

## Bölüm 2

# ANESTEZİ UYGULAMALARINDA KO-İNDÜKSİYON VE DEKSMEDETOMİDİNE

Kenan KART<sup>1</sup>

### KO-İNDÜKSİYON

Ko-indüksiyon; birden daha çok anestezi ilaçlarının damar içi yolu kullanılarak genel anestezi indüksiyon elde edebilmek sebebiyle kullanılmasıdır. Bu tanım 1986 tarihinden günümüz yıllara kadar anestezi uygulamalarında kullanılmaktadır. Temel neden, anestezideki kaliteyi yükseltmek, kullanılan ajanların birincil etkilerinden faydalanmakla birlikte ilaçların her birinin bir diğeri üzerindeki güçlendirici etkilerinden de yararlanmaktır. Bu şekilde kullanılmakta olan her bir ajanın kullanılan dozunda belirgin azaltılmasıyla birlikte, dozaj azaltılmasına bağlantılı olarak maliyette ve yan etkilerinde de belirgin şekilde azalma olabilmektedir (1, 2).

Ko-indüksiyon, anestezinin bütün evrelerine mükemmel destek sağlar (3). Geliştirmiş yöntemler sayesinde yapılan farmakodinamik ve farmakokinetik araştırmalar sonucu; eğer ajanların kan plazmasında zirveye ulaştıkları süreleri üst üste getirilirse güçlendirici etki en yüksek seviyede olmaktadır. Bundan dolayı anestezi uygulamalarında ko-indüksiyonda sıralama ve zamanlama önemlidir (4).

### KO-İNDÜKSİYON İLE SAĞLANAN AVANTAJLAR

Birden daha fazla ajanın birlikte kullanılabilmesiyle çok daha iyi bir terapötik aralık elde edilir. Böylece her bir ilaç komponentinin etki ettiği dozajlarını azaltabilmek mümkün olabilmektedir. Böylece de çok daha azaltılmış miktarlarda ajan kullanılır ve toksik etkilerinin baş gösterme riskleri azaltılır. Özellikle merkezi sinir sistemi toksik etki sıklığı azalır. Hastanın derlenmesi daha çabuk elde edilir. Operasyon sırasında ve operasyon sonrasında komplikasyonların görülme ihtimali oldukça azalır (5).

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Karabük Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, kenankart@karabuk.edu.tr

Kısa etkili yeni damariçi indükleyici ilaçları ile analjezik ilaçların ameliyatı başlatmada ve devam ettilmesinde kullanılması, kürar kullanımı mevcutsa operasyon içinde farkındalık ve uyanıklık problemlerini ortaya çıkarabilir. Ope-re edilecek hastalar genel anestezi esnasında cerrahi işlemi ve etrafındaki olaylar ile ilgili farkındalık oluşabilir ve hatırlayabilir. Anestezi indüksiyonu sırasında anterograd amnezi oluşturması nedeni midazolamın kullanılması hatırlamayı ve farkındalığı azaltabilir (6).

Ko-indüksiyon; amnezi, antinosisepsiyon, hemodinamiği düzenli tutar ve refleks kontrol edilmesi gibi anestezinin hipnotizma haricindeki diğer bölümlerini de tek ilaçlı terapiye oranla daha iyi olmasını sağlar.

Sinerjistik bir etki oluşturmada önemli bir nokta da ilaçların uygulanma zamanlamasıdır. Özellikle endotrakeal entübasyon benzeri nosiseptik bir uyarının kontrol edilmesi dozları yüksek hipnotik kullanmaktan çok, özellikli ajanların kullanılması ile mümkün olabilir. (7).

Anestezi elde etme nedeni indüksiyonun sinerjik etkilere sahip ilaçların kombine edilmesi halinde uygulanmaları, uygulama zamanlamaları ilaçların kan plazmasında sinerjistik etkilerinin güçlenmesi ve zirve etkilerinin kesişmesi bakımından önemlidir (4).

