T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

HİSTEROSKOPİDE DEKSMEDETOMİDİN VE REMİFENTANİLİN İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN ANALJEZİK NOSİSEPTİF İNDEKS(ANI) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUSTAFA GAZİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

UZM. DR. SÜHEYLA ABİTAĞAOĞLU

İSTANBUL 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR …….. I

ÖZET……II

İNGİLİZCE ÖZET…….III

KISALTMALAR……IV

TABLO LİSTESİ……V

ŞEKİL LİSTESİ……..VI

GRAFİK LİSTESİ……VII

GİRİŞ VE AMAÇ…….. 1

GENEL BİLGİLER…….. 3

HİSTEROSKOPİ…….. 3

DEKSMEDETOMİDİN……10

REMİFENTANİL……..15

ANI (Analjezik Nosiseptif İndeks)……18

YÖNTEM VE GEREÇLER…….22

BULGULAR……...25

TARTIŞMA……38

SONUÇ……43

KAYNAKLAR……44

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bizlerin en iyi şekilde yetişmesini sağlayan, her konuda desteklerini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Uzm. Dr. Fatma Nur Akgün, Doç. Dr. Dilek Erdoğan Arı ve Doç. Dr. Güldem Turan'a,

Tezimin her aşamasında bilgisini ve katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. Süheyla Abitağaoğlu'na,

Beraber çalışmaktan büyük zevk duyduğum tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği uzmanlarına, asistanlarına, anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım ekibine,

Tezimin uygulanması sırasında yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Murat Yassa olmak üzere tüm Kadın Doğum Hastalıkları Kliniği çalışanlarına,

Her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme, sevgili eşim Meral Gazi'ye, varlıklarıyla huzur kaynağımız olan kızlarım Meryem ve Melek Gazi'ye

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla …

Dr. Mustafa Gazi

ÖZET

AMAÇ**:** Histeroskopi, endometrial patolojiler için standart tanı ve tedavi yöntemidir. Çalışmamızda genel anestezi altında yapılan histeroskopi vakalarında remifentanil ile deksmedetomidin kullanılarak; perioperatif dönemdeki hemodinami, Analjezik Nosiseptif Indeks (ANI) ile ağrı düzeyi ve erken postoperatif dönemde VAS skoru ve hemodinami üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

METOD: 18- 65 yaş arasında, histeroskopi işlemi uygulanacak 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara standart hemodinamik monitorizasyon, ANI ve BİS monitörizasyonu yapıldı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. İndüksiyondan10 dk önce Grup R (n=15) için 1 mcg/kg remifentanil, Grup D (n=15) için 1 mcg/kg deksmedetomidin yükleme dozları uygulandı. Propofol ve rokuronyum ile anestezi indüksiyonundan sonra idame için BIS değerlerini 40-60 arasında tutmak üzere 1 MAC sevofluran ile birlikte Grup R hastalarına remifentanil 0.05-0.5 mcg/kg/dak infüzyon, Grup D hastalarına deksmedetomidin 0.2-0.7 mcg/kg/st. infüzyon yapıldı. Perioperatif hemodinami ve ANI değerleri; postoperatif hemodinami, VAS değerleri ve komplikasyonları kaydedildi.

BULGULAR: Perioperatif 5. ve 10. dakikalarda Grup D'de ANI düzeyleri anlamlı olarak daha düşük olsa da, iki gruptaki analjezi düzeyleri istenilen aralıkta ve yeterli idi. Hemodinamik parametreler iki grupta da normal sınırlarda seyrederken, Grup R'de indüksiyon sonrası, supraglottik havayolu yerleştirilmesi sonrası ve perop 5,10 ve 20. dakikalarda ortalama arter basınçları anlamlı düşük ve postoperatif 30. dakikada daha yüksekti. İki grubun bulantı ve kusma oranları benzerdi.

SONUÇ: Deksmedetomidin ve remifantanilin perioperatif analjezide etkinlikleri benzerdir. Remifentanil grubunda intraoperatif dönemde daha düşük tansiyon düzeyleri ölçülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Deksmedetomidin, remifentanil, analjezik nosiseptif indeks, histeroskopi

ABSTRACT

AIM**:** Hysteroscopy is a standard diagnosis and treatment method for endometrial pathologies. Our study aims to compare hemodynamic parameters and Analgesia Nociception Index (ANI) values in peri-operative period and hemodynamic parameters and VAS scores in early post-operative period of remifentanil and dexmedetomidine infusion in hysteroscopies under general anaesthesia.

METHOD: 30 patients, between the ages of 18-65, who were candidates for hysteroscopy were included to the study. Standart hemodynamic monitorization, ANI and BIS monitorization were applied to the patients. The patients were randomly divided into two groups. Ten minutes prior to induction; 1 mcg/kg remifentanil loading dose was applied in Group R (n= 15) and 1 μg/kg dexmedetomidine loading dose was applied in Group D (n= 15). After the anesthesia induction with propofol and rocuronium; sevofurane 1MAC was used for maintenance with dexmedetomidine 0.2-0.7 mcg/kg/hr in Group D and remifentanil 0.05-0.5 mcg/kg/min in Group R in order to keep BIS values between 40-60. Peri-operative hemodynamics and ANI values, post-operative hemodynamics, VAS values and complications were recorded.

FINDINGS: Even though ANI levels in Group D were significantly lower in the peri-operative 5^{th} and 10^{th} minutes, analgesia levels were at the desired range and sufficient in both groups. Hemodynamic parameters were at normal limits in both groups but mean arterial pressures in Group R after the induction, following supraglottic airway placement and in the peri-operative 5^{th}, 10^{th} and 20^{th} minutes were significantly lower and also it's higher in the post-operative 30^{th} minute. Nausea and vomiting rates of both groups were similar

CONCLUSION: The effectiveness of dexmedetomidine and remifantanil in peri-operative analgesia is similar. In remifentanil group, lower blood pressure levels were observed in intraoperative period.

