yetişkin hastalarda anestezik ajan tüketimine etkisini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada 60 hasta rastgele iki gruba ayrılmıştır (BİS-blinded-BİS-b ve BİS-guided- BİS-g). BİS-b grubundaki hastaların anestezi idamesinde kullanılan anestezik ajan dozu standart klinik deneyimlere (OKB' nın giriş değerinin %25 üzerine çıkması ve 90 atım/dk üzerinde taşikardi gözlenmesi) göre ayarlanırken BİS-g grubunda BİS indeksine (BİS indeks 50-60 arasında) göre titre edilmiştir. BİS-b grubunda, hastalarda OKB' nın artması ya da taşikardi görülmesi durumunda anestezistin

tercihine göre hastaya fentanil uygulanmıştır ya da kullanılan sevofluran konsantrasyonu arttırılmıştır. BIS-g grubunda ise BIS indeks değerinin 60' ın üzerine çıkması halinde, kullanılan sevofluran konsantrasyonu arttırılmıştır. BIS değeri 50-60 arasında iken hastada taşikardi veya kan basıncında yükselme gözlenirse hastaya iv fentanil verilmiştir. Sonuç olarak sevofluran tüketiminin, BIS-g grubunda BIS-b grubuna göre %32 azaldığı ve cerrahi boyunca ortalama end tidal sevoflurane konsantrasyonunun BIS-g grubunda daha düşük seyrettiği belirtilmiştir. Her iki grup arasında uyanma (göz açma) ve ekstübasyon süresi açısından anlamlı bir fark saptanamamış. Fakat BIS-g grubunda hastanın koopere olma ve derlenme odasından taburculuk süresi daha kısa olarak gözlenmiştir. BIS-b grubunda BIS değerlerinin daha düşük seyrettiği belirtilmiştir. Bu çalışmada her iki grupta da hastalardan hiçbiri peroperatif uyanıklık tariflememiştir. Bizim çalışmamızda grup B ve grup R karşılaştırıldığında derlenme odasından taburculuk süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Ortalama ilaç infüzyon dozlarının ve tüketilen toplam ilaç miktarının benzer olması, sedasyon düzeylerinin ve derlenmede kalış sürelerinin benzer olmasını açıklayabilir.

Yaddanapudi ve ark.'ın (55) 2-12 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada, BIS monitorizasyonun ilaç tüketimine ve uyanma süresine etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Anestezi idamesinde sevoflurane kullanılan ve BIS monitorizasyonun ilaç tüketimine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir (56, 57, 58). Bannister ve ark. (56) yaptığı çalışmada BIS monitorizasyonun sevoflurane kullanımına etkisinin yaşla farklılık gösterdiği belirtilmiştir. 0-6 ay arasında ve 3 yaş üzerinde BIS kullanımı sevoflurane kullanımını azaltırken, 6ay-3 yaş arasında ise değiştirmedeğini vurgulamıştır.

Kruker ve ark. (59), bir EEG monitorizasyon yöntemi olan Narcotrend, BIS ve standart klinik uygulamaların ilaç tüketimi üzerine ve hastaların anesteziden uyanma süreleri üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Minör ortopedik cerrahi geçirmesi planlanan 120 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Anestezi induksiyon ve idamesinde propofol, remifentanil ve sisatraküryum kullanılmıştır. Entübasyondan sonra remifentanil $0,2 \mu^{-1}kg^{-1}dk^{-1}$ olarak devam ederken, propofol infüzyon dozu 1. grupta Narcotrend' e , 2. grupta BIS' e, 3. grupta klinik deneyimlere göre ayarlanmıştır. Çalışmada BIS ve Narcotrend grubunda ilaç tüketiminin klinik uygulamalar grubuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Buna karşın Ellerkmann ve ark (60)'ı,

ortopedik cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında hastaları BIS, Entropy ve standart klinik uygulama grubu olarak üçe ayırmış ve hastalara analjezi amacıyla önce rejyonel anestezi ardından genel anestezi uygulanmıştır. Anestezi induksiyon ve idamesinde propofol ve remifentanil kullanılmıştır. Bu üç grup propofol tüketimi açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta üç grup arasında total propofol tüketimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kliniğimizde yaptığımız çalışmada grup B ve grup R karşılaştırıldığında toplam sedatif ilaç tüketimi ve ortalama infüzyon dozları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamadık.