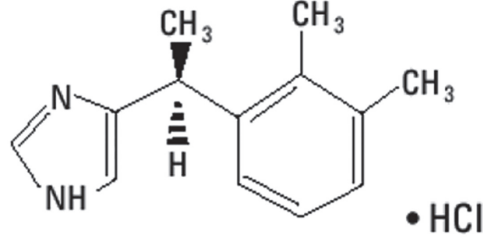
## **KO-İNDÜKSİYON AMAÇLI KULLANILAN TEMEL İLAÇLAR**

Bazı damariçi uygulanan indüksiyon ajanları; metoksiton, tiyopental, propofol, midazolam, etomidat, ketamin iken; opioidlerden; alfentanyl, fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, morfin, nalbufin, petidin' dir. Alfa-2 agonistlerden ise; klonidine ve deksmedetomidine sayılabilir.

Alfa-2 adrenerjik agonistler, intraoperatif hemodinamik stabiliteyi iyileştirmek için stres kaynaklı sempatik tepkileri azaltır (8). Deksmetomidin, oldukça seçici bir  $\alpha$ -2 adrenerjik agonisttir. Presinaptik reseptörlerde merkezi sempatik çıkışı inhibe eder ve periferik norepinefrin salınımını azaltır (9).

## DEKSMEDETOMİDİN

Şekil 1. Deksmedetomidinin kimyasal formülü

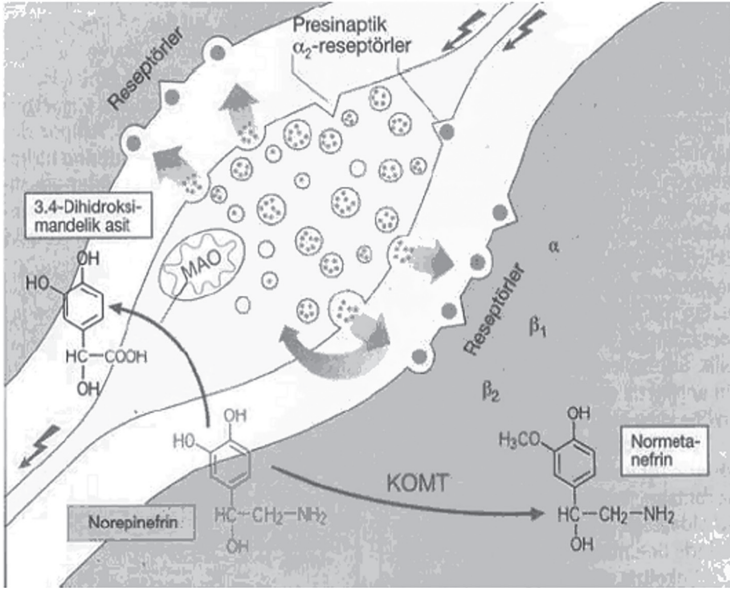


Şekil 1. Deksmedetomidine' in kimyasal formülü

Deksmedetomidine, alfa2 reseptörlere afinitesi kloniden çok daha fazla olan yeni bir  $\alpha$ -metilol derivesidir. Oldukça lipofildir. Anestezi uygulamaları sırasında premedikasyonlarda, ko-indüksiyonlarda, rejyonel anestezi sırasında ve yoğun bakımlarda sedasyon amacıyla kullanılabilir. Perioperatif fazda görülebilen çok sayıda kardiyovasküler yanıtı baskılayan sedatif, anksiyolitik, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır (10,11).

Anesteziyi başlatmadan önce deksmedetomidine kullanılması, izofluran ve sevofluranın minimal alveoler konsantrasyonları(MAC) düşürür. Aynı zamanda propofolün indükleyici, dozunu ve operasyon boyunca verilen toplam propofolün miktarını da düşürür. Deksmedetomidine cerrahi operasyon sırasındaki dönemde analjezik ihtiyacını düşürür, sempatik ve hemodinamik stabiliteyi olumsuz etkilemez. Operasyon sırasında uygulandığında volatil anestezi ilaç gereksinimini ve damar içi opioid ihtiyacı önemli miktarlarda azaltır. Operasyon sonrası kullanıldığında, tatbik edilen analjezik ve verilen sedatif gereksinimini azaltılmış olunur. Yoğun bakımlarda sedatize hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde iken mekanik ventilatör uyumu iyi olabilmekte iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçerler. Yine deksmedetomidine yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı hastaların sedatize edilmesinde faydalı bir ajan olarak kullanılabilir (10,11).

