



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

1. ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. Nermin GÖĞÜŞ

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA KULLANILAN FENTANİL'E
BAĞLI OLARAK GÖRÜLEN ÖKSÜRÜĞE
DEKSMEDETOMİDİN'İN ETKİSİ**

Dr. Ruslan ABDULLAYEV

UZMANLIK TEZİ

Ankara 2011

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Nermin GÖĞÜŞ

ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA KULLANILAN FENTANİL'E
BAĞLI OLARAK GÖRÜLEN ÖKSÜRÜĞE
DEKSMEDETOMİDİN'İN ETKİSİ

Dr. Ruslan ABDULLAYEV

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uz. Dr. E.Yavuz AKÇABOY

Ankara 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimime yön veren değerli hocam Doç. Dr. Nermin Göğüş'e,

Her konuda hoşgörölü ve anlayışlı tavırlarıyla yanımda olduklarını hissettiğim değerli şef yardımcılarımız Dr. Cüneyt Aksu ve Dr. Mustafa Baydar'a,

Asistanlığım boyunca bilgi, tecrübe ve hayat görüşlerinden faydalandığım ve çok şey paylaştığım tüm klinik uzmanlarıma,

Tüm yorgunluk, sıkıntı ve stresi beraber göğüslediğimiz, arkadaşlık ve dostluk çerçevesinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni büyük bir özveri ile yetiştiren büyük aileme ve her konuda her daim yanımda olan küçük aileme teşekkür ederim.

Dr. Ruslan Abdullayev

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Genel Anestezi İndüksiyonu.....	2
2.1.1. Genel Anestezi İndüksiyonu	2
2.1.2 İntravenöz Genel Anestezi İndüksiyonu	2
2.1.3. Ko-indüksiyon	3
2.1.4. Ko-indüksiyonun Avantajları	3
2.1.5. Ko-indüksiyonda Kullanılan Temel İlaçlar	4
2.2. Öksürük	4
2.2.1 Öksürük Refleksi	4
2.2.2. Öksürük Sensitizasyonunda Potansiyel Mekanizmalar	5
2.2.2.a. Periferik Sensitizasyon	5
2.2.2.b. Santral Sensitizasyon	6
2.2.2.c. İnlen İnhibitör Yollar	7
2.2.3. Fentanile Bağlı Oluşan Öksürük	7
2.3. Fentanil	12
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikler.....	12
2.3.2. Farmakokinetik Özellikler	12
2.3.3. Farmakodinamik Özellikler.....	13
2.3.4. Kullanım Endikasyonları ve Dozaj	16
2.4. Deksmetomidin.....	17
2.4.1. Fizikokimyasal Özellikler.....	17
2.4.2. Farmakokinetik Özellikler	18
2.4.3. Farmakodinamik Özellikler.....	20
2.4.4. Kullanım Endikasyonları ve Dozaj	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	28

5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	37
ÖZET	38
ABSTRACT	39
KAYNAKLAR	40

SİMGELER ve KISALTMALAR

FIC	: “Fentanyl induced cough” (Fentanil’e bağlı oluşan öksürük).
FCR	: “Fentanyl cough reflex” (Fentanil öksürük refleksi).
SAP	: “Sistolic arterial pressure”, (sistolik kan basıncı).
MAP	: “Mean arterial pressure”, (ortalama kan basıncı).
DAP	: “Diastolic arterial pressure”, (diyastolik kan basıncı).
HR	: “Heart rate”, (kalp hızı).
Dk	: Dakika.
Sn	: Saniye.
İv	: İntravenöz.
İm	: İntramusküler.
Kg	: Kilogram.
µg	: Mikrogram.
ng	: Nanogram.
PAG	: “Periaqueductal gray matter” (Periakueduktal gri cevher).
RVM	: “Rostral ventral medulla” (Rostral ventral medulla).
nTS	: Nukleus traktus solitarius.
ADH	: Antidiüretik hormon.
MAK	: Minimum alveolar konsantrasyon.
SSS	: Santral sinir sistemi.

TABLolar VE ŐEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1:	Fentanil öksürük refleksi için olası mekanizmalar.....	9
Tablo 2:	α -2 agonist etkiye sahip ilaçlar	18
Tablo 3:	Demografik veriler.	28
Tablo 4:	Başlangıç parametrik değerler.....	28
Tablo 5:	Kontrol ve çalışma gruplarında fentanil uygulamasından sonra öksürük sıklıkları.....	29
Tablo 6:	Kontrol grubunda fentanil uygulamasından sonraki öksürüğün şiddete göre gruplandırılması.	29
Tablo 7:	Kontrol grubunda öksürük olmayan vakaların hemodinamik parametrelerindeki değişiklikler.....	30
Tablo 8:	Kontrol grubunda öksürük olan vakaların hemodinamik parametrelerindeki değişiklikler.....	30
Tablo 9:	Çalışma grubunda deksmedetomidin uygulamasından sonra hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler.....	31
Tablo 10:	Çalışma grubunda deksmedetomidin ve fentanil uygulamasından sonra hemodinamik verilerdeki değişiklikler.....	31
Tablo 11:	FIC'i azaltmak için denenmiş yöntemler ve bunların etkileri.....	34
Şekil 1:	Öksürük refleks arkı.	8
Şekil 2:	Fentanil'in kimyasal yapısı.	12
Şekil 3:	Deksmedetomidin'in kimyasal şekli	17

1. GİRİŞ

Antitussif etkileri olduğu bilinen ve bu etkilerinden yararlanan opioidlerin son yıllarda paradoksik olarak öksürük oluşturdıkları dikkat çekmiştir. En sık kullanılan opioid ajanlardan fentanil'e bağlı oluşan öksürük ("fentanyl induced cough": FIC) sıklığı %2 (1) ile %80 (2) arasında değişmektedir. Bu etki özellikle anestezi indüksiyonu sırasında gözlenmekte ve bazı özel durumlarda (intrakranyal, intraokuler ve intraabdominal basınç artışının istenmediği durumlarda) istenmeyen sorunlara yol açabilmektedir. Kesin mekanizması bilinmeyen bu duruma birçok çözüm önerisi sunulmuştur. Biz deksmedetomidin'in fentanil'e bağlı oluşan öksürük üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi İndüksiyonu

2.1.1. Genel Anestezi İndüksiyonu

Tam uyanıklık halinden, anestetize hale geçiş dönemidir. Anestezinin başlangıç safhası olup, hasta için mümkün olduğunca rahat ve sorunsuz bir şekilde yapılması gerekir. Hastanın hatırlayabileceği tek safha olarak, daha sonraki uygulamalar için belirli bir deneyim oluşturur ve kötü bir indüksiyon hasta için ürkütücü olabilir. İndüksiyon, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde de akut ve dramatik değişiklikler meydana getirdiğinden dolayı önemlidir (3).

İndüksiyonun üç komponenti vardır: hipnoz, analjezi, amnezi. Bu üç özelliği optimal düzeyde sağlayabilen ideal bir intravenöz veya inhalasyon ajanı yoktur. Bir çok ajanın kombine kullanılması ile bu üçlü etki sağlanabilir. Her bir ilaç sadece kendisinden beklenen etkiyle kalmayıp, diğer bir ilacın farklı komponentini de destekleyebilir (4,5,6,7).

Genel anestezi indüksiyonu, yetişkinlerde sıklıkla intravenöz yol ile sağlanırken yenidoğanlarda ve bebeklerde inhalasyon tekniği tercih edilir. Daha seyrek olarak da intramusküler, oral, nazal veya rektal yollar da kullanılabilir (3).

2.1.2. İntravenöz Genel Anestezi İndüksiyonu

Anestezi indüksiyonunda kullanılan mevcut intravenöz ajanların tümü doza, uygulama hızına ve hastanın duyarlılığına bağlı olarak değişen derecelerde arzu edilmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Buna karşın hiçbirisi tek başına anestezi indüksiyonunun ideal şartları olan hipnoz, analjezi ve amnezi özelliklerini sağlamaz. Son yıllarda çeşitli ilaçların sedasyon, amnezi ve hipnotik etkilerinden yararlanılarak oluşturulan kombinasyonlar sıkça kullanılmaktadır. Tek bir ilacın kullanılmasına göre daha az yan etki, daha güçlü anestetik etki ve daha

düşük anestezi maliyetine sahip olan bu ko-indüksiyon çalışmaları giderek daha sık olarak yapılmaktadır (4,5,6,7,8).

2.1.3. Ko-indüksiyon

Ko-indüksiyon; iki veya daha fazla ilacın intravenöz yoldan genel anestezi indüksiyonu amacıyla kullanılmasıdır. Bu terim 1986 yılından beri anestezi uygulamasına girmiştir. Amaç, anestezinin kalitesini artırmak, ilaçların primer etkilerinden yararlanmakla beraber birbirleri üzerindeki sinerjik etkilerinden de faydalanmaktır. Böylece kullanılan her ilacın miktarında belirgin düşmeyle birlikte, buna bağlı olarak yan etkilerinde ve maliyette de belirgin azalma olmaktadır (8,9).

Ko-indüksiyon, anestezinin tüm fazlarına çok iyi bir destek sağlar (10). Gelişen teknikler ile yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar sonucunda eğer ilaçların plazmada pik yaptıkları süreler karşılaştırılırsa sinerjik etki maksimum olmaktadır. Bu nedenle ko-indüksiyonda zamanlama ve sıralama önemlidir (11).

2.1.4. Ko-indüksiyonun Avantajları

İki ilaç birlikte kullanıldığı zaman daha iyi bir terapötik indeks elde edilir ve her iki komponentin gerekli dozlarını azaltmak mümkün olur. Bu sayede de daha az ilaç kullanılır ve toksisite ortaya çıkma riski azalır, santral sinir sistemi toksisitesi insidansı düşer. Daha hızlı bir derlenme sağlanır. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon görülme sıklığı azalır (4).

Yeni kısa etkili intravenöz indüksiyon ajanları ile analjeziklerin indüksiyonda ve idamede kullanılması kas gevşetici kullanım varlığında ameliyat içinde uyanıklık ve ameliyatı hatırlama sorununu doğurabilir. Hastalar genel anestezi sırasında cerrahi uygulamanın ve çevresindeki olayların farkına varabilir ve hatırlayabilir. İndüksiyon

sırasında midazolamın kullanılmasıyla anterograd amnezi etkisi nedeniyle hatırlama azalacaktır (12).

