

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SEPTORİNOPLASTİDE İNTRAOPERATİF
DEKSMEDETOMİDİNİN POSTOPERATİF AĞRI VE
MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Aytaç YÜCEL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Özcan ERSOY**

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2. 1. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi	3
2. 1. 1. Postoperatif Ağrının Tanımı	3
2. 1. 2. Postoperatif Ağrının Fizyopatolojisi	3
2. 1. 3. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi	4
2. 1. 4. Postoperatif Ağrının Psikolojik Etkileri	6
2. 1. 5. Postoperatif Ağrı Tedavisi	6
2. 1. 6. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Uygulama Yolları	7
2. 2. Hasta Kontrollü Analjezi	10
2. 2. 1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Parametreler	11
2. 2. 1. 1. Yükleme Dozu (Loading Doz)	11
2. 2. 1. 2. Bolus Doz (PCA Dose)	12
2. 2. 1. 3. Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time)	12
2. 2. 1. 4. Bazal İnfüzyon	12
2. 3. Morfin	16
2. 3. 1. Morfinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	16
2. 3. 2. Opioid Reseptörleri	17
2. 3. 3. Morfinin Farmakokinetiği	18
2. 3. 4. Morfinin Farmakodinamisi	20
2. 3. 5. İlaç Etkileşimleri	22
2. 3. 6. Morfinin Kullanım Dozları	22
2. 4. Deksmetomidin	23
2. 4. 1. Deksmetomidinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	23
2. 4. 2. Alfa ₂ Agonistlerin Farmakolojik Özellikleri	23
2. 4. 3. Deksmetomidinin Klinik Farmakolojisi	26
2. 4. 4. Deksmetomidinin Farmakokinetik Özellikleri	28
2. 4. 5. Deksmetomidinin Metabolizması	30
2. 4. 6. Deksmetomidinin Eliminasyonu	30
2. 4. 7. Deksmetomidinin Kullanım Şekli ve Dozajı	30
2. 4. 8. Deksmetomidinin Yan etki ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	31

2. 4. 9. Deksmetomidinin İlaç Etkileşimleri	32
3. Gereç Yöntem	33
4. Bulgular	37
5. Tartışma	43
6. Sonuç	50
7. Özet	51
8. Summary	54
9. Kaynaklar	57



TABLO-ŞEKİL-GRAFİK DİZİNİ

Tablo 1. Opioid Uygulama Yollarının Avantaj ve Dezavantajları	9
Tablo 2. Hasta Kontrollü Analjeziyle Birlikte Solunum Depresyonu İnsidansları	15
Tablo 3. Opioid Reseptörlerinin Tiplerine Göre Sınıflamaları ve Etkileri	18
Tablo 4. Sedasyon Skorum Sistemi	35
Tablo 5. Hasta Memnuniyet Skoru	36
Tablo 6. Olguların Demografik Verileri	37
Tablo 7. Grupların Morfin Tüketim Miktarları	38
Tablo 8. Grupların Visuel Analog Skorları	39
Tablo 9. Grupların Sedasyon Skorları	39
Tablo 10. Grupların Hasta Memnuniyet Skorları	40
Tablo 11. Grupların Oksijen Saturasyonları	41
Tablo 12. Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı	42

Şekil 1. HKA cihazı. Abbott-APM Pompa Pain Management Provider	11
Şekil 2. Morfinin Yapısal Formülü	16
Şekil 3. Deksmetomidin Yapısal Formülü	23

Grafik 1. Grupların Morfin Tüketim Miktarları	38
Grafik 2. Grupların Visuel Analog Skorları	39
Grafik 3. Grupların Sedasyon Skorları	40
Grafik 4. Grupların Hasta Memnuniyet Skorları	41
Grafik 5. Grupların Oksijen Saturasyonları	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrının patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen, birçok cerrahi hasta postoperatif dönemde ağrı için hala yetersiz tedavi görmektedir. Tarih boyunca hem cerrahlar hem de anestezi uzmanları tarafından postoperatif ağrıya çok fazla öncelik verilmemiştir (1).

Postoperatif ağrı; akut bir ağrıdır. Cerrahi travma ile başlar, doku iyileşmesi ile giderek azalır. Akut olan bu ağrının tedavisi de çabuk ve etkin olmalıdır. Postoperatif ağrı tedavisi, üzerinde önemle durulması gereken bir görev ve sorumluluk olmakla birlikte, aynı zamanda insani bir vazifedir. Özellikle son 50 yıldır postoperatif ağrı tedavisi için çeşitli ilaç ve teknikler geliştirilmiş olmasına rağmen hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Postoperatif ağrının uzun süre devam edebilmesi nedeniyle tedavisinde; hasta, anestezi uzmanı, cerrah, ayılma odası ekibi ve servis hemşireleri gibi birçok kişinin işbirliği gerekmektedir. Bu durum tedavide görev karmaşası ve görüş farklılığı sonucunu doğurmaktadır. Kullanılan ilaçlar ve yöntemler hakkındaki yetersiz ve yanlış bilgiler, yeni teknikler hakkındaki bilgi ve beceri noksanlığı, donanım eksiklikleri ve idari sorunlar bu karmaşayı daha da arttırmaktadır (2,3).

Postoperatif ağrı tedavisinin amacı; hastanın rahatsızlığını en aza indirmek ya da tamamen ortadan kaldırmak, iyileşmeyi kolaylaştırmak, gelişebilecek yan etkileri önlemek ve bunları sağlarken ekonomik olmaktır. Uygulanacak tedavinin kısmen

uygulayan kişilerden bağımsız olması, daha az girişimle daha uzun süreli tedavi sağlanması ve hastaya öncelik verilmesi tedavide başarıyı artıracaktır (4).

Geçmişten günümüze kadar postoperatif ağrı tedavisi için sıklıkla oral, subkutan, intravenöz, intramüsküler, rektal, epidural, intratekal gibi yollar kullanılmıştır. Son 25 - 30 yıldır kullanılan hasta kontrollü analjezi (HKA) (= PCA: Patient Controlled Analgesia) yöntemi ile birlikte yukarıda belirtilen yolların tümü uygulanabilir. HKA uygulamasında ensik intravenöz ve epidural yollar kullanılmaktadır. HKA yöntemi ile hastayla ilişkilendirilen bir alet sayesinde ağrı tedavisinin devamlılığı sağlanmaktadır. Böylece tedaviye doktor ve hemşire kadar hastanın da katılımı sağlanmaktadır. Ayrıca ilacın plazma düzeylerindeki dalgalanmalarına bağlı olarak meydana gelen yetersiz analjezi, sedasyon ve diğer yan etkilerin gelişme olasılığı azaltılmaktadır (5).

Morfin, günümüzde analjezi sağlamak için yaygın olarak kullanılan, etki ve yan etkileri iyi bilinen, ucuz bir ilaçtır (1).

Alfa₂ adrenerjik agonistlerin sedasyon yapıcı ve anestetik ihtiyacı azaltıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda alfa₂ adrenerjik agonistlerden olan klonidinin postoperatif analjezi sağladığı ve morfinin antinosisseptör etkisini potansiyalize ettiği kanıtlanmıştır (6).

Deksmedetomidin, yüksek selektif alfa₂ adrenerjik agonist bir ilaçtır. İnfüzyon şeklinde verildiğinde kolaylıkla kontrol edilebilen sedasyon sağlamaktadır. Beyinde spinal kordda ve lokus seruleusda bulunan alfa₂ reseptörlerini aktive ederek solunum depresyonu yapmadan analjezi ve sedasyon oluşturmaktadır. Aynı zamanda perioperatif dönemde deksmedetomidin kullanıldığında hastaların analjezisine ve sedasyonuna katkılarda bulunduğu bildirilmektedir (7).

Çalışmamızda, elektif septorinoplastide intraoperatif dönemde deksmedetomidin infüzyonunun postoperatif dönemde morfin tüketimi, ağrı, sedasyon ve hasta memnuniyeti üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. POSTOPERATİF AĞRI VE TEDAVİSİ

2. 1. 1. Postoperatif Ağrının Tanımı

Uluslar arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; “ Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duyuşsal, afektif, hoş olmayan duyudur. ” Ağrı her zaman kişiye öznedir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir (8, 10, 13).

Postoperatif ağrı; cerrahi ile başlayıp doku iyileşmesine kadar devam eden bir durumdur.

2. 1. 2. Postoperatif Ağrının Fیزیopatolojisi

Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Postoperatif dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Ağrı, cerrahiyle ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir faktördür. Cerrahiye bağlı olan stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, metabolizmada artış ve enerji depolarında substratların ortaya çıkmasına neden olur (2, 8).

Ağrının algılanmasının başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Nosisepsiyon ağrı anlamında kullanılmaktadır. Nosiseptörler periferde bulunan

mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt verirler. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak, spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Üst merkezlere ulaşan bu yayılım sonuçta ağrı olarak algılanır.

Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili nosiseptörler iki ana sınıfta ele alınmakta olup bunlar: A-delta mekano-termal ve C polimodal nosiseptörlerdir. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılmasıyla başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etkenlerde işin içine girer. Örneğin cildin çizilmesi, bu bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salınır. Normal koşullarda mekano-termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri harekete geçirir (8).

Cerrahi girişim bölgesel doku hasarına neden olur. Cerrahi strese bağlı olarak; dokulardan potasyum ve hidrojen iyonları, laktik asit, serotonin, bradikinin, prostaglandinler, 5-hidroksitriptamin ve P maddesi gibi aljojenik maddeler salınır. Salınan bu maddeler nosiseptörlerce algılanıp A-delta ve C lifleri aracılığıyla nöroaksise geçerler. Nosiseptif uyarılar spinal kordda arka boynuza ulaşır, bir kısmı spinal kordun ipsilateral ve kontrilateral segmentinin anterior ve anterolateral segmentlerine geçerek segmental refleks yanıtını oluştururlar. Kalan kısmı spinotalamik ve spinoretiküler yol aracılığıyla daha yüksek merkezlere geçerek suprasegmental ve kortikal yanıtı oluştururlar (8, 10, 11, 13).

Segmental refleks yanıtlar; artmış laktik asit üretimi ve oksijen tüketimi sonucu artmış iskelet kas tonusu ve spazmını içeren cerrahiyle ilgilidir. Sempatik nöronların uyarılması sonucu; taşikardi, atım volümü artışı, miyokardiyal oksijen tüketiminde artış meydana gelir. Gastrointestinal ve üriner sistem tonusu azalır. Supraspinal refleks yanıtlar; hipotalamik uyarılma ve sempatik tonusun artmasıyla sonuçlanır. Metabolizma ve oksijen tüketimi daha da artar (10, 11, 13).

2. 1. 3. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Bütün bu sistemlerde olan değişiklikler analjezi uygulamaları ile elimine edilebilir veya azaltılabilir (10, 13).

1. Postoperatif Ağrının Solunumsal Etkileri:

Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı; özellikle toraks ve üst batın ameliyatları geçiren hastalarda vital kapasite, tidal volüm, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁)’de azalmaya neden olur. Derin nefes alamama ve öksürüğün kısıtlanması sekresyonların birikimine neden olur. Sonuç olarak; hipoksemi, hiperkarbi, atelektazi, pnomoni gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Üst batın ve torakstaki ağrılı cerrahi insizyonlar, ekspirasyon sırasında refleks mediyatörlü abdominal kas tonusunun artışına ve diyafragmatik fonksiyonun azalmasına neden olur. Artmış kas tonusu, laktik asit üretiminin artmasına ve oksijen tüketiminin artışına yol açar. Postoperatif ileus ile ilgili dilate barsaklar veya sıkı yapılmış pansumanlar ventilasyonu bozabilir. Hastalar ağrının artabileceği korkusuyla derin nefes almaktan veya öksürmekten kaçınırlar. Pulmoner fonksiyonları düzeltmek ve ağrıyı azaltmak için opioid uygulanması solunum yetmezliğine neden olabilir (10, 13).

2. Postoperatif Ağrının Kardiyovasküler Etkileri:

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik vasküler rezistansın, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır.

Aynı zamanda erken mobilizasyonu engelleyen şiddetli ağrı nedeniyle; hareketliliğin azalması, tromboembolik komplikasyon riskini artırır.

Ağrı kontrolünün yetersiz olması; kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine neden olabilir.

3. Postoperatif Ağrının Gastrointestinal ve Üriner Etkileri:

Cerrahi insizyona yakın kaslarda ağrı etkisiyle oluşan spazm; ağrı-spazm-ağrı kısır döngüsüne neden olur. Barsak hareketlerinde azalma; staz ve dilatasyona neden olur. Splanknik alandaki kan akımında azalma bir diğer sonuçtur. Çeşitli abdominal cerrahilerden sonra postoperatif epidural analjezi uygulamasının, barsak fonksiyonlarını hızlı şekilde geri döndürdüğü gösterilmiştir (10, 13).

4. Postoperatif Ağrının Nöroendokrin ve Metabolik Etkileri:

Ağrıya dominant nöroendokrin yanıt hipotalamo-pituiter-adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerle oluşur. Ağrıya suprasegmental refleks yanıtı olarak; sempatik tonus artar, hipotalamik stimülasyon meydana gelir. Katekolaminlerin ve katabolik hormonların (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) sekresyonu artar.

Anabolik hormonların (insulin, testesteron) sekresyonu azalır. Bu değişikliklerin sonucu olarak; sodyum ve su retansiyonu, kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktat düzeyinde artış meydana gelir. Postoperatif ağrının kontrol altına alınmasıyla, stres yanıt bloke olur.

Sempatoadrenal eksenin etkin blokajı, kortizol yanıtının baskılanması ve daha iyi nitrojen dengesinin elde edilmesi, glikoz dengesinin korunması, yara iyileşmesinin hızlanması gibi olumlu etkilerle sonuçlanır (1, 8, 10, 11, 13).

2. 1. 4. Postoperatif Ağrının Psikolojik Etkileri

Tüm büyük ameliyatlar hastada ölüm korkusuna neden olur. Daha sonra bu korku yerini genel bir endişe haline ve ameliyat sonrası ağrı korkusuna bırakır. Artan korku ağrı şiddetinin artmasına neden olur.

Akut ağrının algılanmasında basit nosisepsiyonun yanı sıra; santral süreçler, korku, endişe, depresyon ve daha önceki ağrı duyuları gibi duygusal veriler ve sonuçları da önemlidir. Hastanın psikolojik durumu ile akut ağrının psikolojik etkileri birlikte değerlendirilmelidir. Postoperatif ağrının artması veya azalmasında; korku, endişe, kontrol kaybı duygusu, izolasyon, normal sosyal destek korkusu, ağrıya verilen ailevi ve kültürel yanıtlar, ağrı ve acıya karşı daha önceki kişisel deneyimler gibi faktörlerin önemli rolü vardır (8).

2. 1. 5. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Son 25–30 yılda postoperatif ağrı tedavisine yönelik birçok yeni ilaç ve yöntem geliştirilmiştir. Buna rağmen tedavide halen eksiklikler mevcuttur. Bunlar:

- İlaçlar hakkındaki farmakolojik bilgi eksikliği,
- İlaçların muhtemel yan etkilerinden çekinip yetersiz dozda kullanma,
- Bağımlılık ve tolerans gelişebileceğinden çekinmek,
- Kullanılan tekniklerde yetersiz bilgi sahibi olmak sayılabilir.

Postoperatif ağrı; ameliyatın cinsi, yaşı, cinsiyet, premedikasyon kullanılması, preemtif analjezi, intraoperatif kullanılan anestezi ve adjuvan ajanlar, hasta psikolojisi, çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenir (1, 8). Postoperatif ağrı tedavisi standart olmayıp, hastadan hastaya farklılık gösterir.

2. 1. 6. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Uygulama Yolları

1. İntravenöz Uygulama

Sık başvuru olan yöntem olup, genellikle küçük dozlarda opioidler kullanılır. Erken postoperatif dönemde hızlı bir analjezi sağlar. Aralıklı uygulamalar nedeniyle plazma ilaç yoğunluğunda dalgalanmalar olması dezavantajdır. Plazma analjezik düzeyinin hızla düşmesine bağlı olarak, etki süresi kısalabileceğinden sürekli infüzyon yöntemi tercih edilmektedir. Her zaman solunum depresyonu yapma riski vardır. Bolus analjezi gerektiği durumlarda ve ilaç plazma yoğunluğu dalgalanmalarını en aza indirmek için HKA yöntemi geliştirilmiştir. Bu yolla en sık, etkisi hızlı başlayan opioidler (morfin, meperidin, fentanil) tercih edilmektedir. Non-opioid analjeziklerden ise sıklıkla metamizol, ketorolak kullanılır (8, 9).

2. İntramüsküler Uygulama

Hem opioid hem de non-opioid analjezikler bu yolla kullanılabilir. Ağrının boyutunu anlayamamak ve solunum depresyonuna neden olmak korkusu ile düzensiz uygulamalar yapıldığında plazma düzeyinde oynamalar olacağından yeterli analjezi sağlanamaz. Ayrıca derin sedasyon yapması gibi istenmeyen bir durum da söz konusudur. İntramüsküler enjeksiyonun kendisi de ağrılıdır. İlacın plazma konsantrasyonunda dalgalanmalar olacağından hastalar için tekrarlayan dozları pek konforlu değildir. Uygulama sırasında analjezinin yavaş oluşması nedeniyle doz aşımını izleme faydası vardır.

3. Subkutan Uygulama

Diğer opioid uygulama tekniklerinde olduğu gibi, aralıklı veya sürekli deri altı uygulamaları için en sık kullanılan opioid morfindir. Bu şekilde uygulanan ilaçlar için büyük hacimlerden kaçınmak gerekir. Zira büyük hacimler ile lokal ağrı ortaya çıkabilir.

Subkutan uygulamada; dozaj, ilacın dolaşıma katılma süresi, klinik etkiler ve yan etkiler intramüsküler uygulamada görülenler ile benzerdir.

Hasta için daha rahat bir yöntem olan deri altı uygulamada, klavikulanın altından veya göbeğe yakın bir noktadan deri altına yerleştirilen ve üzeri şeffaf bant ile kapatılan ince bir kanül kullanılabilir. Böylece tekrarlayan enjeksiyonlardan kaynaklanan ağrı ortadan kalkmış olur. Bu yöntem daha çok kanser ağrılarında ve nadiren postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

4. Oral Uygulama

Küçük cerrahi işlemlerden sonra veya ağrının çok olduğu 1-3. günden sonra hasta oral almaya başladığında kullanılan yöntemdir. Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın barsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde kullanılmaz. Karaciğerden ilk geçiş eliminasyonu nedeniyle oral opioidlerin biyoyararlanımı düşüktür. Ayrıca postoperatif bulantı ve kusma ilaçların absorpsiyonunu da azaltır. Genellikle non-opioid ilaçlar bu yolla kullanılır. Non-opioid ilaçlardan da; asetilsalisilik asit, naproksen, metamizol, parasetamol, piroksikam, ketorolak en sık kullanılmaktadır.

