



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SERVİKAL VERTEBRA CERRAHİSİ GEÇİRECEK, SİGARA İÇEN VE
İÇMEYEN HASTALARDA TİVA'DAN UYANMA SIRASINDA ÜST
HAVAYOLU REFLEKSLERİNE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİLERİ

Dr. Hünkar Şule YAZICI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



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

SERVİKAL VERTEBRA CERRAHİSİ GEÇİRECEK, SİGARA İÇEN VE
İÇMEYEN HASTALARDA TİVA'DAN UYANMA SIRASINDA ÜST
HAVAYOLU REFLEKSLERİNE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİLERİ

Dr. Hünkar Şule YAZICI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hülya BİLGİN

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce	iv
Giriş	1
Deksmedetomidin	2
Propofol	5
Hedef Kontrollü İnfüzyon-Target Controlled Infusion	7
Remifentanil	8
Bispektral İndeks	9
Gereç ve Yöntem	12
İstatistiksel Analiz	14
Bulgular	15
Tartışma ve Sonuç	21
Kaynaklar	27
Teşekkür	31
Özgeçmiş	32

ÖZET

Genel anestezi den derlenme sırasındaki öksürük özellikle servikal spinal cerrahide sorunlu olabilir. Servikal vertebra cerrahisi geçirecek, sigara içen ve içmeyen hastalarda hedef kontrollü total intravenöz anestezi (HKİ) uygulamasına cerrahi bitiminden 5 dk önce eklenen 10 dk süresince 0.5 mcg/kg deksmedetomidin infüzyonunun (Dİ) derlenmedeki üst havayolu reflekslerine etkilerini araştırdık.

UÜTF Etik Kurul onayı ile sigara içen ve içmeyen, ASA I-II, 18-65 yaş, 80 olgu 4 gruba randomize edildi; Grup I: sigara içen+Dİ verilmeyecek olgular, Grup II: sigara içen+Dİ verilecek olgular, Grup III: sigara içmeyen+Dİ verilmeyecek olgular, Grup IV: sigara içmeyen, Dİ verilecek olgular. Kalp atım hızları (KAH), kan basınçları (KB) ve SpO₂ değerleri indüksiyon öncesi ve sonrası farklı zamanlarda, operasyon sonu, ekstübasyon sonrası ve ayılma odasında kaydedildi. İlk spontan solunum (İSS), düzenli spontan solunum başlama (DSS), sözlü elirlere uyma (SEZ), kaf indirilme (KAF), ekstübasyon zamanları (EZ) ve öksürük/laringospazm kaydedildi. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U, Kruskal Wallis, Wilcoxon testleri kullanıldı. p< 0,05 anlamlı kabul edildi.

Grup II ve III'te İSS daha kısa idi, ancak sadece Grup II ile I (p<0.05) ve Grup II ile IV (p<0.01). arasındaki fark anlamlıydı. Grup I ve II arasında DSS'deki fark anlamlıydı (p<0.05). Farklı dönemlerde 18 hastada öksürük görüldü. Grup I'de öksürük insidansı yüksek olmasına rağmen fark anlamlı saptanmadı. İndüksiyon sonrası tüm zamanlarda KAH, KB değerleri anlamlı düşük iken, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, sigara içenlerde öksürüğün daha sık oluştuğu ve deksmedetomidinin ekstübasyon sırasındaki öksürük refleksini önemli ölçüde baskıladığı görülmüştür. Bu etkisinin ise sempatolitik, sedatif ve analjezik

zelliklerinden dolayı laringeal stimülasyonun daha az hissedilmesine bağlı olarak oluştuğu kanısındaız.

Anahtar kelimeler: İntravenöz infüzyon, deksmedetomidin, sigara iicilięi, ksrk.

SUMMARY

THE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE ON UPPER AIRWAY REFLEXES IN SMOKERS AND NON-SMOKERS, UNDERGOING CERVICAL SPINE SURGERY DURING EMERGENCE FROM TIVA

Coughing during emergence from general anaesthesia may be hazardous, especially after cervical spine surgery. We aimed to research the efficacy of dexmedetomidine infusion (DI) 0.5 mcg/kg added for 10 minutes to TCI for total intravenous anesthesia on upper airway reflexes, 5 minutes before the end of surgery during emergence from anesthesia, in the smokers or non-smokers who would undergo cervical spine surgery.

After Local Ethics Committee approval, 80 cases of smokers or non-smokers, ASA I-II status, age 18-65 years were randomized into 4 groups. Group I: smokers+no DI, Group II: smokers+DI, Group III: non-smokers+no DI, Group IV: non-smokers+DI. The heart rates (HR), blood pressures (BP) and SpO₂ values were recorded before and after the induction at certain times, at the end of the operation, after the extubation and in the emergence room. First spontaneous breathing trial (SBT), the beginning of regular spontaneous breathing (RSB) the times of obeying verbal commands, deflating cuff, and extubation and the cough and /or laryngospasm in the meantime were recorded.

SBT in Groups II and III was shorter, but only between group II and I ($p < 0.05$), and group II and IV ($P < 0.01$) were statistically significant. RSB was significantly different between group I and II. Cough was observed in 18 patients. Although cough incidence was high in group I, there was no significant difference. HR and BP were significantly low in all times after the induction, but a significant difference between groups was not determined. Mann-Whitney U, Kruskal Wallis, Wilcoxon tests were used for statistical analyses. A p value was $< 0,05$ was considered to be statistically significant.

As a conclusion; it was noted that cough was more frequent in smokers and dexmedetomidine suppressed the cough reflex significantly during extubation. We believe that the cause of this effect is the reduction of feeling of laryngeal stimulation due to sympatholytic, sedative and analgesic effects of dexmedetomidine.

Key words: Infusions intravenous, dexmedetomidine, smoking cigarette. cough

GİRİŞ

Solunum yollarında; larinks, trakea, karina, ve bronşlarda bulunan reseptörler mekanik ve kimyasal etkenler ile uyarılırlar. Anestezi sırasında solunum yolunun uyarılması respiratuar ve kardiyovasküler refleks yanıtları oluşturur. Genel anesteziden uyanma ve ekstübasyon aşamasında ortaya çıkan öksürük ve laringospazm ile kardiyovasküler değişiklikler, intrakraniyal, intraabdominal ve intraoküler basınçlarda artış görülür (1). Özellikle, servikal omurga cerrahisinde ekstübasyon safhasındaki şiddetli öksürük cerrahi alanda kanamaya, hatta ileri aşamada havayolunda obstrüksiyon ya da servikal greft kayması sonucu nörolojik defisite neden olabilir (2). Dolayısıyla, bu hastalarda anestezi yönetiminin en önemli hedeflerinden biri uyanma sırasında havayolu irritasyonuna bağlı öksürüğü önlemektir.

Sigara; nikotin, tar ve çoğu karsinojen olan gaz bileşenleri gibi birçok kimyasal madde içerir. Grassi ve ark. (3) kronik sigara içiminin sempatik aktivasyonu artırdığını göstermişlerdir. Nikotinin sempatik aktivasyon yoluyla kardiyovasküler sistem üzerine akut ve kronik etki yaptığı bilinmektedir. Kronik sigara içenler kardiyovasküler hastalıklar için primer adaydır. Bu kişilerde anestezi indüksiyonu ve entübasyon sonrası oluşan hemodinamik cevaplar çok şiddetli olabilir ve önemli sorunlar ortaya çıkabilir.

Sigaraya uzun süreli maruziyet ile üst hava yollarında subepitelyal reseptör stimülasyonu olduğu bilinmektedir. Bu durum ise laringoskopi ve entübasyonun oluşturacağı mekanik stimülasyona yanıtın daha şiddetli oluşmasına yol açar (4). Kronik sigara içimi pulmoner fonksiyonları birçok yönden etkilemektedir. Sigara mukus salgılamasını artırmakta, silier motiliteyi azaltmakta ve irritasyon oluşturmaktadır. Düzenli olarak sigara içenlerde hava yollarında aktivasyon ve tıkaçıcı rahatsızlıklar meydana gelmektedir. Sigara içimi başlangıçta proteolitik enzimlerde ve ilerleyen dönemlerde reaktif oksijen metabolitlerinde aşırı artışa yol açarak akciğer parankiminde hasara neden olmaktadır (5). Akciğer parankim hasarına epitelyal permabilite artışı ve pulmoner surfaktan miktarındaki değişim de katkıda bulunmaktadır.

