

Mastoidektomi operasyonlarında perioperatif verilen deksmedetomidinin postoperatif analjezik tüketimine etkisi

The effect of perioperative infused dexmedetomidine on postoperative analgesic consumption in mastoidectomy operations

Abdullah Tolga ŞİTİLCİ,¹ Emine ÖZYUVACI,¹ Zeynep ALKAN,² Serdar DEMİRGAN,¹ Özgür YİĞİT²



Özet

Amaç: Çalışmamızda deksmedetomidin infüzyonunun operasyon boyunca tüketilen opioid ve operasyondan sonra hastanın ihtiyaç duyduğu analjezik miktarı ve ağrı skorları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: ASA I-II, 18-50 yaş arasında ve mastoidektomi operasyonu geçirecek olan 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize iki gruba, grup deksmedetomidin (grup D, n=20) ve grup plasebo (grup P, n=20) olarak ayrıldı. Grup D olgularına operasyonda deksmedetomidin 0.5 mcg/kg/saat hızla, grup P olgularına %0.9'luk NaCl aynı hız ve volümde verildi. Postoperatif dönemde hastalara tramadol ile hazırlanmış hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazları takılarak 24 saat takip edildi. Takiplerde Ramsay Sedasyon Skalası, Vizüel Analog Skala (VAS), non-invazif sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), endtidal sevofluran, ekstübasyon zamanları, toplam remifentanil miktarları, HKA'dan toplam talep ve tramadol tüketimi kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler ve ekstübasyon süreleri açısından fark saptanmadı. Kontrol grubunun total remifentanil tüketimi ve ek analjezik ihtiyacı, HKA toplam talep, HKA toplam tramadol tüketim miktarı ve VAS ortalamaları daha fazlaydı. Çalışma grubunun HKA ilk talep zamanı daha uzundu.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, cerrahi sırasında deksmedetomidinin sürekli infüzyonunun, ekstübasyon zamanını etkilemesizin postoperatif hasta konforunu tramadol tüketimini azaltarak sağlayabildiğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Ağrı; analjezi; deksmedetomidin; tramadol; sedasyon; mastoidektomi.

Summary

Objectives: We aimed to investigate the effect of dexmedetomidine infusion on the amount of opioid that is consumed during the operation, the amount of analgesic that the patient requires after the operation and on pain scores.

Methods: Forty patients who were ASA I-II, between 18-50 years old, and who were scheduled for mastoidectomy operation were included in the study. Patients were randomized into two groups as group Dexmedetomidine (Group D) and group Placebo (Group P). Dexmedetomidine was administered at the rate of 0.5 mcg/kg/hour to the cases in Group D during operation and 9% NaCl was administered at the same rate and volume to the cases in Group P. Patients were connected to a Patient-Controlled Analgesia (PCA) device prepared with tramadol. Patients were followed for 24 hours. Ramsay Sedation Scale, visual analog scale (VAS), non-invasive systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP), end-tidal sevoflurane, extubation times, total remifentanil consumption, total demand of PCA, and total tramadol consumption from PCA were recorded.

Results: No difference was determined between groups in demographic level and extubation times. Total remifentanil consumption, additional analgesic requirement, total demand of PCA, total amount of PCA consumption, and mean VAS were higher in the control group. First demand time of PCA was longer in the study group.

Conclusion: Results of our study demonstrated that continuous infusion of dexmedetomidine during the operation could provide postoperative patient comfort without affecting the extubation time while concomitantly decreasing the consumption of tramadol.

Key words: Pain; analgesia; dexmedetomidine; tramadol; sedation; mastoidectomy.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ²2. KBB-Baş ve Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Departments of ¹Anesthesiology and Reanimation, ²2nd Department of Otorhinolaryngology, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi - 8 Kasım 2009 (Submitted - November 8, 2009) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 4 Ocak 2010 (Accepted after revision - January 4, 2010)

İletişim (Correspondence): Dr. Emine Özyuvacı. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahpaşa Mah., Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cad., Fatih 34098 İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 588 44 00 e-posta (e-mail): ozyuvaci@istanbul.edu.tr