KEYWORDS: Dexmedetomidine, remifentanil, analgesic nociceptive index, hysteroscopy

KISALTMALAR

ANI	**Analjezik Nosiseptif İndeks**
ASA	**American Society of Anesthesiologists**
BIS	**Bispektral İndeks**
DAB	**Diyastolik arter basıncı**
EEG	**Elektroensefalografi**
EKG	**Elektrokardiyografi**
$ETCO_2$	**End-tidal karbondioksit**
KAH	**Kalp atım hızı**
OAB	**Ortalama arter basıncı**
Perop	**Perioperatif**
Postop	**Postoperatif**
SAB	**Sistolik arter basıncı**
SKA	**Serebral kan akımı**
SPO_2	**Periferik oksijen satürasyonu**

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Olguların demografik özelliklerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri ……..25

Tablo 2: Olguların demografik özelliklerinin dağılımları……...26

Tablo 3: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi……..27

Tablo 4: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi……..28

Tablo 5: Gruplar arasında olguların SPO2 düzeylerinin değerlendirilmesi……34

Tablo 6: Gruplar arasında olguların ETCO2 düzeylerinin değerlendirilmesi…….35

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı……11
Şekil 2: Remifentanilin kimyasal yapısı ……...15
Şekil 3: ANI elektrodlarının yerleştirilmesi …….20
Şekil 4: ANI parametreleri…….21

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1. Gruplar arasında SAP düzeylerinin değerlendirilmesi……..29
Grafik 2. Gruplar arasında DAP düzeylerinin değerlendirilmesi…….....30
Grafik 3. Gruplar arasında MAP düzeylerinin değerlendirilmesi…….31
Grafik 4. Gruplar arasında KTA düzeylerinin değerlendirilmesi…….32
Grafik 5. Gruplar arasında olguların ANI düzeylerinin değerlendirilmesi……...36
Grafik 6. Gruplar arasında VAS düzeylerinin değerlendirilmesi…….37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Histeroskopi endometrial patolojiler için standart tanı ve tedavi yöntemidir. Histeroskopi vasıtasıyla polip ve myom rezeksiyonu, sineşiyolizis, sterilizasyon, septum rezeksiyonu ve artık gebelik ürünlerinin çıkarılması gibi işlemler yapılmaktadır (1). Aslında minimal invaziv bir işlem gibi görünse de serviks dilatasyonu, polip ve myom eksizyonu gibi ağrılı işlemler de mevcuttur.

Anestezistler için intraoperatif yeterli anestezi ve analjezi sağlanması önemlidir. Sempatik cevabın yeterince baskılanması iyi bir anestezi uygulamasının gereği sayılır. İntraoperatif uyanıklık için bispektral index artık anestezi pratiğinde yerini almıştır. Anestezi sırasında parasempatik otonom sinir sisteminin tonusunu ölçerek nosisepsiyon-analjezi dengesini ve dolayısıyla perioperatif dönemde analjezi yeterliliğini gösteren Analjezik Nosiseptif İndeks (ANI) yeni bir parametre olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır.

Remifentanil, hızlı ve güvenli şekilde elimine olabilen, dolayısıyla etkisi hızlı başlayıp sonlanabilen, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız atılımı olan, özellikle günübirlik sedasyon için tercih edilen bir ajandır. Remifentanilin 2 mcg/kg/dakika dozuna kadar kardiyak depresan etkisi çok az görülür. Kısa etkili bir ajanda olsa solunum depresyonu yapabilmektedir (2). Deksmedetomidin, son yıllarda yapılan çalışmalarda ideal bir sedatif ve analjezik ajan olarak görülmektedir. Bilinçli sedasyon sağlaması, solunum depresyonu yapmaması, kısa etkili olması önemli avantajlarıdır. Yüksek dozlara kadar kardiyak depresan etkileri görülmez (3).

Çalışmamızda histeroskopi vakalarında μ opioid reseptor agonisti remifentanil ile α2 agonist bir ilaç olan deksmedetomidin kullanılarak intraoperatif hemodinami üzerine etkileri, ağrı ve postoperatif VAS skoru, hemodinami ve bulantı kusma oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HİSTERESKOPİ

Histeroskopi, distansiyon ajanları aracılığıyla skopi eşliğinde vajen, endoservikal kanal ve uterin kavitenin görüntülenmesini sağlayan, intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kullanılabilecek güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (4). Bu özellikleri nedeniyle infertilite sebebinin araştırılmasında histerosalpingografinin, anormal uterin kanamanın araştırılmasında ve tedavisinde dilatasyon ve küretajın yerini almıştır (5).

Histeroskopi majör cerrahi girişim olmaksızın pek çok uterin anomalinin düzeltilmesine olanak sağlamaktadır. Morbiditesinin daha az, hastanede yatış süresinin daha kısa ve maliyetinin daha düşük olması bu yöntemin avantajlarıdır. Histeroskopi ile anormal uterin kanamaya yol açan polip, submüköz myom, endometrial hiperplazi ve karsinom gibi lezyonların teşhis edilebilmesi ve uygun olgularda aynı seansta operatif yöntemle tedavileri mümkündür. Yapılan çeşitli çalışmaların derlemesinde histeroskopinin tüm endometriyal patolojileri tespitteki sensitivitesi %90 ile %97 arasında, spesifisitesi ise %62-%93 arasında değişmektedir. Histeroskopinin submüköz myomları tanımasındaki sensitivite %53-%100, spesifisitesi %97-%100 oranlarında tespit edilmiştir. Hiperplazi veya karsinomlardaki sensitivite ve spesifisitesi ise sırasıyla %90-%100 ve %97-%100 arasında tespit edilmiştir (6).