5. Rektal Uygulama

Oral uygulama ile karşılaştırıldığında rektal uygulamada ilaçların bir kısmı portal sisteme geçmediğinden ilk geçiş metabolizmasına uğramama avantajı vardır. Diklofenak, ibuprofen ve naproksen gibi NSAİ ilaçlar ve morfin ameliyat sonrası analjezikler olarak başarılı şekilde bu yolla kullanılmaktadır. Yöntemin dezavantajı ise; analjezik etkinliğin yavaş başlaması ve beş yaşından büyüklere kullanımının zor olmasıdır.

6. Dil-altı Uygulama

Buprenorfin güçlü sentetik agonist-antagonist etkili opioiddir. Yüksek reseptör ilgisine sahip olup, düşük plazma yoğunluklarında uzun süreli etki sağlar. Yavaş ilaç-reseptör kompleksi disosiasyon sabitine sahiptir. Doz aşımı gelişirse tabletler ağızdan çıkarılır. Kazara yutulduğunda ise, yüksek ilk geçiş metabolizması ve düşük biyoyararlanımı nedeniyle zehirlenme görülmez. En önemli dezavantajları ise; daha yüksek oranda sedasyon, bulantı, solunum depresyonu yapması ve bu yan etkilerin naloksan ile antagonize edilememesidir.

7. Transmukozal Uygulama

Şekerli bir matrikse emdirilmiş ve lolipop şeklinde şekillendirilmiş fentanil, opioid uygulamasının yeni bir şeklidir. Erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda oral transmukozal fentanil uygulamasının sedasyon ve analjezide doza bağlı artış sağladığı izlenmiştir (8). Fentanil lolipopları çocuklarda premedikasyon için uygundur. Ancak yüzde kaşıntı ve bulantı gibi yan etkiler sık görülür.

8. Peridural Uygulama (Kaudal, epidural)

Torakal, abdominal ve alt ekstremitte girişimlerinden sonra başarı ile uygulanan yöntemlerdir. Epidural aralığa yerleştirilen kateter yardımı ile opioidler, lokal anestetikler, alfa 2 agonistler ve ketamin kullanılabilir.

Postoperatif ağrı tedavisinde ayrıca; infiltrasyon anestezisi, interkostal blok, interplevral blok, pleksus brakialis bloğu, transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), kriyoanaljezi, akupunktur ve hipnoz gibi yöntemler de kullanılmaktadır. Değişik yollarla opioid uygulamalarının avantaj ve dezavantajları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Opioid Uygulama Yollarının Avantaj ve Dezavantajları (1, 8)

Uygulama şekli	Avantaj	Dezavantaj
Oral	- Hasta ve personel için uygundur. - Ekonomiktir.	- Emilim yavaş ve değişkendir. - Erken postoperatif dönemde uygun değildir.
İntramüsküler (I.M.)	- Personel için uygundur. - Ekonomiktir.	- Emilim yavaş ve değişkendir. - Hastayı rahatsız eder.
Rektal	- Oral veya parenteral uygulama yapılmadığında kullanılır. - Çocuklar için uygundur.	- Emilim yavaş ve değişkendir. - Bazı ülkelerde kültürel itiraz olabilir.
İntravenöz (I.V.) infüzyon	- Uygulama kolaydır. - Emilim garantidir.	- Solunum depresyonu ve hipoksi riski vardır. - Pompa bozulabilir. - Dikkatle izlenmeli. - Personel gerektirir.
I.V. Bolus Enjeksiyon	- Bireye göre tedavi yapılır. - Ekonomiktir.	
HKA	- Yüksek hasta tatmini vardır. - Bireye göre tedavi yapılır.	- Pahalı ekipmana ihtiyaç var. - Bozulma riski vardır. - Personel eğitimi gerektirir. - Yakın izlem gerektirir.
Epidural Opioid	- Küçük dozlarla mükemmel analjezi sağlar.	- Anestezi uzmanı gerekir. - Gecikmiş solunumsal depresyon riski vardır. - Yakın izlem gerektirir.

2. 2. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

İlk kez 1968 yılında, aralıklı damar içi opioid uygulaması ile HKA, Philip Sechzer tarafından tanımlanmıştır. Bu teknik hastanın belli dozlarda analjezik kullanarak doğrudan kendi ağrısını tedavi etmesine olanak sağlar (11). Hasta kendisine önerilen miktarlar dâhilinde ilaç alma hızını kontrol altında tutar ve hızlı analjezi sağlar. HKA kavramı; tolerans, farmakokinetik değişkenlikler veya sağlık personeli tarafından iyi izlenememe gibi sorunları ortadan kaldırır. Hasta ağrının şiddetindeki değişikliklerden etkilenmeksizin yeterli analjezi elde edebilir. Birçok araştırmacı hastaların kendi tedavilerini uygun ve sorumluluk taşıyan bir şekilde gerçekleştirdiklerini, opioidleri etkin bir şekilde titre ettiklerini, bu sayede gereken toplam analjezik ilaç dozunun kas içi uygulamalardan daha az olduğunu bildirmişlerdir (1, 10). HKA, kronik ağrı ve kanser ağrısı kadar, postoperatif ağrı ve doğum ağrısının tedavisinde de geniş çaplı kabul görmüş bir analjezi yöntemidir. Bu yöntem analjezikler arası eş etkinlik oranları ile değişik analjeziklerin uygulama yolları arasındaki farklılıkları saptamak için de kullanılabilir.

HKA tedavisi 30 yıl önce ortaya atılmış bir kavram olmasına rağmen cihazlardaki ve mikroişlemcilerdeki yeni gelişmeler bu uygulamaya ilgiyi artırmıştır. Opioid uygulamasının diğer yöntemlerinden farklı olarak, yeterli analjezi sağlamak için gereken dozu hasta belirler. Kişisel gereksinimi karşılayacak optimum plazma yoğunluğu ile yan etkilere yol açabilecek doz aşımından da kaçınmak mümkündür (12).

Değişik opioidlerin en düşük etkin analjezik yoğunluğu (MEAK) bilinmesine rağmen, hastalar arasında farklılıklar mevcuttur. İlaçların farmakokinetik özellikleri ilaca verilen yanıtın değişik olmasından sorumludur. Bu özellikler ilacın dozu, hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, hastalık durumu (renal, hepatik, kardiyak) ve genetik polimorfizm olarak sayılabilir.

Günümüzde kullanılan HKA infüzyon pompaları çalışma prensibine göre ikiye ayrılır:

- 1- Gravimetrik pompalar; akım hızı yerçekimine göre ayarlanmakta olup, kullanışlı değildir.
- 2- İtici pompalar mekanizmalarına göre çalışan pompalar; peristaltik ve şırınga pompalar olarak iki grupta incelenir.

Peristaltik pompalarda, mikropressörle kontrol edilen periyodik bir hareketle setin önce kapanması sonra serbestleşmesi ile sıvının distale doğru akımı sağlanmaktadır.

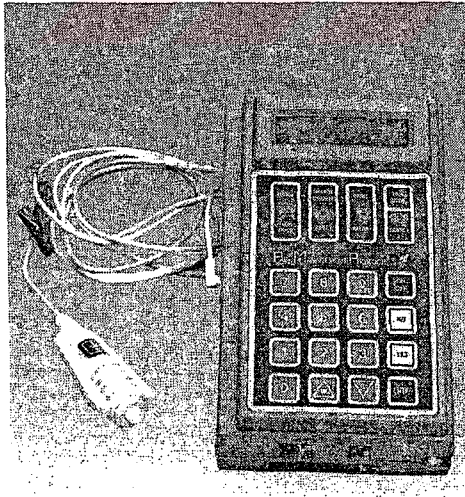
Bir HKA infüzyon pompasında olması gerekenler şunlardır;

- 1- Pille veya elektrikle çalışabilmelidir.
- 2- Güvenlik kodu, kilitlenme özelliği, geri akımı önleyen valfler ve alarm sistemi olmalıdır.
- 3- İnfüzyon ve bolus gönderebilmelidir.
- 4- İntravenöz uygulamadan başka diğer uygulamalarda da kullanılabilirdir.

HKA'nın etkili olabilmesi; operasyonun yeri ve süresi, hastanın yaş ve cinsiyeti, intraoperatif ve/veya postoperatif dönemde opioid gereksinimini etkileyen adjuvan ajanların kullanılması ve yandaş hastalıklar (renal, hepatik, kardiyak, sinir sistemi hastalıkları gibi) olup olmamasına bağlıdır (12).

2. 2. 1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Parametreler

HKA sistemi, hastanın intravenöz veya epidural kateter hattına bağlı bir infüzyon pompasını sağlayacak mikroişlemciden oluşur. Şekil 1'de bir HKA cihazı görülmektedir. Cihazın vermiş olduğu ilaç miktarı, miligram, mikrogram veya mililitre cinsinden olabilir.



Şekil 1. HKA Cihazı. Abbott – APM Pompa
Pain Management Provider

2. 2. 1. 1. Yükleme Dozu (Loading Dose)

HKA' ya başlamadan önce, doktorun uyguladığı dozdur. Hastanın ağrısının hızla azaltılmasını amaçlar. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeyde olduğundan yükleme dozu kullanmak gereklidir. Optimal plazma MEAK'na ulaşmak için yarılanma ömrünün birikme süresi, yükleme dozuyla kısa yoldan geçilmiş olur. Genelde büyük

bolusların etkiye göre titre edilmiş intravenöz dozlara bölünerek uygulanması önerilmektedir. Yükleme dozu, plazma ilaç yoğunluğunun idame HKA için gereken sabit durağan seviyeye ulaşmasını sağlar (1).

2. 2. 1. 2. Bolus Doz (PCA Dose)

HKA cihazı ile hastanın kendisine belirli aralıklarla verdiği ilaç miktarıdır. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hasta cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basarak bu dozu kendisi yapabilir. Her bolus doz uygulaması sırasında sinyal duyulması hastanın anksiyetesini azaltır. Böylece daha iyi analjezi sağlanmasına yardımcı olur. Bolus dozun amacı, sedasyon oluşturmadan etkin analjezi sağlamaktır (1, 12).

Bolus dozun miktarı hastadan hastaya farklılık gösterir. Eğer bolus doz ideal miktardan az verilirse yetersiz analjezi, fazla verilirse sedasyon gibi istenmeyen durumlar oluşabilir. İstek/bolus (demand/delivery) oranı, HKA'nın etkinliği, hastanın anksiyete durumu hakkında bilgi verir. Eğer bu oran artmışsa, yeterli analjezi sağlanamıyor veya hastanın ileri derecede anksiyetesi vardır denilebilir. Yetersiz analjezi durumunda bolus doz % 25–50 oranında artırılabilir. Aynı şekilde aşırı sedasyon durumlarında bolus doz % 25–50 oranında azaltılabilir (12).

2. 2. 1. 3. Kilitli Kalma Süresi (Lockout Time)

HKA cihazının, hastanın önceden almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engellediği dönemdir. Doz aşımı oluşum riskini engeller. Kilitli kalma süresi dakika cinsinden ayarlanırken, ilacın etkisinin başlama süresinde iyi bilinmesi gerekir.

2. 2. 1. 4. Bazal İnfüzyon

HKA' da sabit hızda infüzyon vermek de mümkündür. Bazal infüzyon hastalarda görülen analjezik ihtiyaç farklılıklarına yanıt vermez (11). Bu nedenle bazal infüzyon hastadan hastaya farklılıklar arz eder. Ameliyat sonrası dönemde hastalarda genellikle iki tip ağrı mevcuttur. Birincisi, cerrahi insizyon yerinin ağrısı olup genellikle bu ağrı bazal infüzyona yanıt verir. İkincisi mobilizasyon sırasında, öksürme, pansuman sırasında olan ağrı olup, bu ağrı bolus dozlara yanıt verir.

HKA cihazında; sadece bazal infüzyon, bazal infüzyon + bolus doz, sadece bolus doz seçenekleri mevcuttur.

Bazal infüzyon + bolus doz seçeneğinde, bazal infüzyona ilaveten aralıklı bolus dozlar verilir. Böylece ilacın plazma konsantrasyonunda dalgalanmalar minimize edilip, özellikle uykuda etkin bir analjezi sağlanır. Dezavantajı ise; her hasta için en uygun ilaç dozunun belirlenmesinin zor olmasıdır. Fazla ilaç alımı ihtimali vardır. HKA programlanması sırasında insan bağımlı hata yapma ihtimali artar.

HKA' da en popüler olan seçenek sadece bolus dozun olduğu seçenektir. Bu seçeneğin en önemli avantajı kontrolün tamamen hastaya verilmesidir. Dezavantajı ise hasta uykuda iken sistem aktive olmayıp, hastanın ağrı ile uykudan uyanma riskinin olmasıdır.

Bolus doz + bazal infüzyon seçeneğinde, plazma ilaç konsantrasyonu teropatik düzeydedir. Böylece hastada MEAK değeri yeterli bir düzeyde sağlanır ve hastanın istek/bolus oranında da azalmaya neden olur.

Sadece bolus doz uygulamasında, bazal infüzyon + bolus doza göre daha az opioid kullanıldığı gösterilmiştir. Ayrıca sadece bolus doz uygulamalarında hata yapma ihtimalinin olduğu ve ağrının hafiflemesinin değişmediği gösterilmiştir (10).

Diğer bir seçenek de, hasta ayarlı infüzyon sistemi olup, burada hastanın istek sayısını cihaz algılar ve belirli bir süre infüzyonu artırır. Bu sistemde cihazın hastanın istek sayısını algılamasında bir sorun olursa, doz aşımı riski vardır.

Sadece bazal infüzyon modunu kullanırken şu noktalara dikkat etmek gerekir (10):

1. Rutinde devamlı infüzyon modunu kullanmaktan kaçının.
2. Devamlı infüzyon moduna hastanın uyuduğu sıradaki ağrısı gibi spesifik endikasyonlar ilave edin.
3. Bazal infüzyon dozunu ihtiyaca göre ayarlayın.
4. Devamlı infüzyon moduna gece veya saatler arasında ihtiyaç olup olmadığına karar verin.
5. HKA pompa programları hakkında hemşirelere düzenli olarak eğitim verin.

HKA uygulaması kalite bakımından, intramüsküler opioid uygulamasına göre daha üstündür. HKA ile daha düşük dozda opioid kullanımı intramüsküler opioid kullanımıyla karşılaştırıldığında, hasta ve hemşire memnuniyetinin daha fazla olduğu görülmüştür (10). Hasta için HKA'nın başlıca avantajları; yüksek kalitede analjezi, otonomi sağlaması, ağrıyı tedavi etmeye karar vermede gecikmenin önlenmesi ve ağırlı intramüsküler enjeksiyonlardan bağımsız olmasıdır.

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan diğer yöntemler gibi HKA'nın da güvenli ve etkin kullanılabilmesi için; dikkatli bir planlama yapılmalı, uygun yöntem ve

politikalar seçilmeli, doktorlar ve hemşireler yöntem hakkında eğitilmeli ve hastaların sık tıbbi değerlendirmeleri yapılmalıdır (10). Anesteziyolojist, intravenöz HKA uygulanırken hastaları günde en az bir defa yatak başında değerlendirmelidir. Bu değerlendirmeyi yaparken şu noktalara dikkat etmelidir:

1. Son 24 saatte hastaya verilen analjezik dozu ve HKA parametreleri not edilmelidir.
2. Hastanın istirahat ve operasyona spesifik aktiviteler sırasındaki ağrı şiddeti değerlendirilmelidir. Ameliyat sonrası dönemde günlerce analjezik verilmesine rağmen cerrahi uygulamayla orantısız bir ağrı varsa diğer nedenlerin (cerrahi komplikasyon, kişilik bozukluğu, opioid toleransı gibi) olup olmadığı araştırılmalıdır.
3. Yan etkilerin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu yan etkilerin kaynağı (cerrahi, uzun postoperatif dönem, verilen opioid miktarı, diğer tıbbi uygulamalar vs.) tespit edilmelidir.
4. Hastanın vital bulguları (kalp hızı, solunum sayısı, kan basıncı) not edilmeli ve tatmin olunmayan bir durumda teşhis için uygun testler (hematokrit, elektrokardiyogram gibi) yapılmalıdır.
5. Alternatif olarak HKA parametrelerinin veya opioid değiştirilmesinin hastaya faydası olup olmayacağı düşünülmelidir.
6. HKA uygulaması ile ilgili hasta memnuniyeti değerlendirilmelidir.
7. Ağrı tedavisi için yapılan önceki ayarlamalar veya ilave adjuvanlara (bulantı, kusma veya anksiyete için) hastanın yanıtı değerlendirilmelidir.
8. Hastanın basit alternatif tedavilere (oral analjezikler gibi) geçişinin uygunluğu değerlendirilmelidir.
9. Hasta, hemşire ve/veya cerrah ile tedavi planı tartışılmalıdır.
10. Hasta takip kartına bulgular, planlar ve düşünceler kaydedilmelidir.

HKA tedavisinden kaynaklanan bulantı, kusma, kaşıntı gibi yan etkiler kullanılan opioidin değiştirilmesiyle veya semptomatik destekleyici ilaçlarla tedavi edilmektedir. Vital bulguların monitorizasyonu, uygulanan yöntem veya hastanın ihtiyacına uygun olarak yapılmalıdır.

HKA uygulaması ile solunum depresyonu arasındaki ilişkisi hakkında çalışmada; HKA kullanan hastalarda yapılan seri kan gazı analizlerinin normal değerlerde olduğu gösterilmiştir. İntramüsküler ve HKA' da opioid kullanımı sırasında solunum mekanikleri (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁), fonksiyonel

rezidüel kapasite, tepe akım hızı) açısından bir fark bulunamamıştır. Ancak HKA' da solunum depresyonu gelişen vakalar da bildirilmiştir (10).

Akut postoperatif ağrı için HKA kullanılan olgularda solunum depresyonu gelişme insidansı Tablo 2'de gösterilmiştir (10).

Tablo 2. Hasta Kontrollü Analjeziyle Birlikte Solunum Depresyonu İnsidansları (10).