## Alfa1 ve Alfa2 Adrenoseptörler



Şekil 2. Alfa1 ve alfa 2 adrenoseptörlerin şematize görüntüsü

Adrenerjik reseptörler; nöradrenalin, adrenalin ve bazı yapay adrenerjik agonistin etkinliklerini kontrol ederler. Alfa1 adrenal reseptörler kalp, düz kas, beyin, karaciğer ve dalağın dokularında vardır. Alfa adrenoseptörler vücudun hemen her yerinde yerleşmiş durumdadırlar. Neuroeffektör bölgede agonist alfa1 adrenoseptörünün etkileşime geçmesi; glikojenoliz, vazküler direnç artışı ve kalp tepe atımında artışa sebep olabilmektedir. Sempatik sinir uçlarındaki alfa-2 adreno reseptörlerin sinaps öncesi aktive edilmesi ile bir katekolamin olan nöradrenalinin salınmasını durdurur. Sempatik aktivasyonun inhibisyonu santral sinir sistemindeki alfa-2 adreno reseptörlerin sinaps sonrası uyarılması ile gerçekleşir. Böylece, kan basıncı ve kalp hızında azalma meydana gelir. Anksiyolizis ve sedasyon da oluşur. İlave olarak spinal sistemdeki alfa2 adreno reseptörlere agonistlerin bağlanması vasıtası ile ağrı kesici etki oluşur (11, 12).

Deksmetomidine alfa1 adreno reseptörlere mukayese edildiğinde, selektif ve spesifik olacak şekilde 1600/1 oranında alfa2 adreno reseptörler üzerinde daha fazla etki oluşturmaktadır. Bu oranlar deksetomidine' in merkezi sinir sistemi üstündeki potensinin selektif etkisinin nedenini açıklar (13, 14).

Deksmedetomidine; serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin reseptörlerine de bağlanabilmektedir. Bu nedenden dolayı, alfa2 adreno reseptörler için aynı zamanda yüksek özgülüğü de sahiptir.

Deksmedetomidine' in sedasyon etkisi, santral sinir sistemindeki uyanıklığın kilit parçası olarak görev almakta olan ve merkezi sinir sisteminin dominant nöradrenerjik çekirdeği olan locus caeruleus' taki postsinaptik alfa2 adreno reseptörlerin etkinleştirilmesi ile sağlanmaktadır. Deksmedetomidine tatbik edilmesine analjezik cevap, alfa2 agonistlerin nosiseptif yollardaki substans-P maddesinin salınımının engellendiği dorsal köklerdeki nöronların seviyesinde oluşmaktadır. Bu sedoanaljezik etkilerinin, potasyum kanalları vasıtası ile iletimi arttıran baskılayıcı Pertusis toksinine hassasiyeti olan G proteini üzerindeki deksmedetomidine' in etki mekanizması vasıtası ile olduğu düşünülmektedir (13, 14, 15, 16).

### **Deksmedetomidine' in Fizyokimyasal Özellikleri**

Deksmedetomidine, sulandırılmayı takiben damarıçi uygulanmayı mümkün kılan steril, non-pirojenik bir çözüldür. Kimyasal şekli([+]-4-[1-[2,3-dimethylphenyl]-ethyl]-1Himidazole) olan Deksmedetomidine-HCl bir monokloriddir. Moleküler ağırlık: 236,7. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·HCl ampirik formül biçimidir. İyonizasyon sabiti (pKa): 7.1 olan deksmedetomidine hidroklorid; beyaz renkte bir toz olup, çözüldü oluşturulduğunda, pH' sı 4.5- 7.0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir çözüldü haline gelir.