Sigara içimi makrofajların immünregülatuar fonksiyonlarını değiştirerek, T lenfositlerle etkileşimi ve antijen sunumunu da etkilemektedir. Solunum yollarında polimorfonükleer lökosit ve monositlerin artışına yol açarak elastaz üretimini artırmakta, diğer yandan elastaz inhibitörü olan α -1 antitripsin eksikliğine neden olmaktadır. Sonuç olarak akciğer dokusunun elastolitik parçalanmasına bağlı olarak amfizem gelişmektedir (5, 6).

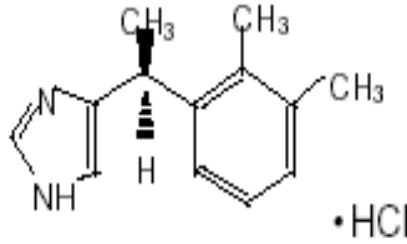
Akciğer komplikasyon insidansı sigara bırakıldıktan sonra azalmaktadır. Preoperatif sigara bıraktırma zamanında bir fikir birliği oluşmamıştır. Mukosilier fonksiyonların geri dönmesi sigara bırakımını takiben 2-3 hafta sonra, tükrük fonksiyonlarının geri dönmesi birkaç ayda gerçekleşmekte iken karboksihemoglobin seviyeleri 24 saatte normale dönmektedir (6).

Anesteziyenin uyanma ve ekstübasyon döneminde öksürmeyi önlemek için birçok farklı ilaç ve yöntem araştırılmıştır. Bu stratejiler trakeal entübasyon yerine laringeal maske kullanımı (7), derin anestezi altında ekstübasyon (8), kısa etkili opioidler (9) gibi sistemik ilaç verilmesi, kaf çevresine lokal anestetik sürülmesi (10) veya lokal steroid uygulanmasını (11) içerir. Ancak bu tekniklerin hiç biri öksürüğün tam olarak önlenmesini garanti etmez.

Deksmedetomidin

Son yıllarda ortaya çıkan, genel anestezide adjuvan olarak kullanıldığında volatil ve intravenöz anestetik gereksinimini azaltan deksmedetomidin hidroklorür; imidazolinler alt grubu içinde yer almaktadır (Şekil-1). Bir diğer α -2 agonisti klonidine oranla daha selektif olduğu ispatlanmış ve faz III çalışmaları onaylanarak, sürekli intravenöz sedasyon amacıyla yoğun bakım ortamında kullanılmak üzere piyasaya sürülmüş, spesifik bir α -2 reseptör agonistidir (12, 13). Sedatif, analjezik ve hemodinamik cevabı baskılayan sempatotik etkileri vardır. Anksiyolitik ve analjezik etkilerinden dolayı, postoperatif yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon gereken hastaların sedasyonu için kullanılmaktadır. Bolus ve

intravenöz deksmedetomidin uygulamalarıyla endotrakeal entübasyon ve ekstübasyonda sempatik aktivasyonun baskılandığı da bildirilmiştir (14, 15).



Şekil-1: Deksmetomidin kimyasal yapısı

Deksmetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak post-sinaptik α -2 adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitör pertussis toksinine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak potasyum kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir. Deksmetomidinin sedatif etkileri lokus seruleusa atfedilmektedir. Alfa2-adrenerjik reseptör, aktive olduğunda adenil siklazı inhibe eder (16, 17). Böylece pek çok katabolik hücrel süreçte yer alan cAMP düzeyi düşük kalacağından anabolik olaylar göreceli olarak katabolik olayları geçer. Beraberinde kalsiyumun aktive ettiği potasyum kanallarından potasyum çıkışı olur ve sinir uçlarındaki kalsiyum kanallarından kalsiyum girişi inhibe olur. Membranın iyon geçişindeki değişiklik hiperpolarizasyona yol açıp lokus seruleusda ve asendan nöroadrenerjik yoldaki nöronal ateşlemeyi suprese eder. Ventrolateral preoptik nukleus üzerine inhibitör kontrolün ortadan kalkması gama-aminobutirik asit (GABA) ve galanin salınımına neden olarak locus seruleus ve tuberomamillar nukleusun inhibisyonuna katkı sağlar. Bu nörotransmitterler lokus seruleusun noradrenalin salınımını ve tuberomamillar nukleusun histamin sekresyonunu daha da inhibe eder. Subkortikal bölgedeki histamin reseptörlerinin boş kalması hipnotik bir durum yaratır (12, 18).

Deksmedetomidin solunum depresyonuna yol açmaksızın, hastaların uyandırılabilir ve kooperatif durumda oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar. İlave sempatotik özellikleri daha az anksiyete, hemodinamik stabilite, stres-hormonu yanıtının küntleşmesi ve intraoküler basınçta azalmadır.

Dağılım yarı ömrü ve eliminasyon yarı ömrünün kısa olması nedeniyle deksmedetomidin iv titrasyon için uygun bir ilaçtır. İntravenöz sürekli infüzyon halinde verildiğinde öngörülebilir stabil bir hemodinami sağlar. Ancak hipotansiyon ve bradikardiye neden olabileceğinden hipovolemik, vazokonstrikte veya ciddi kalp blokları hastalarda etkilerine dikkat edilmelidir. Yirmidört saatlik infüzyonun ani sonlandırılmasından sonra kardiyovasküler “rebound” etki görülmemiştir. Diğer sedatif ve opioid analjezikleri potansiyalize ettiğinden, bu ilaçların tüketimini de azaltmaktadır (13).

Deksmedetomidin hidroklorür dozu, arzulanan klinik etkiye göre titre edilmelidir. Erişkin hastalar için deksmedetomidin hidroklorür uygulamasına 10 dakika içinde 1.0 mcg/kg’lık bir yükleme dozu ile başlanması ve 0.2 ile 0.7 mcg/kg/saat sınırları arasında kalan bir idame infüzyonu ile devam edilmesi önerilir (19).

Tablo-1: Deksmedetomidin farmakokinetik parametreleri.

$t_{1/2}$	6 dk
T _{1/2}	1.8-2.5 sa
Total vücut klirensi	35-46 L/sa
Sanal dağılım hacmi	88-102 L
Proteinlere bağlanma	%98

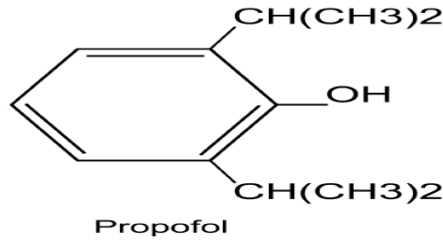
$t_{1/2}$: Dağılım yarı ömrü, T_{1/2}: Eliminasyon yarı ömrü.

Dengeli genel anestezi uygulaması intravenöz ve volatil anestezi ilaçları, kas gevşeticiler ve analjeziklerle sağlanmaktadır. Genel anestezi uygulaması, anestezi indüksiyonu ve anestezinin idamesi basamaklarından oluşmaktadır. Anestezi indüksiyonu ve anestezinin devamlılığı hem intravenöz hem de volatil ilaçlarla sağlanabilmektedir. Anestezi

indüksiyonunda intravenöz ajanlar sıkça kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan propofol ve remifentanil total intravenöz anestezi (TİVA) uygulamasında kısa etki ve hızlı derlenme süreleri nedeniyle tercih edilmektedirler.

Propofol

Propofol (2,6 diizopropilfenol) bir alkil derivesi olup yapısal olarak diğer hipnotiklere benzemez (Şekil- 2). Propofol bir santral sinir sistemi depresanıdır. İndüksiyonda, anestezi idamesinde, kısa süreli sedasyon uygulamaları ve yoğun bakım ünitelerinde sedasyon için yaygın bir biçimde kullanılan intravenöz potent bir ajandır. Yan etkileri minimaldir ve kontrol edilebilir. Anesteziden hızlı derlenme, psikomotor ve kognitif fonksiyonların hızla düzelmesi nedeniyle sık tercih edilmektedir (20).