Giriş

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki bilgi ve deneyimlerin artışına rağmen, ne yazık ki birçok hasta, halen postoperatif ağrıya yönelik yetersiz tedavi görmektedir. Çalışmalar, postoperatif hastaların %30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir.^[1]

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Ağrı mekanizması sürecinde, insizyon ile damar kesisi ve dokulardaki basiya bağlı oluşan staz ve ödem, sinir kesisine bağlı nöropati ile birlikte kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmaların rol oynadığı söylenebilir.^[2] Postoperatif ağrı nedeniyle oluşabilen komplikasyonlar, solunum sistemi, nöroendokrin, otonom sinir sistemine etkiler, immobilizasyon nedeniyle gelişen komplikasyonlar ve psikolojik etkiler olarak sıralanabilir.^[3]

Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, postoperatif derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür.^[4,5]

Postoperatif ağrının önlenmesi preoperatif dönemde başlar, peroperatif ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuktan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, profilaktik olarak uygulanan düşük dozda opioidler bu santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır. Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde daha yaygın olarak opioidler, non-opioidler ve bölgesel tekniklerle uygulanan lokal anesteziyeler kullanılmaktadır.^[6,7]

Tramadol analjezik olarak merkezi etkili bir ilaçtır. Opioid reseptörlerine bağlandığı halde, terapötik dozları opioidlerin yan etkilerini göstermez.^[5,8]

Deksmetomidin, yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir alfa₂ (α_2) adrenoreseptör agonistidir. Respiratuvar sisteme önemli bir depresif etki yapmayan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziyeye destek olan bir ajandır. Santral sinir sistemindeki

postsinaptik reseptörlerin α_2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu, sedasyonu sağlarken, spinal korddaki α_2 adrenoreseptörlere bağlanması analjeziyi sağlar.^[9,10]

Yapılan bir çalışmada deksetomidinin 0.6 ng/ml'lik hedef plazma konsantrasyonu izofluranın minimal alveolar konsantrasyonunu (MAC) %47 azalttığı gösterilmiştir. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükülmektedir.^[11] α_2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda deksetomidin infüzyonunun operasyon boyunca tüketilen opioid ve operasyondan sonra hastanın ihtiyaç duyduğu analjezik miktarı ve ağrı skorları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, hastanemiz etik komite onayı alındıktan sonra, Nisan - Mayıs 2008 tarihleri arasında tek merkezli, ASA I-II, 18-50 yaş arasında, mastoidektomi operasyonu geçirecek olan 40 hasta ile gerçekleştirildi.

Hastaların 100 kg üzerinde olması, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı hakkında hastayla kooperasyonun sağlanamaması, böbrek veya karaciğer yetersizlikleri, kardiyak yetersizlik, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalıkları, uzun süreli ilaç kullanımı (beta bloker, analjezik, sedatifler veya trisiklik anti-depresanlar), psikiyatrik hastalık, alkol bağımlılığı ve ağır sigara içicisi olması, son 30 gün içerisinde herhangi bir ilaç araştırmasına katılması, operasyon esnasında komplikasyon gelişmesi, hamilelik, solunum problemi olması ve konvülsiyon anamnezi olması, operasyon sırasında herhangi bir nedenle çalışmanın gerektirdiği medikasyonun dışına çıkılması hastaların çalışmaya alınmama kriterleri olarak belirlendi.

Cerrahiden önceki gün ve cerrahi başlamadan hemen önce anesteziyolog tarafından, olgulara HKA

cihazı (Abbot Pain Management Provider, Chicago, IL, USA) tanıtıldı ve postoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri Vizüel Analog Skala (VAS) (0= Ağrı yok, 10= Şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi.

Hastalar randomize olarak grup deksmedetomidin (grup D, n=20) ve grup plasebo (grup P, n=20) olarak ikiye ayrıldı. Operasyon öncesi premedikasyon uygulanmadı.

Çalışma içerisinde hasta takibi yapmayan bir anesteziyolog tarafından, grup D'deki hastalara deksmedetomidin içeren intravenöz (İV) infüzyon sıvısı, 100 mcg/ml konsantrasyondaki 2 ml flakonların (Abbot, Chicago, IL, USA) 98 ml serum fizyolojik ile seyreltilmesi sonucunda 2 mcg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Grup P'deki hastalar için ise deksmedetomidin çözeltisi yerine, İV infüzyon amaçlı 100 ml %0.9'luk NaCl hazırlandı.