Histeroskopi, servikal kanaldan uterin kaviteye ulaştırılan intrauterin diagnostik ve terapötik işlemlerin yapılabildiği endoskopik bir prosedürdür. Pahalı teknik donanım ve anestezi gereksinimi, distansiyon ortamına bağlı komplikasyonların ortaya çıkabilmesi ve invazif bir girişim olması bu yöntemin dezavantajları gibi gözükmektedir. Buna karşılık, histeroskopinin bildirilen komplikasyon oranı ancak %1'ler düzeyindedir (7).

2.1.1 Tarihçe:

Yaklaşık 150 yıldır histeroskopi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. İlk başarılı histeroskopi 1869'da Pantaleoni tarafından postmenapozal kanamalı bir vakada uygulanmış ve endometriyal polip saptanmıştır (8).

O dönemlerde uterin kavitenin gözlenmesinde histereskopun en önemli problemlerinden biri, aletin endometriumla temas etmesi ile oluşan kanama olarak tanımlanmıştır. Kanama histeroskopinin gelişmesindeki gecikmenin en önemli nedeni olmuştur. Charles David 1907'de kontakt histeroskopi için kullanılan enstrümantasyonu tanımlamıştır. 1914 yılında Alfred Heinberg yeni bir histeroskopun ilk tanıtımını yapmıştır. Bu alette bir su püskürtme mekanizması vardır ve bu sayede gözlem esnasında uterin kavitenin temizlenmesi sağlanmıştır. Dr. I. C. Rubin 1925 yılında histeroskopide yeni bir dönüm noktası oluşturmuştur. Sabit basınç altında devamlı olarak gaz insufle ederek uterusu şişiren Rubin, peritoneal kaviteden hızlı absorbsiyonu nedeniyle karbondioksiti kullanmış. Rubin aletin içine açılacak ikinci bir kanal kullanarak direkt gözlem altında doku örneklerinin alınabileceğini de düşünmüş, siklusun proliferatif fazında endometrial kavitenin daha az vasküler olduğunu ve aletlerin teması ile kolayca kanamadığını göstermiştir. Histereskopun gelişimindeki bir sonraki basamak direkt gözlem altında parça alınmasıdır. Bunu ilk defa 1927 yılında Mikolicz-Radecki rapor etmiştir. 1934 yılında Cari Schroeder histereskop ile resim almayı başaran ilk kişidir. Schroeder uterin kavitenin özelliklerinide incelemiştir. Farklı yüksekliklerden yapılan su instilasyonlarında intrauterin basıncı arttırmanın mümkün olduğunu ve uterus içi

basıncı 55 mmHg'yi geçtiğinde sıvının fallop tüpleri vasıtasıyla periton boşluğuna geçtiğini tespit etmiştir. İlk kez 1952'de Vulmiere, Fourestier ve Gladu tarafından geliştirilen soğuk ışık fiberoptik sisteminin kullanılmaya başlanması histeroskopinin gelişmesindeki en büyük devrimdir (9). Palmer 1957'de 5mm'lik histeroskop kullanımı ile servikal dilatasyon gerekliliğini gidermeye çalışmıştır. 1970 yılında Edström ve Fernstöm uterin distansiyon amacı ile %32 dekstran kullanmışlardır. Aynı yıllarda H. J. Lindemann uterin kaviteyi şişirmede karbondioksit kullanım ile ilgili tecrübelerini yayımlamış, histeroskopi ile intrauterin adezyonların tedavisi ilk olarak 1973'de bildirilmiştir. 1980'de ise Jacques Hamou, Hamon mikrohisteroskobunu kullanıma kazandırmıştır. Büyütme olmadan panoramik görüntü elde edebilmenin yanı sıra 20x, 60x, 150x büyütmeli ayrıntılı kontakt incelmeye olanak tanıyan ve kolayca uygulanabilen bu alet, ışık kaynağı olarak 150 watt'lık bir lamba, distansiyon içinde karbondioksit kullanmaktadır (10). 1981'de Goldrath tarafından "Touch" tekniğinin, 1988'de ise Löffler tarafından "Nontouch" tekniğinin uygulamaya sokulması ile lazer histeroskopik teknikler içinde yerini almıştır. Distansiyon materyali ve aydınlatma ile ilgili problemlerin çözülmesi ile günümüzde histeroskopi intrauterin gözlemin teşhisteki doğruluğu artıracağı veya tedavinin belirleneceği her durumda endikedir.

2.1.2 Histeroskopi Endikasyonları (8):

1. İnfertilite

a. Tanısal Amaçlı:

- Müllerian füzyon defektlerinin (MFD) araştırılması

- İntrauterin adezyonların araştırılması

- Submüköz polip ve myom araştırılması

- Açıklanamayan infertilite

- Anormal HSG'yi takiben kavitenin değerlendirilmesi

- İnvitro fertilizasyon (IVF) ve tubal mikroşirurji öncesi

- Salpingoskopi

b. Tedavi Amaçlı:

- Uterin septum insizyonu

- Histeroskopik adezyolizis

- Submüköz myomların alınması

- Polip ekstirpasyonu

- Tubal kanülasyon ve balon tuboplasti

2. Anormal uterin kanama

a. Tanı Amaçlı:

- Premenapozal ve postmenapozal açıklanamayan uterin kanama

- Postpartum ve postabortus kanama

- Mol gebeliği

- Direkt gözlem altında endometriyal biopsi

b. Tedavi Amaçlı:

- Submüköz myom ve endometriyal polip eksizyonu

- Parsiyel endometriyal ablasyon

3. Disloke intrauterin rahim içi araç lokalizasyonunun saptanması ve çıkarılması

4. Serviks ve endometriyumun premalign ve erken evre malign lezyonlarının araştırılması

5. Diğer kullanım alanları:

- Fetoskopi ve embrioskop

- Fallop tüplerinin tuboskopik değerlendirilmesi

- Korion villus biyopsisi

- Histeroskopik tubal sterilizasyon

2.1.3 Histeroskopi Kontrendikasyonları (8):

A. Kesin Kontrendikasyonlar

1.Akut adneksiyal veya endometriyal enfeksiyon

2. İnvazif serviks karsinomu

3. Büyük submüköz myom ve çok geniş tabanlı septum

B. Rölatif Kontrendikasyonlar

1. Şiddetli intrauterin kanama

2. Erken postpartum ve postabortal evre

3. Serviks stenozu ve servikal konizasyon sonrası

4. İntrauterin gebelik (RIA+gebelik+CVS+Fetoskopi hariç).