BIS indeks değeri EMG aktivitesinden de etkilenebilmektedir. Kas gevşetici verilmesi BIS indeksini ve EMG aktivitesini belirgin olarak düşürmektedir. BIS indeks değerinin EMG' den etkilenişi yetersiz sedasyon olarak değerlendirilip, klinisyenlerin sedatif ilaç dozunu artırmasına neden olabilir (20). Bizim çalışmamızda kas gevşetici kullanılmadığı için BIS değeri, EMG aktivitesi nedeniyle olduğundan yüksek değerlendirilmiş ve kullandığımız ilaç tüketimini arttırmış olabilir.

Vuyk ve ark. (61), BIS değerinin her zaman klinik skalalarla korele olmayacağını belirtmişlerdir. Derin sedasyonda BIS, sedasyon düzeyi takibinde yararlı iken, hafif sedasyon uygulamasında güvenilir olmayabilir (29). De Deyne ve ark.' ı (62) BIS değeri <60 olduğunda aşırı sedasyon riskinin arttığını belirtirken, Frenzel ve ark. (63), sedasyon skala değerleri ile BIS ölçümleri arasında iyi bir korelasyon olmadığını vurgulamışlardır.

Subjektif bir skala ile BIS arasındaki uyumsuzluğun bir nedeni de BIS ölçümünün zamanlamasıdır. Klinik değerlendirmeler için hastalar, sözel ya da ağrılı uyarı ile uyarılıp skorlanır. Bu uyarılma sırasında BIS değerleri yükselebilir. Ölçülen BIS değerinin uyarıdan önce mi sonra mı olduğu, klinik skorlama ile yapılan korelasyon değerlendirmesini belirgin olarak değiştirir. Çalışmamızda aynı şekilde uyarı ile BIS değerleri yükselmekte idi. Bu nedenle, uyarı vermeden bazal BIS değerlerini kaydettik ve ardından RSS değerlendirmesini yaptık. Böylece, hastaların mevcut sedatize durumunu gösteren bazal BIS değerlerini ölçerek ilaç dozunu buna göre titre ettik.

BIS monitorizasyonu 1996' dan bu yana bir çok çalışmada yer almıştır. Bazı çalışmalarda BIS' in operasyon sırasında farkındalığı azalttığı, istenenden derin veya

yetersiz sedasyonu önlemekte yardımcı olduğu belirtilse de; elektrotlarının pahalı olması ve monitör kullanımı maliyeti arttırmaktadır (64).

Sonuç olarak spinal anestezi uygulanan hastalarda deksmedetomidin sedasyonunda BIS monitörizasyonunun toplam ilaç tüketimi üzerine herhangi bir etkisi olmamış ve peroperatif komplikasyonları ve derlenme süresini azaltmamıştır. Daha fazla sayıda olguyu içeren çalışmaların gerekli olabileceğine inanmaktayız.



10. SONUÇLAR

1. Deksmetomidin belirgin solunumu deprese edici etkisi olması nedeniyle, sedasyonda güvenle kullanılabilir.

2. BİS monitorizasyonu ile sedasyon düzeyinin takibi ve buna göre ilaç titrasyonu, RSS klinik takibi ile karşılaştırıldığında, toplam ilaç tüketimi üzerinde fark yaratmamıştır.