Yazar	HKA alan hasta sayısı (n)	Solunum Depresyonu İnsidansı (%)
Fleming ve Coombs	1122	0.7
Schug ve Torrie	1947	0.56
Ashburn ve ark	3785	0.37
Etches	1600	0.50
Ready ve ark.	15000	0.31

HKA; eğitilmiş kişiler tarafından doğru uygulandığı takdirde kolay ve güvenli bir ağrı kontrol yöntemidir. Başarılı bir HKA uygulaması için; ağrı, sedasyon, vital bulgular ve yan etkilerin takip ve tedavisi gereklidir.

Günümüzde kullanılan farklı HKA pompaları olmasına rağmen çalışmamızda Acut Pain Manager – APM (Abbott) pompasını kullandık. Bu pompanın özellikleri kısaca şöyledir:

Pompanın epidural ve intravenöz programlama özelliği olup, 0.1ml'lik artırımlarla, 0.1 ml.h⁻¹'lik hızdan 25 ml.h⁻¹'e kadar infüzyon gönderebilmektedir. Programlama şekilleri olarak; bazal infüzyon, bazal infüzyon + bolus, sadece bolus seçenekleri mevcuttur. Programlama alternatifleri; miligram, mikrogram ve mililitre'dir. Cihaz ile ilacın veriliş şekli, konsantrasyon birimleri (ml, mg, µg), veriliş hızı, bolus tarzı, bolus hacimleri, dört saatlik sürede verilecek ilaç miktarı ve yükleme dozu programlanabilir. 25 ml.h⁻¹ maksimum akış hızı ile hastaya aşırı infüzyon yapılma olasılığı azalır. Pompa özel set ile çalışmakta olup bu set tek yönlü valf içerir. Böylece hastaya yanlışlıkla fazla ilaç verilmesi önlenir. Setin içinde hava olduğunu gösterir, ayarlanabilir, üç hassasiyetli alarm sistemi vardır. Bunlar: düşük (100–300 mikrolitre),

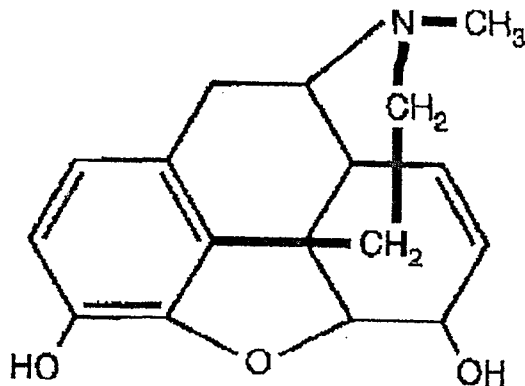
yüksek (300 mikrolitre üzeri) ve kapalı (hava teşhis edilmez) alarm sistemleridir. Cihaz adaptör kullanılarak şehir akımı veya alkalın pille çalışır. Gerçek zaman saati ve tarih ayarlanabilir. Sette kalan hava veya tıkanma durumunda temizleme düğmesiyle temizlenen miktar kaydedilerek giderilir. Programlanabilen hacim sırasıyla; en az 0.1 ml, 0.1 mg veya 0.1 µg, en çok 1000 ml eşdeğeri mg veya µg'dır. Kilitli kalma süresi en az 5 dk, en çok 99 dakikadır. Yükleme dozu seçeneği ile programın başında veya tedavisi sırasında herhangi bir zamanda yükleme dozu uygulanabilir.

2. 3. MORFİN

Morfin ve benzeri ilaçlar sıklıkla “narkotik analjezikler” olarak adlandırılırlar. Bu geçmişten kalan, kolayca silinemeyeceğe benzeyen yanlış bir isimlendirmedir. “Narcotic” sözcüğü Yunancada uyuklama, uyuşukluk (stupor) anlamına gelmektedir. Bir dönem bu terim uyuşukluk yapan hemen tüm ilaçlar için kullanılmıştır. Bu anlamda kokain de bu gruba dâhil edilmektedir. Hâlbuki kokain santral sinir sistemini uyarıcı özelliktedir. Ayrıca narkotik sözcüğü bağımlılık yapıcı ilaçlar için de kullanılmaktadır. “Opiat” sözcüğü, morfinden kaynaklanan doğal ve yarı sentetik ilaçlar için kullanılmakta iken, tam sentetik morfin benzeri ilaçların sentezlenmesi ile “opioid” sözcüğü kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde opioid sözcüğü morfine benzer doğal, yarı doğal, yarı sentetik ve sentetik tüm ilaçları, antagonistlerini ve bu ajanlar için bağlanma yerlerini (reseptör) de kapsamaktadır (14).

1803'te Alman Serturner tarafından ana alkaloid olan “ principum somniferum” bulunmuş ve 1817'de morfin ismini almıştır. Morfin opioidlerin fenantren grubundandır ve prototip olarak kabul edilmektedir (15).

2.3.1. Morfinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri



Şekil 2. Morfinin Yapısal Formülü

Morfinin yapısal formülü Şekil 2’de gösterilmiştir. Morfinin kimyasal yapısı Gulland ve Robinson tarafından 1925 yılında tanımlanmakla birlikte 1952 yılında Tschudi tekrar tanımlamıştır.

Kimyasal transformasyonu: tirozin → norlaudonozin → retikülin → solutaradin → tebain → kodein → morfin şeklindedir (16).

2.3.2. Opioid Reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkilerini taklit ederek analjezi sağlarlar. Reseptörlerin tanımakla görevli olan bölgeleri son derece spesifikdir. Yüksek konsantrasyonda opioidlerle reseptörlerin devamlı blokajı toleransa neden olur. Dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki oluşturmak için daha fazla opioide ihtiyaç vardır.

Opioid reseptörlerinin çeşitli tipleri vardır. Her reseptör tipi farklı farmakolojik etkiye neden olur (14, 15) (Tablo 3).

Birçok endojen, semi sentetik ve sentetik opioid mü reseptörüne bağlanır. Bu reseptöre bağlanan endojen prototip betaendorfin, eksojen prototip ise morfindir. Mü reseptörleri özellikle beyinde periakvaduktal gri madde, nukleus rafe magnusta, medial talamusta ve spinal kordda bulunmaktadır. Analjezi oluşumunda görev alan diğer opioid reseptörleri olan delta ve kappa ise spinal kordda bulunmaktadır. Spinal kordda bulunan mü reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludurlar. Mü reseptörleri mü 1 ve mü 2 olarak iki alt gruba ayrılırlar.

Mü 1 reseptörlerinin aktivasyonu analjezi sağlarken, mü 2 reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, bradikardi ve gastrointestinal motilitenin inhibisyonundan sorumludur (14, 15, 16).

Delta ve kappa reseptörleri spinal analjeziden sorumlu reseptörlerdir. Delta reseptörünün aktivasyonu sonrası gelişen spinal analjezide solunum depresyonu görülmez. Kappa reseptörlerinin aktivasyonu spinal analjeziye ilaveten sedasyon da sağlar. Morfin aynı zamanda kappa reseptörlerinin de agonistidir. Ancak morfinin mü reseptörlerine afinitesi kappa reseptörlerine göre 200 kat daha fazladır.

Sigma reseptörü ise artık opioid reseptörü olarak düşünülmemektedir. Analjeziyi düzenlemez ve naloksan ile antagonize edilmez. Sigma reseptörünün sigma₁(dekstro (+) pentazosin tarafından stimüle olur) ve sigma₂ (levo (-) pentazosin ve birçok antipsikotik

ilaçla stimüle olur) iki alt tipi vardır. Sigma₂ reseptörleri disfori, hipertoni, midriyazis, hipertansiyon ve taşikardi gibi psikomimetik semptomlardan sorumludur.

Epsilon reseptörü ise artık kappa reseptörlerinin subtipi olarak düşünülmele birlikte stres yanıtı düzenler (17).

Opioid reseptörleri santral sinir sisteminde birçok yerde bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde en yüksek konsantrasyondan en az konsantrasyona doğru sıralanışı: globus pallidus, periakvaduktal girus, medial talamus, amygdala, kaudat medulla, putamen, lateral talamus, hipotalamus, serebellum ve hipokampal girus'tur (14, 15). Spinal kordda ise en yüksek konsantrasyonda substansia jelatinoza'da bulunmaktadır.

Tablo 3. Opioid Reseptörlerinin Tiplerine Göre Sınıflamaları ve Etkileri

Reseptör	Endojen	Eksojen	Etkiler
Mü 1	Betaendorfin	Morfin	Supraspinal analjezi Fiziksel bağımlılık
Mü 2	Betaendorfin	Morfin	Solunum depresyonu Kardiyovasküler etkiler GIS etkileri
Delta	Enkefalin	-	Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi Sedasyon Miyozis

2.3.3. Morfinin Farmakokinetiği

Absorbsiyon oranındaki değişimler morfinin veriliş yoluna bağlı olup, bütün opium alkaloidleri gastrointestinal kanaldan zayıf absorbe olmaktadır. Oral yol etkili ancak değişkendir. Parantral/oral doz oranı: ¼'tür. İntravenöz yol etkili ve güvenilirdir. Rektal ve subkutan absorbsiyon ise değişkendir.

Morfinin intravenöz uygulama sonrası plazma dağılımı hızlı olup, ortalama üç dakikada tamamlanır. Bu hızlı dağılım morfinin hidrofilik özellikte olmasındandır.

Üç dakika sonra plazma seviyesi 30–40 ngm.ml⁻¹ olduğunda plazmadan uzaklaşması oldukça uzundur ve yarı ömrü 3 saat'tir. Klirensi 15 ml.dk⁻¹.kg⁻¹'dir. Hepatik atılım

oranı 0.7 olup, hepatik biyotransformasyon, morfinin klirensi ile hepatik kan akımına bağlıdır (16).

Plazma morfin konsantrasyonu yaşlılarda gençlere göre daha çabuk düşmekle birlikte, analjezi süresi yaşlılarda daha uzun sürelidir.

Oral olarak alınan morfinin % 70'i karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Kalan % 30'u sistemik sirkülasyona tekrar katılır. Plazma morfin konsantrasyonu 12. saatte 2.5 ngm.ml^{-1} 'den aşağılara düşer. Terminal eliminasyon zamanı 18–60 saat sürer. İntramüsküler uygulanan morfin ise; hızlı absorbe olarak pik plazma konsantrasyonu 7.5–20 dakikada $5-6 \text{ ngm.ml}^{-1}$ düzeylerine erişir. İlk absorpsiyon yarı ömrü 3–12 dakika ve total absorpsiyon süresi ise 45 dakikadır.

Absorbe olan morfin vücutta parankimatöz dokulara dağılır. Yapılan radyoaktif incelemelere göre, ilacın büyük bir kısmı iskelet kaslarında bulunmakla birlikte, konsantrasyonu diğer dokulara nispeten daha düşük seviyelerdedir. Morfinin esas etkisi santral sinir sisteminde oluşmakla birlikte normal şartlar altında çok az kısmı kan beyin bariyerini geçer. Metabolik ve/veya respiratuar alkalozda kan beyin bariyerini geçen morfin miktarı artar. Morfin beyinde opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bağlanma lipofilik olma ve ortam pH'sına bağlıdır.

Plazmada bulunan morfinin % 36'sı proteinlere bağlanır. Proteinlere bağlanan morfinin % 80–90 kadarı albümine bağlanır. Az miktarda morfin globülinine bağlanır. Kronik alkol ve ilaç bağımlılarında plazma proteinlerine bağlanma artmışken, hepatik ve renal yetmezlikli hastalarda azalmıştır (14, 16).

Morfinin % 90'lık kısmı karaciğerde glukronil transferaz enzimi ile glukronidasyon ile atılır. Kalan % 10'luk kısım ise demetilasyon ile inaktif normorfin formasyonuna dönüşür. Glukronidasyon ile morfin–3-glukronit ve morfin–6- glukronit oluşur. Morfinin % 85'i glukronit metabolitleri halinde elimine olurken, % 5'i normorfin olarak, % 5'ten az kısmı ise değişmeden idrarla atılır. Oluşan morfin glukronitlerinin yaklaşık % 8 kadarı safradan elimine olur. Morfin metabolitlerinin yaklaşık % 90'ı 12–24 saat içinde böbrekler yoluyla atılmaktadır. Morfinin majör metaboliti morfin–3-glukronit'tir. Yapılan hayvan deneylerinde morfin–3-glukronitin çok az analjezik potensinin olduğu, morfin–6-glukronitin ise analjezik potense sahip olduğu gösterilmiştir (14, 16).

Karaciğer yetmezlikli hastalarda morfinin terminal yarılanma ömrü uzar ve metabolizma hızı da düşer. Böbrek yetmezliği olan hastalarda morfinin eliminasyon yarı ömrü ve plazma klirensi normale yakın değerdedir (14).

2.3.4. Morfinin Farmakodinamisi

Morfinin analjezik özelliğinin yanı sıra, birçok sistem üzerinde çeşitli etkiler oluşturur. Bunları inceleyecek olursak:

1. Santral Sinir Sistemi:

Morfinin santral sinir sisteminde esas etki yeri korteks olduğu kadar aynı zamanda talamusa da etki etmektedir. Santral sinir sistemini eksite ve deprese edebilir. Depresyon özelliği ile birlikte analjezinin yanında solunum paterninde, şuur düzeyinde ve EEG'de değişiklikler ortaya çıkar. Eksite etkileri ile birlikte miyozis ve bulantı, kusma oluşur. Morfin esas olarak santral sinir sisteminde analjezi oluşturarak ağrı eşiğini yükseltir. Ağrı oluşmadan verilen morfin, ağrı duyusunun değerlendirilmesini güçleştirir. Ağrı oluşuktan sonra verilirse de duyu tam olarak ortadan kalkmaz. Morfin aynı zamanda sedasyonda da başarılıdır. Sedatif etki analjezi ortaya çıktıktan sonra meydana gelir. Tek başına morfin verildiğinde minimal amnezi ortaya çıkabilir. Özellikle kadınlarda spinal kord eksitasyonu sıklıkla gözlenir. Solunum paternini etkilemesinden dolayı plazmada karbondioksit birikimi sonucu BOS basıncını yükseltir. Ağrılı hastalar opioidlerin etkisiyle sıcaklık hissi, iyilik hali, uyuşukluk ve öfori şeklinde duygular tanımlayabilirler. Bu ruh hali değişiklikleri limbik sistemin etkilenmesinin sonucudur.

Morfin medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılar.

Morfinin miyozis etkisi; okulomotor sinirin Edinger-Westphal çekirdeğini uyarması sonucu ortaya çıkar. Yüksek dozlarda "pint-point pupilla" meydana gelebilir. Morfinin yapmış olduğu miyozis atropin ile antagonize edilebilir (14, 15, 16).

Morfin medüller area postrema'daki trigger zone'un kemoreseptörlerinin uyarılması ile bulantı-kusmaya neden olur. Bulantı-kusma oluşumu; morfinin bu bölgede dopamin reseptörlerinde parsiyel dopamin agonisti şeklinde etki göstermesi sonucudur. Ek olarak gastrik boşalmayı yavaşlatarak da bulantı-kusma oluşumuna neden olur.

İnsanlarda morfin, histamin salınımına yol açarak, plazma histamin seviyesinde yükselmeye neden olur. Histamin salınımı, histamin antagonistleri ile antagonize edilebilir.

Diğer opioidlerde olduğu gibi özellikle spinal morfin kullanılan kadınlarda; burun, ağız ve dudak kenarlarında kaşıntı olur. Bu reaksiyon enkefalinerjik reflekse bağlı meydana gelir. Kaşıntı merkezi medüller alanda dördüncü ventrikülün tabanında yer almaktadır. Kaşıntı naloksan ile antagonize edilebilir.

2. Solunum Sistemi:

Morfinin respiratuar depresan etkisi:

1. Respiratuar merkezin direkt depresyonu,
2. Karotid body ve aortik kemoreseptörlerinin hipoksi ve/veya anoksiye cevabında azalma,
3. Bronşial sistemin silier aktivitesin azalması,
4. Bronşial tonusta artış yapar.

Morfinin i.v. verilmesinden sonra solunum hızı ve derinliğinde azalma meydana gelir. Maksimum respiratuar depresan etki vakaların çoğunda 3–7 dakikada ortaya çıkar. I.M. verilmesinden sonra maksimum respiratuar depresan etki ise 20 dakikada ortaya çıkar. Solunum hızı ve derinliğinin depresyonundan bir süre sonra normale dönüş hatta tidal volümde artış gözlenir. Subkutan enjeksiyondan sonra ise depresan etki 30–45 dakika sonra gözlenir. Respiratuar depresyon kendini; solunum merkezinin kan karbondioksit düzeyine cevabın azalması, karbondioksit cevap eğrisinin sağa kayması şeklinde gösterir. Karbondioksit cevap eğrisinin sağa kayması doza bağlıdır.

Epidural yola verilen morfin solunum sayısında azalmaya yol açar. Kan karbondioksit düzeyine ventilatuar cevapta azalma olur ve bu etki yaklaşık 22 saat sürdüğünden hastalar 24 saat süreyle monitorize edilmelidir.

3. Kardiyovasküler Sistem:

Kardiyovasküler sistem üzerinde:

1. Vazokonstrüktör merkezde depresyon,
2. Arteriolar tonus, periferel rezistans ve afterload'da azalma,
3. Postural değişime sirkülatuar kompanzasyonda depresyon,
4. Venöz tonusta azalma, venöz göllenmede artış, kalbe venöz dönüşte azalma,
5. Asfiksiye sirkülatuar cevapta depresyon meydana gelir.

Morfin, medulladaki vagal çekirdeği uyarması ile doza bağlı bradikardi meydana gelir. Sol ventrikül boyutunda ve intrakaviter duvar sisteminde azalma sonucu, ventriküler işte ve miyokardiyal oksijen ihtiyacında azalma meydana gelir. Miyokardiyal infarktın akut fazında morfinin bu etkileri artmıştır ve afterload'daki azalma ile beraber önemli derecede fayda sağlar.

4. Gastrointestinal Sistem:

Morfin düz kasları stimüle eder ve kas tonusu artar. İntestinal traktın propulsif ve segmental hareketlerini inhibe eder. Kalın barsak tonusunu artırır, sfinkterleri kasar. Gastrointestinal sekresyonları (gastrik hipoklorik asit, safra, pankreatik ve intestinal

sekresyonlar) azaltır. Terapötik dozlar sonrası bulantı-kusma insidansı %4–40 arası değişir. Morfin gastrik boşalma ve ince barsak geçiş zamanını uzatır. Terapötik dozlarda bilier basınç 2–4 kat artar.

5. Renal Sistem:

Glomerüler filtrasyon ve renal plazma kan akımında azalmaya neden olur. Hipotalamo-hipofizer aksın stimülasyonu ile indirekt olarak antidiüretik hormon salınımına neden olarak, idrar volümünde azalmaya neden olur.

