

17. Rodriques CJ, Rodriques AJ. A comparative study of aging of the elastic fiber system of the diaphragm and the rectus abdominis muscles in rats. Braz J Med Biol Res 2000; 33:1449-1454.

Türk Anest Rean Der Dergisi 2005; 33(1):43-47

Deksmedetomidinin Sevofluran Minimum Alveolar Anestezik Konsantrasyonlarına Etkisi

Mahmut Durmuş, A. Kadir But, Tuba B. Erdem, Zafer Doğan, M. Özcan Ersoy

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Malatya

ÖZET

Amaç: Dexmedetomidin bir α_2 -adrenoreseptör agonistidir ve total intravenöz anestezi ve inhalasyon anestezisi sırasında anestezik ihtiyacını azaltır. Bu çalışmanın amacı, anestezi indüksiyonundan önce uygulanan deksmedetomidinin sevofluran minimum alveolar anestezik konsantrasyonunu, endotrakeal entübasyon (MAKEE) ve cilt insizyonu (MAK) için azaltıp azaltmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Olgular MAKEE ve MAK çalışma alt gruplarına ayrıldı. İki grupta elektif cerrahi planlanan 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara anestezi indüksiyonundan önce premedikasyon uygulanmadı ve rastgele iv salin %0.9 (Grup I, n=15 her çalışma alt grubunda) veya dexmedetomidin 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ bolus + 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ saat-1 infüzyon (Grup II, n=15 her çalışma alt grubunda) verilmesi planlandı.

Bulgular: Grup I ve II'de median ve % 95 güvenilirlik limiti sırası ile sevofluran MAKEE için 3.06 (2.89-3.25) ve 2.69 (2.52-2.84) ve sevofluran MAK'ı için 2.21 (2.09-2.34) ve 1.96 (1.84-2.09) olarak saptandı.

Sonuç: Gruplar arasında sevofluran MAKEE ve MAK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu hasta grubunda, deksmedetomidinin endotrakeal entübasyon ve cilt insizyonu sırasında MAK'ı azaltıcı etkisinin olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Deksmedetomidin, anestezi, sevofluran, minimum alveolar konsantrasyon

SUMMARY

The Effects of Dexmedetomidine on Sevoflurane Minimum Alveolar Concentrations

Aim: Dexmedetomidine is an α_2 -adrenoreceptor agonist and that reduces the anaesthetic requirement during total intravenous anaesthesia and inhalational anaesthesia. The purpose of this study was to evaluate whether dexmedetomidine administered before anesthesia induction reduces sevoflurane minimum alveolar anaesthetic concentration for endotracheal intubation (MACEI) and skin incision (MAC).

Materials and Methods: Patients were divided into MACEI-study and MAC-study subgroup. Both subgroups included 30 patients who were scheduled for elective surgery. Patients were not premedicated before induction of anesthesia and randomly assigned to receive iv saline 0.9% (Group I, n=15 in the each study subgroup) or dexmedetomidine 10 µg kg⁻¹ bolus + 1 µg kg⁻¹ h⁻¹ continuous infusion (Group II, n=15 in the each study subgroup).

Results: Median and 95 % confidence limits for sevoflurane MACEI were 3.06 (2.89-3.25) and 2.69 (2.52-2.84), and for sevoflurane MAC were 2.21 (2.09-2.34) and 1.96 (1.84-2.09) in groups I and II, respectively. There were no significant differences regarding the MACEI and MAC of sevoflurane between groups.

Conclusion: We conclude that: dexmedetomidine has no-significant affect on sevoflurane MAC, during endotracheal intubation and skin incision.in this group of patients.

Key words: Dexmedetomidine, anaesthesia, sevoflurane, minimum alveolar concentration

Sevofluran, mevcut inhalasyon anesteziikleri arasında desfluran hariç en düşük kan gaz partiyon katsayısına sahip anesteziik ajandır ve irriteran olmadığından yumuşak bir anestezi indüksiyonuna olanak sağlar (1,2). Erişkin olgularda da sevofluran ile anestezi indüksiyonunun kabul edilebilir olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1-2).

Volatil anesteziiklerin anestetik potansiyeli minimum alveolar anestetik konsantrasyonu (MAK) ile değerlendirilir (3). Bu potansiyel indirekt olarak diğer ilaçların anesteziik etkisinin derecesini ölçmede de kullanılır. Deksmetomidin analjezik ve sedatif özellikleri olan a₂-agonisti bir ilaçtır (4). Deksmetomidinin anestezi sırasında opioid ve anesteziik ajan ihtiyacını anlamlı derecede azalttığı bilinmektedir (4-5). Deksmetomidin verilen olgularda, bilinç kaybı sağlamak için gerekli propofol ve tiyopental miktarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (6,7). Deksmetomidin verilen abdominal histerektomi operasyonu geçiren olgularda izofluran ihtiyacının % 90 azaldığı gözlenmiştir (5).