5. Stage IV intrauterin adezyon.

Endometrium kanserinde histeroskopinin distansiyon medyumu aracılığı ile yayılıp prognozu kötüleştirdiğine ait kanıt olmadığını söyleyen çalışmalar olduğu gibi aksini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (11). Histeroskopi, gebeliğin bozulmasına neden olabileceğinden, gebelikte seyrek kullanılmaktadır. Gebeliğin implantasyon fazında uygun biçimde yapılan histeroskopinin sanılandan daha az bir riski olabilir (12).

2.1.4 Histeroskopi komplikasyonları:

Histeroskopi komplikasyonları nadir görülmekle birlikte, bir kısmı yaşamı tehdit edebilmektedir. 26000'in üzerinde tanısal girişimin gözden geçirildiği bir çalışmada sadece 8 ciddi komplikasyon rapor edilmiştir (5 perforasyon, 1 enfeksiyon, 2 medikal komplikasyon) (13).

Sıvı yüklenmesi: Distansiyon ile ilgili komplikasyonlar kullanılan distansiyon ortamına bağlı olarak değişir (14). Büyük miktarlarda elektrolitsiz, düşük vizkoziteli sıvının emilimi hacim yüklenmesi ve bununla birlİkte su intoksikasyonu, pulmoner ödem, hiponatremi, hipoosmolarite ve beyin ödemine yol açabilir. Kusma ve halsizlik erken bulgulardandır ve plazma sodyum konsantrasyonunun 125- 130 meq/L'nin altına düştüğünde görülür. Bunu baş ağrısı, letarji, bilinç bulanıklığı ve eğer sodyum konsantrasyonu 115- 120meq/L nin altına düşerse konvülziyonlar, koma ve solunum arresti izleyebilir ve mevcut tablo ölümle sonuçlanabilir.

Yüksek vizkoziteli ortamlar, ozmotik etkileri nedeni ile hacim yüklenmesine yol açabilirler. Yüksek vizkoziteli ortamlarla ilişkili komplikasyonları azaltmadaki püf nokta prosedürlerde hacmi 500ml'in altında tutmaktır ki, yine de düşük hacimlerde bile komplikasyonlar görülebilmektedir (15). Genç sağlıklı bir kadında 1000 ml'yi; yaşlı ve kardiovasküler problemli bir kadında 750 ml'yi aşan bir sıvı defisiti sıvı yüklenmesi için ciddi risk taşır.

Elekrocerrahi yaralanma: Elektrik ya da lazer enerjisinin termal etkisinden kaynaklanır. Uterin kavite, barsak, mesane ve geniş pelvik damarlarda yaralanmalar tanımlanmıştır.

Travmatik komplikasyonlar: Histeroskopi sırasında en sık görülen iki komplikasyon olan servikal laserasyon ve uterin perforasyonların çoğu serviksin dilatasyonu sırasında olmaktadır. Kavitede yeterli distansiyonunun sağlanamaması perforasyonun işaretidir.

Enfeksiyon: Optimal şartlarda yapılan histeroskopi sonrası nadiren enfeksiyon görülür. Sterilizasyon amaçlı %2 gluteraldehit solüsyonu kullanılır (16).

Hemoraji: İntraoperatif kanamanın potansiyel iki kaynağı servikal manipülasyonlara bağlı yırtılmalar ve uterin perforasyonlardır. Cerrahi sırasında fark

edilen servikal laserasyonlardan kaynaklanan kanamalar elektrokoter ya da sütürlerle kontrol edilebilir. Postoperatif kanamalar ise uterin kaviteye foley kateteri sokup 15-30 ml suyla şişirmekle tedavi edilebilir (17).

Emboli: Karbondioksit ya da hava embolisi kardiovasküler kollapsa sebep olabilir. En sık belirti dispnedir.

Vazovagal reaksiyonlar: Vazovagal senkop genellikle sersemlik, bulantı, bradikardi, solukluk ya da terleme ile karakterize bir prodroma sahiptir. Böyle bir durumda prosedürü durdurmak hastayı sırtüstü yatırıp bacaklarını kaldırmak ve sıvı desteği yararlı olur.

2.1.5 Histeroskopide anestezi yöntemleri

1. Lokal anestezik sprey
2. Paraservikal veya intraservikal blok
3. İntravenöz sedasyon
4. Rejyonel anestezi (spinal ve/veya epidural)
5. Genel anestezi

Yapılan çalışmalarda lokal anestezik spreylerin histeroskopi sırasında oluşabilecek ağrının tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceği gösterilmiştir ki kullanımlarının kolay olması bunların en büyük avantajıdır (18). Wieser ve arkadaşları, lidokain spreyin servikal pasajı geçerken oluşan ağrıyı azalttığı ve sonuçta anestezi ihtiyacını azaltarak histeroskopinin başarısını arttırdığını göstermiştir (18)

Ağrının giderilmesi için paraservikal veya intraservikal blok yöntemi de kullanılmıştır (19). Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda bloğun kendisinin ağrılı olması, kanamaya neden olabilmesi ve intravazasyon görülebilmesi nedeniyle riskli bir lokal anestezik yöntemi olduğu görülmüştür (20). Downes ve Al-Azzawi, 100 perimenopozal kadında yaptıkları intraservikal blok ile sağlanan analjeziyle günübirlik histeroskopinin iyi tolere edildiğini göstermiştir (21). Ancak Lau ve

arkadaşları 100 hasta üzerinde çift-kör, plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada, hastalara paraservikal blok yapmışlar ve paraservikal anestezi verilen hastaların histeroskopi sırasında ağrılarının azalmadığını, hatta bradikardi ve hipotansiyon gibi komplikasyonların görüldüğünü bildirmişlerdir (20).