6. Nöroendokrin ve Metabolik Sistem:

Periferel vazodilatasyondaki artış ve ısı kontrol merkezinin depresyonu sonucu vücut ısısında düşüş olur. Morfin karaciğerde glikojenolizi artırarak hiperglisemiye neden olur. Adrenal korteksten keto-steroidlerin üretimini stimüle eder. Hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon ve gonadotropik salgılatıcı hormon salınımını inhibe eder. Buna bağlı olarak adrenokortikotrop hormon ve gonadotropinler üretilemez. Testesteron seviyesi de azalmıştır. Morfin büyüme hormonu ve tiroid salgılatıcı hormon sekresyonlarını etkilemezken, antidiüretik hormon ve prolaktin salınımını artırır.

2.3.5. İlaç Etkileşimleri

Santral sinir sistemi üzerine etki eden ilaçların tümü morfine bağlı analjezik ve sedatif etkileri artırır. Morfinin depresan etkisi; fenotiazin, monoamin oksidaz inhibitörleri, sedatif ve hipnotiklerin birçoğu, antihistaminikler, trisiklik antidepresanlarla etkisi artar ve uzar. Hidroksizin düşük doz morfinin analjezik etkisini artırır. Fenotiazinler analjezi oluşturacak düzeyde morfinin miktarını azaltır. Amfetaminlerin küçük dozları morfinin öfori ve analjezik etkisini güçlendirir ve sedatif etkiyi azaltır. Fizostigminin morfinle beraber kullanımında ise sedatif etkiler antagonize edilirken, analjezi etkilenmemiş, respiratuar depresyonun önemli bir kısmı antagonize edilmiş olur.

2.3.6. Morfinin Kullanım Dozları

Morfin güvenli olarak oral, subkutan, intramüsküler, intravenöz, epidural ve intratekal olarak kullanılabilir.

Dozlar, yaş ve metabolizma faktörleri göz önünde bulundurularak hesaplanmalıdır. I.V. uygulamada dozlar 0.2 mg. kg^{-1} 'ı aşmamalıdır. Ağrı başlamasından önce verilen doz, ağrı başladıktan sonra verilene göre daha etkilidir. Morfin anksiyete yapmadan

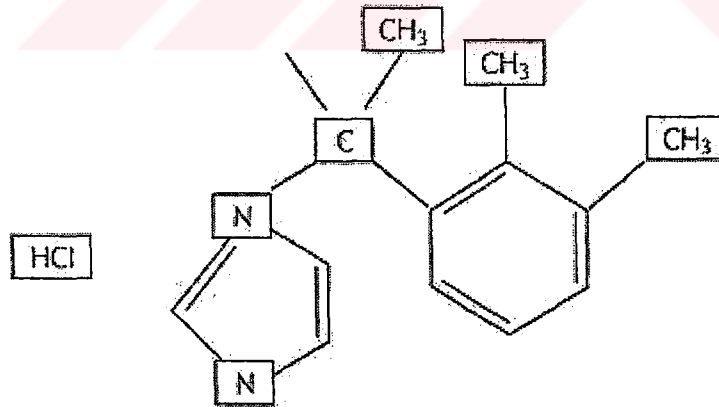
ağrısızlık sağlar. Morfin orta dereceli ağrıda daha uzun süre etkili olup, bu etki yaklaşık beş saat sürer. Şiddetli ağrıda ise bu süre dört saattir. Çocuklarda ise infant beyninin daha permeabl olmasından dolayı opioidlere duyarlılık artmıştır.

2. 4. DEKSMEDETOMİDİN

2.4.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Deksmedetomidin hidroklorür (HCl), sodyum klorür ile dilüsyonu takiben intravenöz infüzyonu mümkün olan steril, nonpirojenik bir solüsyondur. Deksmedetomidin hidroklorür, alfa₂ reseptörlere selektif, oldukça lipofilik bir ajan olan medetomidinin S-enantiomeridir. Deksmedetomidin HCl, kimyasal olarak, (+)-4-(S)-1-(2,3 dimetilfenil) etil -1H-imidazol monohidroklorür olarak tanımlanır. Moleküler ağırlığı 236.7 olup ampirik formülü, C₁₃H₁₆N₂HCl şeklindedir. Yapısal formülü Şekil 3'de gösterilmiştir (6, 18, 19, 22, 30).

Deksmedetomidin hidroklorür, suda serbest çözünen, pKa 7.1, beyaz renkte tozdur. pH 7.4 iken, oktanol: su partiyon katsayısı 2.89 'dur (19, 22). Deksmedetomidin (precedex®), pH'sı 4.5–7.0 arasında, berrak, renksiz izotonik bir solüsyon olup, her mililitresinde 118 µg'lık aktif madde içerir (23). Solüsyon prezervatif, kimyasal stabilizör içermez.



Şekil 3. Deksmedetomidin Yapısal Formülü

2. 4. 2. Alfa₂ Agonistlerin Farmakolojik Özellikleri

Adrenerjik reseptör subtipleri insan vücudunda çok sayıda fizyolojik fonksiyonları düzenler. Bu subtipler alfa ve beta reseptörleri olup; dolaşım, solunum, üreme, sindirim ve santral sinir sistemini etkilerler. Alfa reseptörleri de alfa₁ ve alfa₂

subtiplere ayrılır. Alfa reseptörleri üzerinden etki oluşturan farmakolojik ajanlar özellikle kardiyovasküler bozukluklarda yıllardır kullanılmaktadır. Klonidin, guanfasin ve guanabenz gibi alfa₂ agonistler hipertansif bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda klonidin, tiazidin ve deksmedetomidinin anestezi ile ilgili uygulamalarda faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Bu uygulamalar; perioperatif analjezide adjuvan olarak, sedasyon, anksiyolizis ve nöropatik ağrı, kronik günlük baş ağrıları, miyofasiyal ağrı gibi kronik ağrılı durumlardır. Bu ajanların ağrı ile ilgili kullanım alanları genişlemeye devam etmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bu ajanların nöroaksiyel uygulanması opioid ve lokal anestetiklerin analjezik özelliklerini artırdığı ve yan etkileri azalttığı gösterilmiştir (24).

Alfa₂ adrenoreseptörlerin farmakolojik özellikleri yapılan radyoligand bağlanma çalışmalarına göre belirlenmiş olup, bağlanma bölgelerine göre subtiplendirme yapılmıştır. Buna göre; alfa_{2A}, alfa_{2B}, alfa_{2C}, alfa_{2D} subtipler mevcuttur (25, 26, 29, 30). Alfa_{2A} 10. kromozom üzerinde bulunmuş olup, sedasyon ve analjeziden sorumluyken, alfa_{2B} daha çok hemodinamik etkilerden sorumlu olup 4. kromozom üzerindedir. Alfa_{2A} adrenoreseptörleri tüketilmiş farelerde; istirahat taşikardisinin eşlik ettiği sempatik aktivite artışı, kardiyak dokularda norepinefrin konsantrasyonunda tükenme ve kardiyak beta adrenerjik reseptörlerde azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte hâlihazırda reseptör subtipine spesifik etki gösteren alfa₂ adrenoreseptör agonisti mevcut değildir (26).

Alfa₂ adrenoreseptörler etkilerini inhibitör guanin bağlayan protein (G_i-proteinler) aracılığı ile gösterirler. Bu etkileşim sonucu cAMP oluşumunda azalma ve intraselüler sistemde değişimler meydana gelir. Ancak alfa₂ adrenoreseptörlerin etkilerinin tümünü cAMP oluşumundaki azalma üzerinden göstermez, potasyum kanalları gibi membran bağlantılı iyon kanallarında direkt etkili olan G proteinler üzerinden de etki gösterebilir (23, 26, 27, 30). Bundan başka, alfa₂ reseptör agonistleri subtiplerinin farklı veya birden fazla ikincil haberci sistemlerine bağlandığına dair kanıtlar da mevcuttur (26).

Alfa₁ reseptörler kalp, beyin, düz kas, karaciğer de bulunurlar. Alfa₁ reseptörlerinin stimülasyonu vazokonstrüksiyon ve kalp hızında artışa neden olur (28).

Alfa₂ adrenoreseptörler, başlıca santral sinir sisteminde olmak üzere vücutta birçok sistemde bulunmaktadır. Alfa₂ adrenoreseptörlerin presinaptik uyarılması noradrenalin sentezini azaltıp dolayısıyla stres yanıtı azaltıcı özelliğinden dolayı, alfa₂ adrenerjik agonistler ilk önceleri anti hipertansif ajan olarak kullanılmışlardır. Hatta

daha önceleri vazokonstrüktör özeliğinden dolayı nazal konjesyonun önlenmesinde de kullanılmışlardır (30). Alfa₂ reseptörlerinin stimülasyonu sonucu sinir uçlarından ve lokus seruleusdan noradrenalin salınımı inhibe olur (6, 26, 29). Periferik arteriyol ve venüllerde vazokonstrüksiyon, daha büyük damarlarda vazodilatasyon, diürezis, analjezi, sedasyon, bradikardi gibi etkiler meydana gelir.

Santral sinir sisteminde özellikle beyin, spinal kord ve lokus seruleusdaki alfa_{2A} reseptörlerin aktivasyonu, solunum depresyonu yapmadan analjezi ve sedasyon sağlar (26, 33, 34). Nitroz oksit antinosiseptif yanıtlarını alfa_{2B/C} yoluyla yapar.

Alfa₂ adrenerjik agonistlere olan ilgi, sadece onların klinik etkilerinden değil, aynı zamanda genel anestezinin etki mekanizmasının anlaşılmasında yeni bir pencere açmış olmasından kaynaklanmaktadır. Alfa₂ agonistler dışında klinik anestezide kullanılan diğer bileşikler de alfa₂ adrenerjik reseptörlere bağlanırlar. İntravenöz anestetik bir ilaç olan etomidatın, serebral alfa₂ adrenerjik reseptörlerle etkileşimde olduğu ve etomidatın indüklediği anestezinin alfa₂ adrenerjik reseptör antagonisti olan atipamezol ile kısmen geri döndürüldüğü gösterilmiştir. Öte yandan propofol ve ketamin kullanılmasında böyle bir etki gösterilmemiştir. Bazı opioidler de alfa₂ adrenerjik reseptörlerle etkileşirler. Petidin diğer opioidlere göre daha az konsantrasyonda alfa₂ adrenerjik reseptörlere bağlanır ve fonksiyonel olarak inhibe eder. Lokal anestetiklerin alfa₂ adrenerjik reseptörlere bağlanması spinal seviyede alfa₂ adrenerjik reseptörlerin varlığında lokal anestetiklerin etkisini artırır (26, 30).

Alfa₂ adrenerjik aracılı analjezinin muhtemel mekanizmalarını şöyle sıralayabiliriz (27):

1. Alfa₂ adrenerjik agonistler adrenal sekresyonu etkileyerek nörepinefrini azalttığı gibi spinal seviyede pregangliyonik olarak direk sempatik deşarjı da azaltır. Bu etki proanaljezik rol açısından önemlidir.
2. Alfa₂ adrenerjik reseptörler, pertusis toksin duyarlı G proteini (muhtemelen G₀) üzerinden etki gösteren primer afferent nörondan nörotransmitter salınımını inhibe etmektedir. Bu alt ünitenin aktivasyonu komşu voltaj bağımlı potasyum kanallarında veya G protein-coupled inwardly rectifying (GIRK) kanallarında açılmaya neden olur.
3. Alfa₂ adrenerjik reseptörler yoluyla G₀ alt ünitesinin aktivasyonu N tip voltaj kapılı kanalların açılmasını potansiyel olarak inhibe eder. Bu durum transmitter salınımının azalmasına neden olur. N tip voltaj kapılı kanalların G proteini ile etkileşimi Ca kanallarında belirgin yavaşlamaya neden olur ve bu kanalların potansiyeli daha pozitif yöne kayar, bu kanalların açılması için daha fazla polarizasyona ihtiyaç olduğu anlamına gelir. Böylece kanalların açılma olasılığı düşük veya orta ihtimale iner. Bu

durum alfa₂ adrenerjik agonistlerle zikonotid ve baklofenin sinerjistik etkisini açıklayabilir.

4. Alfa₂ adrenerjik reseptörler arka boynuz nöronlarında G protein-coupled inwardly rectifying (GİRK) kanallarındaki potasyum akışını değiştirerek hiperpolarizasyon meydana getirir. Bu alfa₂ adrenerjik reseptörlerin iyon kanalları veya adenilat siklaz ile etkileşerek antinosiseptif etkisini oluşturmasını açıklar.

5. Spinal alfa₂ adrenerjik reseptör stimülasyonu arka boynuzda ve BOS'da asetil kolin miktarını artırır. Bu artış kolinerjik reseptör aktivasyonuna ve nitrik oksit (NO) sentez artışına yol açar. Artmış NO, norepinefrin salınımı için potansiyel pozitif feedback etkisi oluşturur. NO ayrıca siklooksijenaz-2 aktivitesi üzerinde düzenleyici bir etkide de bulunur. NO, N-metil-D-aspartat aktivasyonu ile sonuçlanan glutamat salınımına neden olabilir. Bir dizi olay sonucu peroksi nitrit oluşur. Yüksek konsantrasyondaki peroksi nitritin sitotoksikite gibi yıkıcı etkileri vardır.

6. Alfa₂ adrenerjik reseptörlere bağlanan alfa₂ agonistler adenilat siklaz ve dolayısıyla cAMP oluşumu inhibisyonu yapar.

Bütün bu veriler alfa₂ adrenerjik reseptör agonistlerinin son yıllarda yeni kullanım alanlarının çıkmasına neden olmuştur.

2. 4. 3. Deksmetomidinin Klinik Farmakolojisi

Deksmetomidin rölatif selektif alfa₂ adrenerjik reseptör agonisti olup, sedatif özelliğe sahiptir. Yapılan hayvan deneylerinde, düşük ve orta düzeydeki intravenöz infüzyon dozlarında (10-300 µg.kg⁻¹) alfa₂ selektivitesi gösterilmiştir (35). Yüksek dozda yavaş intravenöz infüzyonla (≥1000 µg.kg⁻¹) ya da hızlı intravenöz verilmesiyle hem alfa₁ hem de alfa₂ aktivite gözlenir.

Alfa₂ adrenerjik reseptör agonistlerin alfa₁ ve alfa₂ reseptörlere spesifite oranları farklı olup bu da klinik kullanımı belirler. Alfa₂ adrenerjik reseptör agonistlerinden olan klonidin sadece anestezi ve analjezi amaçlı kullanılmakta olup, alfa₁ / alfa₂ oranı 1:220'dir. Deksmetomidin ise yüksek selektif ve potent alfa₂ adrenerjik reseptör agonisti olup, alfa₁ / alfa₂ oranı 1:1620'dir (21, 29, 30, 31, 32).

Alfa₂ adrenerjik reseptörler, başlıca; santral sinir sisteminde olmak üzere, karaciğer, pankreas, trombositler, böbrek, yağ dokusu ve göz gibi vücutta birçok doku ve sistemde bulunmaktadır. Alfa₂ adrenerjik reseptörlerin presinaptik uyarılması noradrenalin sentezini azaltıp dolayısıyla stres yanıtı azaltır. Santral sinir sisteminde özellikle beyin ve spinal kordda ve lokus seruleusdaki alfa_{2A} reseptörlerin aktivasyonu, solunum depresyonu

yapmadan hipotansiyon, bradikardi, analjezi ve sedasyon sağlar. Diğer organlardaki alfa₂ reseptörlerinin aktivasyonu ise; tükrük salgısının, sekresyonların ve barsak motilitesinin azalmasının yanında, renin salınımının inhibisyonu, glomerüler filtrasyonun artması, böbrekten sodyum ve su ekskresyonunun artması ve pankreastan insülin salınımının azalmasıdır. (26, 31, 33, 34).

Deksmedetomidin, sedatif özelliği olan yüksek derecede alfa₂ selektif adrenerjik reseptör agonistidir. Santral sinir sisteminde, supraspinal ve spinal seviyede alfa₂ reseptörler aracılığı ile sedasyon, anksiyoliz ve analjezik etkilere sahiptir. Deneysel çalışmalara göre; deksmedetomidin halotanun minimum alveolar konsantrasyonunu (MAC) %95'lere kadar düşürerek, sedasyon ve analjeziye neden olduğu gözlenmiştir. (19, 20, 29). Hatta yüksek dozlarda solunum depresyonu yapmadan sedatif etki oluşturması, hastaların kolaylıkla uyanmasına ve kooperasyon kurulmasına olanak sağlar. Bu nedenle deksmedetomidin yoğun bakım ve ameliyat sonrası dönemde analjezi ve sedasyon amacıyla kullanılmaktadır (31, 32, 33).

Ayrıca anestezi ve opioid tüketimini azaltıcı etkileri ve perioperatif miyokardiyal iskeminin önlenmesi ve tedavisi amacıyla da anesteziyoloji de kullanılabilir. Deksmedetomidin gibi daha fazla alfa₂ adrenerjik reseptör spesifitesine sahip ajanların geliştirilmesiyle, daha iyi hemodinami sağlanması, solunum depresyonu yapmadan sedasyon sağlanması, anesteziyolojide bu ilaçlara ilgiyi yeniden artırmıştır. Öte yandan; cerrahi stres ve endotrakeal entübasyona yanıtı önlemesi daha fazla hemodinamik stabilite sağlaması, anestezi, analjezik ve sedatiflerin tüketimini azaltması, spesifik antagonist ile antagoniste edilebilmesi (atipamezol), bu ilacın anestetik ko-adjüvan olarak da kullanımına neden olmuştur (29, 33).

Alfa₂ adrenerjik reseptörler transmembran reseptörleri olup, pertusis toksinine duyarlı olan G proteinine bağlanırlar. Presinaptik aktiviteleri; primer olarak kalsiyum kanallarının inhibisyonu, presinaptik potasyum kanallarının aktivasyonu ve sinir uçlarında bulunan norepinefrin salınımını direkt modülasyonu ile tetiklenir. Bir kez stimüle olduklarında bu reseptörler adenil-siklazı bloke ederek, cAMP formasyonunda azalmaya neden olurlar. Deksmedetomidin aynı zamanda imidazolin reseptörlerine de bağlanır. Bunlar beyinde lokalize olan I₁ ve beyin, böbrek ve pankreasda lokalize olan I₂ reseptörleridir. Bu reseptörler, santral hipotansiyon ve anti-aritmik aktiviteyi desteklerler. Bazı alfa₂ agonistlerin indüklediği değişikliklerin bu reseptörler üzerinden düzenleniyor olması muhtemeldir (29, 30, 32).