Deksmedetomidinein her 1mL'si, 118 mikrogram'lık deksmedetomidineHCl (100 µg baz deksmedetomidine denk gelen) ve 9 mg sodyum klorür içerir. Koriyucu madde bu çözüldüde bulunmamaktadır. Ayrıca çözüldü kimyasal dengeleyici içermemektedir. Deksmedetomidine, Medetomidine' in farmakoloji açısından bakıldığında aktive d-izomeridir. Medetomidine oldukça yüksek oranlarda yağda çözünen selektif alfa-2 adrenoseptör bir ajan olduğu gösterilmiştir. Alfa2 adreno septörler aktive edildiğinde nöradrenalin salınmasını durdurur. Böylece sempatik aktiviteyi bloke eder, kan basıncını ve kalp atım hızını azaltır. Bunların sayesinde sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlar (13, 14, 16).

Faz 3 sedatif çalışmaları deksmedetomidine' in ağrı kesici özellik sahip bir Alfa2 agonist sedasyon yapıcı etken madde olduğunu ispatlamıştır. Deksmedetomidine damarıçi infüze edilerek verildiğinde solunum sisteminin depresyonuna neden olduğunu gösterir deliller bulunamamıştır. Klinik araştırmalar ilave olarak deksmedetomidine ile sedasyonunun çok daha sık hasta uyandırır-

labilirliği ile birlikte olduğunu göstermiştir. Bu durum da hasta bireylerin uyarı verildiğinde kolayca cevap verebildiği manasına gelmektedir. Deksmetomidine hastalarda uygulanması tahmin edilebilir ve hemodinamik olarak hafif değişikliklerle eşlik edebilir (17).

## **Deksmetomidine Farmakokinetiği**

### ***Dağılım***

Deksmetomidine, infüzyon şeklinde verilmesini ardından dağılım fazı oldukça hızlı olmaktadır. İlaç dağılım yarı ömrü sadece 6 dk kadardır. Ortalama olarak proteinlere bağlanma oranı yaklaşık % 93.7' dir. Sabit durum dağılım-hacmi hemen hemen 118 L'dir. Cinsiyetin ve böbre fonksiyon bozukluğunun proteinlere bağlanmasında etki etmemektedir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları olan bireylerde proteinlere bağlanmasında değişiklikler olabilir ve azalmış klirense neden olabilir (18).

### ***Eliminasyonu***

Deksmetomidine, biyotransformasyonlara uğratılması yoğun olarak karaciğer dokusunda olur. Atılımı % 96 oranla idrarla ve %4 oranla dışkılama yolu ile olmaktadır. N-glukuronitler (G-DEX-1 ve G-DEX-2) ve N-metil-Oglukronit ana metabolitleridir. Termal elimine olma yarı ömrü (t1/2) hemen hemen 2 saatte olmaktadır. Toplamda vücut klirensi tahmini olarak 39 L/h' tir. Bu klirensi gerçekleştiği vücut ağırlığı ortalama 70 kg'dır. Aktif olarak bilinen herhangi bir metaboliti yoktur. İnaktive levoenantiomer olan deksmetomidine' in transformasyonu çok azdır ve kliniksel olarak önemi yok denecek kadar azdır. Deksmetomidine sedasyona başlangıcı oldukça hızlı olmasını sağlamaktadır. Bu etkisi infüze edilmesi süresince değişmemektedir. Verilen miktar sayesinde ulaşılabilinen konsantrasyonları sabittir ve hemen hemen doğrusaldır (18).

Metabolik özellikleri ve farmakokinetik özellikleri bazı hayvanlarda (sıçan, köpek, tavşan) ve insanlarda çalışılmıştır. Deksmetomidine çok miktarlarda birincil geçiş sırasında elemine olması sebebiyle ağızdan alınarak biyoyararlanımı enteral olarak oldukça düşüktür. Cilt altı ya da kas içine uygulanmasından hemen sonrası deksmetomidine hızlıca emilir. İlacın pik kan-plazma yoğunluğu artan miktarlarla orantılı olmaktadır. Bununla birlikte farmokinetik olarak doğrusal olmayan bir şekilde doz konsantrasyon eğrisi mevcuttur. Bir doz kas içerisine uygulanış sonrasında biyoyararlanımı damariçi doza yakın hemen hemen %60'ı kadar'dır. Kararlı durum dağılım hacmi 118 litredir. Dağılım ya-

rılanma ömrü kısadır (6 dk). Ortalama elimine olma yarı ömrü hemen hemen 0,68–1,31 saattir ve yüksek kas içi dozlarda artabilme yatkınlığı gösterebilmektedir. Bu ajan plazma albümin ve  $\alpha 1$  glikoproteine yaklaşık %95 oranlarda sıkıca tutunur. Proteinlere bağlanması cinsiyetten bağımsız olarak erkek ve kadınlarda benzerlik göstermektedir.