Ko-indüksiyon antinosisepsiyon, amnezi, hemodinamik stabilite ve reflekslerin kontrolü gibi anestezinin hipnoz dışındaki diğer kısımlarını da monoterapiye oranla daha iyi sağlar. Trakeal entübasyon gibi nosiseptif bir stimulusun kontrolü yüksek dozlarda hipnotikten ziyade, spesifik bir ajanın kullanılması ile mümkün olabilir. Böyle bir sinerjizm arayışında önemli bir nokta da ilaç uygulamalarının zamanlamasıdır (6).

Anestezi indüksiyonu amaçlı sinerjistik etkili ilaçlar kombinasyon halinde verildiklerinde, uygulanma zamanları ilaçların plazmada pik etkilerinin kesişmesi ve sinerjistik etkinin güçlenmesi yönünden önemlidir (11).

2.1.5. Ko-indüksiyonda Kullanılan Temel İlaçlar

İntravenöz indüksiyon ajanları: Tiyopental, metoksiton, etomidat, propofol, midazolam, ketamin, opioidler (fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, nalbupin, morfin, petidin), alfa-2 agonistler (klonidin, deksmedetomidin).

2.2. Öksürük

2.2.1. Öksürük Refleksi

Sağlıklı bireylerde öksürüğün birincil fonksiyonu havayolunu inhale irritanlar ve yabancı maddelerden korumaktır. Beyin sapı tarafından kontrol edilen bu refleks, beyin sapındaki nucleus tractus solitarius (nTS)'da sinaps yapan ve öksürüğün motor cevabını oluşturan vagal afferent sinirlerin uyarılmasıyla meydana gelmektedir. Hastalık varlığında öksürük aşırı olabilmektedir, ve eğer havayolunu temizlemiyorsa herhangi bir amaca hizmet etmemektedir. İzole kronik öksürüğü olan hastalar sıklıkla irritan maruziyetinde (sigara, parfüm) veya normalde zararsız uyaranlarla (konuşma,

gölme) öksürük oluşabilmektedir. (13). Kronik öksürük gibi semptomlar, kronik ağrı hastalarında olan hiperaljezi (ağrılı uyarana aşırı ağrı duyulması) ve allodini (normalde ağrısız uyarana ağrı duyulması) gibi, öksürükten sorumlu nöronal yolların hipersensitivitesini göstermektedir. (14).

2.2.2. Öksürük Sensitizasyonunda Potansiyel Mekanizmalar

Öksürükte afferent yolların sensitizasyonu üç ana mekanizma ile oluşabilmektedir.

1. Periferik sensitizasyon,
2. Santral sensitizasyon,
3. Bozulmuş inhibisyon.

2.2.2.a. Periferik Sensitizasyon

Somatik dokularda nosiseptörler potansiyel olarak zararlı uyarıları tespit etmekten sorumludurlar. Periferik nosiseptör terminalinde yerleşmiş olan transdüser reseptör / iyon kanalı kompleksi genellikle sadece yüksek şiddetteki uyarılarla aktive olarak ağrının algılanmasıyla sonuçlanmaktadır. Akut doku hasarını takiben bu iyon kanalları inflamatuvar mediyatörlerin ve nörotrofik faktörlerin lokal salınımı ile duyarlılaşabilmektedir. Bu proses periferik sensitizasyon olarak bilinmekte ve hasarlı doku bölgesinde hiperaljeziden sorumludur (primer hiperaljezi). (15). Havayolunda inflamasyon, enfeksiyon, travma, vb. böylece periferik sensitizasyon prosesine benzer bir şekilde afferent vagal sinir terminallerinin uyarılmasına yol açabilir. (16).

Periferik etkili öksürük önleyici ilaçlar arasında Lökotrien reseptör antagonistleri, sodyum kanal blokerleri, TRPM8 agonistleri ve nörokinin reseptör antagonistleri vardır.

2.2.2.b. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon, somatik sinir sisteminde de açıklanan, santral entegre nöronların periferik duysal uyarana cevap olarak daha düşük eşik değeri oluşturdukları bir prosestir. (15). Bitişik bölgelerden yüksek eşik nosiseptörler ve düşük eşik mekanik duyarlı afferentler aynı santral vardiya nöronlarıyla birleşmektedir. Bu santral entegre nöronların duyarlılaşması böylece, sekonder hiperaljezi ve allodini olarak bilinen, hasar bölgesi ve yakınındaki dokunun hipersensitivitesine yol açmaktadır. (17). Hayvan deneylerinden elde edilen kanıtlar öksürük refleksinin beyin sapında sensitize olabileceğini ortaya koymuştur (18), ve bazı klinik veriler santral sensitizasyonun kronik öksürükle de ilişkisi olduğunu göstermektedir. Örneğin, kronik öksürüklü hastaların yaklaşık olarak %50'sinde distal gastroözefajial reflü geçici olarak öksürük atakları ile ilişkilidir (19); bu da öksürüğün vagal afferentlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Mantıklı açıklama beyin sapındaki hem pulmoner hem de özefajial vagal afferentleri alan santral entegre nöronların sensitize olduğu ve hem özefagus hem de akciğerin stimülasyonunun öksürüğe yol açtığı yönündedir.

Presinaptik Mekanizmalar: NMDA reseptörü

Post-sinaptik hücrede bulunan ve glutamat tarafından aktive olan N-metil-D-aspartat reseptörünün up-regülasyonu, santral sensitizasyonun idamesi için önemlidir. (20). (Şekil 1). Birçok öksürük önleyici ilacın yapısında mevcut olan dekstrometorfan (21), soğuk algınlığı olan yetişkinlerde öksürük sıklığını azaltmıştır (22). Bir diğer NMDA-reseptör antagonisti olan Ketamin anestezi indüksiyonunda fentanil'e bağlı olarak ortaya çıkan öksürüğü önlemiştir (23). NMDA reseptör antagonistleri öksürüğü muhtemelen santral etki mekanizması ile inhibe etmektedirler; sitrik asid'e bağlı öksürük dekstrometorfan'ın inhale değil de oral uygulamasından sonra inhibe olmaktadır (24).

Presinaptik Mekanizmalar: Glutamat salınımının inhibisyonu

Gabapentin ve pregabalin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak onları inhibe eden ve böylece glutamat'ın santral sinapsa salınmasını inhibe eden antikonvülzanlardır (25). Baklofen pre-sinaptik GABA-B reseptörlerine bağlanarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe etmektedir. Hayvan deneylerinde baklofenin antitussif etkisi selektif GABA-B antagonistinin intraserebroventriküler verilmesiyle tersine çevrilmektedir; bu da santral etki mekanizmasını desteklemektedir (26). Baklofen, ek olarak geçici alt özefagus sfinkteri basınçlarını azaltıp reflüyü önleyerek de etki edebilmektedir (27).

2.2.2.c. İnen İnhibitör Yollar

Somatik sinir sisteminde korteksten çıkan opiyat-duyarlı inhibitör mekanizmalar orta beyinden (PAG) rostral ventral medullaya (RVM), oradan da spinal kordun dorsal kısmına inerek nosiseptif bilginin iletimini önlemektedir (28). Endojen inhibitör yollar kronik ağrı durumları olan hastalarda daha az etkilidirler (29). Benzer yollar beyin sapındaki (nTS) visseral duyuların geçişini önleyebilir. Anestetize edilmiş kedilerde PAG ve RVM'nin stimülasyonu larinksin mekanik uyarılmasıyla oluşan öksürüğü inhibe etmiştir; ve bu işlem non-spesifik bir opioid reseptör antagonisti olan nalokson tarafından geri çevrilmiştir (30). İnhibitör öksürük mekanizmaları insanlarda yeterince aydınlatılmamış, fakat en eski bilinen öksürük önleyicilerinden olan opioidler bu yolları aktive etmektedir.

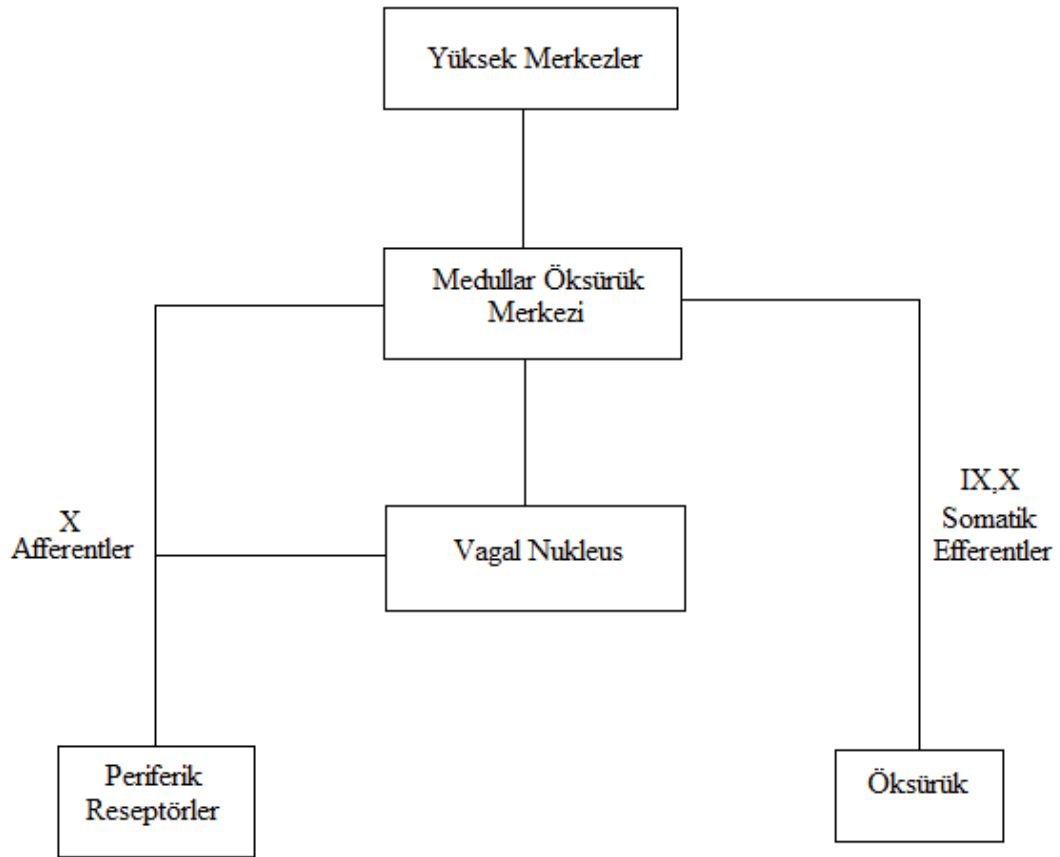
İnen inhibitör yollar üzerine etki ederek öksürüğü önleyen ilaçlar arasında opioid reseptör agonistleri ve trisiklik antidepresanlar vardır.