3. BİS monitorizasyonu sedasyon uygulamasında, derlenme sürelerini ve komplikasyon oranını değiştirmemiştir.



11. ÖZET

Bu çalışmada sedasyon düzeyini BİS monitorizasyonu ve RSS ile klinik değerlendirmenin toplam ilaç tüketimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma, spinal anestezi altında ortopedik, ürolojik ve plastik cerrahi operasyonu geçirecek, ASA I ve II, 18-70 yaşları arasında değişen 80 hastada gerçekleştirildi. Gerekli monitorizasyonlar yapıldıktan sonra (EKG, KB, SpO₂) hastalara lateral pozisyonda, L₃₋₄ aralığından medain yaklaşımla spinal anestezi uygulandı. Beyin omurilik sıvısının serbest akışı gözlemlendikten sonra 10 mg (% 5' lik hiperbarik bupivakainden 2ml) bupivakain ve intratekal 25 µ fentanil ile spinal anestezi yapıldı. Duyusal blok T₁₀ seviyesine ulaştığı zaman, tüm olgulara sedasyon amacıyla 1µgkg⁻¹ deksmedetomidin yüklemeye dozu 10 dk içinde iv olarak verildi, idame ilaç infüzyon dozu, 1. Grupta BİS değerleri 60-80 arasında, 2.grupta RSS 3-4 olacak şekilde titre edildi. Operasyon boyunca da hemodinamik (KAH, KB) değişkenler, solunumla ilgili parametreler (SS), SpO₂, sedasyon skorları (BİS, RSS), ilaç infüzyon dozları kaydedildi. Cerrahi bitimine 5 dk kala ilaç infüzyonu kesildi, cerrahi, anestezi süreleri ve toplam ilaç tüketimi kaydedildi. Postoperatif dönemde modifiye aldrete skorları (MAS) ve derlenmeden taburculuk süreleri kaydedildi.

Deksmedetomidinle istenen sedasyon sağlandı. Yükleme dozu ile birlikte BİS değerlerinde düşme, RSS da artma gözlemlendi. Her iki grupta KAH, SKB, DKB, OKB tüm ölçüm zamanlarında kontrol değerlerine anlamlı derecede düşük izlendi. Hiçbir hastada solunum depresyonu izlenmedi. İki grup arasında gerekli sedasyonun sağlanması için verilen deksmedetomidin infüzyon dozlarında ve toplam tüketilen ilaç miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak, spinal anestezi uygulanan hastalarda deksmedetomidinin, hedeflenen düzeyde sedasyonu sağlarken belirgin solunum depresyonu yapmadığını buna rağmen, KAH, KB da düşmeye sebep olduğunu, sedasyon derinliğinin BİS ile takip edilmesinin, tüketilen toplam ilaç tüketimi ve derlenme süresini değiştirmediğini saptadık.

12. SUMMARY

In this study we aimed to investigate the BIS monitorization's and RSS's clinical practice effect on total drug consumption.

This research was performed on ASA I-II, 80 patients whose ages were between 18-70 years old and who underwent orthopedic, urological and plastic surgery with spinal anesthesia.

After standard monitoring (ECG, BP, SpO₂), spinal anesthesia was performed in lateral position with median approach at L₃₋₄ interspace. Bupivacaine 10 mg (2 ml of 0.5% hyperbaric bupivacaine) with fentanyl 25 µ was injected after free flow of cerebro-spinal fluid. After sensory block was achieved at T₁₀ level, loading dose of 1µgkg⁻¹ iv dexmedetomidine infusion was given in 10 minutes. Dexmedetomidine infusion rate was altered to achieve BIS value between 60-80 in the first group and to achieve RSS value between 3-4 in the second group. During the operation, hemodynamic variabilities (HR, BP), respiratory parameters (RR), SpO₂, sedation scores (BIS, RSS), and drug infusion doses were recorded. Drug infusion was ended 5 minute before the end of surgery. Duration of surgery and anesthesia, and total drug consumption were recorded. Modified aldrete scores (MAS) and discharge time from PACU were also recorded.

The required sedation was achieved with dexmedetomidine. Decrease in BIS value and increase in RSS was observed after loading dose. In both of the groups HR, SBP, DBP and MBP were observed significantly less then control values ($p < 0,05$) in all measurement times. Respiratory depression was not observed on any patient. No statistically significant difference was determined between two groups for dexmedetomidine infusion dose and total drug consumption for sedation.