2. 4. 4. Deksmetomidinin Farmakokinetik Özellikleri

Deksmetomidinin diğer sedatif ajanlardan ayırt edici bir özelliği; hastaların büyük bir kısmında etkili bir sedasyon sağlarken kolaylıkla uyandırılabilmesidir. Deksmetomidinin kalp üzerine doğrudan etkisi yoktur.

Deksmetomidin dağılım yarı ömrü 9 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2.25 saat ve dağılım hacmi (Vd) yaklaşık 118 litredir. Klerensi $0.529 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ 'dir. Deksmetomidinin yaklaşık %94'ü albümin ve alfa-1 glikoproteine bağlanır. Karaciğerde metilasyon ve glukronidasyon işlemlerinden sonra primer olarak böbrekler yoluyla atılır (19, 22, 29). Karaciğer hasarı olanlarda sağlıklı olanlara göre proteine bağlanması belirgin olarak azalmakla birlikte; in vitro olarak yapılan çalışmalarda ketorolak, ibuprofen, warfarin, propranolol, fentanil, lidokain, fenitoin, teofilin ve digoksin gibi ilaçların, proteine bağlanma ve yer değiştirmesinde değişiklik saptanamamıştır (19, 22).

Cunningham ve ark. (29) renal yetmezlikli hastalarda deksmetomidinin klerensinin azaldığını ve majör eliminasyon yarı ömrününün 7.5 saate çıktığını gözlemlemişlerdir. De Wolf ve ark. (35) $0.6 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}$ 10dk. deksmetomidin intravenöz infüzyon alan 5 ağır renal yetmezlikli (24 saatlik kreatin klerensi $<30 \text{ ml.dk}^{-1}$) gönüllülerde yapmış oldukları çalışmada, kontrol grubuna göre deksmetomidin eliminasyon yarı ömründe azalma ve hastaların daha uzun süre sedatize kaldıklarını gözlemlemişlerdir. Eliminasyon yarı ömrününün kısalmasına rağmen sedasyonun artması, bu hastalarda ilacı bağlayan proteinlerin azlığına bağlanmıştır.

Deksmetomidinin farmakokinetiği erkek ve kadınlar da farklı olmamakla birlikte yaşla da değişmemektedir. Çocuklarda farmakokinetik profile ilişkin çalışma bulunmamaktadır (22). Geriyatrik popülasyonda deksmetomidinin farmakokinetiği yaşla etkilenmez (19). Deksmetomidinin genç yaş (18 – 40), orta yaş (41 – 64) ve ileri yaş (65 yaş ve üzeri) farmakokinetiği arasında fark yoktur.

Sağlıklı bireylere göre değişik derecelerdeki karaciğer yetmezlikli olgularda deksmetomidinin klerensi, yetmezliğin derecesine göre azalma göstermektedir. Dolayısıyla karaciğer yetmezlikli olgularda doz azaltılmalıdır (19).

Dutta ve ark. (29) artan dozlarda deksmetomidin infüzyonu alan gönüllülerde kardiyak out-put'un deksmetomidin klerensine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarında, ilaç plazma konsantrasyonu klinik dozların üzerinde olduğu durumlarda,

kardiyak out-put azalmasıyla birlikte deksmedetomidin klerensinin %20'lere kadar düştüğünü gözlemlemişlerdir.

Kallio ve ark. (29) yapmış oldukları çalışmada 5 gönüllüye 12.5 µg, 50 µg ve 75 µg ile artan dozlarda 30 saniyelik aralıklarla deksmedetomidini 4 dakikada intravenöz olarak enjekte edilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında %18'lere kadar azalma, 75 µg'lık enjeksiyonunu takiben kan basıncında hafif bir artışı takiben düşüş tespit edilmiştir. Her üç dozda da kalp hızında azalma, plazma norepinefrin düzeyinde %92'lere kadar düşüş, plazma büyüme hormonu düzeyi doz bağımlı olarak belirgin bir şekilde artarken, plazma kortizol düzeyi azalması saptanmıştır.

Khan ve ark. (37) izofluran anestezisi alan 9 gönüllü hastada iki deksmedetomidin dozu ve plasebo dozların farmakokinetik ve farmakodinamiklerinin karşılaştırıldığı çalışmada; ilaç plazma konsantrasyonları 0.3 ng.ml⁻¹ ve 0.6 ng.ml⁻¹ idi. Motor cevabı önleyen izofluran MAC değeri; 0.3 ng.ml⁻¹ olan grupta %0.72, 0.6 ng.ml⁻¹ olan grupta %0.52 ve plasebo grubunda %1.05 olarak bulundu. İlaç ve inhalasyon ajan infüzyonunun tamamlanmasından sonra, 0.36, 1.62 ve 2.22. saatlerde sırasıyla plasebo, düşük ve yüksek deksmedetomidin doz gruplarında vakaların hala %50'sinde bir miktar sedasyon mevcuttu. Plasebo grubu daha hızlı bir kognitif fonksiyon iyileşmesine sahipti. Fakat infüzyondan 3 saat sonra plasebo ve düşük doz gruplarının benzer kognitif iyileşmesi vardı. 4 saat sonra tüm gruplar benzerdi. İzofluran ile anestezi indüksiyonundan daha önce ilaç alan gruplarda kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması daha düşüktü. İlaç müdahalesine gereksinim duyan 12 arteryel hipotansiyon vakası vardı. Fakat bunların hiçbiri plasebo grubunda değildi. Solunumsal parametrelerde hiçbir farklılık yoktu. Bulantı ve kusma insidansı tüm gruplarda benzerdi.

Dyck ve ark. (29) intravenöz olarak 2 µg.kg⁻¹ ve iki hafta sonra aynı dozu müsküler yolla alan 10 gönüllüde deksmedetomidinin hemodinamik ve farmakokinetik değişikliklerini çalıştılar. İlaç farmakolojik olarak majör doku dağılımı ve karaciğer klerensi ile beraber fentanile çok benzerdi. İntramüsküler yol %70-80 biyoyararlanımlık gösterdi ve deksmedetomidin pik konsantrasyona yaklaşık 15 dakikada ulaştı. Beş dakikadaki intravenöz infüzyon muhtemelen refleks bradikardi ve sonraki kan basıncı düşüşünü takip ettiği başlangıç yükselmesiyle giden iki fazlı bir kan basıncı değişikliğini uyarmıştır. Bu değişiklikler müsküler yol kullanıldığında gözlenmemiştir.

2. 4. 5. Deksmetomidinin Metabolizması

Karaciğerde metilasyon ve glukoronidasyon işlemlerinden sonra primer olarak böbrekler yoluyla atılır (19, 22, 29). Deksmetomidinin intravenöz infüzyon verilmişinden 9 gün sonra ortalama % 95'i idrarla ve % 4'ü de feçesle atılmıştır. Deksmetomidinin biyotransformasyonu direkt ve/veya sitokrom P450 (CYP450) aracılığı ile olur. Deksmetomidin esas olarak şu yollarla metabolize olur (19, 35):

1. Direk N-glukoronidasyon ile inaktif metabolitlere ayrılarak,
2. CYP450 aracılığı ile 3-hidroksi deksmetomidinin olduğu alifatik hidroksilasyon.
3. 3-hidroksi deksmetomidin ve 3-karboksi deksmetomidinin glukoronidasyonu,
4. 3-hidroksi N-metil deksmetomidin, 3-karboksi deksmetomidin ve N-metil O-glukoronid deksmetomidinin olduğu N-metilasyon.

2. 4. 6. Deksmetomidinin Eliminasyonu

İdrarla atılan deksmetomidinin yaklaşık %34'lük kısmını N-glukoronidasyonu ile oluşan metabolitler oluşturur. Alifatik hidroksilasyon ürünleri olan 3-hidroksi deksmetomidin, glukoronidasyon ürünü olan 3-karboksi deksmetomidinin idrar eliminasyondaki oranları yaklaşık %14'tür. İdrarla atılan deksmetomidinin yaklaşık % 18'lik kısmını da 3-hidroksi N-metil deksmetomidin, 3-karboksi deksmetomidin ve N-metil O-glukoronid deksmetomidin oluşturur. İdrar metabolitlerinin yaklaşık %28'lik kısmı tanımlanamamıştır (19, 35).

2. 4. 7. Deksmetomidinin Kullanım Şekli ve Dozajı

Deksmetomidin kontrollü infüzyon aletleri kullanılarak ve dozajı uygulanan kişiye ve istenilen klinik etkiye göre titre edilerek uygulanmalıdır. Deksmetomidin, FDA'dan yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla verilmek üzere onay almıştır. Daha sonraları analjezik ve adjuvan özelliklerinden yararlanmak ve bu gruptaki ilaçlardan olan klonidinin aynı amaçlarla kullanılabilmesinden dolayı, ameliyathanelerde de sedatif olarak veya genel anesteziye destek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Deksmetomidin, devamlı infüzyon halinde ve 24 saati geçmeyecek şekilde uygulanmalıdır. Bilinen farmakolojik etkilerinden dolayı, infüzyon sırasında hastaların sıkı monitorizasyon takibi yapılmalıdır.

Deksmedetomidin (precdex®), pH'sı 4.5-7.0 arasında, berrak, renksiz izotonik bir solüsyon olup, her ml'sinde 118 µg'lık aktif madde içerir (23). Solüsyon prezervatif, kimyasal stabilizör içermez.

Verilecek solüsyon 4 µg.ml⁻¹ konsantrasyonda (2 ml hazır deksmedetomidin çözeltisine 48 ml steril serum fizyolojik solüsyonu ile dilüe edilerek) iyice çalkalanarak hazırlanmalıdır. Hazırlanan solüsyon 24 saat içinde kullanılmalıdır, eğer beklemiş solüsyon kullanılacaksa partikül varlığı veya renk değişikliği kontrol edilmelidir. Erişkin hastalar için, 1 µg.kg⁻¹ yükleme dozu 10 dakika infüzyon şeklinde verilmeli, idamede ise 0.2–0.7 µg.kg⁻¹.sa⁻¹ infüzyon dozlarında kullanılmalıdır. İdame dozunun hızı, istenilen sedasyon derecesine göre hemodinami stabilitesi sağlanmak koşuluyla ayarlanmalıdır.

2. 4. 8. Deksmedetomidinin Yan etki ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Sağlıklı genç gönüllülerde, deksmedetomidin HCl'nin hızlı intravenöz veya bolus uygulanmaları sonrasında yüksek vagal tonus nedeniyle klinik olarak belirgin sinüzal arrest ve bradikardi epizodları meydana gelebilir (6, 18, 19, 22, 23, 28, 29, 38, 39).

Deksmedetomidin HCl uygulanan bazı hastalar uyandırıldıklarında, dikkatli ve uyanık bir vaziyette oldukları gözlenmiştir. Bu diğer klinik işaret ve belirtiler olmadan ilacın etkinliğinin eksikliği olarak düşünülmemelidir (22).

Deksmedetomidin infüzyonu sırasında hipotansiyon ve bradikardi olabileceğine dair raporlar mevcuttur (6, 18, 19, 22, 39). Eğer medikal müdahale gerekirse, ilk önce deksmedetomidin infüzyonu azaltılmalı veya kesilmelidir.

Ek olarak, i.v. sıvı infüzyonu artırılmalı, alt ekstremiteler kaldırılmalı ve gerekirse vazopressör ajanlar başlanmalıdır. Deksmedetomidin, vagal uyarı tarafından oluşturulan bradikardiyi artırdığından dolayı, klinisyenler müdahale etmeye hazır olmalıdırlar. Vagal tonisiteyi kontrol altına almak için, i.v. antikolinerjik ajanlar (ör: atropin, glikopirolat) uygulanmalıdır. Yapılan klinik çalışmalarda deksmedetomidin ile ilişkili olan bradikardi epizodlarının birçoğunda atropin veya glikopirolatın etkili olduğu gösterilmiştir (22). Bununla birlikte belirgin kardiyovasküler bozukluğu olan bazı hastalarda, ileri yaşam desteği gerekir.

İlerlemiş kalp bloğu ve/veya ciddi ventriküler bozukluğu olan hastalarda deksmedetomidin çok dikkatli uygulanmalıdır. Deksmedetomidin sempatik aktiviteyi

azaltıcı etkisinden dolayı; diyabetik, hipovolemik, kronik hipertansif yaşlı hastalarda hipotansiyon ve/veya bradikardi daha fazla görülebileceği bildirilmiştir (18, 21).

Vazodilatör veya negatif kronotropik ilaç kullanan hastalarda additif etkileri olduğundan birlikte deksmedetomidin verilecekse doz dikkatli verilmelidir (18, 19, 22). Deksmetomidinin ilk yükleme dozu sırasında, başlangıç periferik vazokonstriktif etkisi nedeniyle geçici hipertansiyon olabileceği bildirilmiştir (6, 18, 19, 22, 29, 38). Her ne kadar deksmedetomidinin 24 saati aşan infüzyon dozlarında kullanılması önerilirse de (19, 22), literatürde 7 güne kadar infüzyon verilmiş çalışmalar mevcuttur (40). Uzun süreli kullanımında ilacın birden kesilmesine bağlı olarak; kan basıncı artışı, sinirlilik, ajitasyon, baş ağrısı gibi yoksunluk semptomları olabilmektedir.

Deksmetomidin uygulanan hastalarda sık görülen yan etkiler; hipotansiyon (%28), hipertansiyon (%16), bulantı (%11), bradikardi (%7), kusma (%4), taşikardi (%3), ateş (%5), hipoksi (%4)'dir.

2. 4. 9. Deksmetomidinin İlaç Etkileşimleri

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan in vitro çalışmalarda, sitokrom P450 aracılı ilaç etkileşimi gösterilememiştir (19). Genellikle deksmedetomidin; sedatif, hipnotik ve opioidlerin etkisini potansiyalize ettiğinden, bu ilaçlarla birlikte kullanımlarında doz azaltılmalıdır. Rokuronyum verilen 10 sağlıklı gönüllüde deksmedetomidinin nöromusküler blokajın süresini klinik olarak anlamlı artırmadığı gösterilmiştir (38). Gebe ratlarda plasental geçiş gösterilmekle birlikte teratojenik etki saptanmamıştır. Gebelerde kullanımında, C kategorisi bir ilaçtır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fakülte Etik Kurul ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dal'ında Haziran-Aralık 2004 tarihleri arasında, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından septorinoplasti yapılan ASA I-II fiziksel skora sahip 40 erişkin olgu alındı.

Olgulara operasyondan bir gün önce vizüel analog skala (VAS) ve HKA kullanımı hakkında bilgi verildi. VAS'ın değerlendirilmesinde; olgulara 10cm uzunluktaki bir cetvel gösterilerek, sıfır noktasının hiç ağrı olmaması, 10 noktasının ise düşünülebilecek en şiddetli ağrı şeklinde yorumlanması ve olgunun mevcut ağrısını bu bilgiler ışığında yorumlayarak puanlaması istendi.

Çalışmaya alınmayı istemeyen, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş konvulsiyon öyküsü, bilinen ilaç veya uyuşturucu madde bağımlılığı, kronik morfin kullanımı öyküsü ve deksmedetomidine alerjisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi hiçbir olguya premedikasyon uygulanmadı. Olgulara ameliyat odasında; EKG (DII), puls oksimetri (SpO₂), non-invaziv kan basıncı monitorizasyonu uygulandı. Periferik ven kanülasyonunu takiben, ilk saatte 10 ml.kg⁻¹ ve idamede 5 ml.kg⁻¹.h⁻¹ laktatlı Ringer infüzyonuna başlandı. Anestezi indüksiyonu öncesi 6 l.dk⁻¹ %100 O₂ ile preoksijenasyon uygulandı. İndüksiyon sırasında %2 lidokain (Aritmal, Biosel) 1 mg.kg⁻¹, tiyopental-sodyum (Pental sodyum, İbrahim Etem) 5-7 mg.kg⁻¹,

fentanil sitrat (Fentanyl citrate, Abbott) $1\mu\text{g.kg}^{-1}$, ve vekuronyum bromid (Norcuron, Organon Teknika) $0,1\text{ mg.kg}^{-1}$ i.v. uygulandı. Yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra uygun numaralı Murphy endotrakeal tüpü ile olgular entübe edildi. Bütün olgular Dräger Cato Edition (Dräger, Germany) anestezi cihazı ile aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon modu ile tidal volüm ($6-8\text{ ml.kg}^{-1}$), solunum frekansı $10-12\text{ dk}$ end-tidal CO_2 değerleri $30-35\text{ mmHg}$ olacak şekilde ventile edildi. Anestezi idamesinde; $1,5\text{ l.dk}^{-1}\text{ O}_2$ ve $2,5\text{ l.dk}^{-1}\text{ N}_2\text{O}$ içinde izofluran (Forane, Abbott) 1 MAC miktarında uygulandı. Gerekirse kas gevşemesi için ek olarak $0,01\text{ mg.kg}^{-1}$ vekuronyum bromid uygulandı. Entübasyon sonunda hastaya steril olarak idrar sondası takıldı. Operasyon süresince hemodinamik parametreler 3 dakikada bir kontrol edildi. Hemodinamik değişiklik olarak kalp hızı ve kan basıncının bir önceki ölçüm değerine göre %25 artma veya azalma göstermesi durumunda inhalan ajan konsantrasyonu yeniden düzenlendi.

Entübasyondan hemen sonra olgular rasgele yöntemle deksmedetomidin (Precedex, Abbott) (Grup D) ($n=20$) ve kontrol grubu (Grup K) ($n=20$) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmada kullanılacak ilaç ve SF (serum fizyolojik) içeren enjektörler plasebo kontrollü çift kör tekniğe uygun olarak operasyondan önce bir anestezi teknisyeni tarafından hazırlandı. Deksmetomidin grubu için; 48 ml SF ve 2 ml ($200\text{ }\mu\text{g}$) deksmedetomidin içeren enjektörler, kontrol grubu için ise, deksmedetomidin ilave edilmemiş 50 ml SF içeren enjektörler hazırlandı.

Entübasyondan hemen sonra olgulara deksmedetomidin ve plasebo infüzyonu perfüzyon cihazı (Compact, B-Braun, Germany) ile başlandı. İlk on dakikada $0,25\text{ ml.kg}^{-1}$ yükleme dozu verildikten sonra $0,05\text{ ml.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ ile infüzyona devam edildi. Bu infüzyon dozları ile deksmedetomidin grubundaki olgulara $1\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ yükleme ve $0,2\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ idame ilaç verilmesi sağlandı.