Deksmetomidinin bu özellikleri ve yaşlılarda sevofluranın minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) düşürdüğü (8) bilinmesine karşın genç olgularda maske ile indüksiyonda sevofluranın endotrakeal entübasyon minimum alveolar konsantrasyonu (MAKEE) ve MAK'a etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı erişkin olgularda deksmetomidin premedikasyonunun sevofluran MAKEE ve MAK'ına etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Üniversitemiz Etik Komitesi onayı alındıktan sonra elektif abdominal cerrahi geçirecek, ASA I-II grubu 60 erişkin olgu çalışmaya alındı. Hipertansiyon, astım, ilaç ya da alkol bağımlılığı, koroner arter hastalığı, hepatik ya da renal yetmezlik,

özefagiyaal reflü ya da hiyatal herni öyküsü olan ve havayolu idamesi veya entübasyonda güçlük beklenen olgular çalışmaya alınmadı.

Tüm olgular operasyondan önce en az 8 saat aç kaldı ve alkol alımı 24 saat önce yasaklandı. Olgular operasyon odasına alındıktan sonra 18G kanülle damar yolu açıldı ve anestezi indüksiyonundan önce premedikasyon yapılmadı. Anestezi indüksiyonundan önce 5 mL kg-1 % 0.9 salin verildi. Çalışmada kullanılacak olan deksmedetomidin ya da iv salin % 0.9 solüsyonları çalışma ile ilgisi bulunmayan anestezi teknisyeni tarafından hazırlandı. Böylece uygulamayı yapacak anestezi personelinin verilen solüsyonu bilmemesi sağlandı. Olgular elektrokardiografi (EKG), puls oksimetre, non-invaziv arteriyel kan basıncı ölçümü ile monitörize edildi. İnspirasyondaki ve end-tidal anestezi ajan konsantrasyonları daha önce kalibre edilmiş gaz monitörü (Dräger® Cato Edition, Lübeck, Germany) ile ölçüldü.

MAKEE ve MAK'ı belirlemek için Dixon'un "up and down" metodu (9) kullanıldı. Anlamli ekstremite hareketi gözleendiğinde bir sonraki olguda sevofluran konsantrasyonu % 20 artırıldı. Anlamli ekstremite hareketi gözlenmediğinde bir sonraki olguda sevofluran konsantrasyonu % 20 azaltıldı. Öksürük ve ıkınma anlamli hareket olarak değerlendirildi. MACEE ve MAK'ı değerlendirmek için seçilen başlangıç end-tidal sevofluran konsantrasyonları ve intervaller daha önceki pilot çalışmamızdan alındı. End-tidal CO2 konsantrasyonunu 30-40 mmHg'da tutmak için asiste ya da kontrollü ventilasyon uygulandı. Oda ısısı ayarlanarak rektal vücut ısısı 36-37°C'de tutuldu.

MAKEE çalışması

Bu çalışma alt grubuna 30 olgu alındı ve rastgele iv salin % 0.9 (Grup I, n=15) veya deksmedetomidin 10 µg kg-1 bolus + 1 µg kg-1 saat-1 infüzyon (Grup II, n=15) gruplarına ayrıldı. Bolus dozlar anestezi indüksiyonundan önce 15 dk.'da verildi ve Grup II'deki olgularda deksmedetomidin infüzyonuna 1 µg kg-1 saat-1 hızında devam edilirken, Grup I'deki olgulara iv salin % 0.9 aynı infüzyon hızında verildi. Anestezi indüksiyonu spontan ventilasyon altında % 7 sevofluran ile (oksijen 6 L dk-1) ilave analjezik ve kas gevşetici kullanılmadan sağlandı. MAKEE için % 2.2, % 2.4, % 2.6, % 2.8, % 3 ve % 3.2 sevofluran konsantrasyonları kullanıldı. Sevofluran end-tidal konsantrasyonu solunum devresine yerleştirilen kateter aracılığı ile nazal pasaja yakın yerden ölçüldü. End tidal sevofluran konsantrasyonu, belirlenen bu değerde spontan veya asiste solunumla, en az 15 dk. sabit tutulduktan sonra endotrakeal entübasyona geçildi. Tüm entübasyonlar aynı anesteziist tarafından yapıldı ve alınan yanıtlar değerlendirildi. Anlamli hareket saptanan olgularda sevofluran konsantrasyonu % 7'ye çıkarılarak hemen 0.1 mg kg-1 vekuronyum verildi.