2.2.3. Fentanile Bağlı Oluşan Öksürük

Şekil 1'de öksürük refleksi arkı şematik olarak gösterilmiştir. Medullar öksürük merkezi vagus ile afferent sinyalleri alır. Buna ek olarak vagal çekirdek ve

daha yüksek beyin sapı ve kortikal merkezlerden de sinyaller almaktadır. Öksürük oluşturmak için çıkan uyarı ise glossofaringeal, vagus ve somatik efferentler yolu ile taşınmaktadır. Fentanil'e bağlı öksürük periferik reseptörlerin uyarılması veya santral reseptör veya yolların uyarılması yoluyla oluşabilir. Fentanil öksürük refleksi (FCR) için olası mekanizmalar tablo 1'de özetlenmiştir (31).

Şekil 1. Öksürük refleks arkı.



Tablo 1: Fentanil öksürük refleksi için olası mekanizmalar.

Periferik faktörler			
Uyarı	Reseptör	Afferent yol	Etki
Akciğer konjesyonu Lobelin sulfat Enkefalin analogu	J reseptörleri	Vagal C	Dispne Dispne + öksürük ? Öksürük
Derin inspirasyon	Gerilim reseptörleri	Vagal	Öksürük
Mekanik (+trakeal ve bronko- konstrüksiyon) Şimik (histamin)	Trakea, bronş ve daha alt seviyelerdeki irritan reseptörler	Vagal	Öksürük Yüzeysel solunum + bronkokonstrüksiyon
Santral faktörler			
Uyarı	Reseptör	Afferent yol	Etki
Opiyatlar	Vagal çekirdek	Vagal	Bronkokonstrüksiyon ve histamin salınımı
	Kaudat çekirdek	Striyatal nigral	Kas rijiditesi
	Medullar opiyat reseptörü ? öksürük reseptörü	? Vagal	Öksürük baskılanması ? Öksürük ? Bifazik, önce uyarma, sonra baskılama

J reseptörleri için doğal uyarı akciğer konjesyonudur. Bu dispne olarak algılanır (32) ve vagotomi ile bloke edilebilir (33). İnsanlarda bu reseptörlerin lobelin sulfat'a cevabı öksürük şeklindedir (34). Sapru bu reseptörlerin enkefalin analogu ile uyarılabileceğini bulmuş (35). Bohrer fentanyl öksürük refleksinin J reseptör yoluyla ortaya çıktığını söylemiştir (1). Vagal muskarinik bloker olan atropin fentanil öksürük refleksini önlememiştir. Buna göre muskarinik reseptörler yoluyla etki eden vagal efferent yolların fentanyl öksürük refleksinde rol oynaması pek muhtemel değildir.

Gerilim reseptörleri, özellikle astım hastalarında, derin inspirasyon sonucu bronkospazm ve öksürüğe neden olabilirler. Bu da fentanyl öksürük refleksi için muhtemel mekanizma değildir, çünkü reaktif havayolu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır ve takip sırasında hastanın havayoluna herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır.

Akciğer mukozasının üst kısımlarındaki irritan reseptörler daha çok mekanik uyarılara duyarlıyken, alt kısımlardaki reseptörler daha çok şimik uyarılarla aktive olmaktadır (32). İnsanlarda bu derin reseptörlerin uyarılması hızlı sığ solunuma ve bronkokonstrüksiyona yol açmaktadır. Üst kısımlardaki reseptörlerin uyarılması ise öksürüğe yol açmaktadır. İrritan reseptörler ayrıca trakeal düz kaslarının kasılması veya bronkokonstrüksiyona sekonder mukozanın deformasyonu sonucunda da uyarılabilmektedir (36,37). Fentanyl'in trakeal düz kasları kastığı rapor edildiği için (38) bu reseptörler fentanil öksürük refleksi için muhtemel yerlerdir.

Histamin de irritan reseptörleri direk (39) veya bronkokonstrüksiyona neden olarak (95) uyarabilir. Fentanil direkt olarak histamin salınımına neden olmaz (40), fakat pregangliyonik parasempatik uyarı mast hücreleri tarafından histamin salınımını arttırmaktadır (41). Vagotomi fentanil tarafından oluşan santral vagal stimülasyonu azaltmıştır (42). Böylece, vagal yolla oluşan bronkokonstrüksiyon veya histamin salınımı, öksürük insidansının atropin tarafından değişmemesi nedeniyle, fentanil öksürük refleksi için muhtemel mekanizmalar değildir.

Kas rijiditesine sekonder olarak ortaya çıkan ani vokal kord addüksiyonu veya yumuşak dokuların supraglottik obstrüksiyona yol açması öksürüğü tetikleyebilir (43). Bu kaudat nukleus'daki internöronların μ reseptörlerinin uyarılması ve santral striatal dopamin degradasyonu yoluyla olmaktadır (44). Bu narkotik ilaçlara bağlı rijiditenin modülasyonu için substansiya nigra'ya GABA reseptör agonist ve antagonistleri uygulanmıştır (45). Benzodiazepinler, striatal-nigral yolakların fentanil bolusuna verdiği cevabı modifiye edebilecek GABA reseptör agonistleridir (46). Buna rağmen yapılan çalışmalarda midazolam ve lorazepam premedikasyonu FIC'i önlememiştir (47,48).

Opiyatlar medullar öksürük merkezine direkt etki ederek öksürük refleksini baskılamaktadırlar. Bu reseptörler analjeziden sorumlu olan reseptörlerden farklı olarak daha az stereospesifik ve nalokson'a daha az duyarlıdırlar. Bazı opioidlerle öksürüğü baskılamak için olması gereken doz analjezi için gerekenden daha azdır (49). Ayrıca, kodein verilen hastalarda rahatlama derecesi ile öksürük insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır (50). Bütün bunlar reseptör dualizmini desteklemektedir; antitussif etki ve analjezik etkiden sorumlu farklı reseptörler vardır. Fentanil'in uygulama hızı bu ilacın farklı reseptörlere öncelik tanınmasına neden olabilir (31).

Knoll, azidomorfin türevinin bazı opiyat reseptörlerini uyarırken, bazılarını inhibe ettiğini bulmuştur (51). Burada olası mekanizma, fentanil'in seçici dağılımının veya dozunun öksürüğü önleyen reseptörleri geçici olarak inhibe etmesi, bununla birlikte fentanil öksürük refleksine neden olan bilinmeyen bir reseptör ailesini uyarması olabilir.

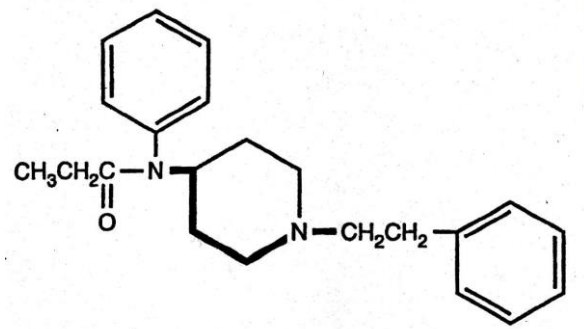
Olası bir diğer mekanizma N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin uyarılmasıdır. NMDA reseptörleri larenks, havayolları ve akciğerde gösterilmiştir (52), ve bunlar öksürük refleksinin kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (53). Deneysel çalışmalar bir opioid olan remifentanil'in bu NMDA reseptörlerini uyardığını göstermiştir (54,55).

2.3. Fentanil

2.3.1. Fizikokimyasal Özellikler

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanil'in kimyasal ismi N (1-fentanil-

4-piperidil) propionanilid'dir. Molekül ağırlığı düşük ve lipid çözünürlüğü fazladır. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (56,57).



Şekil 2: Fentanil'in kimyasal yapısı.

2.3.2. Farmakokinetik Özellikler

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (58,59).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanil'in eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 lt/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır.

Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (60).

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar.

Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir. Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1,5-2 ng/ml konsantrasyonunda ise iyi postoperatif analjezi sağlar.

2.3.3. Farmakodinamik Özellikler

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Fentanil analjezik ve anestezik dozlarda, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve bu genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilitesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner kama basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır (58,61).

Solunum Sistemine Etkileri

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanil'den sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve artırır; bunun nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır.

Fentanil'in histamin salıcı etkisi, bulantı - kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziği (58,61,62).

Santral Sinir Sistemine Etkileri

Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakranyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Opioidler kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek emetik etki gösterirler.

Gastrointestinal sistem (mide, pankreas ve barsaklar) salgılarını, mide ve barsak motilitesini azaltır. Hem sistik kanal hem de oddi sfinkterinin tonusunu arttırarak safra boşalmasını güçleştirirler. Safra yollarındaki basınç artışı naloksan ile kolayca antagone edilir (63).

Böbrek Üzerine Etkileri

Morfin plazma ADH ve renin salgısını arttırarak idrar çıkışını azaltır. Fentanil, sufentanil ve alfentanil’de bu etki görülmez. Tüm opioidler genitoüriner sistem düz kaslarında kasılmaya neden olarak, detrusor kası ve sfinkter tonusunun artmasıyla idrar retansiyonuna neden olabilirler (61,62,64).

Kas Rijiditesi

Opioidler kas tonusünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonusundaki progresif artmayla karakterizedir. Hızlı veya bolus enjeksiyon, yüksek doz ve ileri yaş kas rijiditesi olasılığını arttırır. Rijiditenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır, ancak kaudat çekirdekte dopamin yapımında artma olabileceği belirtilmiştir. Kas gevşeticileri ile azaltılır ya da önlenabilir olması kas liflerinde direkt etkiyle oluşmadığını göstermektedir. Genelde ilk bulgusu el bileğinde fleksiyondur (63,64).

Antitüssif Etki

Öksürük refleksinin inhibisyonu sekresyon birikimi ve atelektaziye yol açabilir (63).

Myozis

Bütün opioidler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı hiçbir zaman tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin en iyi belirtisidir (56,63).

Fiziksel ve Psikik Bağımlılık

Tekrallanan dozlarda kullanıldığında fiziksel bağımlılık gelişebilir, ilacın ani kesilmesi veya antagonistinin verilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioidlere karşı şiddetli ilaç alma tutkusu ile karakterize psikolojik bağımlılık da gelişebilir (61,62).

Tolerans

Opioidlerin analjezi, solunum depresyonu ve sedasyon etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Miyozis etkisine karşı ise tolerans gelişmez (63).

2.3.4. Kullanım Endikasyonları ve Dozaj

Anesteziye kullanımının amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür.