Operasyon bitiminde, inhalasyon ajanları sonlandırılarak $6\text{ l.dk}^{-1}\text{ \%100 O}_2$ ile olgular solutuldu. Spontan solunum başladıktan sonra rekürarizasyon için $50\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmin (Neostigmin, Adeka) ve $20\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ atropin sülfat (Atropin sülfat, Galen) kullanıldı. Yeterli kas gücü oluşumu sağlandığı tespit edildikten sonra olgular ekstübe edildi. Operasyon sonrası idrar retansiyonun takibi için idrar sondası çekildi. Ekstübasyondan hemen sonra her iki infüzyon kesilerek hasta kontrollü analjezi başlandı. Hasta kontrollü analjezi için HKA cihazı (Abbott-APM PompaPain Management Provider®) kullanıldı. HKA'da yükleme dozu 5 mg , bolus doz 2 mg , kilitli kalma süresi 15 dakika , dört saatlik limit 20 mg olacak şekilde i.v. morfin uygulandı. Operasyon odasında

yükleme dozu verildikten sonra olgular derlenme odasına alındı. Olgular derlenme odasında iki saat süre ile takip edildikten sonra ilgili servise alındılar.

Derlenme odasına alındıktan hemen sonra (0. saat), iki, dört, altı ve 24. saatlerde Vizüel Analog Skala (VAS, 0=ağrı yok ve 10= en şiddetli ağrı) ile olguların ağrıları değerlendirildi. Olguların sedasyon durumları Wilson ve ark.(41) tarafından tarif edilen skorlama sistemi kullanılarak derlenme odasına alındıktan hemen sonra (0. saat), iki, dört, altı ve 24. saatlerde değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4. Sedasyon Skorlama Sistemi

Sedasyon Skorlama Sistemi
Tamamen uyanık
Gözler açık, uykulu
Gözler kapalı, uykulu, sözel uyarılara yanıt var
Hafif fiziksel uyarıya yanıt var
Sözel ve fiziksel uyarıya yanıt yok

Olgular derlenme odasına alındıktan hemen sonra, iki, dört, altı ve 24. saatlerde morfin tüketim miktarları kaydedildi.

Derlenme odasına alındıktan hemen sonra, iki, dört, altı ve 24. saatlerde olguların hasta memnuniyet skoru (Tablo 5) değerlendirildi.

Derlenme odasına alındıktan hemen sonra, iki, dört, altı ve 24. saatlerde olguların SpO₂ değerleri kaydedildi.

24 saat boyunca SpO₂'nin %93'ün altına düşmesi, bulantı- kusma, gastrointestinal yakınmalar, kaşıntı, idrar retansiyonu gibi yan etki ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulantı ve kusma oluştuğunda i.v. 0.5 mg.kg⁻¹ metoklopramid (Primperan, Biofarma) verilmesi, SpO₂ %93'ün altına düşen olgulara yüz maskesiyle 3 l.dk⁻¹ O₂ uygulanması, SpO₂ %90'ın altına düşen olgularda ise morfin infüzyonunun durdurularak naloksan ile antagonize edilmesi ve çalışma dışı bırakılması planlandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; ölçümler ortalama ± standart sapma (ort ± SD) olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmada Man Whitney U testi, grup içi karşılaştırmada Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve yan etkilerin karşılaştırılmasında Ki kare, Fisher'in Exact ki kare testleri kullanıldı. İstatistiksel değer olarak p < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 5. Hasta Memnuniyet Skoru

Hasta Memnuniyet Skoru

1. Çok memnun
 2. Memnun
 3. İdare eder
 4. Memnun değil
-



4. BULGULAR

Olguların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ASA gibi demografik özellikleri, cerrahi süre ve anestezi süreleri, yandaş hastalıkları ve ilaç kullanım öyküleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Bu verilerin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 6. Olguların Demografik Verileri

	Grup D (n=20)	Grup K (n=20)
Yaş (yıl)	26,90 ± 7,3	31,20 ± 11,3
Cinsiyet (E/K)	11/9	14/6
Cerrahi Süre (dk)	179,50 ± 38,0	191,25 ± 47,8
Anestezi Süresi (dk)	197,50 ± 40,0	201,00 ± 47,0
Vücut Ağırlığı (kg)	68,15 ± 8,0	70,25 ± 9,0
ASA fiziksel durum (I/II)	20/0	18/2
Yandaş hastalık (n)	0	2 ^α
İlaç kullanımı (n)	0	2 ^α

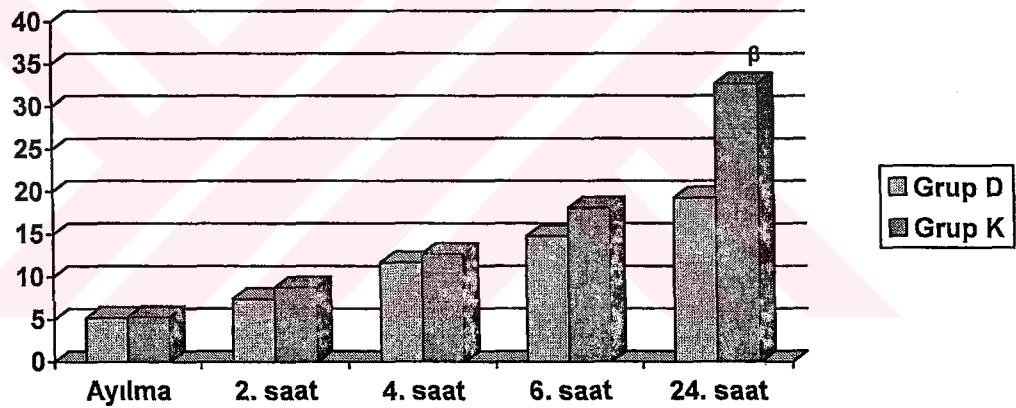
α : Grup K'da iki olgunun yandaş hastalık olarak hipertroidi ve hipertansiyonu mevcuttu ve ilaç kullanım öyküsü mevcuttu.

Olguların yirmi dört saatlik toplam morfin tüketimleri Grup D' de $19,30 \pm 8,88$ mg, Grup K' da $32,70 \pm 9,65$ mg bulundu (Tablo7, Grafik 1). Grup K'nın toplam morfin tüketimi Grup D' ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 7. Grupların Total Morfin Tüketim Miktarları (mg).

	Grup D (n=20)	Grup K (n=20)
Aylma	$5,20 \pm 0,62$	$5,30 \pm 0,73$
2. saat	$7,40 \pm 2,87$	$8,75 \pm 2,10$
4. saat	$11,70 \pm 5,56$	$12,70 \pm 3,51$
6. saat	$14,80 \pm 7,08$	$18,10 \pm 5,25$
24. saat	$19,30 \pm 8,88^{\beta}$	$32,70 \pm 9,65$

β : Grup D ile Grup K karşılaştırıldığında $p < 0.05$



Grafik 1. Grupların Morfin Tüketim Miktarları (mg)

β : Grup D ile Grup K karşılaştırıldığında $p < 0.05$

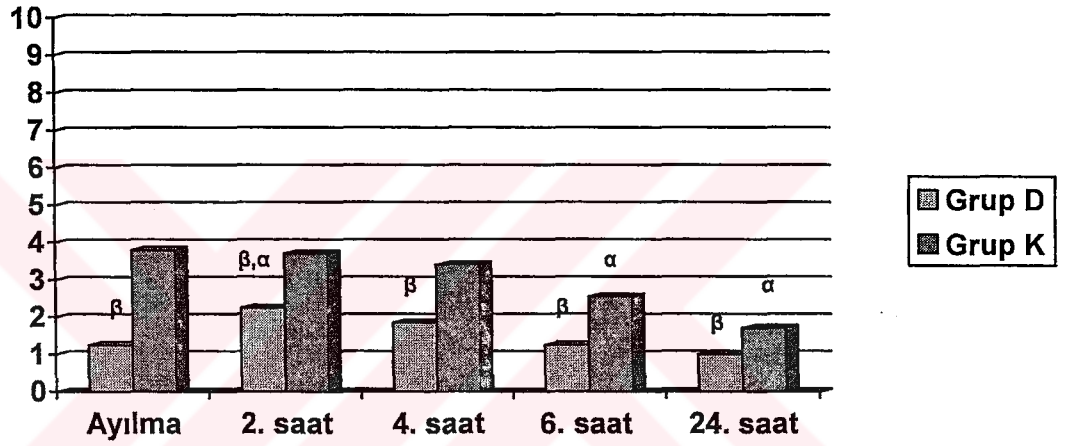
Olguların postoperatif dönemde VAS ile ölçülen ağrı skorlarının ortalamaları Tablo 8 ve Grafik 2'de gösterilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında; aylma, 2, 4, 6 ve 24. saatlerdeki VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Grup içi VAS skorları karşılaştırıldığında grup D' de başlangıç değerine göre VAS 2. saat değeri anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$). Grup K ise başlangıç değerine göre VAS 2.saat değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Grup K kendi içerisinde karşılaştırıldığında başlangıç değerine göre VAS 6 ve 24. saat değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 8. Grupların Visuel Analog Skorları (VAS)

	Grup D (n=20)	Grup K (n=20)
Ayılma	1,25 ± 2,00 ^β	3,80 ± 1,80
2. saat	2,25 ± 1,74 ^{β,α}	3,70 ± 1,22
4. saat	1,85 ± 1,76 ^β	3,40 ± 0,68
6. saat	1,25 ± 1,68 ^β	2,55 ± 0,76 ^α
24. saat	1,00 ± 1,56 ^β	1,70 ± 0,92 ^α

β : Grup D ile Grup K karşılaştırıldığında p < 0.05

α: Grup içi değerlendirilmede p < 0.05



Grafik 2. Grupların Visuel Analog Skorları (VAS)

β : grup D ile grup K karşılaştırıldığında p < 0.05

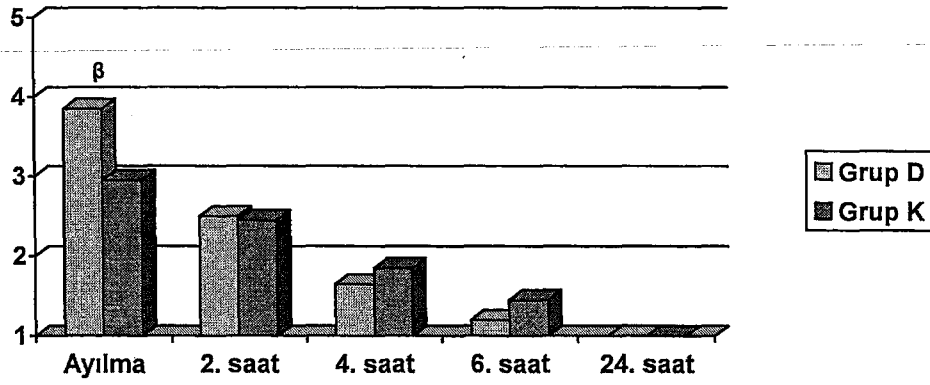
α: grup içi değerlendirilmede p < 0.05

Olguların sedasyon skorları Tablo 9 ve Grafik 3'da gösterilmiştir. Gruplar arası sedasyon skoru karşılaştırmasında; grup D ile grup K arasında ayılma değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p < 0.05).

Tablo 9. Grupların Sedasyon Skorları

	Grup D (n=20)	Grup K (n=20)
Ayılma	3,85 ± 1,18 ^β	2,95 ± 0,69
2. saat	2,50 ± 1,05	2,45 ± 0,51
4. saat	1,65 ± 0,67	1,85 ± 0,67
6. saat	1,20 ± 0,41	1,45 ± 0,61
24. saat	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00

β : Grup D ile Grup K karşılaştırıldığında p < 0.05



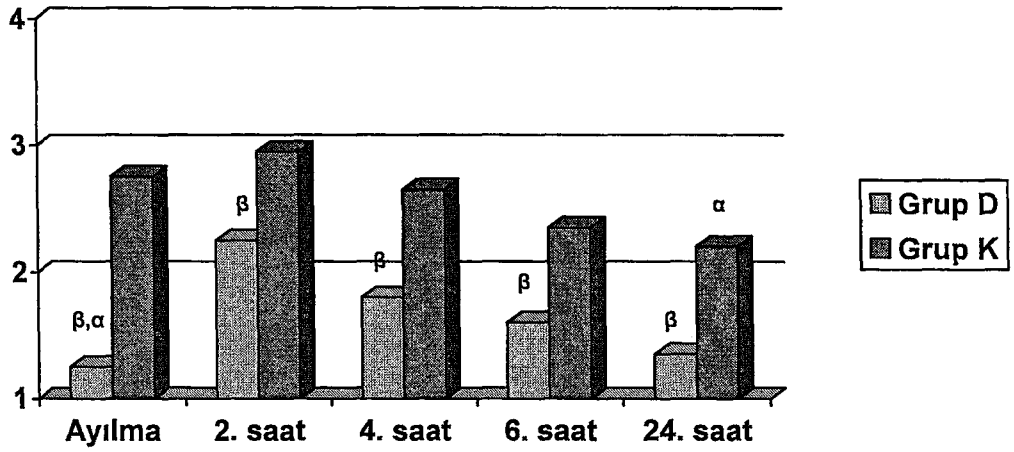
Grafik 3. Grupların Sedasyon Skorları
 β : grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Olguların hasta memnuniyet skorları Tablo 10 ve Grafik 4’de gösterilmiştir. Gruplar arası hasta memnuniyet skoru karşılaştırıldığında; ayılma, 2, 4, 6 ve 24. saatlerdeki değerler grup K’da grup D’ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Grup içi hasta memnuniyet skorları karşılaştırıldığında; grup D’de 2. saatte ölçülen değer başlangıç değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup K’da ise 24.saat ölçülen değer, başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 10. Grupların Hasta Memnuniyet Skorları

	Grup D (n=20)	Grup K (n=20)
Ayılma	1,25 ± 1,25 ^{β} ^{α}	2,75 ± 1,02
2. saat	2,25 ± 0,72 ^{β}	2,95 ± 0,40
4. saat	1,80 ± 0,70 ^{β}	2,65 ± 0,49
6. saat	1,60 ± 0,60 ^{β}	2,35 ± 0,49
24. saat	1,35 ± 0,62 ^{β}	2,20 ± 0,83 ^{α}

β : Grup D ile Grup K karşılaştırıldığında $p < 0.05$
 α : Grup içi değerlendirilmede $p < 0.05$



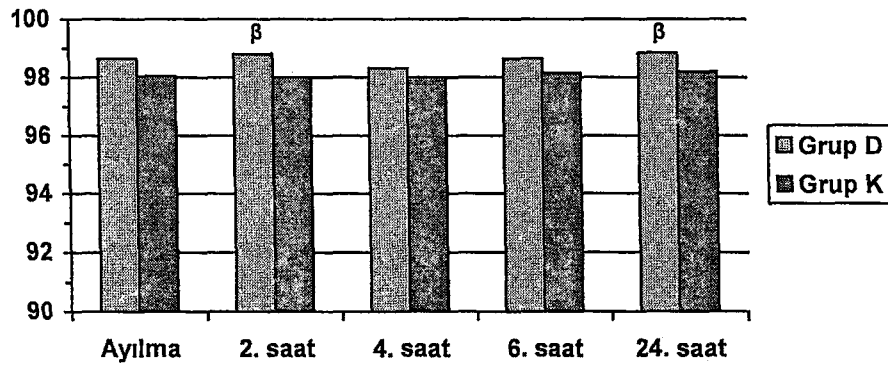
Grafik 4. Grupların Hasta Memnuniyet Skorları
 β : grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında $p < 0.05$
 α : grup içi değerlendirmede $p < 0.05$

Olguların oksijen saturasyonları (%) Tablo 11 ve Grafik 5’de gösterilmiştir. Grupların SpO_2 değerlerinin karşılaştırılmasında;2. ve 24. saatlerdeki değerler grup D’de grup K’ya göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo 11. Grupların Oksijen Saturasyonları (%).

	Grup D (n=20)	Grup K (n=20)
Ayılma	98,65 ± 1,31	98,05 ± 1,43
2. saat	98,80 ± 1,06 ^{β}	98,00 ± 1,03
4. saat	98,30 ± 0,98	98,00 ± 0,92
6. saat	98,65 ± 0,75	98,15 ± 0,88
24. saat	98,85 ± 0,88 ^{β}	98,20 ± 0,77

β : Grup D ile Grup K karşılaştırılmasında $p < 0.05$



Grafik 5. Grupların Oksijen Saturasyonları (%)
 β : grup D ile Grup K karşılaştırılmasında $p < 0.05$

Grup D’de toplam 11 olguda bulantı görülmesine karşın grup K’da 16 olguda bulantı meydana geldi. Grup D’de 5 olguda kusma görülmesine karşın grup K’da 8 olguda kusma meydana geldi. Gruplar arası bulantı-kusma görülme sıklığı karşılaştırılacak olursa Grup D’de ikinci saatte bulantı kusma sayısı istatistiksel olarak daha az bulundu ($p < 0.05$). Her iki grupta da solunum depresyonuna rastlanılmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı

	Grup D (n=20)	Grup K (n=20)
Bulantı /Kusma	11/5	16/8
Kaşıntı	0	0
Solunum Depresyonu	0	0

5. TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Postoperatif dönemde 24 saat sonundaki kullanılan toplam morfin miktarı, grup D'de grup K'ya göre % 41 daha az bulundu.
2. Postoperatif dönemdeki VAS ile ölçülen ağrı skorları kontrol grubunda tüm zamanlardaki ölçümlerde daha yüksekti. Grup D'de, postoperatif ikinci saatteki VAS ile ölçülen ağrı skoru başlangıç değerine göre daha az bulundu. Grup K'da postoperatif altıncı ve 24. saatlerdeki VAS ile ölçülen ağrı skorları başlangıç değerine göre daha düşük bulundu.
3. Sedasyon skorları, Grup D'de postoperatif ayılma zamanında (0. saat) kontrol grubuna göre daha yüksekti.
4. Hasta memnuniyet skoru, Grup D'de tüm zamanlarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Grup D'de, başlangıç değeri ikinci saate göre daha düşüktü. Kontrol grubunda ise 24. saatteki değer başlangıç değerine göre daha düşük bulundu.
5. Grup D'de postoperatif ikinci ve 24. saatlerdeki oksijen saturasyonları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
6. Postoperatif dönemde bulantı ve kusma görülme sıklığı intraoperatif dekmedetomidin infüzyonu verilen grupta 2. saatte kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Her iki grupta solunum depresyonu ve idrar retansiyonuna rastlanılmadı.