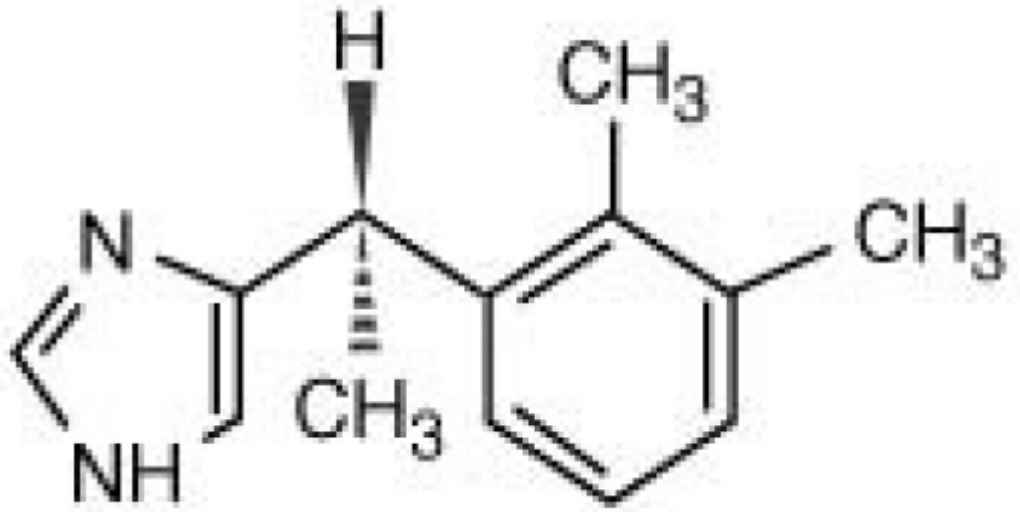
Ofis histeroskopide ağrı en önemli sınırlayıcı etkendir. Histeroskopide ağrının vazovagal sendroma neden olduğu belirtilmiştir. 2010 yılında biri Cooper diğeri Ahmad tarafından yapılan çalışmalarda lokal anestezi ile ortalama ağrı skorundaki düşmenin klinik öneminin sınırlı olduğu belirtilmiştir (22).

Bu nedenlerle histeroskopi esnasında anestezik yöntemler ile analjezi tercih edilmektedir.

Histeroskopi genel anestezi altında yapılacaksa propofol gibi hızlı indüksiyon sağlayan, kısa etki süreli, antiemetik etkili bir ajan tercih edilerek anestezi indüksiyonu yapılır. Tanısal histeroskopide azot protoksit, oksijen ve inhalasyon ajanları kullanılarak yüz maskesiyle veya larengeal maske ile anestezi idamesi sağlanır (23).

2.2 DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin sedatif özellikleri olan bir parenteral selektif α2 agonisttir. Yüksek dozlarda selektivitesini kaybeder ve α1 adrenerjik reseptörleri de stimüle eder. Deksmedetomidin anestezi pratiğinde; sempatik aktivitenin inhibisyonu, hemodinamik yanıtta azalma ile birlikte spontan solunumu etkilemeksizin sedasyon, anksiyolizis ve analjezi oluşturması ayrıca orta derecede antisialog etkisi nedeniyle popülarite kazanmıştır. Kendine özgü özellikleri nedeni ile tüm perioperatif dönemde sedasyon ve analjezi için uygun bir ajan haline gelmiştir. Premedikasyonda, genel veya rejyonel anestezide adjuvan olarak, postoperatif sedatif ve analjezik etkide benzodiazepinler ile benzerlik gösterse de, daha yakından incelendiğinde α2 reseptör agonistlerinin yan etkilerinin de faydalı olduğu görünmektedir (24).



Şekil -1. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

2.2.1 Farmakolojik özellikleri

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236.7, moleküler formülü C13 H18 N2 HCL şeklinde (Şekil 1), pKA'sı 7.1 ve pH'sı 4.5-7 arasında olup berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Yaklaşık 6 dk.'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı ve ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun %95'i idrarla ve %4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Deksmedetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır (25).

2.2.2 Solunum sistemi üzerine etkileri

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Anlamlı derecede sedasyon oluşturan konsantrasyonlarda dakika solunum sayını azaltır ve CO_2 artışına neden olur (26). Ebert ve ark. spontan solunumu olan gönüllülerde 15 ng/mL üzerinde deksmedetomidin infuzyonuyla arteriyel oksijenizasyon ve pH'da değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Çok yüksek dozlarda uygulandığında $PaCO_2$ %20 artmıştır. Solunum hızı ilaç dozunun artmasıyla dakikada 14'ten 25'e çıktığı bulunmuştur (27).

Gönüllülerde, deksmedetomidin 1 mcg/kg yükleme dozunda verildikten sonra 0.6 mcg/kg/saat infuzyona geçilerek $PaCO_2$ reaktivitesi ve otoregulasyon değerlendirilmiş, hafif derecede $PaCO_2$ yükselmesine karşın otoregülasyonun korunduğu gözlenmiştir (28).

2.2.3 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Alfa-2 agonistlerin kardiyovasküler sisteme başlıca etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler dirençte ve dolaylı olarak miyokardiyal kontraktilite, kardiak output ve sistemik kan basıncında azalmadır. Deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri bifaziktir. 2 mcg/kg iv. injeksiyonu takiben 5 dakika sonra, kan basıncında % 22 artış meydana gelirken kalp hızında %27' lik bir düşüş görülür. Başlangıçta kan basıncında görülen artış muhtemelen periferik alfa-2 reseptörler üzerindeki etkisi nedeniyledir. Kalp hızı 15 dakika içinde bazal değerlere dönerken kan basıncı 1 saat boyunca tedrici olarak bazal değerin % 15 altına iner (29).