Kan plazmasında proteinlere bağlanabilen deksmedetomidine-hidroklorid fraksiyonu karaciğer fonksiyon bozukluğu mevcut hasta bireylerde sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı miktarlarda düşmüştür (18).

Deksmedetomidine bağlantı yerine fentanyl, teofilin, ketarolak, digoksin ve lidokainin geçebilme ihtimali laboratuvar ortamında incelenmiş ve deksmedetomidine plazma proteinlerine bağlanmasında önemli olmayan bir değişim olduğu gösterilmiştir (18).

### **Deksmedetomidine Farmakodinamiği**

Başta merkezi sinir sistemi olmak üzere Alfa2 adrenoseptörler, periferik sinir sistemi (somatik ve otonomik) ve otonomik gangliyonlarda bulunurlar. Spesifik olarak sempatik afferent sinirlerle uyarılan dokular başta olmak üzere bütün vücut bölümlerine dağılmıştır. Damarsal düz kas gibi efektör organ ve dokularda da postsinaptik alfa-2 adrenoseptörler bulunmaktadır. Radyonükleik binding, Biyolojik ve moleküler yöntemler uygulanarak yapılmış olan çalışmalarda alfa2-adrenoseptörlerin 3 tane ana tipi tanımlanmıştır.

Bu reseptörler; alfa2A, alfa2B ve alfa2C olarak tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin inhibe edilmesi veya aktive edilmesi, adenilatsiklaz ve c-AMP ile kalsiyum kanallarının inhibisyonu, potasyum kanallarının hiperpolarize edilmesi ile oluşmaktadır. Her üçü de G-proteinine bağlı reseptördürler. Nöradrenalinin salınımının düzenlenmesinden alfa2A subtipinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (18).

Merkezi sinir sistemi in situ hibridizasyon yöntemi kullanılarak alfa2 adrenoseptör subtipleri incelenmiştir. Alfa2A, alfa2C subtipleri merkezi sinir sisteminde, alfa2B reseptörleri ise talamusta, geniş bölgelere yayılmıştır. Özellikle locus ceruleusta oldukça yüksek oranlarda Alfa2A subtipi bulunmuştur. Lokalize oldukları bölgelerde non-adrenerjik etkiler gösteren nöronları inhibe eder bu reseptörler. Özellikle bunlardan alfa2A reseptörleri hem sinaps öncesi hem de sinaps sonrası sinir hücresi uyarılabilirliği ve nöradrenalin salınımını bloke ederler (18).

Deksmedetomidine' in anesteziik ilaç ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Örnek olarak deksmedetomidine' in 0.6 ng/l plazma konsantrasyonlarında izofluranın Minimum alveolar konsantrasyon(MAC) değerinin yaklaşık % 45 oranında düşürmektedir. Nöradrenerjik sistemin aktivitesinin inhibe edilmesi ile MAC azalması hipotezine bu durum uygundur (18).

Deksmedetomidine gibi non-selektif alfa2A/alfa2B agonistlerin intravenöz hızlı verilmesi sistemik vasküler direncinin artmasına ve bununla birlikte kan basıncında artışı ve bradikardiye neden olur. Çünkü orta boy kan damarlarının vasküler düz kaslarında periferik alfa2B reseptörleri bulunmaktadır. Kan-beyin bariyerini agonist ilacın geçmesi ile bu etki son bulmaktadır (18).