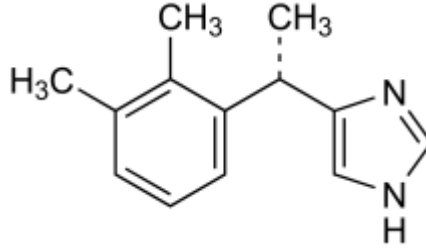
- 1) Analjezik
- 2) Analjezik-anestezi
- 3) Primer olarak anestezi

Fentanil düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anestezikleri ile birlikte, 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (56).

2.4. Deksmetomidin

2.4.1. Fizikokimyasal Özellikler

Deksmetomidin anestezi pratiğinde popülarite kazanan yeni bir ilaçtır. α 2 reseptör agonisti olan bu ilaç solunumu etkilemeksizin koopere sedasyon, anksiyolizis ve analjezi sağlamaktadır. Sempatik tonusun azalması ve periferik noradrenalin salınımının azalması ile α 2 agonistler çoğu cerrahi işlemde kritik dönemlerdeki hipertansif yanıtları azaltırlar. α 2 agonistler anestezi ve cerrahi girişimler sırasında kan basıncını düşürür, kalp hızının azalmasını sağlar ve hemodinamik stabiliteye yol açarlar.



Şekil 3. Deksmetomidin'in kimyasal şekli

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmetomidin'in moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü C₁₃ H₁₈ N₂ HCL'dir (65, 66). Pka'sı 7.1, pH'ı 4,5-7 arasında olan deksmetomidin berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Yaklaşık 6 dk'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı; ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun % 95'i idrarla ve % 4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukoronoidlerdir. Deksmetomidin % 94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Deksmetomidin'in invitro olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir, fakat bu inhibisyonun klinik önemi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir (65).

Tablo 2: α -2 agonist etkiye sahip ilaçlar

İlaç adı	T1/2(saat)	α 2/ α 1	Agonist etki
Klonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Deksmedetomidin	2	1600	Pür

Sağlıklı erkek gönüllülerde deksmedetomidin'in biyoyararlanımı değerlendirilmiş olup peroral, bukkal ve intramusküler uygulama sonrasında biyoyararlanım sırasıyla % 16 (% 12-20), % 82 (% 73-92) ve % 104 (% 96-112) olarak saptanmıştır (67). İntramusküler uygulamada maksimum konsantrasyona 1,6-1,7 saatte ulaşılmaktadır. Bu süre transdermal uygulamada 6 saattir ve biyoyararlanım % 88'dir.

2.4.2. Farmakokinetik Özellikler

Alfa-2 adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle inerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında α 1 ve α 2 reseptörler bulunmaktadır ve α 2 reseptörler tüm vücutta yerleşmişlerdir. (SSS, damar düz kası gibi efektif organlar ve özellikle sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokular). Yapılan radyoligand bağlama çalışmalarında α 2 adreno reseptörlerin α 2A, α 2B α 2C ve α 2D subtipleri olduğu gösterilmiştir (68,69).

Bu 3 alt grup reseptörü, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir.(69,70) Hücresel düzeyde her 3 alt gruptan bu G1/G0 sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik AMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı Ca kanallarını inhibe ve K kanallarını hiperpolarize ederler (71,72). Deksmetomidin, fare beyinde doza bağımlı olarak siklik GMP üretimini

azaltır (73). Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmetedir. Son zamanlardaki araştırmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerinin büyük çoğunluğunun α -2A alt grubuna ait olduğunu göstermektedir (74). α -2B reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken, α -2A ve α -2C alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (69,74). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde α -2 alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler (66). α -2A alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgelerinde bulunmuştur (69). Deksmetomidin'in çoğu ana farmakolojik ve teröpatik etkilerinin oluşmasında kritik rolü α -2A reseptörleri oynamaktadır. Örneğin; fonksiyonel α -2A reseptör alt grubundan yoksun farelerde deksmedetomidin'in sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken α -2B ve α -2C reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur. Buna ilave olarak α -2A reseptörlerinin, kemirgenlerde locus ceruleusta deksmedetomidin'in hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir (75). İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidin'in kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir (69). Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik α -2 adreno reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (76). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin α 2 agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki α 2 adreno reseptörlere bağlanması analjezi sağlar (77,78). Deksmetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. α 2 adreno reseptörlerin noradrenerjik nörotransmisyonda azalmaya neden olarak, insanlarda ve hayvanlarda anestezik koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. α 2 adreno reseptörler volatil anestetikler ve intravenöz anesteziklerin ihtiyacını azaltmakla birlikte analjezik ve opioid koruyucu etkiye de sahiptirler (79). Deksmetomidin'in 0,6 ng/ml'lik hedef plazma konsantrasyonu izofluranın minimum alveoler konsantrasyonunu (MAK) % 47 oranında azaltır (80). Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAK azalması hipoteziyle tutarlı gözükmetedir.

2.4.3. Farmakodinamik Özellikler

Santral Sinir Sistemi Etkileri

Sedatif etkilerini santral sinir sisteminde uyanıklığın anahtar modülatörü olarak hizmet eden ve beynin baskın nöradrenerjik nükleusu olan locus cereuleus'daki postsinaptik α 2 adrenoseptörlerini aktive ederek gösterir. Analjezik yanıt ise α 2 agonistlerin nosiseptif yoldaki substans P salınımının bloke edildiği dorsal nöron kökleri düzeyinde gerçekleşmektedir. Bu etkilerin potasyum kanalları aracılığı ile iletimi arttıran inhibitör pertusis toksinine hassas G-proteini aracılığı ile oluşturulduğu sanılmaktadır. Uzun süreli kullanımından sonra tolerans görülebilir. Ancak kısa süreli kullanımlarında tolerans, bağımlılık, addiksiyon ciddi bir problem oluşturmaz (81). Aksine, deksmedetomidin, opioid ajanların hızlı detoksifikasyonunda, kokain kesilme sendromunda kullanılmaktadır (82). Hayvanlarda deksmedetomidin kesilmesi, opioidlerden farklı olarak, hiperaljezi veya allodiniye neden olmaz (83). Hayvanlarda yapılan inkomplet serebral iskemi ve reperfüzyon çalışmalarında, deksmedetomidin'in serebral nekrozu azaltarak nörolojik prognozu düzelttiği gösterilmiştir. Fokal iskemi oluşturulmuş tavşan modellerinde deksmedetomidin ve halotan kombinasyonu, tek başına halotan uygulaması ile karşılaştırıldığında kombinasyon grubunda daha az kortikal nöron hasarı olduğu görülmüştür (84).

Deksmedetomidin'in intrakranyal basınç ve serebral kan akımı üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. α 2 adrenoseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik vasokonstriktif yanıtı neden olur.

Kortikal kan damarlarında presinaptik α 2 adrenoseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α 2 adrenoseptörler vasküler düz kastaki tonüsü arttırabilir.

Böylece deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar, böylece serebral metabolik hızı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir.

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, deksmedetomidin'in hem düşük (402-530 pg/mL) hem de yüksek konsantrasyonlarında (524-732 pg/mL) serebral kan akımını % 30 azalttığı gösterilmiştir. Bu azalma infüzyonun sonlandırılmasından sonra en az 30 dakika devam etmektedir (85).

Pentobarbital ve izofluran anestezisi uygulanmış köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidin'in doza bağlı pial arterlerde vazokonstrüksiyon olusturduğu gösterilmiştir (86).

Sevofluran ve izofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda deksmedetomidin'in (0,5-1 ve 2 µg/kg) izofluran ve sevoflurana bağlı serebral vazodilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (87).

Hayvan çalışmaları deksmedetomidin'in santral noradrenerjik geçişi inhibe ederek epilepsi eşigini azalttığını göstermiştir (88).

Deksmedetomidin'in $\alpha 2A$ subtipine bağlı olarak nöroprotektif etkisinin olduğu çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir (89).

Solunum Sistemine Etkileri

Sedatif ve analjeziklerin uygulanmasında solunum depresyonu, sıkça karşılaşılan bir problem olmasına rağmen, deksmedetomidin'in tedavi dozlarında solunum depresyonu beklenmez. Bununla birlikte solunum seslerinde azalma,

bradipne, dispne, hipoventilasyon ve bronkodilatasyon gözlenebilir. Ebert ve ark (90) spontan soluyan gönüllülerde düşük doz deksmedetomidin kullanıldığında arteriyel oksijenasyon veya pH'da değişiklik olmadığını, yüksek doz kullanıldığında ise PaCO₂ düzeyinin % 20 oranında arttığını göstermişlerdir. Bununla beraber deksmedetomidin dozunun artması ile solunum sayısında artma olduğu görülmüştür.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

α 2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki temel etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta azalma, indirekt olarak da miyokard kontraktilitesi, kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmadır. Selektif α 2 agonistlerin gelişmesi ile istenen hipnotik analjezik etkiler belirginlesirken istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler azaltılmıştır.

Deksmedetomidin'in bolus uygulamalarında görülen hemodinamik değişiklikler bifaziktir. 2 μ g/kg deksmedetomidin'in hızlı iv. enjeksiyonu kan basıncında uygulama öncesine göre % 22 artış ve kalp hızında % 27 azalmaya neden olur. Bu değişiklikler enjeksiyondan 5 dakika sonra oluşur. Kan basıncı artışı muhtemelen deksmedetomidin'in periferik α 2 reseptörler üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Kalp hızı 15 dakika sonra başlangıç hızına döner, kan basıncı ise 1 saat sonra başlangıç değerinin % 15 altına iner. Benzer dozda deksmedetomidin im. uygulandığında başlangıçtaki kan basıncı artışı görülmez, hem kan basıncı hem de kalp hızındaki değişiklikler bazal değerlerden sadece % 10 oranında farklılık gösterir (91). Farklı çalışmalarda, deksmedetomidin'in hem im. hem de iv. Uygulamalarında nadiren de olsa bradikardi ve sinüs arresti oluşturabileceği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde deksmedetomidin'in iskemik kalpte oksijen tüketimini azalttığı, akut oklüzyonda kan akımını noniskemik zondan iskemik zona yönlendirdiği gösterilmiştir (92). Koroner iskemi oluşturulan köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, deksmedetomidin kullanımı ile serum laktat düzeyi, kalp hızı ve katekolamin düzeyinde azalma, endokardiyal-epikardiyal kan akım oranında % 35 artma olduğu gösterilmiştir (93).