MAK çalışması

Bu çalışma alt grubuna 30 olgu alındı ve rastgele iv salin % 0.9 (Grup I, n=15) veya deksmedetomidin 10 µg kg-1 bolus + 1 µg kg-1 saat-1 infüzyon (Grup II, n=15) gruplarına ayrıldı. Bolus dozlar anestezi indüksiyonundan önce 15 dk.'da verildi ve Grup II'deki olgularda deksmedetomidin infüzyonuna 1 µg kg-1 saat-1 hızında devam edilirken, Grup I'deki olgulara iv salin % 0.9 aynı infüzyon hızında verildi. Olgular, ilave kas gevşetici ve opioid verilmeden, % 7 sevofluran ile anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra entübe edildi. MAK'ı değerlendirmek için % 1.8, % 2, % 2.2, %

2.4, % 2.6 ve % 2.8 sevofluran konsantrasyonları kullanıldı. End-tidal sevofluran konsantrasyonu kateter aracılığı ile endotrakeal tüp ucundan ölçüldü. Cilt insizyonundan önce, end tidal sevofluran konsantrasyonu önceden belirlenmiş değerde, spontan ya da asiste ventilasyonla 15 dk. tutulduktan sonra cerrahın cilt insizyonu yapmasına izin verildi. Olgular bir dk. gözlemlendikten sonra anlamlı hareket gözlenen olgularda sevofluran konsantrasyonu % 7'e çıkarılarak 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum verildi ve bir sonraki olguda sevofluran konsantrasyonu bir basamak artırıldı. Hareket gözlenmediğinde bir sonraki olguda sevofluran konsantrasyonu bir basamak düşürüldü.

Sevofluran MAKEE ve MAK değerleri Probit Lojistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Gruplararası demografik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

MAKEE çalışması

ASA fiziksel durum skorları, yaş, ağırlık, boy gibi demografik veriler açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 1). Sevofluran MAKEE için median ve % 95 güvenilirlik limiti Grup I ve II'de sırası ile 3.05 (2.89-3.25) ve 2.69 (2.52-2.84) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 1).

MAK çalışması

ASA fiziksel durum skorları, yaş, ağırlık, boy gibi demografik veriler açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 2). Sevofluran MAK'ı için median ve % 95 güvenilirlik limiti Grup I ve II'de sırası ile 2.21 (2.09-2.34) ve 1.96 (1.84-2.09) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 2).

Her iki çalışma grubunda da deksmedetomidin verilen olgularda kan basıncı ve kalp hızı bazal değere göre düşük seyretmesine karşın hiçbir olguda bazal değere göre % 30'u aşan kalp hızı ve kan basıncı değişikliği saptanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, premedikasyon yapılmamış elektif cerrahi geçirecek erişkin olgularda deksmedetomidin premedikasyonunun, sevofluran MAKEE değerini kontrol grubuna göre % 12 ve MAK değerini % 11 düşürdüğü görüldü.