Yine çalışma içerisinde hasta takibi yapmayan bir başka anesteziyolog tarafından, operasyon sonrası hastalara bağlanacak HKA'lar için, 90 ml serum fizyolojik içerisine 500 mg/10 ml tramadol eklendi. HKA'nın kilit süresi 20 dakika ve tramadol bolusları 0.15 mg/kg olacak şekilde programlandı.

Operasyon öncesinde derlenme odasında hastaların EKG, kalp atım hızı (KAH), non invazif sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), periferik oksijen saturasyonu (SO₂) değerleri monitörize edildi. Grup D olgularına induksiyondan önce 30 dakika boyunca yükleme dozu olarak 1 mcg/kg deksmedetomidin verildi. Grup P olgularına ise yine induksiyondan önce 30 dakika boyunca %0.9'luk NaCl, deksmedetomidin çözeltisinin diğer gruba infüze edildiği hız ve volümde verildi. Yükleme esnasında her iki gruptaki hastaların SKB, DKB OKB, KAH ve SO₂ ları ölçülerek kaydedildi.

Hastalar yükleme sonrasında operasyon masasına alındılar. Önceki parametrelere ek olarak endtidal karbondioksit (ETCO₂) ve endtidal sevofluran konsantrasyonları monitörize edildi. Anestezi induksiyonunda standart olarak İV 3-5 mg/kg tiyopental ve 1 mcg/kg remifentanil yapıldı. Kas gevşemesi için atrakuryum, entübasyonda 0.5 mg/kg ve idamede 0.1 mg/kg bolus olarak verildi. Anestezi idamesi,

%50 hava ve %50 oksijen karışımı içinde *end-tidal* sevofluran %0.5- %2 olacak şekilde sağlandı. Remifentanil peroperatif 0.5-1 mcg/kg/dk hızla İV verildi. Grup D olgularında anestezi induksiyonundan hemen sonra deksmedetomidin çözeltisi, İV olarak, cerrahi boyunca 0.5 mcg/kg/saat hızla infüze edildi ve cildin son sütürüyle infüzyon kesildi. Grup P olgularında ise anestezi induksiyonundan hemen sonra deksmedetomidin çözeltisi yerine %0.9 NaCl'nin İV infüzyonuna başlandı. Bu grupta da infüzyon son cilt sütürü ile aynı anda kesildi.

Olgularda OKB 60-70 mmHg arasında tutuldu. OKB'daki yükselmeler remifentanil dozunun %25-100 arasında arttırılmasıyla kontrol altına alındı. Eğer OKB düşmezse ek olarak *end-tidal* sevofluran konsantrasyonu %2'ye çıkarılarak hedeflenen OKB sağlandı. OKB 60 mmHg nin altına düştüğünde remifentanilin dozu %25-50 oranında azaltıldı. Eğer yeterli yükselme sağlanamazsa ek olarak sevofluranın endtidal konsantrasyonu %0.5 olacak şekilde düşürüldü. Yine de yeterli yükselme sağlanamadıysa olgulara 0.1 mg/kg efedrin İV olarak yapıldı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki hastalarda cerrahi boyunca 0., 5., 15., 30., 60., 120. ve 180. dakikalarda, SKB, DKB, OKB, KAH, SO₂, ETCO₂ ve *end-tidal* sevofluran ölçülerek kaydedildi.

İki grupta da cerrahinin bitiminden 20 dakika önce remifentanil infüzyonu durduruldu ve 1 mg/kg yükleme dozunda tramadol 100 ml %0.9'luk NaCl içerisinde, 20 dakikada İV olarak verildi. Olguların cerrahi sırasında tükettiği toplam remifentanil miktarı ve tramadolün yükleme dozları kaydedildi. Cerrahi bittikten sonra sevofluran kapatıldı, manuel ventilasyona geçildi. Spontan solunumu yeterli olan ve basit emirleri yanıtlayabilir duruma gelen hastalar inspirasyon aşamasında ekstübe edildiler.