Gastrointestinal motillite, tükrük salgısında artış, intestinal sıvıların sekresyonu kısmen  $\alpha$ 2-adrenoreseptörler tarafınca düzenlenmektedirler. Diüretik, hemostazis ve sıvı düzenlemesini de içeren  $\alpha$ 2-adrenerjik agonistlerin etkilerinden biri de  $\alpha$ 2-adrenoseptörlerin uyarılması ile sodyum ve sıvı salınımını artırılmasıdır. Bu etkiler; atrial natriüretik peptit salınımının aktivasyonu, anti-diüretik hormon salınımının bloke edilmesi, adrenal steroid sentezinin engellenmesi ile birlikte (18).

### **Deksmedetomidine' in Klinik Etkileri**

Deksmedetomidine nonselektif  $\alpha$ 2-adrenoseptör agonisti, prelinik olarak potent, bir ilaç olarak tanımlanmıştır. Klonidin ile kıyaslandığında, 1300 kat daha fazla  $\alpha$ 2-reseptörlere  $\alpha$ 1-reseptörlerine oranla selektiftir. Klonidinin kısmen agonistik etkilere sahip iken deksmedetomidine tamamen agonistik etkilere sahiptir (18).

### ***Kardiyovasküler Sistem Etkileri***

Plazmadaki nöradrenalin yoğunluğu periferik sinir sonlanmalarından salınan transmitterlerin dolaylı göstergesidir. Deksmedetomidine'in; plazma nöradrenalin yoğunlukları ölçülerek sempatotolitik etkileri değerlendirilmiştir. Deksmedetomidine plazma nöradrenalin yoğunluğunu doz bağımlı olarak düşürür ve doz bağımlı olarak kalp atım hızını ve tansiyonu düşürür. Bunun yanı sıra hızlı intravenöz deksmedetomidine uygulaması tansiyon arterialede geçici bir yükselmeye sebep olur. Muhtemelen bu etkileri damar dokularındaki düz kaslarda bulunmakta olan periferik  $\alpha$ 2-adrenoreseptörlerin uyarılmasının başlattığı vazokonstraksiyona bağlıdır. Vasküler kan basınçlarındaki bu artış kalp atım hızında % 25 oranında düşmesi ile birlikte (18).



Deksmedetomidine katekolaminlerin etkilerine duyarlılığı ortadan kaldırarak, cerrahi strese, anesteziden derlenmeye ve trakeal entubasyonlara hemodinamik cevapları baskılamaya yardımcıdır. Bir araştırmada, kalp damar hastalığının riskine sahip olan veya bilinen kalp damar hastalığı olan bireylerde yapılmış olan bir çalışmada anestezinin başlangıcından yaklaşık bir saat öncesi ve operasyon sonrası 48 saat boyunca kan plazma yoğunluğu 0.15, 0.30, 0.45 ng/ml olacak şekillerde deksmedetomidine infüzyonu verilmiştir. Bu araştırma plasebo kontrollü olarak yapılmış olup, Deksmetomidine verilen olgularda operasyon öncesi kalp atım hızı ve sistolik tansiyon düşüklüğü olduğu ve operasyon sonrası periyotta daha düşük oranda taşikardi olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, operasyon boyunca vazoaaktif ajan gereksinimi daha öncesinden saptanmış olan ortalama kan basıncı baz alındığında da daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Farklı çalışmalarda, koroner arterial bypass cerrahisi geçiren hasta bireylerde perioperatif sempatik stabilite oluşturduğu gözlemlenmesine rağmen perioperatif miyokard infarktüs sıklığında düşme görülmemiştir. Devamlı holter monitörizasyon sonuçları deksmedetomidine uygulanan hastalarda doza bağlı olarak perioperatif iskeminin düştüğü görülmüştür. (18).