a2- agonistleri transmembranöz iyon geçişini inhibe ederek, nöronlarda hiperpolarizasyon oluşturarak (10) ve adenilat siklazı inhibe ederek (11) hipnotik etki oluşturur. Dexmedetomidinin anestetik etki yerinin beyindeki lokus seroleus olduğu düşünülmektedir (12). Azot protoksitin anestezi etkisinin de a2-adrenoseptörleri aracılığı ile olabileceği ileri sürülmektedir (13) ki bu durumda hem azot protoksitin hem de a2-agonistlerinin lokus seroleus üzerinden benzer etki mekanizmaları ile analjezik etki oluşturdıklarını ileri sürmek mümkündür. Lokus seroleusun a2-adrenoseptörlerinden zengin olduğu bilinmektedir (14).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin halotan MAK'ını tek başına anestezi sayılacak kadar düşürdüğü belirtilmektedir (15). Aho ve ark.'larının (5) çalışmasında abdominal histerektomi sırasında izofluran MAK'ının % 90 azaldığı belirtilmektedir ki bu çalışmada 170 ng kg-1 dk-1 bolus dozunu takiben cerrahi kapama işlemine kadar 10 ng kg-1 dk-1 deksmedetomidin infüzyonu yapıldığı belirtilmektedir. Bu çalışmalarda saptanan MAK düşüşü bizim saptadığımız düşüşe göre oldukça yüksektir. Daha yeni çalışmalarda saptanan MAK azalması bu çalışmalardan daha düşüktür. Aanta ve ark.'larının (16) çalışmasında saptanan MAK azalması doza bağımlı olarak % 47 civarındadır ve bu çalışmada anestezi induksiyonunda hipnotik ve opioidler kullanılmıştır. Fragen ve Fitzgerald'ın (8) 55-70 yaş arası erişkinlerde yaptıkları çalışmada opioid ve hipnotikler kullanılmamasına rağmen 0.7 ng mL-1 dexmedetomidin plazma konsantrasyonunda sevofluran MAK'ının % 17 azaldığı, bunun altındaki konsantrasyonlarda (0.3 ng mL-1) sevofluran MAK'ının anlamlı derecede azalmadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada anestezi induksiyonundan 15 dk. önce deksmedetomidin infüzyonu hedeflenen plazma konsantrasyonlarına göre programlanabilir infüzyon cihazı ile başlanmış, cilt insizyonundan sonra infüzyon kesilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada MAKEE çalışmamıştır. Deksmetomidinin sağlıklı gönüllülerde izofluran gereksinimine etkisinin çalışıldığı Khan ve ark.'larının (17) çalışmasında; 20 dk., 40 dk. ve 4 saat süre ile sırası ile 2.85, 1.35, 0.42 µg kg-1 saat-1 deksmedetomidin infüzyonu yapılarak 6 ng mL-1 ve 1.43, 0.68, 0.22 µg kg-1 saat-1 deksmedetomidin infüzyonu yapılarak 3 ng mL-1 plazma konsantrasyonu sağlanmıştır. İzofluran gereksinimi 3 ng mL-1 plazma konsantrasyonu sağlanan grupta % 30, 6 ng mL-1 plazma konsantrasyonu sağlanan grupta % 50 azalmıştır.

İzofluran ile yapılan çalışmalarda (5,17) MAK anlamlı derecede azalırken, sevofluranda hem bizim çalışmamızda hem de Fragen ve Fitzgerald'ın (8) çalışmasında bu derecede azalma olmamıştır. Bu durum deksmedetomidinin bu iki ajanın MAK'ına etkisinin farklı olduğu izlenimi vermektedir. Azot protoksit ve opioidlerin inhalan ajanların MAK'ını benzer oranda düşürdüğü bilindiğinden, ilerideki çalışmalarda benzer koşullarda deksmedetomidinin sevofluran ve izofluran MAK'ına etkisinin karşılaştırıldığı çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak; deksmedetomidin 10 µg kg-1 bolus + 1 µg kg-1 saat-1 infüzyonunun sevofluranın MAKEE ve MAK'ını minimal derecede azalttığı ve bunun izofluran için literatürde verilen oranlardan daha düşük olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Philip BK, Lombart LL, Roaf ER, et al. Comparison of vital capacity induction with sevoflurane to intravenous induction with propofol for adult ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89:623-627.
2. Dubikaitis Alu, Al'-Kattan A, Koniukhova SG, et al. Sevoflurane inhalation anesthesia for short surgical interventions. *Anesteziol Reanimatol* 1999; 6:47-55.
3. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP, editors. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed., International Edition, McGraw-Hill, 2002, 127-150.
4. Jaakola ML, Ali-Melkkila T, Kanto J, et al. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1992; 68:570-575.

5. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75:940-946.
6. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 2001; 56:408-413.
7. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68:126-131.
8. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effects of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999; 11:466-470.
9. Dixon WJ. Quantal response to variable experimentation: the up-and-down method. In: McArthur JW, Colton T, eds. *Statistics in endocrinology*. Cambridge: MIT Press, 1967; 251-264.
10. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha2-adrenergic agonist dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1994; 81:1527-1534.
11. Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Reid K, et al. Inhibition of adenylate cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha2 agonist in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 236:1046-1049.
12. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76:948-952.
13. Ohara A, Mashimo T, Zhang P, et al. A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesth Analg* 1997; 85:931-936.
14. Owesson CA, Seif I, McLaughlin DP, Stamford JA. Different alpha(2) adrenoceptor subtypes control noradrenaline release and cell firing in the locus coeruleus of wildtype and monoamine oxidase-A knockout mice. *Eur J Neurosci* 2003; 18:34-42.
15. Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha2-agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67:611-615.
16. Aanta R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine *Anesthesiology* 1997; 86:1055-1060.
17. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83:372-380.

Türk Anest Rean Der Dergisi 2005; 33(1):48-53

Tek Taraflı Spinal Anestezide Düşük Doz Hiperbarik Bupivakain ve Fentanil Kombinasyonu

Ayşe Hancı, Dilek Tezal Subaşı*, Birsen Ekşioğlu, Melahat Karatmanlı Erol, Fatih Korkmaz

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi*, İstanbul