Hastaların spontan solunumlarının başlamasıyla ekstübe edildikleri zamana kadar geçen süre, ekstübasyon zamanı olarak kaydedildi.

Tüm olgular, monitörize olarak postanestezik bakım ünitesinde (PABÜ) 2 saat süreyle gözlem altında tutuldular. Burada hazırlanan HKA'lar hastalara bağlandı ve sistemi nasıl kullanacakları yeniden hatırla-

tıldı. HKA'lar, postoperatif 24 saat süresince devam edildi. Ağrı şiddeti VAS ve sedasyon derecesi Ramsay Sedasyon Skalası ile değerlendirildi (Ramsay SS 1= uyanık, anksiyöz, ajite 2= uyanık, koopere 3= basit emirlere uyabiliyor 4= uykuda ancak güçlü uyarılara yanıt veriyor 5= uykuda ancak güçlü uyarılara lakayt yanıt veriyor 6= uykuda ve hiçbir uyarana yanıt vermiyor). Tramadol taleplerine rağmen VAS >3 olan hastalara acil ağrı kontrolü amaçlı 20 mg tenoksikam intravenöz olarak uygulandı ve yapılan miktar kaydedildi.

Hastaların PABÜ'de takip edildiği 2 saat boyunca 10., 20., 30., 40., 50., 60., 90. ve 120. dakikalarında ve servise gönderildikten sonra ameliyattan çıkışlarının 3., 4., 8., 12., 16. ve 24. saatlerinde VAS, Ramsay sedasyon skoru, SKB, DKB, OKB, periferik SO₂, HKA ilk talep zamanı, HKA'dan toplam talep ve toplam tramadol tüketimi yan etkiler ve ek analjezikleri kaydedildi.

Hastaları takip eden anesteziyologlar, hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen ve olguları cerrahi boyunca takip etmeyen kişiler arasından belirlendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0" programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann-Whitney U-test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired sample t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 22'si kadın (%55) ve 18'i erkek (%45) olup toplam 40 olgudan oluştu. Gruplar arasında demografik açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1). Gruplar arasında ekstübasyon süresi ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Grup P'nin toplam remifentanil tüketimi ve ek analjezik ihtiyacı grup D'ye göre anlamlı derecede daha fazla oldu (p<0.001). Gruplar arasında bolus tramadol miktar ortalamaları bakımından farklılık bulunmadı (p>0.05). Grup D'nin HKA ilk talep zamanı grup P ye göre daha uzundu (p<0.05). Grup P'nin HKA toplam talep ve HKA toplam tüketim miktarı grup D'ye göre anlamlı derecede daha fazlaydı (p<0.001) (Şekil 1).

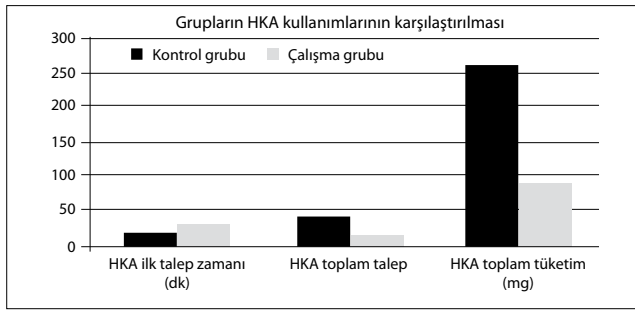
Gruplar arasında SKB ortalamaları bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Grup D'nin 5. dk DKB'si grup P'ye göre daha yüksek bulundu (p<0.01). Grup D'nin 5. dk OKB'si grup P'ye göre anlamlı derecede daha fazlaydı (p<0.05). Grup D'nin 30. dk KAH ortalamaları grup P'ye göre daha fazlaydı (p<0.05).