Cerrahinin invaziv doğasına bağlı olarak, cerrahi prosedürlerin uygulandığı bütün hastalar bir miktar fiziksel travmaya uğrarlar. Postoperatif dönemde anksiyete ve ağrı nedeniyle artan katekolamin ve diğer stres hormonları immünolojik reaksiyonlarda azalmaya neden olur. Postoperatif dönemde uygulanan sedasyon hastanın huzursuzluğunu ve ajitasyonunu azaltırken, analjezi hastanın ağrı ve rahatsızlığını kontrol eder (19).

Postoperatif ağrı tedavisinde en çok kullanılan ajanlardan biri morfindir. Oral, İ.M., İ.V., intratekal, subkutan veya epidural uygulanabilir. Tüm dünyada i.v. HKA uygulamalarında ensık tercih edilen analjezik olduğundan (12) çalışmamızda morfin kullanmayı tercih ettik.

Alfa₂ reseptör agonistlerinden olan deksmedetomidin sedatif özelliğinden dolayı ameliyathane ve yoğun bakımda sıklıkla kullanılan bir ajandır. Respiratuar depresyona yol açmadan derin sedasyon sağlamasının yanında analjezik özelliği de mevcuttur. Bu özelliklerinden dolayı deksmedetomidin majör cerrahi girişimlerden sonra postoperatif dönemde meydana gelen ağrıları azaltmada kullanılabileceği bildirilmektedir (42). Çalışmamızda farklı olarak deksmedetomidinini intraoperatif kullanılmasına rağmen postoperatif dönemde 24 saat içinde ihtiyaç duyulan analjezik miktarını azalttığı tespit edildi.

Araın ve ark'larının (42) elektif majör cerrahi planlanan 34 hastada yapmış oldukları randomize çift kör çalışmada; cerrahi girişimin bitiminden 30 dk önce bir gruba deksmedetomidin ($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 10 dakikalık yükleme dozunu takiben $0,4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{sa}^{-1}$) diğer gruba morfin sülfat ($0,08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) infüzyonu başlanmış ve operasyon bitiminde ilaçlar kesilmiştir. Postoperatif dönemde ise $VAS_{\text{Ağrı}}$ değeri 5'ten fazla olan hastalara her 5 dk ara ile titre edilerek 2 mg morfin sülfat verilmiştir. Ağrı skorları her iki grupta benzerlik göstermekle birlikte; morfin grubunda eşit analjezi oluşturmak için %66 daha fazla ilave morfin tedavisine ihtiyaç olmuştur. Çalışmada erken postoperatif (1. saat) dönemde; deksmedetomidin infüzyonu verilen olguların %35'i ilave morfin tedavisine ihtiyaç göstermişken, bu oran morfin grubunda %88 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada deksmedetomidin grubunun yarıdan fazlasında derlenme dönemindeki 1. saatte ilave analjezik ihtiyacı olmadığı bildirilmiştir. Postoperatif geç (24. saat) dönemde ise morfin tüketiminde fark bulunmamıştır. Sonuç olarak preoperatif dönemde alfa₂ adrenerjik agonist kullanımının morfinin etkisini potansiyalize ettiğini ve cerrahi sonrası analjezi kullanımını %10-15 kadar azalttığını tespit etmişlerdir. Bu etki muhtemelen sempatik sinir sonlarında ve spinal kordaki alfa₂ adrenoseptörlerin stimülasyonu ile meydana

geldiğini belirtmişlerdir. Arain ve ark. bu çalışmada; cerrahi işlemin bitiminden 30 dakika önce deksmedetomidin infüzyonu vermelerindeki amaçları; cerrahi tamamlanmadan önce teropatik analjezik seviyeye ulaşmak istemeleridir. Bunu da $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin yükleme dozunu takiben $0,4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ idame dozuyla başarmışlardır. Arain ve ark. bu çalışmayı postoperatif ağrının hatırı sayılır düzeyde olduğu majör cerrahilerde (batın, majör ortopedik vs.) yapmıştır. Deksmetomidinin yarılanma ömrünün 2.25 saat olduğu ve bu çalışmada da benzer sonuca varıldığı görülmüştür. Analjezik ihtiyacı azaltıcı etkisinin ise infüzyon sonlandırıldığı zaman birkaç yarılanma ömrü ile sınırlı olduğu belirtilmiştir (yaklaşık cerrahi bitiminden sonraki 3.5 saat). Öte yandan Arain ve ark. geç derlenme dönemindeki HKA morfin kullanım farklılıklarını açıklayamadıklarını ifade etmiştir. Bunun da; belki ilave hasta pozisyonları ve hareketlerinin yapmış olduğu ağırlı uyaranların deksmedetomidin analjezik ihtiyacı azaltıcı etkisinden daha fazla olmasından kaynaklanabileceği kanısına varmışlardır. Değerler arasındaki bu farklılık operasyon türü ve değişik doz şemalarının uygulanmasına bağlı olabilir. Postoperatif dönemde VAS_{sedasyon} değerleri her iki grupta da benzer olmakla birlikte; deksmedetomidin grubunda 46 ± 14 ve morfin grubunda ise 49 ± 20 olarak bulundu. Çalışmamızla uyumlu olarak; deksmedetomidin infüzyonu alan olgularda tipik olarak sözel veya fiziksel uyarılara deksmedetomidin infüzyonunu azaltmaya veya durdurmaya gerek kalmadan yanıt verebildikleri gözlenmiştir. Postoperatif bulantı görülme sıklığı açısından gruplar arasında farkın olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda ise Grup D'de toplam 5 olgu, grup K'da 8 olguda kusma meydana geldi ve i.v. 0.5 mg.kg^{-1} metoklopramid ile tedavi edildi. Postoperatif 24 saatlik dönemi takiben hasta memnuniyeti açısından yapılan görüşmeler sonucunda; her iki grubun da cerrahi işlem sırasında eşit memnuniyete sahip oldukları gözlenmiştir. Çalışmada deksmedetomidin grubundaki 11 olgunun önceki cerrahi işlemlere göre çalışma sırasındaki işlemde daha memnun kaldıklarını ifade ederken; morfin grubundaki 7 olgu aynı şekilde yanıt vermiştir.

Arain ve ark.'nın (43) yapmış oldukları bir diğer çalışmada elektif cerrahi planlanan 40 hastaya rejyonel anestezi yapıldıktan sonra randomize deksmedetomidin ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ 10 dakikalık yükleme dozunu takiben $0,4-0,7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$) veya propofol ($75 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 10 dakikalık yükleme dozunu takiben $12,5-75 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$) infüzyonunu intraoperatif olarak uyguladılar. Derlenme sırasında intraoperatif deksmedetomidin infüzyonu alan grupta morfin sülfat ihtiyacı daha az bulundu. Deksmetomidin grubunda derlenme odasına girişte $VAS_{\text{Ağrı}}$ değerleri cerrahi prosedür için uygulanan

rejonel anesteziden dolayı düşük bulundu. Daha sonra derlenme döneminde deksmedetomidin grubunda $VAS_{Ağrı}$ propofol grubuna göre daha düşük bulundu. Sedasyon skoru değerlendirmesinde intraoperatif deksmedetomidin infüzyonu kullanılan grupta sedasyon skorunda belirgin artış izlendi. Deksmetomidinin yapmış olduğu sedasyon propofolun yapmış olduğu sedasyona benzerlik göstermesine rağmen deksmedetomidin grubunda olguların sedasyona giriş ve sedasyondan çıkış süreleri propofolden daha yavaştı. İntraoperatif dönemde hem deksmedetomidin hem de propofol grubunda solunum sayısında artış gözlenmedi. Derlenme odasında deksmedetomidinin analjezi ihtiyacını azalttığı, sedasyon düzeyini hafif artırdığı, fakat solunum fonksiyonlarını ve psikomotor cevapları etkilemediği gözlemlendi. Sonuç olarak deksmedetomidin özellikle postoperatif ağrının fazla olacağı tahmin edilen elektif cerrahilerde adjuvan olarak kullanılması önerildi. Çalışmamızda ise; deksmedetomidin grubunda morfin tüketiminde azalma ve olguların derlenme odasında solunum fonksiyonlarında bozulma yapmadan sedasyon altında olmaları nedeniyle; deksmedetomidin intraoperatif adjuvan olarak kullanımının uygun olacağı düşünüldü.

Aho ve ark'nın (6) randomize çift kör olarak yaptıkları çalışmada; abdominal histerektomi planlanan 96 olguya anestezi indüksiyonundan 10 dk önce 0,3 veya 0,6 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin veya salin i.v. bolus uygulandı. Perioperatif dönemde olguların hemodinamik değişiklikleri ve intraoperatif izofluran ihtiyacı değerlendirilmiştir. Aynı zamanda olgulara postoperatif dönemde orta ve ciddi ağrıda analjezi amacıyla morfin benzeri oksikodon kullanılmış ve fakat kullanılan analjezik miktarları arasında fark bulunamamıştır.

Ebert ve ark. (44) 10 sağlıklı erkek gönüllüye plazma hedef deksmedetomidin konsantrasyonu 0.5, 0.8, 1.2, 2.0, 3.2, 5.0 ve 8.0 ng.ml^{-1} olacak şekilde deksmedetomidin infüzyonu yapmıştır. Ortalama arter basıncı, santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, kardiyak output, SpO_2 , end-tidal CO_2 gibi hemodinamik ölçümlerin yanı sıra kan gazı analizi ve kan deksmedetomidin ve nörepinefrin düzeyleri ölçülmüştür. Artan plazma deksmedetomidin konsantrasyonunun hemodinamiye ve sedasyon düzeyine etkileri çalışılmıştır. Sedasyon skorunun plazma deksmedetomidin konsantrasyonunun artmasıyla progresif olarak arttığı gözlenmiştir. 8 ng.ml^{-1} 'lik yüksek plazma deksmedetomidin konsantrasyonundaki iki olgu kuvvetli sarsma ile bile uyanmadıkları gözlenmiştir. VAS_{Sedasyon} tedrici olarak infüzyon kesildikten sonraki 4. saatte bazal seviyeye geldiği belirtilmiştir. Deksmetomidin plazma konsantrasyonu arttıkça soğuk baskı testine ağrı yanıtının azaldığı tespit edilmiştir.

Ünlügenç ve ark'nın (45) prospektif, randomize, çift kör, kontrollü yapmış oldukları çalışmada; abdominal cerrahi uygulanan 60 olguya tek doz i.v. deksmedetomidinin preanestezi olarak uygulanmasının postoperatif ağrı skoru ve HKA ile morfin tüketimine etkileri araştırılmıştır. Olgular iki gruba ayrılarak, anestezi indüksiyonundan 10 dakika önce $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin veya salin verilmiştir. Cerrahinin bitiminden 20 dakika önce tüm olgulara standart 0.1 mg.kg^{-1} morfin yükleme dozu uygulandıktan sonra HKA cihazı takılarak bazal infüzyon olmadan, 0.02 mg.kg^{-1} bolus doz morfin, kilitli kalma süresi 15 dakika olacak şekilde ayarlandı. HKA uygulaması başladıktan sonra ayılma odasına alınan olguların 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde ağrı, hasta memnuniyeti, sedasyon skoru, kümülatif morfin tüketimi, ekstübasyon zamanı, ayılma zamanına bakıldı. Gruplar arasında anestezi sonunda ekstübasyon ve derlenme süreleri benzer bulundu. Hemodinamik değişkenler derlenme dönemi sonrası çalışma periyodu boyunca gruplar arasında benzerlik gösterdi. SpO_2 değerleri çalışma süresi boyunca gruplar arasında farklı değildi ve normal sınırlar arasında seyretti. Çalışmamızda ise deksmedetomidin grubunda postoperatif 2. ve 24. saatlerdeki SpO_2 değerleri kontrol grubuna göre yüksek seyretmekle birlikte normal sınırlar içerisinde bulundu. Deksmetomidinin yanılma süresinin uzun olmasına (100–150 dk) rağmen, postoperatif bakım ünitesinde her iki gruptaki olgular uyanık ve kooperasyon kurulabilir düzeydeydiler.

Çalışmamızda ise postoperatif dönemde ayılma saatinde (0. saat) deksmedetomidin grubundaki olguların sedasyon skorları gözleri kapalı, uykulu, sözel uyarılara yanıt vardı. Diğer saatlerde gruplar arasında sedasyon skorları arasında fark yoktu ve olgular uyanık ve kooperasyon kurulabilir düzeydeydiler.

Ünlügenç ve ark'nın çalışmasında $\text{VAS}_{\text{ağrı}}$ ve memnuniyet skorları her iki grupta zamanla azalmışken, kümülatif morfin tüketimi artmış olarak bulundu. 24 saatlik morfin tüketim miktarı tek doz i.v. deksmedetomidin verilen grupta plasebo grubuna göre %28 oranında azalmış olarak tespit edilmiştir. Sedasyon ve bulantı skorları HKA tedavisi başladıktan sonra gruplar arasında değişiklik göstermedi. Ünlügenç ve ark.'larının çalışmasında deksmedetomidin bir olguda, plasebo grubunda 2 olguda idrar retansiyonu gözlemlendiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda ise; postoperatif dönemdeki VAS ile ölçülen ağrı skorları kontrol grubunda deksmedetomidin grubuna göre tüm zamanlardaki ölçümlerde daha yüksekti. İlk 24 saatteki morfin tüketim miktarı deksmedetomidin grubunda %41 daha az olarak bulundu. Çalışmamızda morfin tüketiminde daha fazla azalma tespit edilmesi

deksmedetomidini tek doz yerine infüzyon olarak vermiş olmamıza bağlı olabilir. Çalışmamızda deksmedetomidin grubunda bulantı ve kusma görülme sıklığı intraoperatif deksmedetomidin infüzyonu verilen grupta 2. saatte kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Deksmetomidin grubunda tüm ölçümler boyunca deksmedetomidin grubunda toplam 5 olguya 0.5 mg.kg^{-1} metoklopramid uygulanmışken kontrol grubunda bu sayı 8 olgudur. Yan etki olarak hiçbir olgumuzda idrar retansiyonu gelişmedi. Bu da çalışmamızda kullanılan bolus doz morfin miktarının az olmasına bağlı olabilir.

Alfa₂ reseptör agonistlerinden olan klonidinin sedatif, analjezik özellikleri nedeniyle, anestezi ve analjezik ihtiyacını azaltıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Klonidin solunumsal fonksiyonlarını etkilemezken postoperatif dönemde uzamış sedasyon oluşturması ve 6-10 saatlik yarı ömre sahip olması nedeniyle anestetik adjuvan olarak kullanımı kısıtlıdır (44).

Opioidler ile alfa₂ adrenoseptör agonistlerinin kombinasyonu farklı bölgelerde etki göstererek additif etkileşim sonucu ağrının azalmasına neden olur. Alfa₂ adrenoseptör agonistlerinin analjezik etkilerinin gösterildiği hayvan çalışmasında (46) klonidinin postoperatif analjezi sağladığı ve morfinin antinosiseptif etkisini potansiyalize ederek morfinden 10 kat daha fazla potent olduğu, morfinin antinosiseptif aktivitesini yaklaşık 5 kat artırdığı bilinmektedir. Bu bilgiler deksmedetomidinin morfin tüketimini azaltıcı etkilerini açıklayabilir.

Venn ve ark. (47) majör pelvik veya abdominal cerrahi sonrası yoğun bakımda en az 8 saat mekanik ventilasyon gereken deksmedetomidin veya propofol infüzyonu verilen 20 hastada yapmış oldukları randomize çalışmada; sedasyon skorları aynı olacak şekilde sedatize edilen olgularda propofol grubunda 3 kat daha alfentanil ihtiyacı olduğunu bulmuştur. Gruplar arasında ekstübasyon süreleri, hemodinamik parametreler açısından bir farkın olmadığı gözlenmiştir. Mekanik ventilasyon ve entübasyona rağmen deksmedetomidin ile sedatize olan olguların fizyoterapi veya radyoloji işlemleri sırasında irrite oldan kolaylıkla uyanabildikleri gözlenmiştir. Olgulara yoğun bakımda birkaç gün kalış süreleri boyunca olayları hatırlama, rahatsızlık veren işlemler ve anksiyetelerinin olup olmadığına dair yapılan sorgulamalarında; deksmedetomidin ile sedatize edilen grubun memnuniyetlerinin yüksek olduğu ve olayları fark etmedikleri kanısına varıldı. Bu çalışmada deksmedetomidinin yoğun bakımda sedasyon amacıyla güvenle kullanılabilmesi ve opioid ihtiyacını azalttığını belirtilmiştir.

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde VAS ile beraber HKA kullanılması Kostamovaara ve ark. tarafından önerilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda morfin ile HKA uygulandı. HKA' da en popüler olan seçenek sadece bolus dozun olduğu seçenektir. Bu seçeneğin en önemli avantajı kontrolün tamamen hastaya verilmesidir. Dezavantajı ise hasta uykuda iken sistem aktive olmayıp, hastanın ağrı ile uykudan uyanma riskinin olmasıdır (48).

Çalışmamızda; etkin analjezi skoru olarak kabul edilen VAS <3 değerlerine deksmedetomidin grubunda postoperatif dönemin ilk saatinde ulaşılmıştır. Bu sonuç deksmedetomidinin analjezik etkinliğine ve/veya kullanılan morfinin etkisinin potansiyalize olmasının bir sonucu olduğunun göstergesidir.

Aho ve ark.'nın (49) yapmış oldukları bir diğer çalışmada deksmedetomidinin preoperatif intramüsküler uygulanmasıyla, postanestezi yoğun bakımda analjezik ihtiyacını azalttığını tespit etmişlerdir.

Deksmedetomidin infüzyonunun kesilmesinden sonra; sinirlilik, ajitasyon ve baş ağrısı gibi çekilme semptomlarının olabileceği bildirilmektedir (19). Alan tarafından bildirilen olgu sunumunda; kokain, marihuana kullanımı sonrası yoğun bakımda akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişen mekanik ventilasyonda takip edilirken yedi gün deksmedetomidin infüzyonu verildikten sonra deksmedetomidin infüzyonunun kesilmesinden sonra çekilme semptomlarına rastlanılmayan 33 yaşında erkek olgu mevcuttur (50). Çalışmamızda deksmedetomidinin operasyon sonrası direk kesilmesine rağmen bu yan etkilere rastlanılmadı. Bu semptomların görülmemesi operasyon sürelerinin çok uzun olmamasına bağlı olabilir.

Alfa₂ agonistlerin opioid bağımsız mekanizma ile ağrıyı azaltıcı etkileri mevcuttur. Alfa₂ agonistlerden olan klonidinin değişik yollarla; intravenöz, intratekal, epidural, periferel rejyonel anestezide uygulanması sensoryal blokaj süresini uzattığı bilinmektedir (51).