### ***Anestezik ve Sedatif Gereksinimini Azaltan Etkileri***

Deksmedetomidine dengelenmiş, uyarı verildiğinde uyandırılabilinen bir dindinlik oluşturur. Kontrollü plasebo bir araştırmada, deksmedetomidine 0.5-1 µg kg<sup>-1</sup> intravenöz uygulanmasını takiben doz bağımlı sedasyon artışı objektif ve subjektif denemelerle gösterilmiş durumdadır. Sedatif tesirleri ajanın verilmesini takiben yaklaşık 5 dakika içerisinde başlar. En az 15 dakika ile en fazla 1,5 ile 2 saat arasında devam eder. Deksmetomidine' in sedatif ve hipnotik etkileri predominant nöradrenerjik nükleus ve uyanıklığın mühim bir düzenleyicisi olan locus coreleus'a olan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (13). Mevcut hali ile günümüzde deksmedetomidine sedatif ve hipnotik etkilerinin bir inhibitör Pertussis toksinine hassas G proteini ve potasyum kanalları boyunca iletim artışını içeren sinaps sonrası α2-adrenoseptörler aracılıklı etkileşim sonucu olduğuna inanılmaktadır. Birçok klinik araştırmada deksmedetomidine' in anestezik ajan ihtiyacını düşürdüğü gösterilmiş ve bildirilmiştir (13).

### ***Analjezik Özelliği***

Yapılmış olan çoğu araştırmada deksmedetomidine' in ve medetomidine' in doz bağımlı analjezi sağladıkları gösterilmiştir. Deksmetomidine' in intratekal

ve sistemik uygulanması sonucu oluşan analjezik tesirleri tamamen  $\alpha 2$ -antagonisti atipamezol tarafınca geri döndürülebilmektedir. Spinotalamik dorsal kök hücrelerinde bu bulgular, deksmedetomidine ve medetomidine' in sistemik ve intratekal verilmesi sonucunda oluşan nosiseptif yanıtların inhibisyonunun elektrofizyolojik olarak gösterilmesi ile güçlendirilmiştir. Bunun yanı sıra  $\alpha 2$ -adrenoseptörlerin aktive edilmesinin spinal kord düzeyinde analjezik etki yaptıklarına ilişkin kuvvetli kanıtlar bulunsa da, deksmedetomidine' in opioid bağımlı etkileriyle de ilişkilendirilebilir (13, 18).

### ***Solunum sistemi Etkileri***

Deksmedetomidine' in bir diğer ilginç özelliği de benzodiyazepinler veya opioidler gibi diğer sedatif ilaçlarla kıyaslandığında minimum solunum baskılanması yapıyor olmasıdır. Deksmedetomidine desteksiz nefes alan sedatize edilmiş hayvanların solunumu üzerine etkisi yoktur ya da çok az etki etmektedir. Uyutulmamış köpek deneklerde ivntravenöz 1.25-5 mcg/kg deksmedetomidine arter kan gazlarında herhangi bir değişiklik oluşturmadan solunum sayısında ortalama düzeyde bir düşüş sağlar. Sadece % 1.5 soluk sonu isofluran ile beraber 20 mcg/kg dozların üstündeki yüksek karbondioksit yanıtlarında anlamlı baskılanmaya neden olur. Sağlık sorunu olmayan gönüllü bireylerde damarıçi uygulanan deksmedetomidine' in 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  verilmesi; yüksek karbondioksitli yanıtı baskılar ve PaCO<sub>2</sub>'de küçük ancak anlamlı bir düşmeye sebep olur (13).

### ***Diğer Sistemler Üzerine Etkileri***

Deksmedetomidine gönüllü bireylerde yapılmış olan bir çalışmada beyin kan akımını doz bağımlı olarak düşürdüğü bulunmuştur. Bu transkraniyal ultrasonik doppler ile gösterilmiştir. İskemik serebrovasküler yaralanmalardan bu özelliği sayesinde koruyuculuk sağlayabilir. İn vitro modellerde nöroprotektif tesirleri rapor edilmiş olmasına rağmen geçici olarak yaygın iskemik atak sonrasında eksitator aminoasit artmasını önleyememiştir (18).

Deksmedetomidine operasyon sonrası dönemde terlemenin sıklığını düşürdüğü görülmüştür. Deksmedetomidine bununla birlikte lokal anestezi aracılığı ile katarak ameliyatı geçirecek hastalara operasyon başlangıcından 45 dk önce 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  deksmedetomidine intramüsküler uygulanmasının göz içi basıncı %35 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yapılan araştırmada kısa etkili sedasyon ve minimum kardiovasküler yanıtlar gözlemlenmiştir (18).