Şekil-2: Propofolün kimyasal yapısı.

Propofol, 1977 yılında "Cremophor EL" solüsyonu adı altında klinik kullanıma girmiş, enjeksiyon ağrısına ve alerjik reaksiyonlara neden olduğundan, 1983'te %10 soya yağı içindeki %1'lik emülsiyonu hazırlanmıştır. 1986'da İngiltere'de ve 1988'de ABD'de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise erişkin ve çocukların anestezi indüksiyonunda, idamesinde ve sedasyonunda yaygın olarak kullanılan anestezik bir ajandır (21).

Propofol farmakokinetiği, üçlü kompartman modeliyle tanımlanır. Propofolün lipofilik özelliği, kan beyin bariyerini kolayca geçmesini sağlar

(21). Beyin ve plazma arasında hızlı bir şekilde dengeye ulaşır ve hızla periferel dokulara redistrübe olur. Etkisi hızla başlar, kısa sürede karaciğerde konjugasyonla inaktif glukuronid ve sülfatlara metabolize olur ve metabolitleri primer olarak idrarla atılırlar. Propofolun %1'lik kısmı değişmeden idrarla, %2'si ise feçesle atılır. Eliminasyon başlama süresi 8 dk, eliminasyon yarı ömrü 4-23 sa ve redistribüsyon yarı ömrü ise 30-70 dk'dır. Genel anestezi sonrası derlenme zamanı 5-30 dk arasında değişebilir. Propofol konsantrasyona bağımlı olarak, sitokrom P450 inhibisyonu yaparak, bu enzim sistemine bağılı olan ilaçların metabolizmasını değiştirebilir. Anestezik etkileri kol-beyin sirkülasyon zamanı içinde gözlenir (40-50 sn). Farmakokinetiği çeşitli faktörlerle (cinsiyet, hepatik ve renal yetmezlik, yaş, eş zamanlı medikal tedavi) değişebilir.

Etki mekanizması tam olarak bilinmese de GABA'nın aracılık ettiği inhibisyonun, nörotransmisyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Propofolün hipnotik etkisini GABA A'nın β subünitesine bağlanıp, klor kanallarını potansiyalize ederek oluşturduğu bilinmektedir. Propofolün sedatif etkinliği; GABA-A reseptörleri üzerinden, hipokampus ve prefrontal korteksten asetilkolin salınımının inhibisyonuna bağılıdır. Ek olarak, alfa₂ adrenoreseptörler bu etkinlikte indirekt role sahiptirler. Dorsal spinal boynuz nöronlarında ise propofol GABA-A ve glisin reseptörlerine etki eder (22, 23). Propofol, hipnotik konsantrasyonlarda üst havayolu reflekslerinin doza bağımlı potent inhibitörü olarak bilinir (24, 25). Hatta çocuklarda eksübasyon sırasında subhipnotik dozlarda laringospazmı önlemektedir (26).

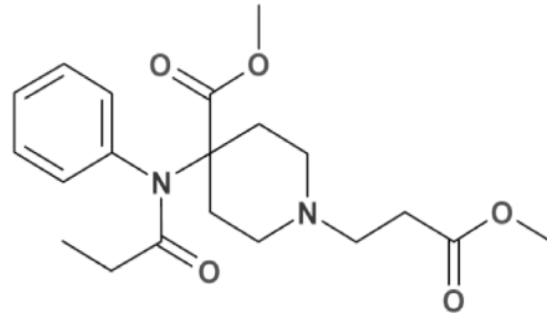
Propofol uygulanması çeşitli yöntemlerle olmaktadır. Bunlar, manuel olarak bir enjektör yardımıyla vücut ağırlığına göre intravenöz yavaş bolus, bir perfüzeatör yardımıyla elle ayarlanan değerlere göre yavaş intravenöz infüzyon (manually-controlled infusion; MCI) ve 1980'lerin başlarından itibaren kullanılmaya başlanan yöntem olan hedef-kontrollü infüzyon (HKİ) (target-controlled infusion; TCI) pompası yardımıyla olmaktadır.

Hedef Kontrollü İnfüzyon (HKİ)–Target Controlled Infusion (TCI)

HKİ'nin amacı ilacın plazmada veya etki yerinde ulaşması ve sürdürülmesi istenen hedef konsantrasyonun sağlanmasıdır. Hedef konsantrasyon başlangıçta anesteziyolog tarafından istenen klinik etkiye ulaşmak amacıyla belirlenir (27). Bu infüzyon tekniği önceden belirlenen bir hedef konsantrasyonu, birim zamanda enjektör pompasıyla uygulanması gereken ilaç miktarına dönüştürür. Bu dönüşüm pompanın içinde bulunan ve verilen ilacın farmakokinetik modelini içeren bir algoritmayla programlanmış mikroçip tarafından otomatik olarak yapılır (28). Bu teknik ardışık olarak uygulanan doz artırımları ile yaklaşık %30 olarak tahmin edilen bireysel farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkları hesaba katarak anestezi ilaçlarının daha iyi titrasyonunu sağlar (29). Bu pompanın çalışma prensibi santral kompartmanı dolduran bir bolusun ardından vücuttan atılan ilacı yerine koymak amaçlı sabit bir infüzyon ve periferik dokulara transfer olan ilacı yerine koymak için devamlı olarak azalan bir infüzyon hızını içerir. Böylece HKİ istenen konsantrasyon profilini oluşturur ve klinik ihtiyaca göre ayarlar. HKİ'nin gelişmesi anestezi ilaçlara uygulanan farmakokinetik prensiplerde yakın zamanlı gelişmelerle çakışmıştır. Bunlar kan/etki yeri eşitliği sabitine bağlı etki yeri kompartmanı, maksimum etkiye ulaşma zamanı, ortama duyarlı yarı ömür ve ortama duyarlı azalma zamanıdır. Genel olarak cerrahi anesteziye uygulanan bu çalışmalar elle ayarlanan infüzyon seçeneklerine göre daha iyi hemodinamik stabilite, özellikle spontan ventilasyonda anestezi düzeyin daha iyi kontrolü ve daha hızlı derlenme ile sonuçlanmıştır (30). HKİ anesteziyolog açısından bakıldığında, sadece infüzyon dozunun gerçeğe uygun şekilde ayarlanması için bir yöntemden ibaret olan infüzyon aletinin maksimum hız, anlık akış hızının doğruluğu ve oklüzyon basıncı gibi tüm özellik ve performansını sağlar. Anesteziyolog için hedef konsantrasyonu tek adımda belirleyebilmek ve infüzyon dozundaki sürekli değişim işini programa bırakabilmek daha az insan katılımıyla ve iş yükünde azalmayla uygun anestezi sağlamak anlamına gelir (31).

Remifentanil

Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir (Şekil-3). Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (32).



Şekil-3: Remifentanilin kimyasal yapısı.

Remifentanilin, μ opioid reseptör selektivite profili, etki süresinin kısa oluşu, tekrarlayan dozlarda birikim olmaması, eliminasyonunda non-hepatik bir mekanizmanın rol oynaması, histamin salınımının olmaması ve kardiyovasküler stabiliteyi sağlaması belirgin özellikleridir. Metabolizması plazma kolinesteraz seviyesinden bağımsızdır. Bu durum enzim defekti olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir (33).

Remifentanilin major metaboliti, karboksiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir. Remifentanil asit de aynı şekilde μ , ζ ve K reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Köpekler üzerinde yapılan ve remifentanil ya da remifentanil asitle elektroensefalogramın (EEG) baskılanmasını araştıran bir çalışmada, metabolik ana bileşikten 4100 kat zayıf bulunmuştur. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü μ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (34, 35).

İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8-40 dk olarak saptandığı belirtilmektedir (35-37). Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir.