Endokrin Sisteme Etkileri

Noradrenalin, insülin ve kortizol salınımını azaltırken, büyüme hormonu salınımını artırır (91). Kortizol sentezi üzerine inhibitör etkisi etomidat'ın etkisine benzer yolla olur (94). Gastrointestinal sistemde hiposalivasyon ve hipomotiliteye yol açar. Üriner sistemde diüreze neden olur. İdrar osmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini artırır. Serum kreatinini azaltır (95,96).

Nöromusküler Etkileri

Nöromusküler kavşakta etkili olmamasına rağmen kaslar üzerinde benzodiyazepinler gibi bir santral etkisi vardır. Yüksek doz opioidlerin neden olduğu kas rijiditesini azaltırlar. Fakat klinik çalımsalar, operasyon esnasında kullanılan kas gevşeticilere bağlı oluşan nöromusküler blokaj üzerinde anlamlı bir artış yapmadıklarını göstermiştir (97).

Diğer Etkileri

Son yıllarda deksmedetomidin'in sepsis gelişen olgularda enflamatuvar yanıtı baskılayarak mortaliteyi azaltacağı yönünde çalısmalar yapılmaktadır.

2.4.4. Kullanım Endikasyonları ve Dozaj

Deksmedetomidin'in tek başına anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanım endikasyonu yoktur. Daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde adjuvan ajan olarak kullanılır. α_2 adrenoseptör agonistlerinin sedatif, anksiyolitik ve analjezik özellikleri premedikasyon amaçlı kullanım için ilgi çekmiş ve bunlar içinde

de en çok klonidin ve deksmedetomidin üzerinde yoğunlaşmıştır (98). Hatta düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun bunlara ek olarak amnezik özellik taşıdığı da gösterilmiştir (99). Endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltması, intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlama, anestezi ve analjezi gereksinimini azaltması önemli avantajlarıdır (74, 99-101). Deksmetomidin'in sevofluran ile kullanımında anlamlı derecede düşük MAK gereksinimi olduğu gösterilmiştir (102).

Cerrahi işlemden 15 dakika önce 0,33-0,67 µg/kg deksmedetomidin iv. Olarak verildiğinde etkili bir sedasyon oluşturur. Bu doz aralığında kullanıldığında endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır (91). Ancak iv. yolla ani hemodinamik değişiklikleri önlemek için ani bolus tarzında uygulanmaz. İv. kullanımda enjeksiyon en az 10-15 dakikada yapılmalıdır ve infüzyona devam edilecekse bu süre zarfındaki yükleme dozundan sonra devam edilmelidir. 24 saatten uzun süreli infüzyonlar yeterli çalışma bulunmadığından önerilmemektedir.

Birçok çalışmada deksmedetomidin'in postoperatif mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda sedasyon amacı ile kullanılan propofole alternatif olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca pek çok çalışmada sedasyon amacı ile deksmedetomidin kullanıldığında ventilatörden ayrılma ("weaning") sırasında gözlenen hemodinamik değerlerin daha stabil olduğu gösterilmiştir (103).

İntraoperatif sedasyon için 1 µg/kg yükleme dozunun 10-15 dakikada verilmesi uygun olur. Yükleme dozunun ardından 0,3-0,7 µg/kg/saat idame dozuna geçilebilir (91).

α 2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını % 10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoreseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir.

Deksmedetomidin'in analjezik koruyucu etkisi preemptif analjezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir.

Uzun süreli α 2 agonist kullanımından sonra α 2 agonistlerin ani kesilmesi sonucu tehlikeli hipertansiyon, anksiyete, tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize kesilme sendromu görülmektedir. Bu kesilme sendromu labetalol ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (104).

Selektif bir α 2 antagonisti olan atipamezol 50 $\mu\text{g/kg}$ dozda, deksmedetomidin'in im. 2 $\mu\text{g/kg}$ dozda oluşturduğu sedasyonu ortadan kaldırır. Bu geri dönüştürücü etki, midazolamın eş sedatif dozundan daha hızlı gerçekleşir (91).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, ASA I-II risk grubuna dahil elektif operasyon planlanan 40 hasta üzerinde, hastalar rastgele iki gruba ayrılarak gerçekleştirildi. Sigara içiciliği, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, son iki hafta içerisinde geçirilmiş olan Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu olan hastalar ile yine son iki hafta içinde ACE inhibitörü kullanan ve çalışmaya uyum göstermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastanemiz etik kurulundan onay alındıktan sonra, çalışmaya alınacak olan olgulara ameliyattan bir gün önce preoperatif vizitte çalışma ile ilgili gerekli bilgiler verilerek aydınlatılmış onamları alındı. Her olgunun operasyon masasına alındıktan sonra aydınlatılmış onamları kontrol edildi, çalışma ile ilgili hatırlatma yapıldı. Datex Ohmeda S/5 anestezi cihazı monitörü kullanılarak EKG, noninvazif kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu monitörizasyonu (SpO₂) yapıldı. Sol el üstünden 20 G intraket ile damar yolu açıldı, üç yollu musluk takılarak damar yolu açık kalacak şekilde %0.9'luk NaCl infüzyonu başlandı.

Hastalar rastgele olarak, kontrol grubu Grup P (n=20) ve deksmedetomidin grubu Grup D (n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Grup P (n=20)'deki hastalara 20 ml %0.9'luk NaCl solüsyonu 10 dakika içinde iv olarak verildi. 10. dakika sonunda hemodinamik veriler kaydedildikten sonra 2.5 µg/kg dozunda fentanil iv 2 sn içinde verildi.

Grup D (n=20)'deki hastalara başlangıçta 1 µg/kg dozunda deksmedetomidin 20 ml olacak şekilde %0.9'luk NaCl solüsyonu ile sulandırılıp 10 dakikada iv olarak verildi. 10. dakika sonunda hemodinamik veriler ölçüldükten sonra 2.5 µg/kg dozunda fentanil iv 2 sn içinde verildi.

Her iki grupta da fentanil uygulamasını takiben 60 saniye boyunca hastalar öksürük açısından takip edildi. İzlem sırasında hastaların herhangi bir çevresel uyaran olmaksızın ameliyat masasında rahat ve sakin olmaları sağlandı. Öksürük

“yok”, “hafif” (1-2 defa), “orta” (3-4 defa) ve “şiddetli” (5 veya üzeri) olarak sınıflandırıldı. Gözlemlenen yan etkiler kaydedildi.

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet ve ASA değerleri kaydedildi. T 0 (Grup P’de %0.9’luk NaCl, Grup D’de deksmedetomidin verilmeden önce), T 1 (10. dakika sonu) ve T 2 (fentanil uygulamasından 1 dakika sonra) zamanlarında hastaların SAP, MAP, DAP, HR, SpO2 değerleri kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.5 versiyonu kullanılmıştır. Bağımsız 2 grup arasında sayısal değişiklikler açısından fark olup olmadığı normal dağılan veriler için 2 ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi, normal değişiklik göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanılarak incelenmiştir. Bağımlı 2 grup arasındaki farklılık normal dağılan veriler için eşleştirilmiş iki örneklem testi ile, normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon testi ile incelenmiştir. İki grup arasında nitelik değişkenleri açısından farklılık ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyetleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Demografik veriler.

Demografik veri	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p
Yaş (yıl)	39.4 ± 16.4	36.6 ± 11.0	0.531
Cinsiyet (erkek/kadın)	8/12 (% 40/60)	11/9 (% 47.5/52.5)	0.526

İki grup arasında T0 zamanında kaydedilen SAP ve MAP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ancak bu farklar klinik öneme sahip değildi. Eşzamanlı ölçülen diğer hemodinamik parametreler arasında fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 4: Başlangıç parametrik değerler.

Hemodinamik değişkenler	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p
T0 SAP (mmHg)	129.8 ± 10.6	139.8 ± 12.9	0.011*
T0 MAP (mmHg)	96.6 ± 8.3	103.5 ± 12.5	0.049*
T0 DAP (mmHg)	78.9 ± 7.7	81.4 ± 11.6	0.419
T0 HR (atım/dk)	85.1 ± 11.5	77.8 ± 16.4	0.109

*p<0.05

Fentanil uygulamasından sonra kontrol grubunda 6 hastada, deksmedetomidin grubunda ise 2 hastada öksürük gözlemlendi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Tablo 5: Kontrol ve çalışma gruplarında fentanil uygulamasından sonra öksürük sıklıkları.

	Kontrol grubu (n*=20)	Çalışma grubu (n*=20)	p
Öksürük var (%)	6 (%30)	2 (%10)	0.235
Öksürük yok (%)	14 (%70)	18 (%90)	0.235
Toplam vaka sayısı	20	20	

*n: hasta sayısı.

Kontrol grubunda gözlenen öksürüklerin 3'ü "hafif", 1'i "orta" ve 2'si "şiddetli" şeklindeydi (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol grubunda fentanil uygulamasından sonraki öksürüğün şiddete göre gruplandırılması.

Öksürük şiddeti	Kontrol grubundaki öksürük	Yüzde
Hafif	3	%50
Orta	1	%16.7
Şiddetli	2	%33.3
Toplam	6	%100

Deksmedetomidin grubunda biri hafif, diğeri de orta olmak üzere sadece iki vakada öksürük gözlemlendi.

Kontrol grubunda fentanil uygulamasından sonra hastalarda bakılan hemodinamik parametrelerden öksürük olmayan hastalarda sadece SAP'da istatistiksel olarak anlamlı fark varken, öksürük olan hastalarda SAP, MAP ve DAP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (Sırasıyla Tablo 7 ve 8).

Tablo 7: Kontrol grubunda öksürük olmayan vakaların hemodinamik parametrelerindeki değişiklikler.

Hemodinamik değişkenler	Öksürük yok	p
SAP 0 (mmHg)	135.5 (120.0-146.0)	0.012*
SAP 2	135.5 (125.0-159.0)	
MAP 0 (mmHg)	98.0 (87.0-109.0)	0.257
MAP 2	101.0 (93.0-115.0)	
DAP 0 (mmHg)	81.5 (71.0-91.0)	0.130
DAP 2	83.5 (79.0-92.0)	
HR 0 (atım/dk)	80.5 (62.0-111.0)	0.659
HR 2	83.0 (60.0-116.0)	

*p<0.05

Tablo 8: Kontrol grubunda öksürük olan vakaların hemodinamik parametrelerindeki değişiklikler.