Operasyon döneminde grup P'nin 0., 120. ve 180. dk SKB ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0.01 p<0.001). Grup P'nin 0., 5., 120. ve 180. dk DKB ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05, p<0.01, p<0.001). Grup P'nin 0., 5., 120. ve 180. dk OKB ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.05, p<0.001). Grup P'nin 0. dk KAH ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0.05). Grup P ve grup D arasında ETCO₂ seviyeleri bakımından farklılık yoktu (p>0.05). Grup P ve grup D arasında

Tablo 1. Gruplar arasında demografik açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı*

| | Grup P | | Grup D | | P |
|------|----------|-------|----------|-------|------|
| | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| Yaş | 35.40 | 12.61 | 36.35 | 12.75 | .814 |
| Kilo | 68.40 | 13.39 | 67.10 | 13.30 | .760 |
| Boy | 166.75 | 7.68 | 166.05 | 9.35 | .797 |

* p>0.05.



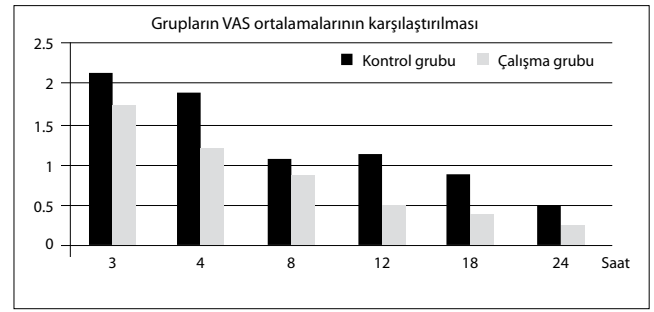
Şekil 1. Grup P'nin HKA toplam talep ve HKA toplam tüketim miktarı grup D'ye göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.001$).

da *end-tidal* sevofluran seviyeleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Derlenme dönemi grup P ve grup D arasında Ramsay sedasyon seviyeleri bakımından anlamlı farklılık olmadı ($p > 0.05$). Grup P'nin 30., 40., 50., 60., 90. ve 120. dk VAS ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Grup P'nin 10., 30., 40., 50., 60., 90. ve 120. dk SKB ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$). Grup P'nin 10., 20. 30., 40., 50., 60., 90. ve 120. dk DKB ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$). Grup P'nin 10., 30., 40., 50., 60., 90. ve 120. dk OKB ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$). Grup P ve grup D arasında derlenme dönemi KAH seviyeleri bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Serviste grup P ve grup D'nin Ramsay sedasyon seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Grup P'nin 12. ve 16. saat VAS ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.05$) (Şekil 2). Grup P'nin 3. saat SKB ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup P ve grup D arasında DKB seviyeleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Grup P ve grup D arasında OKB seviyeleri bakımından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup P ve grup D arasında KAH seviyeleri bakımından fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Bulgularımız, mastoidektomi esnasında kullanılan deksmedetomidinin, operasyon sonrası 24 saat boyunca HKA ile verilen tramadolün tüketimini azaltmakta olduğunu gösterdi.



Şekil 2. Grup P'nin 12. ve 16. saat VAS ortalamaları grup D'ye göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.05$).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmaları İV deksmedetomidinin, anestetik olarak kullanılan sevofluranın tüketimini anlamlı olarak azalttığını göstermiştir.^[12] Bizim çalışmamızda *end-tidal* sevofluran seviyelerinin deksmedetomidin verilen grupta diğer gruptan farklı olmadığı gösterilmiş olsa da, peroperatif harcanan toplam remifentanil miktarının deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak daha az olduğu gözlemlendi. Bu durum santral α_2 reseptör agonisti olan deksmedetomidin ile santral mü reseptörleri aracılığıyla etki gösteren remifentanilin opioid bazlı etki mekanizmasının ortak olmasından kaynaklanıyor olabilir.^[13]

Çalışmamızda gözlemlediğimiz kadarıyla deksmedetomidinin analjezik etkinliği önceki hayvan ve insan çalışmalarında gözlenen etkinliklerle korelasyon göstermiştir. Deney hayvanlarında oluşturulan termal ağrı modellerinde, sistemik uygulanan klonidin ve deksmedetomidinin etkin bir analjezik etkisi olduğu gözlenmiştir.^[14,15]

Jaakola ve ark.'nın^[16] sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin farklı dozları (0.25, 0.5, 1 mcg/kg) ve fentanilin (2 mcg/kg) birlikte sistemik uygulanması halinde, deksmedetomidinin 0.5 mcg/kg dozda başlayan ılımlı bir analjezik etkinliği olduğu bulunmuştur.