Bispektral İndeks (BİS)

Serebral fonksiyonun izlenmesi; anestezinin yeterli derinlikte sürdürülmesi, beyine ve spinal korda hasar riskinin en aza indirgenmesi ve bilinci kapalı hastaların en iyi şekilde değerlendirilmesini olanaklı kılar. Serebral fonksiyon monitörleri, beyinin elektriksel aktivitesinden yararlanılarak geliştirilmiştir. EEG sinyallerinden geliştirilmiş olan bispektral indeks (BİS) yöntemiyle anestezinin derinliği pratik bir biçimde ölçülebilmekte, anesteziğin sedatif ve hipnotik etkileri değerlendirilebilmektedir (38, 39).

BİS 1985'den bu yana geliştirilmekte olan kompleks, tescilli bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir şeklini, beyindeki anestezik etkinin göstergesi olarak 1996'da "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanmış olup bu endikasyon için onay almış olan tek cihazdır. Bu oluşum; EEG verilerinin alınması, parazitlerin uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılmasını içerir (38, 39).

BİS indeksi, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerin bileşiminden oluşan kompleks bir indekstir. BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 sn'nin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir (Tablo-2). Bu bilgiler ortalama her 2 ile 5 sn arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmekte ve sayılı bir BİS değerinin devamı sağlanmış olmaktadır. Aynı zamanda sedatif durumda ani değişiklikler olduğunda da BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 sn sonra gösterebilmektedir (40, 41). BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen

bir sayıdır ve anestezi ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile koreledir. 100 civarında BİS değerleri hastanın uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS değeri 70'in altına indiğinde hatırlama olasılığı dramatik olarak düşer. BİS indeksi 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür. BİS indeks değerleri 40'ın altına indiğinde anestezi etkisinin EEG üzerinde daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, BİS indeks değerlerinin genel anestezi sırasında 40-60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir (40, 41).

Tablo-2: BİS düzeyinin klinik ve EEG korelasyonu.

BİS Düzeyi	Klinik	EEG
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivite
60	Hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivite
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar Baskılanma
0	İzoelektrik EEG	EEG'de total Baskılanma

BİS: Bispektral İndeks, **EEG:** Elektroensefalografi.

BİS indeksinin yorumlanmasında üç temel özellik bilinmelidir;

1-Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir.

2-BİS istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.

3-BİS, beyinin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer, belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Alın ve temporal bölgeye uygulanan elektrodu dışında cilt altı iğne elektrodları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılar. BİS monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (Supression ratio, SR), elektromyografi aktivitesi (EMG) ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler

daha iyi, güvenilir, kaliteli sinyali belirtir. Sinyal kalite indeksinin %50'nin üzerinde olması yeterli EEG transmisionunu gösterir ama pek çok çalışmada sinyal kalite indeksinin %80'nin üzerinde olması hedeflenmiştir. SR önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir (41-43).

Bu çalışmada; servikal vertebra cerrahisi geçirecek sigara içen ve içmeyen hastalarda, anestezi derinliği BIS ile kontrol edilerek, HKİ ile sağlanan TİVA'dan uyanma sırasında, cerrahi bitiminden 5 dk önce 0,5 mcg/kg iv infüzyon (10 dk'da) verilecek deksmedetomidinin derlenme esnasındaki üst havayolu refleksleri üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 08/04/2009 tarih ve 2009-6/49 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Amerikan Anestezistler Cemiyeti (ASA) klasifikasyonu I-II sınıflamasına giren, 18-65 yaş arası, Mallampati I-II, sigara içen grup için en az 6 aydır günde en az 5 adet veya daha fazla sigara içen, servikal disk cerrahisi nedeniyle opere edilecek 80 (40 sigara içen, 40 içmeyen) olgu dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. ASA III-IV olgular
2. Astım, kronik akciğer hastalığı olanlar
3. Zor entübasyon bulgusu (Mallampati 3-4, Tiromental mesafe < 6cm, kısa boyun, küçük çene)
4. Psikiyatrik, santral sinir sistemi hastalığı
5. Madde bağımlılığı
6. Gebelik
7. <18 yaş ve/veya >65 yaş üzerinde olan
8. Geçirilmiş akciğer enfeksiyonu

Hastalar operasyondan önce anestezi polikliniğinde değerlendirilerek gerekli bilgiler verildi ve onamları alındı.

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ASA grubu, modifiye mallampati skoru ve ağız açıklığı bilgileri kaydedildi. Standart DII derivasyonlu elektrokardiyografi ile kalp atım hızı (KAH) ve ritmi, non invaziv kan basıncı ölçeri ile sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB), puls oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonu uygulandı. Yüzde fasiyal sinir trasesine yerleştirilen elektrodlar ile nöromuskuler ileti monitörizasyonu (TOF) yapıldı. Tüm gruplara indüksiyondan 3 dk önce 0.04 mg/kg i.v. midazolam ile premedikasyon uygulanarak, 5 dk %100 O₂ ile tidal volüm solunumu ile preoksijenasyon sağlandı. Daha sonra sol el sırtından 20 G intraketle damar yolu açıldı ve kristalloid infüzyonuna başlandı.

Sigara içen veya içmeyen olgular kapalı zarf yöntemi ile rastgele 2 alt gruba ayrıldı. Grup I (n=20) sadece sigara içen ve deksmedetomidin uygulanmayacak olgular, Grup II (n=20) sigara içen ve cerrahi bitiminden 5 dk önce deksmedetomidin 0,5 mcg/kg iv infüzyon (10 dk'da) verilecek olgular, Grup III (n=20) sigara içmeyen ve deksmedetomidin verilmeyecek olgular, Grup IV (n=20) sigara içmeyen ve cerrahi bitiminden 5 dk önce deksmedetomidin 0,5 mcg/kg iv infüzyon (10 dk'da) verilecek olgular. Genel anestezi indüksiyonu için 1.5 mg/kg lidokain iv verildikten sonra BIS değeri 35-40 arasında olacak şekilde HKİ ile propofol ve remifentanil infüzyonuna başlandı. Kas gevşemesi 0.6 mg/kg rokuronyum iv ile sağlandı. Entübasyonun ardından soluk sonu CO₂ (ETCO₂) monitörizasyonu yapıldı. Anestezi idamesi HKİ ile verilen propofol (Schinder modeli ile etki yeri konsantrasyonu) ve remifentanil (Minto modeli ile etki yeri konsantrasyonu) infüzyonları ile sağlandı.

Kalp atım hızları, kan basınçları ve SpO₂ değerleri indüksiyon öncesi (bazal-t₀), ve indüksiyon sonrası 1. (t₁), 5. (t₂), 10. (t₃), 30. (t₄), 45. (t₅), 60. (t₆), 90. (t₇), 120. (t₈) dakikalarda, operasyon sonu (t₉), ekstübasyon sonrası (t₁₀) ve ayılma odasında (t₁₁) kaydedildi.

Cilt kapatılırken propofol ve remifentanil infüzyonu sonlandırılarak olgulara dahil olduğu gruplara göre deksmedetomidin 0,5 mcg/kg iv infüzyon (10 dk'da) verildi. Olgulara %100 O₂ verilerek spontan solunumun gelmesi beklendi. Hastanın düzenli spontan solunum eşliğinde sözlü emirlere uyması, gözlerini açması, TOF yanıtının >%90 olması, BIS değerinin ≥80 olması ekstübasyon kriteri olarak değerlendirildi. Hipoksi, SpO₂'nin 10 sn süreyle %94'ün altına düşmesi hiperkapni, ETCO₂'in 45 mmHg'nin üzerine çıkması olarak değerlendirildi. Operasyon bitiminde HKİ sonlandırıldıktan sonra, ilk spontan solunum zamanı (İSS), düzenli spontan solunum başlama zamanı (DSS), sözlü emirlere uyma zamanı (SEZ), kaf indirilme zamanı (KAF), ekstübasyon zamanları (EZ) ve bu zaman zarflarında ortaya çıkan öksürük ve/veya laringospazm kaydedildi. Ek olarak ekstübasyondan 2 dakika sonra (EZ2) ve ayılma odasında (A) da öksürük ve/veya laringospazm oluştuysa kaydedildi. Bu süreç içindeki üst solunum yolu refleksleri öksürük skalası ile

değerlendirildi. (Grade 0: Öksürük yok, Grade 1: Hafif tek öksürük, Grade 2: Bir epizottan fazla, ancak sürekli olmayan orta dereceli öksürük, Grade 3: Devamlı ve tekrar eden şiddetli öksürük) (44).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi 2'den fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulandı. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için betimleyici değerler, verilerin dağılım yapısına göre ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum- maksimum) olarak verildi. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler, "n" ve yüzde (%) olarak verildi. Tüm verilerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik verileri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-3).