Deksmedetomidinin sempatolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Deksmedetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (30).

Hayvanlarda kalp damarlarında ani oklüzyon gelişen durumda, deksmedetomidinin oksijen tüketimini azaltarak ve koroner kan akımını noniskemik alandan iskemik alana yönlendirme gibi yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (31). Deksmedetomidin koroner iskemisi olan köpeklerde serum laktat düzeyini azaltmıştır. Sonuçta; endokardiyal ve epikardiyal kan akımının % 35 arttığı gösterilmiştir (32).

Talke ve ark. yaptıkları bir çalışmada; koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda perioperatif adrenerjik stabilite deksmedetomidin ile sağlanmış ve perioperatif miyokard infarktüsü gözlenme insidansı azalmıştır (33). Yine bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan 24 vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; deksmedetomidin alan hastalarla,

plasebo alanlar karşılaştırılmış ve deksmedetomidin infuzyonu yapılanlarda preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür. Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazoaktif ilaca gerek duyulmuştur (33)

2.2.4 Santral sinir sistemine etkileri

Alfa-2 adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonsrüktif yanıta neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik α2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α2 adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak (α2-agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik hızı azaltarak serebral kan akımını (SKA) etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir.

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 mcg/kg iv bolus uygulamayı takiben düşük doz (0.2 mcg/kg/h) ve yüksek doz (0.6 mcg/kg/h) deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'da azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonu azalmasına karşın SKA 30 dakika boyunca düşmeye devam etmiştir. Bu azalmanın direkt olarak serebral düz kaslardaki α2 reseptörler yoluyla oluşan vazokonstrüksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompansatuar SKA değişikliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (34).

Hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin epilepsi eşiğini yükselttiği gösterilmiştir. Epileptik odak rezeksiyonu planlanan 8 kraniyotomi olgusunda, deksmedetomidin yeterli operatif koşulları sağladığı gösterilmiştir (35). Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 mcg/kg) kortekste infarkt volümünü %40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (36).

2.2.5 Anestezik ve Analjezik etkisi

Alfa 2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Deksmedetomidin spinal korddaki α2 adrenoreseptörlere bağlanarak analjezik etki sağlar (37,38).

Anksiyolitik, sedatif ve analjezik etkileri sayesinde premedikasyonda, entübasyona sempatik yanıtı azaltmada, intraoperatif ve postoperatif ağrı kontrolünde faydaları vardır (24). Yapılan pek çok çalışmada intraoperatif deksmedetomidinin adjuvan olarak kullanımının yeterli analjezi ve hemodinamik stabilite sağladığı, aynı zamanda postoperatif ağrı skorunu azalttığı gösterilmiştir (39,40,41). Uyanık entübasyon esnasında deksmedetomidin kullanımının faydalı olduğunu bildiren yayınlar vardır (42,43).

Kısa etki süresi ve anestezik ajan kullanımını azaltıcı etkisi ile anestezide adjuvan ajan olarak kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

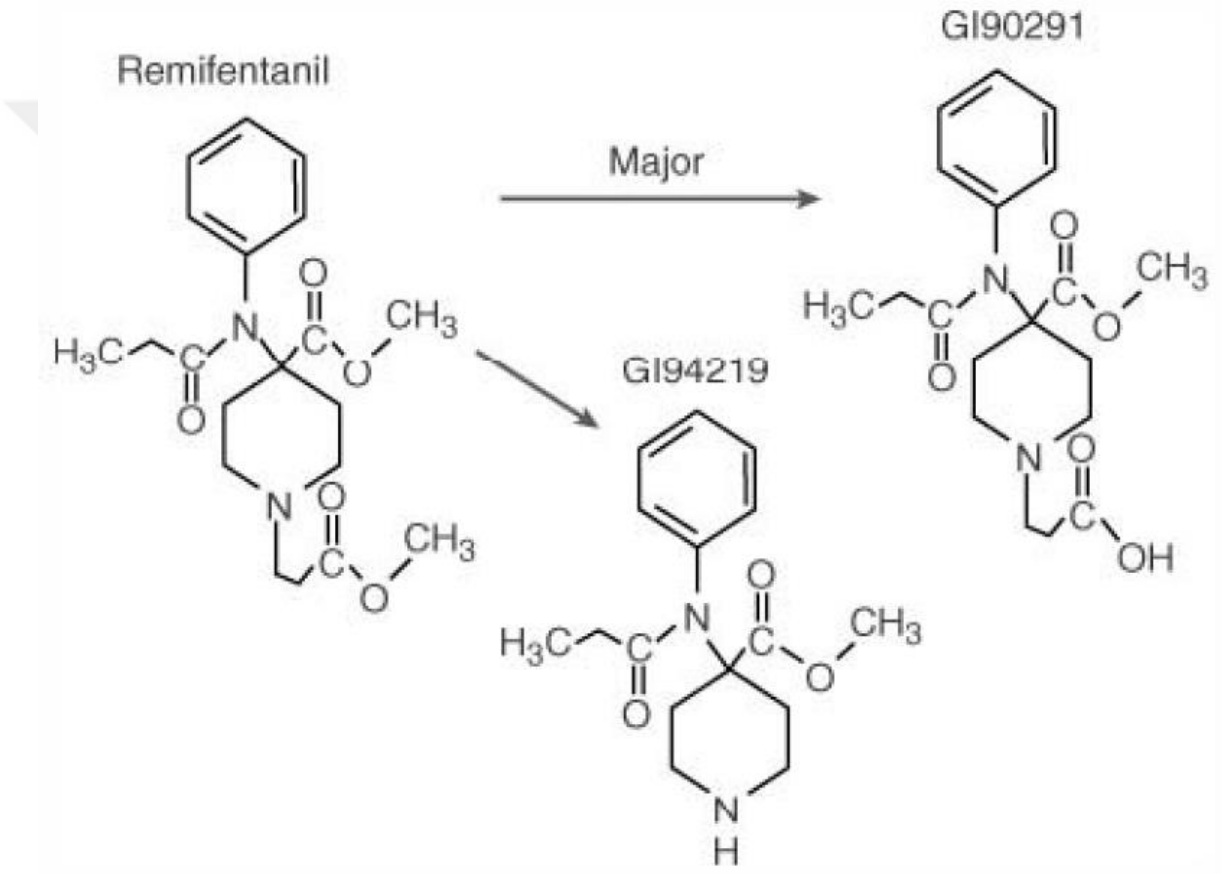
2.2.6 Diğer etkiler:

Deksmedetomidinin sık görülen yan etkisi, tükrük üretiminde azalmaya bağlı olarak gelişen ağız kuruluğudur (44). Teorik olarak α2 agonistlerin, trombositlere bağlanabilme yeteneğine bağlı olarak trombosit agregasyonunu arttırabildikleri söylenmektedir (45).

Deksmedetomidinin bulantı ve kusmayı önleyici özelliği de bildirilmiş, pediyatrik olgulardaki siklik kusma sendromunda (CVS) bu etkisi araştırılmıştır. Deksmedetomidin, CVS bulunan üç pediyatrik olguda sedasyon, anksiyolizis, analjezi ve sempatik sinir sistemi yanıtını baskılayarak kusmayı engellemiştir (46). JR Cormark ve ark derlemelerinde deksmedetomidin meme cerrahisi ve laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde bulantı kusmayı azalttığını bildirmişlerdir (47).

2.3 REMİFENTANİL

Remifentanil; Amerika Birleşik Devletleri'nde Temmuz 1996'dan itibaren klinik kullanımı olan piperidin türevi, potent ve kısa etkili μ opioid reseptör agonisti bir sentetik opioid ilactır. Kanda ve dokularda bulunan nonspesifik esterazlar tarafından hidrolize olan ester bağları içermesi ona diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır.



Şekil 2: Remifentanilin kimyasal yapısı ve nonspesifik plazma ve doku esterazlarınca karboksilik asid metaboliti oluşumu

2.3.1 Farmakolojik özellikleri

Remifentanil bir piperidin turevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür

olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. İlaç sulandırılarak uygulanır ve hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partisyon katsayısı pH:7.4 değerinde 17.9'dur. Remifentanil plazma proteinlerine (çoğunlukla α1-asid glikoprotein) % 92 oranında bağlanır.

Remifentanilin, μ reseptörlerine, δ ve κ reseptörlerine nazaran daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (48). Remifentanilin major metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (Şekil 2). Remifentanil asit, benzer şekilde μ, δ ve κ reseptorlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır.

Remifentanilin piyasadaki formülünde glisin de mevcuttur. Glisin santral sinir sisteminde inhibitor nörotransmitter olduğundan intratekal uygulama ile geri dönüşümlü motor hastalığa neden olabilir. Bu nedenle spinal ve epidural kullanımı önerilmez.

2.3.2 Farmakokinetik özellikler

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, farkı kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı içermesidir. Kanda yapılan in vitro, köpeklerde yapılan in vivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İn vitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir (49).

Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Renal yetersizliği olan hastalarda uzun süre remifentanil infüzyonu major metabolitinin birikimine neden olur, ancak potensi remifentanile göre çok düşük olan bu metabolitin önemli klinik etkileri yoktur (50). Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentaya geçer, buna karşın diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize

olmaya devam eder (51). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve gerektiği şekilde titre edilmelidir (52).

2.3.3 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır; 2 mcg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler, glikopirolat premedikasyonuyla azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (53). Remifentanil 5 mcg/kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz.

2.3.4 Solunum Sistemine Etkileri

Remifentanil doza bağlı olarak solunumu deprese eder. Dış uyarılar olmadığında, bir grup hastada yapılan çalışmada; inspiryum havasında % 8 CO_2 varlığında, 0.05-0.1 mcg/kg/dk'lık remifentanil infuzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (54). Remifentanilin diğer μ-opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada gelişen solunum depresyonu, ilacın kesilmesi ile hızla (genelde 3 dakika içinde) geri dönecektir. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (55).

2.3.5 Santral sinir sistemi ve sinir-kas kavşağı üzerindeki etkileri

Elektroensefalogramda (EEG) doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer opioidlere benzerdir. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (56). Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilin etkileri çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 mcg/kg'ı aşmamalıdır. Hipnotik ajanlar ve nöromüsküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfuzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir. Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılacaksa bolus dozu vermeyip, infuzyonla vermek daha uygundur

2.3.6 Analjezik etkisi

Remifentanil, etki başlangıcı, etkisi süresi, kan/etki konsantrasyon dengesi ve yarı ömrü çok kısa olan seçici μ-opioid reseptör agonistidir. Analjezik etkinlik açısından potensi fentanile benzer, ancak alfentanilden 40-70 kez, sufentanilden ise 30 kez daha potentdir (57, 58). Güçlü analjezik etkisi nedeniyle intravenöz veya volatil anestezikler ile kombine edildiğinde hipnotik ihtiyacını azaltır. Analjezik etkinin hızla çekilmesi nedeniyle postoperatif ağrı kontrolünün erken planlanmasının gerektiği bildirilmiştir (59). Özellikle 60-90 dakika süreli infüzyonlardan sonra kesildiğinde paradoksik şekilde hiperaljeziye neden olmaktadır (41).