In conclusion, dexmedetomidin provided target level sedation, did not cause respiratory depression, but decreased HR, and BP under spinal anesthesia and measuring the level of sedation with BIS did not affect total drug consumption and discharge time.

13. KAYNAKLAR

- 1) Hu P, Harmon D, Frizelle H. Patient comfort during regional anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007; 19: 67–74.
- 2) De Andres J, Valia JC, Gil A, Bolinches R. Predictors of patient satisfaction with regional anaesthesia. *Regional Anesthesia* 1995; 20: 498–505
- 3) Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small – dose dexmedetomidine infusions. *Anesthesia Analgesia* 2000; 90: 699- 705
- 4) Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808–815
- 5) Liu SS. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 311–315.
- 6) Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anaesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesthesia Analgesia* 1999; 89: 652–658
- 7) American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1004–1017
- 8) Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone–alphadolone. *British Medical Journal*. 1974; 2: 656–659
- 9) Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care sedation. *Critical Care*. 2000; 4: 217-225
- 10) Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 619–626
- 11) Edmonds HL, Paloheimo M. Computerised monitoring of the EMG and EEG during anaesthesia: an evaluation of the anaesthesia and brain function motor. *International Journal of Clinical Monitoring and Computing* 1985; 1: 201–210.
- 12) Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolic IG. Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and surgery in man. *British Journal of Anesthesia* 1987; 59: 1346–1355.

- 13) Stanski DR. Monitoring depth anesthesia. In: Miller 6. (ed). Anesthesia Churchill Livingstone Inc, New York, 2010; 1227–1264
- 14) Peter S. Effects of high dose fentanyl anaesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1959; 20: 359–376.
- 15) Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwan EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Awareness /Sedation Scale: Study with intravenous midazolam. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1990; 10: 244-251
- 16) Matthew A, Klopman and Peter S, Sebel Cost-effectiveness of bispectral index monitoring *Current Opinion in Anesthesiology* 2011; 24: 177-181
- 17) Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI II, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK. The Electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 434-439
- 18) Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84: 64-69
- 19) Glass PSA, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836-847
- 20) Johansen JW. Update on Bispectral Index monitoring .*Clinical Anaesthesiology* 2006; 20: 81–99
- 21) Deman TW, Swanson LE, Rosow D. Pediatric evaluation of the BIS monitor correlation of BIS with end tidal sevoflurane concentration in infants and children *Anesthesia Analgesia*. 2000; 90: 872-879
- 22) Tempe KD. In search of a reliable awareness monitor.*Anesthesia Analgesia*, 2001; 92: 802-806
- 23) Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842–848
- 24) Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 12: 433–443.
- 25) Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent

awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757–1763.

26) Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 20-26

27) Atanassoff P.G, Alon E, Pasch T. Recovery after propofol, midazolam and methohexitone as an adjunct to epidural anaesthesia for lower abdominal Surgery. *European Journal of Anaesthesia*. 1993; 10(4): 313-318

28) Borgeat A, Aguirre J. Sedation and regional anesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2009; 22: 678-682

29) Hohener D, Blumenthal S, Borgeat A. Sedation and regional anaesthesia in the adult patient. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100 (1): 8–16

30) Smith I, Monk TG, White PF, Ding Y. Propofol infusion during regional anaesthesia: sedative, amnestic, and anxiolytic properties. *Anesthesia Analgesia* 1994; 79: 313–319

31) Villeret I, Laffon M, Ferrandiere M, Delerue D, Fusciardi J. Which propofol target concentration for ASA III elderly patients for conscious sedation combined with regional anaesthesia? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2003; 22: 196–201

32) Holas A, Krafft P, Marcovic M, Quehenberger F. Remifentanyl, propofol or both for conscious sedation during eye surgery under regional anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 1999; 16: 741–748

33) Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502–1516

34) Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS. Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 64: 48–52

35) Mingus ML, Monk TG, Gold MI, Jenkins W, Roland C. Remifentanyl versus propofol as adjuncts to regional anaesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 1998; 10: 46–53