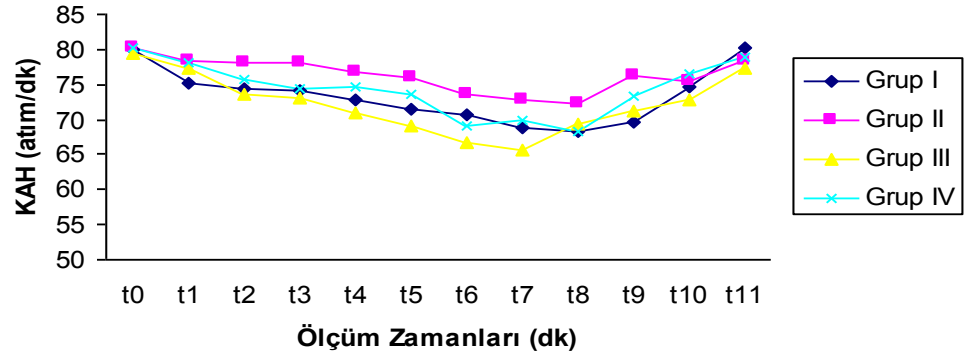
Tablo-3: Grupların demografik verileri.

	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (vücut ağırlığı)	Cinsiyet K/E (n)	ASA I/II (n)
Grup I n=20	45.6±8.5	163.2±11.2	67.4±6.1	9/11	6/4
Grup II n=20	49.2±7.3	161.8±10.7	70.2±6.9	12/8	5/5
Grup III n=20	48.7±6.9	164.8±11.9	72.2±7.1	11/9	13/7
Grup IV n=20	50.1±7.7	164.2±11.7	69.6±6.6	10/10	4/6

ASA: Amerikan Anestezistler Cemiyeti, **K:** Kadın, **E:** Erkek.

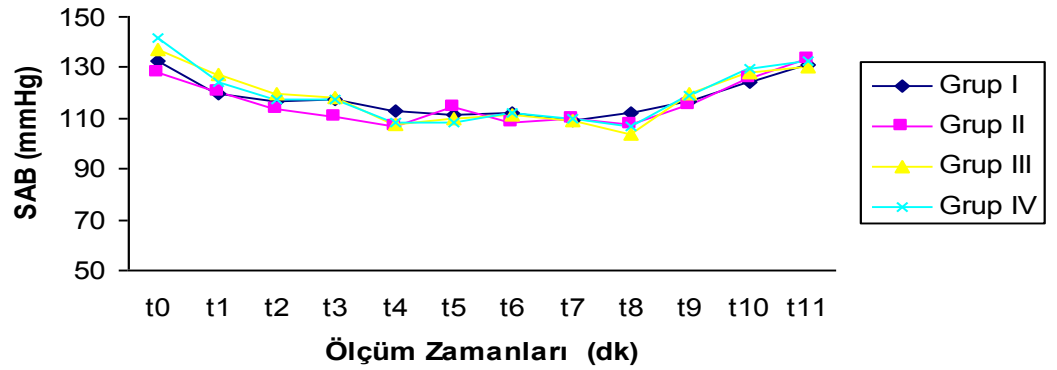
Olguların BİS değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri grup içi bakıldığında induksiyon sonrası tüm ölçüm zamanlarında değerlerin her grupta bazal değerlere göre anlamlı ölçüde düştüğü gözlemlendi. Ancak, KAH, SAB, DAB ve OAB değerlerindeki değişiklikler gruplar arası karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-4, Şekil-5, Şekil-6, Şekil-7).



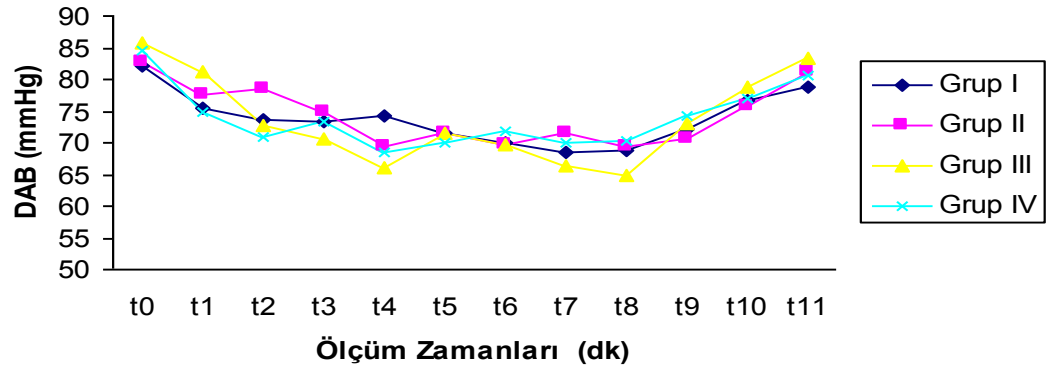
Şekil-4: Kalp atım hızlarının ölçüm zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (ort±SS).

t0: Bazal değer, t1: 1. dk, t2: 5. dk, t3: 15. dk, t4: 30. dk, t5: 45. dk, t6: 60. dk, t7: 90. dk, t8: 120. dk, t9: Operasyon sonu, t10: Ekstübasyon sonrası, t11: Ayılma odası.



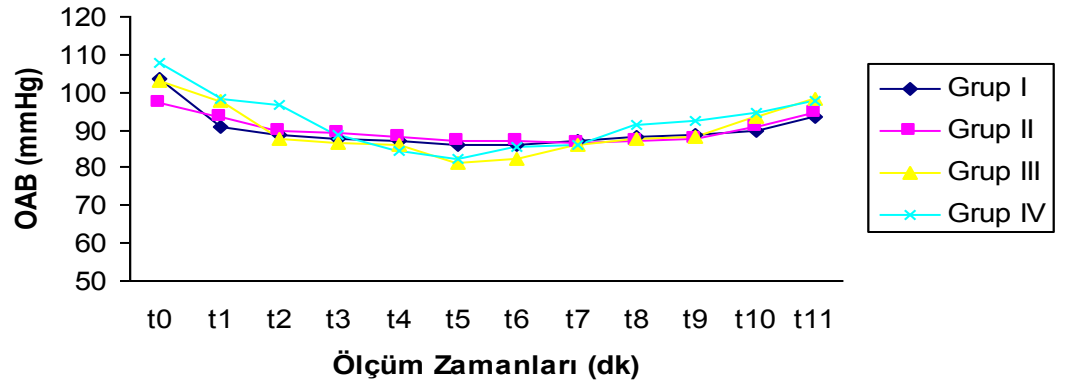
Şekil-5: Sistolik arter basınçlarının ölçüm zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (ort±SS).

t0: Bazal değer, t1: 1. dk, t2: 5. dk, t3: 15. dk, t4: 30. dk, t5: 45. dk, t6: 60. dk, t7: 90. dk, t8: 120. dk, t9: Operasyon sonu, t10: Ekstübasyon sonrası, t11: Ayılma odası.



Şekil-6: Diastolik arter basınçlarının ölçüm zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (ort±SS).

t0: Bazal değer, t1: 1. dk, t2: 5. dk, t3: 15. dk, t4: 30. dk, t5: 45. dk, t6: 60. dk, t7: 90. dk, t8: 120. dk, t9: Operasyon sonu, t10: Ekstübasyon sonrası, t11: Ayılma odası.



Şekil-7: Ortalama arter basınçlarının ölçüm zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (ort±SS).

t0: Bazal değer, t1: 1. dk, t2: 5. dk, t3: 15. dk, t4: 30. dk, t5: 45. dk, t6: 60. dk, t7: 90. dk, t8: 120. dk, t9: Operasyon sonu, t10: Ekstübasyon sonrası, t11: Ayılma odası.