Bu doğrultuda Cortinez ve ark.^[17] tarafından, insanlarda İV deksmedetomidinin 0.6 ng/ml kan konsantrasyonu sağlayan hedef kontrollü infüzyonunda (0.5 mcg/kg konsantrasyona eşittir) deksmedetomidinin analjezik etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki deksmedetomidin dozları bizim çalışmamızda hastalarda kullandığımız dozlarla benzerdir. Gönüllülerde yapılmış çeşitli deneysel çalışmalarda,

deksmedetomidin ya da klonidin verildikten sonra deneklere soğuk kompresyon testi uygulanmıştır. Bu çalışmalarda görülmüştür ki, deneklere uygulanan bu ilaçların çeşitli dozlarına bağlı olarak gelişen orta seviyeden ileri seviyeye kadar sedatize olmuş kişilerde, VAS ağrı skoru %20 ile %30 arasında azalmaktadır.^[15,18,19] Bizim çalışmamızda da görüldü ki, entübasyon öncesi yükleme dozunu takiben verilen intraoperatif deksmedetomidin, hafif-orta derecede sedatif etki oluşturmuş ve VAS skorlarını anlamlı şekilde düşürmüştür.

Bu sonucuya çalışmamızın, orta derecede sedasyon oluşturan dozlarda deksmedetomidinin, sistemik uygulanması halinde analjezik etkinliği olabileceğine dair çalışmalara kanıt olarak eklenmesi düşünülebilir.

Sfigmomanometre kafi ile oluşturulan iskemik ağrı üzerine deksmedetomidin ve fentanilin birlikte kullanımının anlamlı analjezik etkinliği olduğunu ortaya koyan bir çalışma mevcuttur.^[16] Bu konuda deneyimli kişiler etkinliğin doz bağımlı olmadığını, tavan etkinin 0.5 mcg/kg da ortaya çıktığını bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda, entübasyon öncesi 1 mcg/kg lık yükleme dozunu takiben intraoperatif verilen 0.5 mcg/kg lık dozun, operasyon sonrası 24 saat boyunca iyi bir analjezi sağladığını gördük. Bunu çalışmamızda deksmedetomidin grubunun HKA ile verilen İV tramadol tüketiminin, plasebo grubunun tramadol tüketimine oranla anlamlı derecede azalmış olması göstermektedir.

Arain ve ark.,^[24] majör cerrahi nedeniyle hastanede yatan hastaların postoperatif analjezilerinin sağlanmasında morfinle deksmedetomidinin etkinliklerini araştırmışlardır. Gruplardan birine cerrahinin son otuz dakikasında 1 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.4 mcg/kg/saat hızla deksmedetomidin verilmiş ve cerrahinin bittiği anda infüzyon sonlandırılmıştır. Diğer gruba ise cerrahinin bitiminden hemen önce 0.08 mg/kg morfin İV bolus olarak verilmiştir. Anestezi sonrası derlenmeye alınan her iki gruptaki hastalara VAS >5 olduğunda 2 mg İV morfin yapılmıştır. Bu çalışmalarda grupların ağrı skorları benzer bulunmuş ancak morfin grubu %66 daha fazla morfine ihtiyaç duymuştur. Bizim çalışmamız-

da deksmedetomidin verilen gruba entübasyondan önce 1 mcg/kg dozda yükleme yapılmış ve 0.5 mcg/kg/saat hızla operasyon boyunca yapılan infüzyon, operasyonun sonlanmasıyla durdurulmuştur.

Postoperatif dönemde PABÜ takiplerinde hastaların VAS >3 olduğunda ek olarak İV tenoksikam yapılmıştır. Operasyon sonrası VAS değerleri karşılaştırılmasında, deksmedetomidin grubunun VAS değerleri hem PABÜ'de, hem de serviste yapılan takiplerin 12. ve 16. saatlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Buna bağlı olarak PABÜ'de HKA ilk talep zamanı kontrol grubunda deksmedetomidin grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

Bunu deksmedetomidinin insizyondan önce sistemik uygulanması ve yükleme dozunun tamamlanmasına ve operasyon süresi boyunca sadece idame dozu almasına bağlayabiliriz. Bu da deksmedetomidinin preemptif bir analjezik etkinliği olduğunu düşündürtebilir ve bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu gösterir.