Klonidinin postoperatif analjezik etkinliğinin değerlendirildiği Culebras ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada (52), brakial pleksus blokajında bupivakain gibi uzun etkili lokal anestetiklerle klonidinin kombine edilmesi postoperatif analjezi süresini uzatmazken, kısa ve orta etkili lokal anestetiklerle kombinasyonda ise blokaj süresini uzattığını saptanmıştır. Öte yandan; %0.5 bupivakain, 150µg klonidin ve 1/200.000'lük epinefrin karışımının %0.5 bupivakain ve 1/200.000'lük epinefrin karışımına göre interskalen blokta postoperatif morfin kullanımını açısından bir fark bulunamamıştır.

6. SONUÇ

Deksmedetomidin potent alfa₂ adrenerjik agonist olup, anesteziyolojide farklı cerrahi işlemlerde ko-adjuvan olarak kullanılabilir. Esas olarak analjezik, sedatif, anksiyolitik ve sempatolitik özelliklere sahip bir ajan olup, preanestezik medikasyonlarda, anestezi uygulamaları sırasında veya postoperatif periyotta kullanımı tavsiye edilebilir. Deksmedetomidin kullanımı ile intraoperatif ve postoperatif dönemlerde ihtiyaç duyulan morfin miktarı azalmakta bu etkinin sonucunda daha az miktarda ilaç ihtiyacı ile daha az yan etki ve komplikasyon oluşmaktadır.

Deksmedetomidin ile sedatize olan olguların solunum fonksiyonları etkilenmeden uyanık ve koopere olmaları diğer bir avantajdır. Ayrıca postoperatif derlenme döneminde anksiyolitik özelliğinden dolayı olgular daha rahat anestezi etkisinden ayrılabilenmekte, böylelikle hasta memnuniyeti ve konforu da artmaktadır.

Sonuç olarak; elektif septorinoplasti yapılacak olgularda intraoperatif dönemde deksmedetomidin infüzyonunun postoperatif dönemde tüketilen morfin miktarını azalttığı, daha iyi ağrı kontrolü sağladığı, ayrıca hem sedasyon hem de hasta memnuniyeti açısından olumlu etkilerinin olduğu kanaatine varıldı.

İntraoperatif dönemde deksmedetomidin infüzyonu verilen olgularda morfin tüketiminin daha az miktarlarda olması, morfinin düşük kan konsantrasyonlarında olduğunu düşündürür. Deksmedetomidinin morfin metabolizmasını etkileyip etkilemediğine dair daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

7. ÖZET

Septorinoplastide İntraoperatif Deksmetomidin'in Postoperatif Ağrı ve Morfin Tüketimine Etkisi

Amaç: Postoperatif ağrı tedavisinin amacı; hastanın rahatsızlığını en aza indirmek ya da tamamen ortadan kaldırmak, iyileşmeyi kolaylaştırmak, gelişebilecek yan etkileri önlemek ve bunları sağlarken ekonomik olmaktır. Uygulanacak tedavinin kısmen uygulayan kişilerden bağımsız olması, daha az girişimle daha uzun süreli tedavi sağlanması ve hastaya inisiyatif verilmesi tedavide başarıyı artıracaktır. Alfa₂ adrenerjik agonistlerin sedasyon yapıcı ve anestetik ihtiyacı azaltıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda alfa₂ adrenerjik agonistlerden olan klonidinin postoperatif analjezi sağladığı ve morfinin antinosiseptör etkisini potansiyalize ettiği kanıtlanmıştır.

Deksmetomidin, yüksek selektif alfa₂ adrenerjik agonist bir ilaçtır. İnfüzyon şeklinde verildiğinde kolaylıkla kontrol edilebilen sedasyon sağlamaktadır. Beyinde spinal kordda ve lokus seruleusda bulunan alfa₂ reseptörlerini aktive ederek solunum depresyonu yapmadan analjezi ve sedasyon oluşturmaktadır. Aynı zamanda perioperatif dönemde deksmetomidin kullanıldığında hastaların analjezisine ve sedasyonuna katkılarda bulunduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda, elektif septorinoplastide intraoperatif dönemde deksmetomidin infüzyonunun postoperatif dönemde morfin tüketimi, ağrı, sedasyon ve hasta memnuniyeti üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Genel anestezi altında septorinoplasti operasyonu planlanan 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular; deksmedetomidin $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ 'lık yükleme dozu 10 dk'da infüze edildikten sonra $0.2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ dozunda idame infüzyon yapılan (Grup D, n=20) ve aynı miktarlarda serum fizyolojik verilen (Grup K, n=20) olmak üzere randomize çift kör teknikle iki gruba ayrıldı. Her iki grup içinde standart olarak anestezi indüksiyonu; tiyopental sodyum, vekuronyum bromid, lidokain ve fentanil sitrat ile sağlandı. Yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra olgular uygun endotrakeal tüple entübe edildi. Anestezi idamesinde her iki grupta $1.5 \text{ l.dk}^{-1} \text{ O}_2$ ve $2.5 \text{ l.dk}^{-1} \text{ N}_2\text{O}$ içinde izofluran kullanıldı. Ekstübasyondan sonra her iki infüzyon kesilerek her iki gruba da hasta kontrollü analjezi başlandı. HKA'da yükleme dozu 5 mg, bolus doz 2 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika, dört saatlik limit 20 mg olacak şekilde i.v. morfin kullanıldı. Derlenme odasına alındıktan hemen sonra (0. saat), iki, dört, altı ve 24. saatlerde VAS, sedasyon skoru, 24 saatlik morfin tüketim miktarları, hasta memnuniyet skoru, SpO_2 değerleri, bulantı-kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı ve solunum depresyonu gibi yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Demografik özellikler açısından gruplar arasında fark yoktu. Anestezi ve cerrahi süreleri benzerdi. Postoperatif dönemde 24 saat sonundaki kullanılan toplam morfin miktarı, grup D'de grup K'ya göre % 41 daha az bulundu. VAS ile ölçülen ağrı skorları kontrol grubunda tüm zamanlardaki ölçümlerde daha yüksekti. Grup D'de, postoperatif ikinci saatteki VAS ile ölçülen ağrı skoru başlangıç değerine göre daha az bulundu. Grup K'da postoperatif altıncı ve 24. saatlerdeki VAS ile ölçülen ağrı skorları başlangıç değerine göre daha düşük bulundu. Sedasyon skorları, Grup D'de postoperatif ayılma zamanında (0. saat) kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta memnuniyet skoru, Grup D'de tüm zamanlarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Grup D'de, başlangıç değeri ikinci saate göre daha düşüktü. Kontrol grubunda ise 24. saatteki değer başlangıç değerine göre daha düşük bulundu. Grup D'de postoperatif ikinci ve 24. saatlerdeki oksijen saturasyonları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Postoperatif dönemde bulantı ve kusma görülme sıklığı intraoperatif deksmedetomidin infüzyonu verilen grupta 2. saatte kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Her iki grupta solunum depresyonu ve idrar retansiyonuna rastlanılmadı.

Tartışma: Alfa₂ reseptör agonistlerinden olan deksmedetomidin sedatif özelliğinden dolayı ameliyathane ve yoğun bakımda sıklıkla kullanılan bir ajandır. Respiratuar depresyona yol açmadan derin sedasyon sağlamanın yanında analjezik özelliği de mevcuttur. Bu özelliklerinden dolayı deksmedetomidin majör cerrahi girişimlerden sonra postoperatif dönemde meydana gelen ağrıları azaltmada kullanılabileceği bildirilmektedir.

Çalışmamızda; elektif septorinoplasti yapılacak olgularda intraoperatif dönemde deksmedetomidin infüzyonunun postoperatif dönemde tüketilen morfin miktarını azalttığı, daha iyi ağrı kontrolü sağladığı, ayrıca hem sedasyon hem de hasta memnuniyeti açısından olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler :Deksmedetomidin, postoperatif ağrı, hasta kontrollü analjezi, morfin tüketimi.

8. SUMMARY

The Effects of Intravenously Administered Dexmedetomidine on Postoperative Pain and Morphine Consumption in Patients Undergoing Septorhinoplasty

Aim: The purpose of the postoperative pain treatment is to decrease the patient discomfort maximally, to enhance the healing, and to prevent the possible side effects while being economic. Treatment partially independent from the practitioners, much longer duration of treatment with minimal intervention and initiative given to patient increase the success of treatment. Sedative and anesthetic requirement decrease effects of α_2 adrenergic agonists were shown. In clinical studies, one of the α_2 adrenergic agonist clonidine's postoperative analgesic effect and enhancement effect of antinociceptive effect of morphine were proved.

Dexmedetomidine is the highly selective α_2 adrenergic agonist drug. It provides controllable sedation when given as an infusion. It causes analgesia and sedation without respiratory depression with activation of α_2 receptors localized in spinal cord and locus ceruleus. Additionally it was reported that dexmedetomidine when used perioperatively provides adjuvant sedative and analgesic effects.

In our study, we aimed to search the effects of dexmedetomidine infusion on postoperative morphine consumption, pain, sedation and patient satisfaction during intraoperative period of elective septorhinoplasty.

Materials and Methods : 40 cases undergoing septorhinoplasty with general anesthesia were included into the study. After $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ loading dose of dexmedetomidine within

10 minutes. Cases were divided into group D (n=20, 0.2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}$ dexmedetomidine infusion) and group K (n=20, same amount of serum physiologic infusion) using double blinded randomization technique. For both of the groups, anesthesia induction was achieved with thiopental sodium, vecuronium bromide, lidocaine and fentanyl citrate intravenously. Cases were intubated with proper endotracheal tube after sufficient muscle relaxation gained. Maintenance of anesthesia was achieved with 1.5 l. min^{-1} O₂ and isoflurane within 2.5 l. min^{-1} N₂O for both of the groups. PCA was started for both of the groups after cessation of both infusions and after extubation. For PCA, i.v. morphine was used as 5 mg loading dose, 2 mg bolus dose, 15 min. locked time and 20 mg limit dose within 4 hour. VAS, sedation score, 24 hr morphine consumption amount, patient satisfaction score, SpO₂, side effects like nausea-vomiting, urine retention, pruritus and respiratory depression were recorded after taken into the recovery room at 0, 2, 4, 6 and 24. hours.

Results: There were no differences between groups according to demographic features. Duration of anesthesia and surgery were similar. It was found that total amount of morphine used within 24 hr in postoperative period was 41 % lower for group D according to group K. Pain scores measured with VAS were higher at all times in group K. Pain score measured with VAS was lower in 2nd hr of postoperation than that of beginning value for group D. Pain score measured with VAS was lower in 6th and 24th hr of postoperative than that of beginning value for group K. Sedation scores were higher in group D at postoperative recovery time (0.hr) than that of group K. Patient satisfaction score was found lower at all time in group D than that of control group. Beginning satisfaction score was lower than 2nd hr in group D. In control group value at 24th hr was lower than beginning value. Oxygen saturation values at postoperative 2nd and 24th hr were higher in group D than that of group K. Frequency of nausea and vomiting in postoperative period was lower at 2nd hr in group D than that of control group. No respiratory depression and urine retention were seen for both of the groups.

Discussion: One of the α_2 adrenergic agonist dexmedetomidine is frequently used agent in operation and intensive care units due to its sedative property. It causes both deep sedation without respiratory depression and analgesia. Because of these properties, we concluded that dexmedetomidine could be used to decrease postoperative pain after major surgical interventions.

In our study, we decided that intraoperative dexmedetomidine infusion causes decreased postoperative morphine consumption, better pain control, sedation and patient satisfaction in cases undergoing elective septorhinoplasty.

Key words: Dexmedetomidine, postoperative pain, patient controlled analgesia, morphine consumption.



9. KAYNAKLAR

1. Erdine S. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S (Ed). Ağrı. İstanbul: Alemdar ofset, 2000; 124–141.
2. Adult Postoperative Pain. In: Task Force on Acute Pain: Management of Acute Pain: A Practical Guide. Seattle, WA: IASP Publication, 1992; 22–25.
3. Therapeutic Aspects. In: Wall PD, Melzack R, Textbook of Pain. Churchill Livingstone Inc. 1999; 1196–1203.
4. Bernards MC. Epidural and Intrathecal Opioids. In: Schwartz AJ, ASA refresher courses in anesthesiology. The American Society of Anesthesiologist Inc. 1999; 13–30.
5. Ferrante FM. Opioids. In: Ferrante FM, VadeBoncour TR, Postoperatif Pain Management. Churchill-Livingstone Inc. 1993; 367–390.
6. Aho Martina, Lehtinen AM, et al. The effect of Intravenously Administered Dexmedetomidine on Perioperative Hemodynamics and Isoflurane Requirements in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy. Anesthesiology 1991; 74: 997–1002.
7. Badner N, Trepanier C. Perioperative Use of Dexmedetomidine Improves Patient Analgesia and Provides Sedation Without Increasing Side Effects. Anesthesia & Analgesia 1999; 88(2S): 314S.
8. Erdine S. Ağrının Tanımı. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul: Gizben Matbaacılık, Genişletilmiş 2. Baskı, 2003; 1–6, 43–62.
9. Morgan EG, Mikail MS, Murray MJ. Postoperative Pain. Clinical Anesthesiology: 3rd ed. McGraw-Hill Comp.2002; 309–358.
10. Miller Ronald D, Cucchiara Roy F, Jr. Miller Edward D, Savarase John J. Anesthesia: 5th ed. Vol II, Chapter 69, 2323–2350.
11. Edward RS, Benzon HT. Patient- Controlled Analgesia. In: Benzon HT: Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia. Churchill Livingstone Inc. 1999; 147–149.
12. Yücel A, Uyar M. PCA Mesleki Eğitim Kursu Özetleri II. Ulusal Rejyonel Anestezi Kongresi 7–9 Nisan 1995 İstanbul.

13. Lubenow TR, Ivankovich AD, Mccarthy RJ. In: *Clinical Anesthesia: 4rd ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Company 2001, Chapter 54, 1403 – 1434.
14. Erdine S. Ağrının tanımı. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul: Gizben Matbaacılık, Genişletilmiş 2. Baskı, 2003; 26, 261–280.
15. Miller Ronald D, Cucchiara Roy F, Jr. Miller Edward D, Savarase John J. *Anesthesia: 5th ed.. Vol I, Chapter 10, 273–376.*
16. Kayaalp O. Narkotik Analjezikler. Tıbbi Farmakoloji. Ulucan Matbaası, Ankara 1985; 1735–1777.
17. Sam Page. Opioid Receptors. In: Benzon HT: *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia.* Churchill Livingstone Inc. 1999; 48–50.
18. Douglas BC, Drew BC, Gerald AM. Dexmedetomidine. *Current Opinion in Critical Care* 2001; 7: 221–6.
19. Hospira, Inc. Lake Forest, Illinois, U.S.A
<http://www.precedex.com>
20. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and Neurocognitive Testing in Awake Craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2004; 16 (1): 20–25.
21. Maze M, Tranquilli W. Alpha -2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581–605.
22. Abbott Laboratories. Abbott Park, Illinois, U.S.A.
<http://abbott.com/investor/2001annualreport/frames/medproducts/precedex.html>.
23. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine, a novel alpha2 adrenoceptor agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drug of future.* 1993; 18: 49–56.
24. Smith H, Elliott J. Alpha₂ receptors and agonists in pain management. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001; 14: 513–518.
25. Scheinin M, Pihlavisto M. Molecular pharmacology of alpha₂ adrenoreceptor agonist. In: Alpha₂ adrenoreceptor agonists in anaesthesia and intensive care. Scholz J, Tonner PH, editors. London: Bailliere Tindall 2000, p. 247–260.
26. Scholz J, Tonner PH. Alfa₂ adrenoreceptor agonists in anesthesia: a new paradigm. *Current Opinion Anaesthesiology* 2000; 13: 437–442.
27. Smith H, Elliott J. Alpha₂ receptors and agonists in pain management. *Current Opinion Anaesthesiology* 2001; 14: 513–8.
28. Duke P, Maze M, Dexmedetomidine: a general overview. *International Congress and Symposium Series-Redefining Sedation* 1998; 221: 11–22.
29. Villeala N.R, Nascimento Junior P, Deksmedetomidine in Anesthesiology, *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Vol. 53, N^o 1, Janerio-Fevereiro, 2003; 105–113.
30. Peden CJ, Prys RC. Dexmedetomidine a powerful new adjunct to anaesthesia? *British Journal of Anaesthesia.* 1992; 68: 123–125.
31. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze MMB. Effects of Intravenous dexmedetomidine in humans II. Hemodynamic Changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134–1142.
32. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y. Effects of Dexmedetomidine on Mortality Rate and Inflammatory Responses to Endotoxin-Induced Shock in Rats. *Critical Care Medicine.* 2004; 32: 1322–1326.
33. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze MMB. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans. I. Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125–1133.

34. Dexmedetomidine: a real innovation or more of the same? Editorial I, *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87: 677–678.
35. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesthesia Pharmacol Review* 1993; 1: 238–45.
36. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Danesh FR. The Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Volunteers with Severe Renal Impairment. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93: 1205–1209.
37. Khan ZP, Munday IT, Jones RM et al. Effects of Dexmedetomidine on Isoflurane Requirements in Healthy Volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 83: 372–380.
38. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA et al. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesthesia & Analgesia* 1999;88: 633- 639.
39. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 Adrenergic Agonist to Prevent Perioperative Cardiovascular Complications: A Meta- Analysis. *The American Journal of Medicine* 2003; 114: 742–752.
40. Venn RM, Newman PJ, Grounds RM. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2003; 29 (2): 201–207
41. Wilson E, David A, Mackenzie N. Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 64: 48–52.
42. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 98: 153–158.
43. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95: 461–466.
44. 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.
45. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 386–391.
46. Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ, Lal H. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia (Abstract). *European Journal Pharmacology* 1979; 58: 19–25
47. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *BJA* 2001; 87 (5): 684–690.
48. Kostamovaara PA, Hendolin H, Kokki H. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81: 369–372.
49. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesthesia & Analgesia* 1992; 75: 932–939.
50. Alan SM. Prolonged Dexmedetomidine Infusion as an Adjunct in Treating Sedation-Induced Withdrawal. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 96: 1054–1055.
51. Gabriel JS, Gordin V. Alpha 2 agonists in regional anesthesia and analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology* 2001; 14: 751–753.

52. Culebras X, Van Gessel E, Hoffmeyer P, Gamulin Z. Clonidine Combined with a long acting local anesthetic does not prolong postoperative analgesia after brachial plexus block but does induced hemodynamic changes. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 92: 199–204.