Hemodinamik değişkenler	Öksürük var	p
SAP 0 (mmHg)	120.5 (110.0-130.0)	0.024*
SAP 2	135.0 (115.0-144.0)	
MAP 0 (mmHg)	89.5 (80.0-105.0)	0.027*
MAP 2	103.0 (85.0-114.0)	
DAP 0 (mmHg)	71.0 (65.0-83.0)	0.027*
DAP 2	87.0 (68.0-99.0)	
HR 0 (atım/dk)	89.0 (70.0-104.0)	0.463
HR 2	90.0 (87.0-115.0)	

*p<0.05

Çalışma grubunda deksmedetomidin uygulamasından sonra (T1) ve fentanil uygulamasından sonra (T2) hemodinamik parametrelerden SAP, MAP ve HR’de istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu (Tablo 9 ve 10). Bu farklar klinik öneme sahip değildi.

Tablo 9: Çalışma grubunda deksmedetomidin uygulamasından sonra hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler.

Hemodinamik değişkenler	Çalışma grubu	p
-------------------------	---------------	---

SAP 0 (mmHg)	139.8±12.9	0.015*
SAP 1	133.3±11.4	
MAP 0 (mmHg)	103.5±12.5	0.034*
MAP 1	98.3±13.8	
DAP 0 (mmHg)	81.4±11.6	0.590
DAP 1	80.2±6.2	
HR 0 (atım/dk)	77.8±16.4	0.000*
HR 1	63.2±11.5	

*p<0.05

Tablo 10: Çalışma grubunda deksmedetomidin ve fentanil uygulamasından sonra hemodinamik verilerdeki değişiklikler.

Hemodinamik değişkenler	Çalışma grubu	p
SAP 0 (mmHg)	139.8±12.9	0.000*
SAP 2	127.8±10.9	
MAP 0 (mmHg)	103.5±12.5	0.006*
MAP 2	95.2±9.9	
DAP 0 (mmHg)	81.4±11.6	0.206
DAP 2	78.1±8.4	
HR 0 (atım/dk)	77.8±16.4	0.000*
HR 2	63.3±10.7	

*p<0.05

Deksmedetomidin, uygulanan hastaların SAP, MAP ve HR değerlerindeki düşüş başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fakat bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildi.

Her iki grupta da hastalarda ilaçlardan sonra bilinç kaybı, apne, bulantı, kusma, ciddi kan basıncı ve kalp hızı düşüklüğü olmadı. Birinci grupta bir, ikinci grupta iki hastada SpO2 değeri %90'ın altına düşmüş olup, bu hastalarda sözlü uyarı ile solumaları arttırılarak düzelme sağlanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 40 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar rastgele 20'şer kişilik iki gruba ayrılmış.

Fentanil'in öksürük yapıcı etkisi deksmedetomidin ile önlenmeye çalışılmıştır. Grup P'ye fentanil uygulanarak öksürük sıklığı ve hemodinamik değişiklikler kaydedilmiştir; Grup D'ye önceden deksmedetomidin verilerek, daha sonra uygulanacak olan fentanil'in öksürük yapıcı etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Bu çalışma sonucunda 1 µg/kg dozunda verilen deksmedetomidin'in fentanil uygulamasına bağlı ortaya çıkan öksürüğü azalttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç, deksmedetomidin gibi bir santral etkili α_2 agonist olan klonidin ile elde edilen sonuçlarla uyumludur. Oshima ve ark. (47), dozu ve mekanizması belirtilmiş olmamasına rağmen, klonidin premedikasyonunun fentanil'e bağlı öksürüğü azalttığını ortaya koymuşlar. Yine benzer bir şekilde, Horng ve ark. (105) 2 µg/kg klonidin premedikasyonunun FIC'i etkin bir şekilde azalttığını göstermişler.

Deksmedetomidin'in bu etkiyi göstermiş olabileceği mekanizma net değildir. Santral etkili sedatif olan bu ilacın sedasyon özelliklerinden dolayı etki etmiş olabileceği muhtemel. Cheng ve ark. (106) ketamin, midazolam ve propofol gibi intravenöz anesteziklerin havayolu düz kaslarına bronkodilatör etkilerini ortaya koymuşlar. Diğer taraftan, Horng ve ark. (105) klonidin'in etkisinin sedasyondan dolayı olmadığına sonucuna varmışlar. Sonuç olarak deksmedetomidin'in nasıl etki gösterdiği net değildir.

Kontrol grubunda %30 gibi yüksek öksürük sıklığının sebebi, fentanil'in yüksek dozda ve hızlı bolus enjeksiyon olarak verilmiş olması olabilir. Fentanil'in dozu çeşitli çalışmalarda 1.5 µg/kg (31) ile 7 µg/kg (1) arasında değişmektedir. FIC ile ilgili çalışmalarda fentanil genelde 2-2.5 µg/kg dozunda kullanılmış. FIC'in doza bağlı olduğu düşünülmektedir. Fakat bazı sonuçlar bununla uyuşmamaktadır. 2.5 µg/kg fentanyl uygulamasından sonra Lin ve ark. (114) %65, Tang ve ark. (2) %80 sıklıkta FIC gözlemlemişken, aynı dozda fentanil'i kullanan Ambesh ve ark. (48) sadece %32 sıklıkta FIC saptamışlar. Schapermeier ve ark. 1.5 µg/kg dozundan fentanil kullanıp FIC sıklığını %3-6 arası bulmuşlar (107). Bu sonuçlara bakarak FIC insidansının ırklara bağlı olarak değişebileceğini söyleyebiliriz. Uzakdoğuda FIC insidansı yüksek iken, Hindistanda daha az, Almanya'da ise bunlara kıyasla çok daha

azdır. Bizim çalışmamızdaki FIC sıklığı Hindistan rakamlarıyla benzerdir. Fakat ırka bağlı olarak fark olup olmadığını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Biz, klinik alışkanlıklarımız ve bu referanslardan yola çıkarak fentanyl dozunu 2.5 µg/kg olarak belirledik. İlacın uygulama hızı ile ilgili de değişik veriler elde ettik. Çalışmalarda fentanyl genellikle 2 veya 5 saniyede bolus olarak uygulanmış. İlacın uygulama hızı FIC sıklığını etkileyebilir. Lin ve ark. (108) çeşitli uygulama hızları ile FIC sıklığı arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Biz çalışmamızda klinik alışkanlığımız olan 2 sn’de bolus hızını kullandık. İlacın verilme hızı öksürük sıklığını etkilediğine göre, fentanil’in rutin kullanımda bu şekilde hızlı verilmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

Fentanil’e bağlı öksürüğü azaltmak için birçok çalışmada birçok yöntem denenmiştir. Bu yöntemler arasında ilacın uygulama şekli ve hızını değiştirmek, bazı fizyolojik manevralar ve birçok farmakolojik yöntemler vardır. Tablo 11’de bu müdahalelerin bir özeti sunulmuş.

Tablo 11: FIC’i azaltmak için denenmiş yöntemler ve bunların etkileri.

Çalışma, yılı	Fentanil’in dozu (µg/kg)	Müdahale yöntemi	Müdahale zamanı (önce)	Fentanil’in enjeksiyon süresi (sn)	Kontrol (öksürük)	Tedavi (öksürük)
---------------	--------------------------	------------------	------------------------	------------------------------------	-------------------	------------------

Hung ve ark, 2010 (109)	~2	Fentanil 25 µg/kg iv	1	Belirtilmemiş	%18.5	%3.5-7.5
Tang ve ark, 2010 (2)	2.5	Propofol -1 mg/kg iv -1.5 mg/kg iv -2 mg/kg iv	1	<2	%80	%40 %6.7 %3.3
Ambesh ve ark, 2009 (48)	2.5	Huffing manevrası	5 sn	5	%32	%4
Yu ve ark, 2007 (110)	3	-Dilüsyon -Uzamış enjeksiyon zamanı	-	-5 -30	%32	%12-16 %2
Yeh ve ark, 2007 (23)	1.5	Ketamin 0.15 mg/kg	1 dak	5	%21.6	%7.2
Horng ve ark, 2007 (105)	2	Klonidin 2 µg/kg iv	2 dak	2	%38.7	%17.3
Lin ve ark, 2007 (111)	~2	Deksametazon 10 mg iv	5 dak	2	%21.3	%6.3
Lin ve ark, 2005 (108)	2	Uzamış enjeksiyon zamanı	-	-<2 -15 -30	%21.3* - -	- %10.2* %2.1*
Pandey ve ark, 2005 (112)	3	Lidokain -0.5 mg/kg iv -1 mg/kg iv -1.5 mg/kg iv	1 dak	5	%35	%14 %15 %14

*Bu oranlar sigara içen hastalar çıkarıldıktan sonra yeniden düzenlenmiştir.

Tablo 11'in devamı

Pandey ve ark, 2004 (113)	3	Lidokain 1.5 mg/kg iv	1 dak	5	%34	%13
Lin ve ark, 2004 (114)	2.5	-Lidokain 2 mg/kg iv -Efedrin 5 mg iv	1 dak	<2	%65	%14 %21
Agarwal ve ark, 2003 (115)	2	-Salbutamol 1 puff -Beklometazon 1 puff -Kromoglikat 1 puff	15 dak	5	%28	%6 %0 %4
Lui ve ark, 1996 (116)	5	Terbutalin inh.	15 dak	5	%43	%3
Phua ve ark, 1991 (31)	1.5	Morfin 0.2 mg/kg im	60 dak	Belirtilmemiş	%28	%6

En basit ve ek medikasyona gerek duyulmayan yöntem ilacı yavaş uygulamaktır. Lin ve ark. fentanil'i 2 sn'den daha kısa sürede verdiğiinde %21.3 sıklıkta FIC ile karşılaşmışken, ilacı 30 sn'de uyguladığında bu oran 10 kat azalmıştır (%2.1). İlacın yavaş uygulanması pik plazma konsantrasyonunu düşürmektedir. Pik plazma konsantrasyonu düştüğünde de ilacın plazmadaki miktarı FIC eşiğinin altında kalmaktadır (108).

Ambesh ve arkadaşları fentanil uygulamasından hemen önce Huffing manevrasını kullanarak FIC sıklığını belirgin bir şekilde azaltmışlardır. Huffing manevrası, nazik istemli öksürük veya açık glottise karşı hızlı ekspirasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu manevranın trakea ve bronşlardaki gerilim reseptörlerini uyarak duyarsızlaşmaya neden olduğu düşünülmektedir (48).

Hung ve ark. pre-emptif fentanil uygulamasının da FIC'i azalttığını göstermişler (109). Burada da önceden uygulanan düşük doz ilacın sinir sonlarındaki

nörotransmitterleri azalttığı, bunun sonucunda da sonradan uygulanan fentanil'e yanıt olarak yetersiz nörotransmitter salınımı mantıklı açıklama olabilir.