VAS skorlarındaki farka paralel olarak deksmedetomidin grubundaki hastaların postoperatif 24 saatteki kümülatif tramadol tüketimi ve acil analjezik ihtiyacı plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha az olmuştur. Deneysel çalışmalar, α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin sistemik uygulanmasının doz bağımlı olarak antinosisepsiyon ve sedasyon cevabı oluşturduğunu göstermiştir.^[20]

İnsan çalışmaları ise sistemik ilaç uygulamasında doz cevap ilişkisinin sedasyonla açıkça ilişkili olduğu ancak analjezik yanıtla bu ilişkinin net olarak kurulmadığını göstermiştir.^[21,22] İnsan ve hayvan çalışmaları arasındaki farkların olası bir açıklaması, hayvan çalışmalarında çok daha geniş yelpazede ve büyük dozlarda ilaç kullanılmış olması olabilir.^[18,19,23]

İnsan çalışmalarında α_2 agonistlerinin etkili analjezik dozlarda kullanımı genellikle mümkün olmaz; çünkü bu dozlar ağır sedasyondan bilinç kaybına kadar çeşitli etkileri oluşturabilir. Biz de bu sonuçlara paralel olarak çalışmamızda hastalarımıza entübasyondan önce 1 mcg/kg dozda yükleme yaptıktan sonra intraoperatif 0.5 mcg/kg/saat hızla deksmedetomidin infüze ettik ve operasyon sonrası PABÜ'de

derlenme döneminde, servis takiplerinde Ramsay sedasyon değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak fark göstermediğini gördük.

Deksmedetomidinin plazma konsantrasyonlarına bağlı kardiyovasküler etkiler dökümanite edilmiştir. Bir çalışmada deksmedetomidinin İV hedef kontrollü infüzyonunun (0.5, 0.8, 1.2, 2.0, 3.2, 5.0, 8.0 ng/ml) doza bağımlı olarak nabızda düşme ve hipotansiyona sebep olduğu gösterilmiştir. Arain ve ark.^[24] elektif cerrahideki hastalara cerrahinin bitiminden 30 dk önce 1 mcg/kg yükleme dozunu takiben 0.4 mcg/kg/saat hızla infüzyon yapılmış ve cerrahiyle birlikte infüzyon sonlandırılmıştır. Bu hasta grubunda postoperatif erken dönemde daha yavaş ortalama kalp atım hızları kaydedilmiştir. Bununla birlikte çalışma gruplarındaki hiçbir hastada gerek cerrahi sırasında gerek postoperatif dönemde klinik olarak önemi olan bradikardi gelişmemiştir.

Çalışmamızda entübasyon öncesi dönemde yapılan yükleme esnasında yapılan kardiyovasküler yanıt kayıtlarında SKB'de anlamlı değişiklik görülmemiş ancak 5. dakika DKB ve OKB'lerinde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler bulunmuştur. Bu durum deksmedetomidinin infüzyonunun başlangıcında beklenen geçici bir durumdur.

Hastaların entübasyonlarından hemen sonra yapılan ölçümlerde entübasyona verilen kardiyovasküler yanıtın deksmedetomidin grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük seviyede bulunmuştur. Bu sonuç deksmedetomidinin entübasyona verilen kardiyovasküler yanıtın kontrolünde bir alternatif olabileceğini düşündürür.

Operasyon süresince ve PABÜ'de, deksmedetomidin grubunda SKB, DKB, OKB önceki çalışmalarla paralel şekilde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. SKB daki düşüklük postoperatif 3. saate kadar devam etmiş, daha sonra tüm kardiyovasküler parametreler kontrol grubuyla aynı seviyeye gelmiştir. Bu süreler deksmedetomidinin 2-3 saat olan yarılanma ömrüyle orantılı sürelerdir.