İlk spontan solunum zamanı (İSS), düzenli spontan solunum zamanı (DSS), sözlü emirlere uyma zamanı (SEZ), kaf indirilme zamanı (KAF) ve ekstübasyon zamanı (EZ) gruplar arası karşılaştırıldığında; Grup II ve III'te İSS zamanlarının Grup I ve IV'e göre daha kısa olduğu ancak sadece Grup II ile Grup I ve Grup II ile Grup IV arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). Ek olarak Grup I ve II arasında

DSS zamanlarında da anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0.05$). Diğer zamanlarda ise gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4).

Tablo-4: İlk spontan solunum zamanı, düzenli spontan solunum başlama zamanı, sözlü emirlere uyma zamanı, kaf indirilme zamanı, ekstübasyon zamanları ve ayılma odasına alınma zamanlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	İSS	DSS	SEZ	KAF	EZ	A
Grup I n=20	3.3±1.1	5.05±1.5	6.1±2	6.5±1.8	6.9±1.8	10.6±3.1
Grup II n=20	2.4±1.1*†	3.8±1.3*	4.8±1.7	5.1±1.9	5.4±2	10.9±2.7
Grup III n=20	2.9±1.3	4.6±1.6	5.8±1.9	5.9±2.1	6.2±2.1	10.5±3.2
Grup IV n=20	3.5±0.8	4.2±0.9	5.1±1	5.9±1.1	6.7±1.1	10.9±3.3

İSS: İlk spontan solunum zamanı, **DSS:** Düzenli spontan solunum başlama zamanı, **SEZ:** Sözlü emirlere uyma zamanı, **KAF:** Kaf indirilme zamanı, **EZ:** Ekstübasyon zamanları ve **A:** Ayılma odası.

* $P<0.05$; Grup I ve II karşılaştırıldığında.

† $P<0.01$; Grup II ve IV karşılaştırıldığında.

İlk spontan solunum (İSS), düzenli spontan solunum (DSS), sözlü emirlere uyma (SEZ), kaf indirilme (KAF), ekstübasyon (EZ), ekstübasyondan 2 dk sonraki (EZ2) zamanlarda ve ayılma odasında öksürük insidanslarına bakıldığında 80 hastadan 18'inde (%23) farklı dönemlerde öksürük görüldü. Grup I'de İSS ve DSS zamanlarında 1'er olguda Grade 1 ve Grade 2 öksürük, SEZ'da Grup I ve Grup II'de 1'er olguda grade 1 öksürük, KAF zamanında Grup I'de 4 olguda Grade 1 ve 2 olguda Grade 2 öksürük EZ ve

EZ2 zamanında ise Grup I'de 5 olguda Grade 1 ve 2 olguda Grade 2 öksürük saptandı.

Ayılma odasında ise Grup I'de 4 olguda Grade 1 öksürük saptandı. Diğer gruplarda ise bu zaman dilimlerinde öksürük saptanmadı. Grup I'de diğer gruplara göre öksürük insidansı yüksek olmasına rağmen gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo-5).

Tablo-5: İlk spontan solunum zamanı, düzenli spontan solunum başlama zamanı, sözlü emirlere uyma zamanı, kaf indirilme zamanı, ekstübasyon ve ekstübasyondan 2 dakika sonra ve ayılma odasında öksürük görülen olguların gruplara göre dağılım

	Öksürük Grade	İSS	DSS	SEZ	KAF	EZ	EZ2	A
Grup I n=20	I	1	1	1	4	5	5	4
	II	1	1	0	2	2	2	0
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Grup II n=20	I	0	0	1	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Grup III n=20	I	0	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Grup IV n=20	I	0	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0

İSS: İlk spontan solunum zamanı, **DSS:** Düzenli spontan solunum başlama zamanı, **SEZ:** Sözlü emirlere uyma zamanı, **KAF:** Kaf indirilme zamanı, **EZ:** Ekstübasyon zamanları, **EZ2:** Ekstübasyondan 2 dakika sonra ve **A:** Ayılma odası.

İlk spontan solunum (İSS), düzenli spontan solunum (DSS), sözlü emirlere uyma (SEZ), kaf indirilme (KAF), ekstübasyon (EZ), ekstübasyondan

2 dk sonraki (EZ2) zamanlarda ve ayılma odasında hiçbir olguda laringospazm saptanmadı. Ayrıca alışma sırasında anestezi ve derlenme sürecinde hiçbir olguda hipoksi ve hiperkarbi gözlenmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Servikal vertebra cerrahisi geçiren, sigara içen ve içmeyen olgularda hedef kontrollü infüzyon ile TIVA uyguladığımız çalışmamızda; ekstübasyon safhasında öksürüğün, sigara içen olgularda diğer olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla olduğunu ve cerrahi bitiminden 5 dk önce deksmedetomidin 0.5 mcg/kg 10 dakika infüzyonu ile bu insidansın önemli ölçüde azaldığını saptadık. Sigara içmeyen olgularda ise ekstübasyon safhasında öksürüğün olmadığını gördük.

Genel anestezi den derlenme ve ekstübasyon döneminde öksürük refleksini azaltmak ya da önlemek amacıyla farklı genel anestezi uygulamaları yanısıra sistemik ya da topikal ilaç uygulamaları da yapılmıştır. Lokal anesteziklerle yapılan 82 olgulu bir çalışmada, 41 hastaya endotrakeal kaf çevresine %4 lidokain sürülmüş, diğer 41 hastaya ise 1.5 mg/kg lidokain iv olarak uygulanmış, ekstübasyonda öksürük insidansı ve hemodinamik parametreler karşılaştırıldığında ise her iki uygulama arasında bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (10). Yapılan diğer bir çalışmaya göre de derlenme esnasındaki öksürüğü önlemek için plazma lidokain seviyesinin (3 mcg/ml) oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (45). Sistemik lidokain uygulanması sedasyon oluşturarak derlenmeyi geciktirebilir (46). Endotrakeal kafa sürülen betametazon jel ile lidokain jeli karşılaştıran başka bir çalışmada; lidokain jelin postoperatif boğaz ağrısı insidansını azalttığı ancak ses kısıklığı ve öksürük insidansını azaltmadığı, betametazon jel uygulamasının ise postoperatif öksürük ve boğaz ağrısı insidansını anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur. Ancak bu çalışmada, postoperatif 1. 6. 12. ve 24. saatlerdeki öksürük, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı insidansı kaydedilmiş olup tam olarak ekstübasyon esnasındaki öksürük insidansı kaydedilmediği için, öksürük boğaz ağrısı ve ses kısıklığı insidansı arasındaki korelasyon değerlendirilememiştir (11). Topikal steroid uygulamasının hafif lokal enfeksiyonları alevlendirebileceği bilinmekte ve uzun süreli entübasyonlarda, topikal steroid uygulaması etkin olmamaktadır. Öksürük refleksini önlemek

amacıyla kullanılan ajanlardan kısa etkili opioid analjezikler ise solunum depresyonu oluşturma ve derlenme gecikme gibi sakıncalar içermektedir.

Topikal yada sistemik ajan kullanımları yanısıra farklı genel anestezi uygulamalarının da entübasyon ve ekstübasyon dönemindeki öksürük ve havayolu reflekslerine etkileri araştırılmıştır. Literatürde, anestezi derlenme durumunda, ne zaman şiddetli öksürük gelişebileceği ile ilgili olarak tam bir zaman belirlenmemiştir. Sevofluran ve desfluran uygulaması esnasında havayolu yanıtlarını karşılaştıran bir çalışmada, desfluran kullanımının peroperatif dönemde öksürük insidansını artırdığı bildirilmiş, ancak ayılma döneminde iki inhalasyon anesteziği arasında bir fark saptanmamıştır (47). Desfluran ve sevofluran anesteziğinde havayolu cevaplarını karşılaştıran başka bir çalışmada ise, halojenli anesteziklerden ziyade sigara içiminin hastalarda akciğer komplikasyon riskini artırdığı gösterilmiştir (48). Sigara kullanım geçmişinin, izofluran anesteziinden derlenme sırasında öksürük frekansına ve genliğine etkilerini araştıran bir çalışmada, seçilen 68 hastanın 52 (%76)'sinin bir komuta tepki vermeden önce öksürdüğü ancak sigara içen ve içmeyen olgular arasında derlenme esnasında öksürük insidansının farklı olmadığı bildirilmiştir (49). Ayrıca; astım geçmişi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, yakın dönemde geçirilmiş havayolu enfeksiyonu ya da kronik öksürük gibi diğer faktörlerin ise teorik olarak genel anesteziinden derlenme anında öksürüğün oluşumunu ve tekrarlanmasını etkileyebileceği belirtilmiştir. Homojen gruplar oluşturmak ve potansiyel karışıklığa neden olan faktörleri azaltmak için bu durumdaki hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak bu faktörler hastalarda birebir göz önüne alınmalıdır.