Yeh ve ark. subanestezik dozda ketamin uygulayarak FIC sıklığını 3 kat azaltmıştır (23). Ketamin'in bu etkisi NMDA reseptör antagonizmine bağlanmıştır.

Lin ve ark. deksametazon kullanarak FIC sıklığını azaltmışlar (111). Deksametazon hücre stabilizatörü olarak etki ederek mast hücrelerinden taşikin salınımını bloke etmektedir. Deksametazon'un FIC'i azaltıcı etkisinin taşikine bağlı öksürüğü azaltması şeklinde olduğu düşünülüyor.

Pandey ve ark. FIC'i azaltmada lidokain'in etkili olduğunu göstermişler (112,113). Lin ve ark. da benzer sonuçlara varmışlar (114). Lidokain'in bu etkiyi nasıl gösterdiği net değil, fakat ilaca bağlı beyin sapı fonksiyonlarının baskılanması söz konusu olabilir. Bir diğer olası mekanizma da trakea ve hipofarenksdeki öksürük reseptörlerinin anestetize olması olabilir (117).

Agarwal ve ark. salbutamol, beklometazon ve kromoglikat inhalasyonunun FIC'i etkin bir şekilde azalttığını göstermişler. Salbutamol'un bu etkiyi bronkodilatasyon yoluyla yaptığı düşünülüyor. Beklometazon bronşiyal aşırı duyarlılığı ve mukozal ödemi azaltarak, ayrıca uyarana verilen inflamatuvar cevabı azaltarak etki etmektedir. Sodyum kromoglikat ise mast hücrelerini stabilize ederek FIC'i azaltmaktadır. Çünkü mast hücrelerinden salınan histamin, lökotrienler, interlökinler ve diğer inflamatuvar medyatörler öksürüğe neden olabilir.

Biz çalışmamızda deksmedetomidin'in dozunu 1 µg/kg olarak aldık, çünkü klinik pratikte yükleme dozu olarak bu şekilde kullanılmaktadır. Deksmedetomidin'in etkisinin kesin olarak olup olmadığının değerlendirilmesi için daha çok sayıda hasta ile gücü yüksek çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Fentanyl kullanımıyla ortaya çıkan öksürüğü önlemede 1 µg/kg dozunda deksmedetomidin uygulamasının oluşan öksürük oranını azalttığını gözlemledik. Bu konuda daha fazla denekli çalışmaların yol gösterici olacağı kanısındayız.

ÖZET

Giriş: Genel olarak antitussif etkileri olduğu bilinen ve bazen bu amaçla kullanılan opioidlerin son yıllarda paradoksik olarak öksürük oluşturdıkları dikkat

çekmiştir. Bu özellikle anestezi indüksiyonu sırasında oluşmakta ve bazı özel durumlarda (intrakranyal, intraokuler ve intraabdominal basınç artışının istenmediği durumlarda) hastaya zarar verebilmektedir. Kesin mekanizması bilinmeyen bu duruma birçok çözüm önerisi sunulmuştur. Biz deksmedetomidin'in fentanil'e bağlı oluşan öksürük üzerine etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, ASA I-II fiziksel durumu olan herhangi bir elektif operasyon planlanan 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Sigara içiciliği, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, son iki hafta içerisinde geçirilmiş olan Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu olan hastalar ile ACE inhibitörü kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar rastgele olarak, kontrol grubu Grup P (n=20) ve Deksmetomidin grubu Grup D (n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup P'ye iv normal salin, Grup D'ye ise iv deksmedetomidin uygulandı. 10 dakika sonra her iki gruba da iv fentanil (2.5 µg/kg 2 saniyede) uygulandı. Hastaların hemodinamik verileri deksmedetomidin veya normal salin uygulaması öncesi ve sonrasında, ve fentanil uygulandıktan 1 dakika sonra kaydedildi. Fentanil uygulamasından sonra 1 dakika boyunca öksürük olup oluşmadığı da gözlemlendi.

Sonuçlar: Kontrol grubunda 20 hastadan 6'sında (%30) öksürük gözlemlendi. Diğer yandan çalışma grubunda 20 hastadan 2'sinde (%10) öksürük gözlemlendi. Deksmetomidin verilen hastalarda daha az öksürük oluştuğunu gözledik, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.235). Deksmetomidin verilen hastalarda SAP, MAP ve DAP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler oldu, fakat bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildi.

Karar: Deksmetomidin'in önceden uygulanması (1 µg/kg, 10 dakikada infüzyon) anestezi indüksiyonu sırasında fentanil'e bağlı olarak ortaya çıkan öksürüğü, minimal hemodinamik değişiklikler eşliğinde, baskılayabilmektedir fakat etkisini değerlendirmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fentanil, Öksürük, Deksmetomidin.

ABSTRACT

Background: In the recent years it was noted that opioids, which are generally known to be antitussive and even used for this reason, themselves produce

cough. This especially occur during anesthesia induction and in some instances (increased intracranial, intraocular and intraabdominal pressures) can harm the patient. We investigated the effect of dexmedetomidine on the cough produced by Fentanyl.

Methods: The study was performed on 40 patients of ASA physical status I-II, which were scheduled for any elective surgery. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, cigarette smoking, Upper Respiratory Tract Infection history in the last two weeks and patients using ACE inhibitors were not included. Patients were randomly divided into two groups; control group Group P (n=20) and dexmedetomidine group Group D (n=20). These groups were treated by iv normal saline and dexmedetomidine respectively. After 10 minutes both groups were treated by Fentanyl (2.5 µg/kg in 2 seconds). Hemodynamic variables were recorded before and after dexmedetomidine or saline infusion and 1 minute after fentanyl bolus. The number of coughs after the injection of fentanyl were also recorded for 1 minute.

Results: Six (% 30) out of 20 patients in the control group experienced cough. On the other hand 2 (%10) out of 20 patients coughed in the Dexmedetomidine group. We have shown decrease in cough incidence in dexmedetomidine pretreated group, but this was statistically insignificant (p=0.235). Statistically significant reduces in SAP, MAP and DAP was found in the Dexmedetomidine group, but this was not clinically important.

Conclusions: Pre-treatment with iv dexmedetomidine (1 µg/kg in 10 minutes) may suppress the fentanyl induced cough during general anesthesia induction with mild hemodynamic variations, but more clinical trials are needed to evaluate its effect.

Key words: Fentanyl, Cough, Dexmedetomidine

KAYNAKLAR

1. Bohrer H, Fleischer F, Werning P. Tussive effects of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia* 1990; 45: 18-21.

2. Tang Q, Qian Y, Zhang Q, Yang J, Wang Z. Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: A preliminary randomized controlled study. *Upsala J Med Sci* 2010; 115: 121-4.
3. Kayhan Z., Genel Anesteziye Giriş, in Klinik Anestezi, Z.Kayhan, Editor. 2004, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. Ankara. p. 1,68-71,75,97,112-113,119-120.
4. Duthie, D.J., Co-induction of anaesthesia: the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1995. 12: p. 21-4.
5. Driver, I.K., et al., Midazolam co-induction and laryngeal mask insertion. *Anaesthesia*, 1996. 51(8): p. 782-4.
6. Short, T.G., J.L. Plummer, and P.T. Chui, Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth*, 1992. 69(2): p. 162-7.
7. Vinik, H.R., E.L. Bradley, Jr., and I. Kisin, Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg*, 1989. 69(2): p. 213-7.
8. Wills G., B.B.a.a., Midazolam/Propofol co-induction trial in day case gynaecological surgery. 3rd European and 1st international congress on ambulatory surgery, 1995: p. 113.
9. Cullen, P.M., et al., Effects of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg*, 1987. 66(11): p. 1115-20.
10. Whitwam, J.G., Co-induction of anaesthesia: day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1995. 12: p. 25-34.
11. Vinik., H., Co-induction: a practical application of anaesthetic drug interaction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1993, 6: p. 9-13.
12. Haefely, W., Benzodiazepine interactions with GABA receptors. *Neurosci Lett*, 1984. 47(3): p. 201-6.

13. Thurston AT, Marsden P, Decalmer S, Woodcock A, Smith JA: Description of the urge to cough in chronic cough [abstract]. *Thorax* 2009, 64(Suppl. 4) P174 A150.
14. Campbell JN, Meyer RA: Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006, 52:77-92.
15. Woolf CJ, Salter MW: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000, 288:1765-1769.
16. McAlexander MA, Carr MJ: Peripheral mechanisms I: plasticity of peripheral pathways. *Handb Exp Pharmacol* 2009:129-154.
17. LaMotte RH, Lundberg LE, Torebjork HE: Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol* 1992, 448:749-764.
18. Mazzone SB, Mori N, Canning BJ: Synergistic interactions between airway afferent nerve subtypes regulating the cough reflex in guinea-pigs. *J Physiol* 2005, 569(Pt 2):559-573.
19. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, Woodcock A, Houghton LA: Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010, 139:754-762.
20. Woolf CJ, Thompson SW: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991, 44:293-299.
21. Dicpinigaitis PV: Currently available antitussives. *Pulm Pharmacol Ther* 2009, 22:148-151.

22. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K: Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest* 2001, 120:1121-1128.
23. Yeh CC, Wu CT, Huh BK, Lee MS, Lin SL, Sheen M J, Wong CS: Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough. *J Clin Anesth* 2007, 19:53-56.
24. Grattan TJ, Marshall AE, Higgins KS, Morice AH: The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol* 1995, 39:261-263.
25. Taylor CP: Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin — calcium channel α_2 -delta [$\text{Cav}\alpha_2$ -delta] ligands. *Pain* 2009, 142:13-16.
26. Bolser DC, DeGennaro FC, O'Reilly S, Chapman RW, Kreutner W, Egan RW, Hey JA: Peripheral and central sites of action of GABA-B agonists to inhibit the cough reflex in the cat and guinea pig. *Br J Pharmacol* 1994, 113:1344-1348.
27. Sifrim D, Mittal R, Fass R, Smout A, Castell D, Tack J, Gregersen H: Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:1003-1017.
28. Fields H: State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004, 5:565-575.
29. Tracey I, Dunckley P: Importance of anti- and pro-nociceptive mechanisms in human disease. *Gut* 2004, 53:1553-1555.
30. Sessle BJ, Ball GJ, Lucier GE: Suppressive influences from periaqueductal gray and nucleus raphe magnus on respiration and related reflex activities and on solitary tract neurons, and effect of naloxone. *Brain Res* 1981, 216:145-161.
31. Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38: 330-4.