Teorik olmakla birlikte  $\alpha 2$ -agonistler trombositlerin agregasyonunu artırır- lar. Klinikte ise buna ilişkin olarak kanıtlara rastlanmamıştır. Doz bağımlı ola- rak growth hormon sekresyonunu, plazma renin aktivasyonunu ve prolaktin düzeyini etkilemeden arttırmıştır. Deksmetomidine çoğunlukla salivasyonu azaltmaktadır (18).

### **Dozaj ve Uygulama**

Deksmetomidine kontrollü perfüzyon pompası veya infüzyon aleti kullanı- larak verilmelidir. Dozu kişiye göre özelleştirilmeli ve istenilen klinik etkilerle göre titre ederek ayarlanmalıdır. 10 dk boyunca erişkin hastalarda 1mcg/kg'lık yavaş bir yükleme infüze edilerek başlanmalı ve takiben 0.2-0.7 mcg/kg/h'lik bir idame dozu ayarlanarak uygulanmalıdır. %0.9' luk sodyum klorür çözeltisi ile deksmedetomidine' in uygulama öncesi dilüe edilmesi gerekir. Dilüe edilmesini takiben hemen kullanılmalıdır ve 24 saat geçmesi halinde kullanılmadan imha edilmelidir (19).

### **Yan Etkileri**

Deksmetomidine' in infüze edilmesi sırasında en sık rastlanan yan etkileri; hipotansiyon, hipertansiyon, kalp atım hızı düşmesi, bulantı-kusma, ağız kuru- luğu, solunum yüzeyleşmesi ve hipoksidir. İlaça karşı aşırı hassasiyeti olan bi- reylerde kullanılmamalıdır. Deksmetomidine 18 yaşından küçük çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği açıklanmamıştır (19).

### **KAYNAKLAR**

1. Wills G., B.B.a.a., Midazolam/Propofol co-induction trial in day case gynaecological surgery. 3rd European and 1st international congress on ambulatory surgery, 1995: p. 113.
2. Cullen, P.M., et al., Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg*, 1987. 66(11): p. 1115-20.
3. Whitwam, J.G. , Co-induction of anaesthesia: day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1995. 12: p. 25- 34.
4. Vinik., H., Co-induction: a practical application of anaesthetic drug interaction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1993. 6: p. 9- 13.
5. Duthie, D.J., Co-induction of anaesthesia: the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1995. 12: p. 21-4.
6. Haefely, W. , Benzodiazepine interactions with GABA receptors. *Neurosci Lett*, 1984. 47(3): p. 201- 6.

7. Short, T.G., J.L. Plummer, and P.T. Chui, Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth*, 1992. 69(2): p. 162- 7.
8. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT, Perioperatif İskemi Araştırma Grubu Çalışması Vasküler cerrahi geçiren hastalarda perioperatif deksmedetomidin infüzyonunun etkileri. *Anesteziyoloji*. 1995; 82 (3):620-633.
9. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Deksmedetomidin: yeni bir sedatif-analjezik ajan. *Baylor Üniversitesi Tıp Merkezi Bildirileri*. 2001; 14 (1):13-21.
10. Peden, C.J., et al., The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patientsreceiving alfentanil. *Anaesthesia*, 2001. 56(5): p.408- 13.
11. Aantaa, R. and M. Scheinin, Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993. 37(5): p. 433-48
12. Duke P, M.M., Dexmedetomidine:a general overview. *International Congress and Symposium Series*, 1998(221): p. 11-22.
13. Aantaa, R., A. Marjamaki, and M. Scheinin, Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Ann Med*, 1995. 27(4): p. 439-49.
14. Maze, M., Clinical uses of alpha2 agonists. *The American Society of Anesthesiologists.*, 1992. 20: p. 133-142.
15. Aantaa, R., Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol*, 1991. 68(5): p. 394-8.
16. Hayashi Y, M.M., Alpha2-adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*,1993. 71: p. 108- 118
17. Grounds RM., M.E.a.D.S.G., A novel approach to managing postsurgical patients in intensive care:use of a highly spesific alpha2-adrenoceptor agonist. *W97-245/246*
18. Mantz, J., Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc)*, 1999. 35(3): p. 151-7
19. Ralph Getrler, H.C.B.a.a., Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 2001. 14: p. 13-27