36) de Andres J, Bolinches R. Comparative study of propofol and midazolam for sedation in regional anaesthesia. *Revista Espanola de Anestesiologia Reanimacion* 1993; 40: 354–359

- 37) Frizelle HP, Duranteau J, Samii K. A comparison of propofol with a propofol–ketamine combination for sedation during spinal anaesthesia. *Anesthesia Analgesia* 1997; 84: 1318–1322
- 38) Borgeat A, Aguirre J. Sedation and regional anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009 Oct; 22(5): 678-682
- 39) Haefely W, Hunkeler W. The story of flumazenil. *European journal of anaesthesiology* 1988; 2: 3-13
- 40) Filos KS, Patroni O, Goudas LC, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S. A dose–response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 1185–1192
- 41) Takahiko Kamibayashi, Ph.D, Mervyn Maze, Ch.B, F.R.C.P., F.R.C.A. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists *Anesthesiology* 2000; 93: 1345–1349
- 42) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-394.
- 43) Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A: Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331–345
- 44) Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 2188-2196
- 45) Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134–1142
- 46) Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC: The effects of stereoisomers of the α_2 -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 499–511
- 47) Menda F, Köner O, Sayin M, Türe H, Imer P, Aykaç B. Dexmedetomidine as an adjuvant to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast tract CABG. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2010; 13: 16-21.
- 48) Sulaiman S, Karthekeyan RB, Vakamudi M, Sundar AS, Ravullapalli H, Gandham R. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to

- endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2012 Jan-Mar; 15(1): 39-44
- 49) Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric aged patients. *Paediatric Anaesthesia* 2002; 12: 171-175.
- 50) Durmus M, Doğan Z, Miman MC, Ersoy MO Effect of dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *European Journal of Anaesthesiology*. 2007 May; 24(5): 447-453
- 51) Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care (London)* 2000; 4: 302–308
- 52) Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125–1133
- 53) Yung-Wei Hsu, Luis I. Cortinez. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: Part I *Anesthesiology* 2004; 101: 1066–1076
- 54) Nabaweya MK, Omar SH, Radwan KG. Bispectral index monitoring tailors clinical anesthetic delivery and reduces anesthetic drug consumption. *Journal of Medical Sciences*. 2009; 9 (1): 10-16
- 55) Yaddanapudi S, Bhardwaj N, A Randomized trial of propofol consumption and recovery profile with BIS – guided anesthesia compared to standard practice in children *Paediatric Anaesthesia* 2010; 20: 160-167
- 56) Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesthesia Analgesia* 2001; 92: 877-881
- 57) Messieha ZS, Ananda RC, Hoffman WE. Bispectral index system (BIS) reduces time to extubation and discharge in children requiring intramuscular sedative and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation. *Pediatric Dentistry* 2004; 26: 256-260
- 58) Messieha ZS, Ananda RC, Hoffman WE. Bispectral index system (BIS) reduces time to extubation and discharge in children requiring oral premedication and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation. *Pediatric Dentistry* 2005; 27: 500-504
- 59) Kreuer S, Biedler A, Larsen R. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41

- 60) Ellerkmann RK, Soehle M, Riese G, Zinserling J, Wirz S, Hoeft A, Bruhn J. The Entropy module and Bispectral Index as guidance for propofol-remifentanyl anaesthesia in combination with regional anesthesia compared with a Standard clinical practice group. *Anaesthesia and Intensive Care* 2010; 38: 159-166
- 61) Vuyk J, Lichtenbelt BJ, Vieveen J, Dahan A, Engbers FH, Burm AG. Low bispectral index values in awake volunteers receiving a combination of propofol and midazolam. *Anesthesiology* 2004; 100: 179-181
- 62) De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Medicine* 1998; 24: 124-129
- 63) Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewe N. Is the Bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Medicine* 2002; 68: 37-43
- 64) Hankala AY, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anesthesia: analysis of direct cost and immediate recovery. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 1999; 43: 545-549