32. Widdicombe JG. Pulmonary and respiratory tract receptors. *J Exp Biol* 1982; 100: 41-57.
33. Guz A, Nobel MGuz A, Nobel MIM, Eisele JH, Trenchard D. Experimental results of vagal block in cardiopulmonary disease. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*. London: Churchill 1970; 315-29.
34. Jain SK, Subramanian S, Julka DB, Guz A. Search for evidence of lung chemoreflexes in man: study of respiratory and circulatory effects of phenyldiguanide and lobeline. *Clin Sci* 1972; 42: 163-77.
35. Sapru HN, Willette BN, Krieger AJ. Stimulation of pulmonary J receptors by an enkephalin-analog. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217: 228-34.
36. Sant'Ambrogio G, Returners JE, De Groot WJ, Callas G, Mortola JP. Localisation of rapidly adapting receptors in the trachea and main stem bronchus of the dog. *Respir Physiol* 1978; 33: 359-66.
37. Chausow AM, Banner AS. Comparison of tussive effects of histamine and methacholine in humans. *J Appl Physiol* 1983; 55: 541-6.
38. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M. Tracheal constriction by morphine and fentanyl in man. *Anesthesiology* 1978; 49: 117-9.
39. Vidruk Ell, Hahn HL, Nadel JA, Sampson SR. Mechanisms by which histamine stimulates rapidly adapting receptors in dog lungs. *J Appl Physiol* 1977; 43: 397-402.
40. Hermens JM, Ebertz JM, Hanifin JM, Hirshman CA. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl and oxymorphone. *Anesthesiology* 1985; 62: 124-9.

41. Leff AR, Stimler NP, Munoz NM, Shioya T, Tallet J, Dame C. Augmentation of respiratory mast cell secretion of histamine caused by vagus nerve stimulation during antigen challenge. *J Immunol* 1985; 136: 1066-73.
42. Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML, Martucci RW. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57: 31-6.
43. Benthuyssen JL, Smith NT, Sanford T J, Head N, Dec-Silver H. Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1986; 64: 440--6.
44. Wand P, Kuschinsky K, Sontag KH. Morphine-induced muscular rigidity in rats. *Eur J Pharmacol* 1973; 24: 189-93.
45. Havemann U, Turski L, Schwaz M, Kuschinsky K. On the role of GABA-ergic mechanisms in striatum and substantia nigra in mediating muscular rigidity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1983; 322 (Supp): 373.
46. Haefely WE. Benzodiazepines. *Int Anesthesiol Clin* 1988; 26: 262-72.
47. Oshima T, Kasuya Y, Okumura Y, Murakami T, Dohi S. Identification of independent risk factors for fentanyl-induced cough. *Can J Anaesh* 2006; 53: 753-8.
48. Ambesh SP, Singh N, Gupta D, Singh PK, Singh U. A huffing manoeuvre, immediately before induction of anesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study. *British J Anaesth* 2009; 104(1): 40-3.
49. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. Goodman and Gillman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Company. 1985; 491-531.

50. Sevelius H, McCoy JF, Cohnore JP. Dose response to codeine in patients with chronic cough. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 449-55.
51. Knoll J. Two kinds of opiate receptors. *Pol J Pharmacol Pharm* 1977; 29: 165-75.
52. Robertson BS, Satterfield BE, Said SI, Dey RD. N-methyl-D-aspartate receptors are expressed by intrinsic neurons of rat larynx and esophagus. *Neurosci Lett* 1998; 244: 77–80.
53. Kamei J, Tanihara H, Igarashi H, Kasuya Y. Effects of Nmethyl-D-aspartate antagonists on the cough reflex. *Eur J Pharmacol* 1989; 168: 153–8.
54. Guntz E, Dumont H, Roussel C, Gall D, Dufrasne F, Cuvelier L, Blum D, Schiffmann SN, Sosnowski M. Effects of remifentanil on N-methyl-D-aspartate receptor: an electrophysiologic study in rat spinal cord. *Anesthesiology* 2005; 102: 1235–41.
55. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, Buerkle H, Halene T, Schauerte S, Hahnenkamp A, Hollmann MW, Strumper D, Durieux ME, Hoenemann CW. Remifentanil directly activates human N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology* 2004; 100: 1531–7.
56. Stoelting RK.: Opioid Agonist And Antagonist. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 3 th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia 1999;77-111.
57. Sear JW.: Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the peroperative period. *Br.J.Anesth.* 1998;81:38-50.
58. Derbyshire DR., Chimelewski A., Fell D., Vater M., Achola K., Smith G.: Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br.J.Anesthesia* 55:855-59,1993.
59. ShepardL.C.,Gelman.S.,Reves J.G. Humoral response of hypertensive patients to laryngoscopy. *Anesth. Analg.* 1981: 60: 276-77.

60. Collins VJ.: İntervenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. Principles of Anesthesia; 3th edition, Lea-Febriger, Philadelphia, 1993; Vol.1, Second 26:701-734.
61. Erdine S.: Opioid Analjezikler. Ağrı 2000. 494-509.
62. Kayaalp O.: Narkotik(Opioid) Analjezikler. Tıbbi Farmakoloji. Altıncı baskı, 1992 cilt 2;1987-2030.
63. Morgan GE, Mikhail MS.: Nonvolatil Anesthetic Agents. Clinical Anaesthesiology 2th edition Apleton& Lange, Stamford, 1996;137-41.
64. Miller RD: Anaesthesia 5th edition. Churchill Livingstone NY 2000; Vol. 1,273-77.
65. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. Drugs 2000; 59:263–268.
66. Virtanen R, Savola J, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 - adrenoreceptor agonist. Eur. J.Pharmacol. 1988; 150:9.
67. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2003; 691-693.
68. Lomasney, J.W., Cotecchia, Lefkowitz, R.J., Caron, M.G. Molecular biology of alfa adrenergic receptors: İmplications for receptor classification and for structurerelationships. Biochem Biophys Acta 1991; 1095:127-39.
69. Jean Mantz. Department of anesth. and critical care, and institut national de la sante et de la recherche medicale (INSERM), Hospital bichat, Paris, France Drugs of today 1999; 35(3): 151-157.
70. Hayashi, Y., Rabin, B.C., Guo, T.Z., Maze, M. Role of pertussis toxin-sensitive Gproteins in the analgesic and anesthetic actions of alfa2 adrenergic agonists in the rat. Anesthesiology 1995; 83: 816-22

71. Maze M, Tranquilli W. α -2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605.
72. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the α 2 –adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81: 1527-34.
73. Vulliemoz Y, Shen H, Virag L. α 2 Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in the Mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-50.
74. Hayashi Y, Maze M. α 2-Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18.
75. Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, et al. Distribution of alpha2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21: 133-49 57
76. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE. Reduction of postoperative pain parameters by presurgical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985; 10:649.)
77. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80:1349-59.
78. Pertovaara A, Kauppila T. The effect of medetomidine, an α 2 –adrenoceptor agonist, in various pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990;179: 108-14.
79. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, et al. 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.

80. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86:1055-60.
81. Reid K, Hayashi Y, Guo TZ, Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Maze M. Chronic administration of an alpha 2 adrenergic agonist desensitizes rats to the anesthetic effects of dexmedetomidine. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47:171-175.
82. Maccioli GA. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* 2003; 98:575-577.
83. Davies MF, Haimor F, Lighthall G, Clark JD. Dexmedetomidine fails to cause hyperalgesia after cessation of chronic administration. *Anesth Analg*. 2003; 96:195-200.
84. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993; 79:306-312.
85. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage HD, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow *Anesth Analg* 2002; 95:1052-1059
86. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y, Shimonaka H. Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 1995;81:1208-1215.
87. Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y. Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999;89: 370-377.
88. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsumi J, Shichino T, Segawa H. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth*.1999;82:935-937.

89. Ma D, Hossain M, Franks NP, Maze M: Role of the α_2 -adrenoceptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine. ASA Meeting Abstract number A-832, 2003.
90. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382-394.
91. Ronald D. Miller. *Miller's Anesthesia* Sixth Edition. 2005.
92. Roekaerts P, Prinzen F, Willigers H. The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anaesthetized dogs. *J Cardiothorac Anesth.* 1994; 8:58.
93. Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, de Lange S, Durieux ME. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesth Analg* 2003; 96:657–764.
94. Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Stover EP, Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg* 1991; 73:204-8.
95. Nascimento PVN, Carvahlo LR and Teixeira AB. Renal effects of dexmedetomidine, experimental study in dogs. *Anesthesiology* 2003; A502.
96. Herr DL, S.T. Sum-Ping and M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:576-584.
97. Weinger MB, Segal IS, Maze M. Dexmedetomidine, acting through central α_2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology* 1989;71:242-249.

98. Scholz J, Tanner PH. Alpha2- adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2000;13: 437-442.
99. 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.
100. Shahbaz R. Arain, and Thomas J. Ebert. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation, *Anesth Analg.* 2002; 95: 461-6.
101. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Kortilla K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.
102. Fragen FJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 75 years. *J Clin Anesth.*1999; 11: 466-470.
103. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genähr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensivecare: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30:1007-1014.
104. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonists, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68:394-8.
105. Horng HC, Wong CS, Hsiao KN, Hun BK, Kuo CP, Cherng CH, Wu CT. Pre-medication with intravenous clonidine suppresses fentanyl-induced cough. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 862-5

106. Cheng EY, Mazzeo AJ, Bosnjak ZJ, Coon RL, Kampine JP. Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle. *Anesth Analg* 1996; 83: 162-8.
107. Schapermeier U, Hopf HB. Fentanyl-induced cough does not depend on injection speed: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1071-5.
108. Lin JA, Yeh CC, Lee MS, et al. Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough. *Anesth Analg* 2005;101:670-4.
109. Hung KC, Chen CW, Lin VCH, Weng HC, Hsieh SW. The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2010; 65: 4-7.
110. Yu H, Yang XY, Zhang X, Li Q, Zhu T, Wang Y, Liu B. The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2007; 62: 919-922.
111. Lin JA, Chen FC, Lee MS, Horng HC, Cherng CH, Yeh CC, Wong CS. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces fentanyl-induced cough. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(8): 649-655.
112. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine 0.5 mg/kg effectively suppresses fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2005;52:172-5.
113. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2004;99:1696-8.
114. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2004;51:654-9.

115. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth* 2003;50:297–300.
116. Lui PW, Hsing CH, Chu YC. Terbutaline inhalation suppresses fentanyl-induced coughing. *Can J Anaesth* 1996; 43:1216–9.
117. Poulton TJ, James FM III. Cough suppression by lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 50: 470–2.