Gruplar arasında operasyon süresi ve sonraki dönemlerde ortalama KAH'leri açısından entübasyon sonrası dönemi haricinde anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu durum kontrol grubunda deksmedetomi-

din grubundan istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha fazla tüketilmiş olan remifentanilin güçlü bradikardik etkisine bağlı olabilir. Çalışmamız boyunca hiçbir dönemde klinik olarak önemli bradikardi oluşmamıştır.

Venn ve ark.'nın^[25] mekanik ventilasyon yoğun bakım ve sedasyon ihtiyacı olan 119 kardiyak cerrahi ve genel cerrahi hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada deksmedetomidinin postoperatif uygulamasında ilacın etkilerini araştırmışlardır. Bu hastalar plasebo ve deksmedetomidin grupları olarak iki gruba ayrılmışlardır. Her iki gruba da acil ihtiyaç durumunda sedasyon ve analjezi için sırasıyla midazolam ve morfin kullanılmıştır. Deksmedetomidinin acil sedasyon ihtiyacını azalttığını ve depo analjezik etkisi olduğunu bulmuşlardır. Deksmedetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat kadar olup otörler tarafından depo analjezik etkisinin 24 saate kadar uzadığı öne sürülmektedir. Biz de çalışmamızda bu sonuçları destekler şekilde, mastoidektomi cerrahisi sonrası ilk 24 saatte VAS değerlerinin kontrol grubuna oranla 16. saate kadar daha az olduğunu ve deksmedetomidin grubunun plasebo grubuna göre tramadol ihtiyacında anlamlı bir azalma olduğunu gördük. Deksmedetomidinin bu uzamış postoperatif analjezik etkisi, α_2 agonistlerinin anksiyolitik ve timoanaleptik etkileri sayesinde postoperatif ağrının emosyonel komponentine etkileriyle açıklanabilir.^[26]

Sonuç

Çalışmamız entübasyon öncesinde başlayan ve intraoperatif devam eden deksmedetomidin infüzyonunun, spesifik analjezik etkileri sayesinde, ağrı yönetimi için iyi bir seçenek olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, cerrahi sırasında deksmedetomidinin sürekli infüzyonunun, ekstübasyon süresini etkilemeksizin postoperatif hasta konforunu, HKA ilk talep süresini uzatarak, HKA talep sayısını ve bağlantılı olarak tramadol tüketimini azaltarak sağlayabildiğini göstermiştir.

Kaynaklar

1. Eti Z. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Erdine S, editor. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 150-1.
2. Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. p. 17-20.
3. Kenny GNC. Trometamol, a new non opioid analgesic. Br J Anaest 1990;65:445-7.

4. Mitchell RW, Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1989;63(2):147-58.
5. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H.: Tramadol an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg. Virginia, USA, 1988.
6. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. *Ağrı* 2004;16(2):42-3.
7. Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990;39(1):86-109.
8. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46(2):313-40.
9. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994;80(6):1349-59.
10. Pertovaara A, Kauppila, T. The effect of medetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, in variolus pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990;179:108-14.
11. Kuhmonen J, Pokorný J, Miettinen R, Haapalinna A, Jolkonen J, Riekkinen P Sr, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997;87(2):371-7.
12. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999;11(6):466-70.
13. Pandharipande P, Ely EW. Narcotic-based sedation regimens for critically ill mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2005;9(3):247-8.
14. Kayser V, Desmeules J, Guilbaud G. Systemic clonidine differentially modulates the abnormal reactions to mechanical and thermal stimuli in rats with peripheral mononeuropathy. *Pain* 1995;60(3):275-85.
15. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90(3):699-705.
16. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine—a novel α_2 -adrenoceptor agonist—in healthy volunteers. *Pain* 1991;46(3):281-5.
17. Cortinez LI, Hsu YW, Sum-Ping ST, Young C, Keifer JC, Macleod D, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101(5):1077-83.
18. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93(2):382-94.
19. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth* 2001;86(1):5-11.
20. Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different α_2 -adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth* 1998;81(2):208-15.
21. Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994;6(3):204-11.
22. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. α_2 -adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;85(3):655-74.
23. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991;73(2):112-8.
24. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;98(1):153-8.
25. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54(12):1136-42.
26. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1992;39(6):537-44.