Hans ve ark.'nın (2) sigara içen ve içmeyen olgularda sevofluran ve propofolün derlenme esnasındaki öksürüğe olan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada derlenme döneminde görülen öksürük insidans ve şiddetinin sigara içen olgularda anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir. Toplam 34 olgunun dahil edildiği çalışmada, sigara içen ve grade 2 ya da 3 öksürük görülen olguların oranı sevofluran grubunda 7/7 iken propofol grubunda 6/9 olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak, lojistik regresyon analizi, sigara

içenlerde ekstübasyon esnasında sevofluranın rezidüel konsantrasyonu ne olursa olsun öksürük olasılığı ile %100 oranında ilişkili olduğunu göstermiştir. Sevofluran verilen gruba göre propofol verilen grupta, derlenme sürecindeki öksürük insidansının daha az olduğu saptanmıştır.

Elektif lomber disk cerrahisi geçiren ve sigara içen 50 olguda, TİVA (propofol 2.5 mg/kg - remifentanil 1 mcg/kg) ve dengeli anesteziden (propofol 2.5 mg/kg + fentanil 3 mcg/kg, nitroz oksit + %2 sevofluran) derlenme esnasındaki öksürük insidansının karşılaştırıldığı bir çalışmada; dengeli anestezi olgularının %83.3'ünde TİVA verilen olguların ise %57.7'sinde öksürük saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca TİVA grubunda OAB ve KAH'larının da dengeli anestezi grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Sonuçta TİVA grubunda derlenme sürecinde çok daha az öksürük ve düşük hemodinamik yanıtların saptandığı bildirilmiştir (50).

Güler ve ark. (14) da dengeli anesteziden (tiyopental sodyum 4-5 mg/kg, fentanil 1 mcg/kg, vekuronyum 0.1 mg/kg) derlenme esnasındaki öksürük, havayolu refleksleri ve hemodinamik yanıtı araştırdıkları çalışmalarında, ekstübasyondan 5 dk önce 10 ml izotonik sıvı içinde bolus olarak verilen 0,5 mcg/kg deksmedetomidinin, plaseboya göre, öksürük, kan basıncı ve kalp atım hızını anlamlı bir şekilde düşürdüğünü saptamışlardır. Deksmetomidinin sedatif ve analjezik özelliklerinden dolayı, ekstübasyon sırasında derlenme zamanını uzatmadan endotrakeal tüp toleransını arttırarak etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda ekstübasyon ve derlenme sürecinde, olguların tamamında görülen öksürük insidansı %23 oranında olup, grup I'de 20 hastadan 17'sinde (%85) grade I-II, grup II'de 20 hastadan 1'inde (%5) grade I öksürük, grup III-IV de ise hiç öksürük görülmemiştir. TİVA kullanılmasının tüm gruplarda öksürük insidansını azalttığı ve deksmedetomidin eklenmesi ile de sigara içenlerde de insidansın oldukça azaldığı görülmüştür. Deksmetomidin verilen ve verilmeyen gruplar arasında derlenme süreçlerinde de anlamlı bir zaman farkı saptanmamıştır.

Daha önce yapılan çalışmalar postoperatif öksürük refleksinin bozulmasının ya da baskılanmasının, sekresyonların atılamaması ve

aspirasyon pnömonisine yol açabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda öksürük refleksi eşiği yükselmiş hastalarda da aspirasyon pnömonisi ve rekürrent pnömoni geliştiği gözlenmiştir. Özellikle KOAH hastalarında genel anestezi sonrası öksürük refleksinin baskılanmış olması kötü sonuçlara yol açabilir. Öksürük refleksi, sağlıklı insanlarda total akciğer klirensinin %8'inden sorumluyken KOAH hastalarında %60'ından sorumludur (51, 52). Postoperatif erken derlenme döneminde, ekstübasyona şiddetli yanıtların beklendiği kronik sigara içicisi olan ve özellikle servikal vertebra cerrahisi geçiren olgularda öksürük refleksinin kısa bir dönem için baskılanması; laringospazm, kardiyovasküler sistem instabilitesi, intrakraniyal, intraabdominal, intraoküler basınç artışı, kemik ve sentetik greftin yer değiştirmesi ve kanama gibi komplikasyonların azalmasında yararlı olacaktır.

Deksmedetomidinin yüksek doz ve hızlı bolus (1-4 mcg/kg) uygulamalarının kan basıncında geçici artışa ve refleks bradikardiye yol açtığı bildirilmektedir. Bifazik etki olarak tanımlanan bu tablodan periferik arterioller düz kaslarda bulunan α_2 -reseptör aktivasyonuna bağlı periferik vazokonstriksiyon ve sonrasında α_2 -reseptörlerin aktivasyonuna bağlı sempatotolitik etkinin sonucu noradrenalin salınımının "negatif feedback" mekanizması ile baskılanması sorumlu tutulmaktadır (53, 54). Hall ve ark. (55) düşük doz deksmedetomidin infüzyon uygulamalarında da ilk 10 dk içerisinde kan basıncında %7 artma ve kalp hızında %16-18 azalma gözlendiğini belirtmişlerdir. Deksmedetomidinin doza bağlı oluşan bradikardik etkisi öncelikle sempatik tonusta azalma kısmen de baroreseptör refleksi ve artmış vagal aktivite aracılığıyla oluşmaktadır. Kardiyovasküler "rebound" etkisinin infüzyon kesildikten sonra 24 saat uzadığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Deksmedetomidin santral sinir sistemindeki alfa-2 reseptörleri aktive ederek ve periferik sempatik postsinaptik gangliyonları bloke ederek sempatotolitik etki göstermektedir (56). Yapılan bir başka çalışmada ise deksmedetomidin farklı dozlarının hemodinami üzerine olan etkileri incelenmiş ve deksmedetomidinin 0,6 mcg/kg/saat 10 dk infüzyonu ile endotrakeal entübasyon esnasındaki sempatik aktivasyonu baskıladığı

saptanmıştır (57). Lawrence ve ark. (58) yaptıkları bir çalışmada, indüksiyondan hemen önce 5 dk boyunca verilen 2 mcg/kg deksmedetomidinin kan basıncı ve kalp atım hızını plaseboya göre anlamlı biçimde düşürdüğünü gözlemişlerdir. Tanskanen ve ark. (59) deksmedetomidin infüzyonunu (plazma hedef konsantrasyonu 0.2 veya 0.4 ng/ml olacak şekilde), plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; deksmedetomidinin ekstübasyona olan hipertansif cevabı azaltmasının doz ile ilişkili olduğunu ve yüksek dozun, düşük doza göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Talke ve ark.'nın (60) da, deksmedetomidin infüzyonuna anestezi indüksiyonundan 20 dk önce başladıkları ve postoperatif 48 sa boyunca devam ettikleri, vasküler cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada, derlenme sırasında hemodinamik yanıtların baskılandığını göstermişlerdir. Çalışmamızda cerrahi bitiminden 5 dk önce deksmedetomidin 0,5 mcg/kg iv 10 dk süresince infüzyon şeklinde uyguladığımız tek dozun da ekstübasyon esnasında hemodinamik yanıtların baskılanmasında yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda intraoperatif dönemde nöromusküler monitörizasyon ile hastaların kas yanıtlarını izleyerek, anestezi derinliğini BIS ile kontrol ederek, etkisi hızla sonlanan ilaçları kullanarak derlenme ve kooperasyon sürecinin kısa olmasını sağladık. Böylece havayolu koruyucu reflekslerinin geri döndüğünden emin olarak optimum trakeal ekstübasyon koşullarını sağlamaya çalıştık. Çalışmamıza kronik akciğer hastalığı olanlar dahil edilmemiştir ancak optimum trakeal ekstübasyon şartlarının sağlanması ve erken derlenme sürecinde öksürük refleksinin baskılanmasının KOAH'lı olgularda da faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, ekstübasyon sırasında oluşan hava yolu irritasyonuna bağlı olarak sıkça öksürük ve nefes almada zorluk görülür. Ekstübasyonun neden olduğu öksürük ve nefes almada zorlanma hipertansiyon ve taşikardiye artırmaktadır. Bu öksürük, sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre daha sık ve daha yaygındır. Servikal vertebra cerrahisi geçiren bir hastada ekstübasyon esnasında öksürük ortaya çıkması ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Çalışmamızda cerrahi bitiminden 5 dk önce 0,5 mcg/kg iv 10

dk süresince infüzyon şeklinde uyguladığımız deksmedetomidin ekstübasyon sırasında oluşan öksürük refleksini önemli ölçüde baskılamıştır. Bu etkisinin sempatolitik, sedatif ve analjezik özelliklerinden dolayı laringeal stimülasyonun daha az hissedilmesine bağlı olarak oluştuğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Endotrakeal entübasyon. In: Kayhan Z (eds). Klinik anestezi. Genişletilmiş 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004. 243-73.
2. Hans P, Marechal H, Bonhomme V. Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non-smokers awakening from general anaesthesia at the end of a cervical spine surgery. *Br J Anaesth* 2008;101:731-7.
3. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-53.
4. Dennis A, Curran J, Sherriff J, Kinnear W. Effects of passive and active smoking on induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994;73:450-2.
5. Lewis DJ, Jakins PR. Effect of tobacco smoke exposure on rat tracheal submucosal glands: an ultrastructural study. *Thorax* 1981;36:622-4.
6. Bosken CH, Hards J, Gatter K, Hogg JC. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:911-7.
7. Koga K, Asai T, Vaughan RS, Latta IP. Respiratory complications associated with tracheal extubation. Timing of tracheal extubation and use of the laryngeal mask during emergence from anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:540-4.
8. Neelakanta G, Miller J. Minimum alveolar concentration of isoflurane for tracheal extubation in deeply anesthetized children. *Anesthesiology* 1994;80:811-3.
9. Shajar MA, Thompson JP, Hall AP, Leslie NA, Fox AJ. Effect of a remifentanyl bolus dose on the cardiovascular response to emergence from anaesthesia and tracheal extubation. *Br J Anaesth* 1999;83:654-6.
10. Venkatesan T, Korula G. A comparative study between the effects of 4% endotracheal tube cuff lignocaine and 1.5 mg/kg intravenous lignocaine on coughing and hemodynamics during extubation in neurosurgical patients: a randomized controlled double-blind trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;18:230-4.
11. Sumathi PA, Shenoy T, Ambareesha M, Krishna HM. Controlled comparison between betamethasone gel and lidocaine jelly applied over tracheal tube to reduce postoperative sore throat cough, and hoarseness of voice. *Br J Anaesth* 2008;100:215-8.
12. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
13. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesthetic Pharmacology* 1993;1:238-45.
14. Guler G, Akin A, Tosun Z, Eskitascoglu E, Mizrak A, Boyaci A. Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1088-91.

15. Kordon A, Günaydın B. Farklı dozlarda deksmedetomidinin laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı, peroperatuvar anestezi gereksinimine ve derlenmeye etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2006;14:95-102.
16. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
17. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994;81:1527-34.
18. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263-8.
19. Yazbek-Karam VG, Aouad MM. Perioperative uses of dexmedetomidine. *Middle East J Anesthesiol* 2006;18:1043-58.
20. Mishra L, Pradhan S, Pradhan C. Comparison of propofol based anaesthesia to conventional inhalational general anaesthesia for spine surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:59-61.
21. Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD (eds). *Miller's Anesthesia*. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 317-78.
22. Aun CS. New i.v. agents. *Br J Anaesth* 1999;83:29-41.
23. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. Alpha-2 adrenoreceptor activity affects propofol-induced sleep time. *Anesth Analg* 2002;94:1201-6.
24. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 1988;43:638-40.
25. Sundman E, Witt H, Sandin R, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiology* 2001;95:1125-32.
26. Batra YK, Ivanova M, Ali SS, Shamsah M, Al Qattan AR, Belani KG. The efficacy of a subhypnotic dose of propofol in preventing laryngospasm following tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Paediatr Anaesth* 2005;15:1094-7.
27. Glass PS, Shafer SL, Reves JG. Intravenous drug delivery systems. In: Miller RD (eds). *Miller's Anesthesia*. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 439-76.
28. Viviani X, Leone M. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion systems. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2001;15:19-33.
29. Aulsems ME, Vuyk J, Hug CC Jr. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68:851-61.
30. Passot S, Servin F, Allary R, et al. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002;94:1212-6.

31. Collins JV. Intravenous Anaesthesia: Non-barbiturates, Non-narcotic Agents. In: Collins JV (eds). Principles of Anesthesiology. 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. 768-72.
32. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-41.
33. Morgan GE (eds). Klinik Anesteziyoloji. 4. baskı. Ankara: Güne Tıp Kitabevleri. 2008. 194-5.
34. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:84-91.
35. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903.
36. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881-92.
37. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993;77:1031-40.
38. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10:392-404.
39. Todd MM. EEGs, EEG processing and the bispectral index. *Anesthesiology* 1998;89:815-7.
40. Bard JW. The BIS monitor: a review and technology assessment. *AANA J* 2001;69:477-83.
41. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application electroencephalogram bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-44.
42. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998;87:949-55.
43. Riker RR, Fraser GL, Wilkins ML. Comparing the bispectral index and suppression ratio with burst suppression of the electroencephalogram during pentobarbital infusions in adult intensive care patients. *Pharmacotherapy* 2003;23:1087-93.
44. Minogue SC, Ralph J, Lampa MJ. Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:1253-7.
45. Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg* 1985;64:1189-92.
46. Gefke K, Andersen LW, Friesel E. Lidocaine given intravenously as a suppressant of cough and laryngospasm in connection with extubation after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:111-2.

47. White PF, Tang J, Wender RH, et al. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesth Analg* 2009;109:387-93.
48. McKay RE, Bostrom A, Balea MC, McKay WR. Airway responses during desflurane versus sevoflurane administration via a laryngeal mask airway in smokers. *Anesth Analg* 2006;103:1147-54.
49. Kim ES, Bishop MJ. Cough during emergence from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:1170-4.
50. Hohlrieder M, Tiefenthaler W, Klaus H, et al. Effect of total intravenous anaesthesia and balanced anaesthesia on the frequency of coughing during emergence from the anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;99:587-91.
51. Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T. Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet* 1990;335:1228-9.
52. Nimi A, Matsumoto H, Ueda T, et al. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. *Thorax* 2003;58:152-3.
53. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-61.
54. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:412-8.
55. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705.
56. McCallum JB, Boban N, Hogan Q, et al. The mechanism of alpha-2 adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg* 1998;87:503-10.
57. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74:997-1002.
58. Lawrence CJ, De Lange S. Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability. *Anaesthesia* 1997;52:736-44.
59. Tanskanen PE, Kytta JV, Randell TT, et al. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2006;97:658-65.
60. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000;90:834-9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecinde sevgi ve saygıyla yaklaşan ve her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan hocam Prof. Dr. Gülsen KORFALI'ya, tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Hülya Bilgin'e ve diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecinde tanışıp birlikte çalıştığım arkadaşlarıma ve benim için unutulmaz olanlara sabır ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Her zaman her koşulda bana destek olan, asistanlığın getirdiği zorlu süreci benimle paylaşan canım anneme teşekkür ederim. Doktor olma onurunu yaşamama olanak sağlayan varlığı ile bana güç veren sevgili babamın ruhuna sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Erzurum'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Bursa'da tamamladım. 2000 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2000-2006 yılları arasında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım, hala bu göreve devam etmekteyim.