2.4 ANI (ANALJEZİK NOSİSEPTİF İNDEKS)

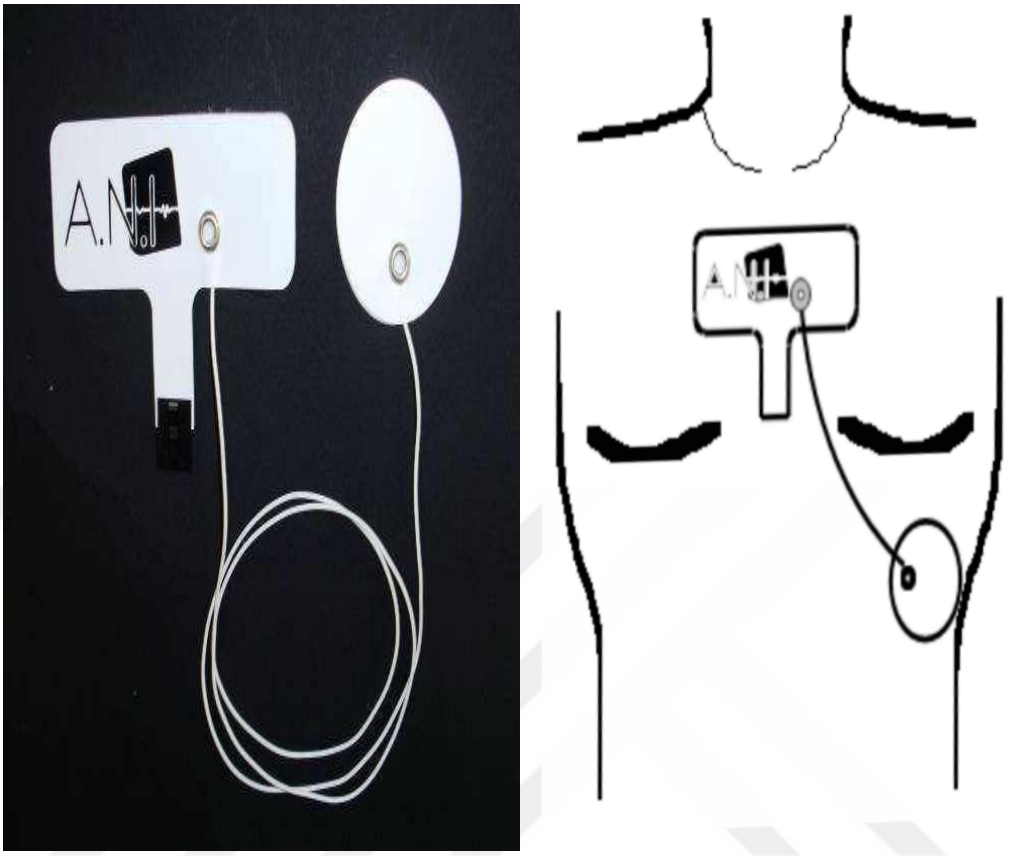
Anestezi sırasında parasempatik otonom sinir sisteminin tonusunu ölçerek nosisepsiyon-analjezi dengesini ve dolayısıyla perioperatif dönemde analjezi yeterliliğini gösteren Analjezik Nosiseptif İndeks (ANI) yeni bir parametre olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır (60,61).

Ağrısı olmayan bir hastanın egemen bir parasempatik tonu vardır. Bunun sonucunda, soluk alma sırasında nabzın artmasına, soluk verilirken ise nabzın düşmesine sebep olan güçlü parasempatik refleks döngüsü oluşur. Böylece ANI parametresi yüksek olacaktır. Ağrı duyan bir hasta (ağrılı uyaranlara) kendi sempatik tonusunu aktive ederek tepki verir. Sonuç çok hafif bir parasempatik tonu olacaktır. Parasempatik refleks döngünün gücü de hafif veya hiç var olmayan gibi olacaktır. Bu nedenle kalp hızı değişkenliği nefes alım sırasında değişmez ve düşük Analjezi Nosisepsiyon İndeksi olarak yansır.

ANI monitöru sternum üzerine ve ön koltuk altı hizasında 6. kot hizasına yerleştirilen iki adet yapışkan elektrot vasıtasıyla uygulanır (Şekil 3). ANI, kalp hızı varyasyonları içinde iki R dalgası arasındaki zaman aralığının solunum siklusu ile değişkenliğinin filtre edilerek ölçülmesi ve değerlendirilmesiyle elde edilen parasempatik tonusu (pΣ) gösteren, 0-100 arasında değişen sayısal bir değerdir. Otuzun altı; şiddetli ağrıyı, 30-50 arası; orta dereceli ağrıyı, 50-70 arası; yeterli analjeziyi göstermektedir (62,63). İkincil olarak bu değerin 50'nin altında olması durumunda takip eden 5-10 dakika içinde büyük ihtimalle hemodinamik reaktivite gelişeceği, 50 ile 70 arasında saptadığında ise takip eden 5-10 dakikalık periyod içinde hemodinamik reaktivitenin olası olmadığı belirtilmektedir (62, 64, 65).

ANI parametresi sadece akciğer içindeki gerilme reseptörleri bir pulmoner genişleme kayıt ettiğinde açıklanabilir (hem pozitif hem de negatif ventilasyonda). Bu yüzden bir nefes tıkanıklığı sırasında (örneğin entübasyon esnasında) güvenilir bir ANI parametresi almak mümkün değildir. ANI sadece eğer parasempatik refleks döngüsü sinus nodu yoluyla nabza öncülük ederse ölçülebilir. Sinüs nodunu etkileyen herhangi bir ilaç ANI parametresinin güvenilirliğini de etkiler (atropin, efedrin, katekolaminler gibi).

ANI 0 ile 100 arasında bir ölçek üzerinde ifade edilir. Bu ANI' deki p ton oranını veren bir değerdir. Görüntülenen ANİ değeri ortalama 64 sn ye süresinde yapılan hesaplamaların sonucudur ve 1 saniyelik pencerelerde ilerler. ANI her saniye alınan sinyalden hesaplanır. Monitör 2 parametre görüntüler (Şekil 4). Sarı anlık ANI değeri, Turuncu ise 4 dk lık ortalama ANI değeridir. Bu indeksler ağrılı uyarı sırasında hemodinamik reaktiviteyi önleyebilir.

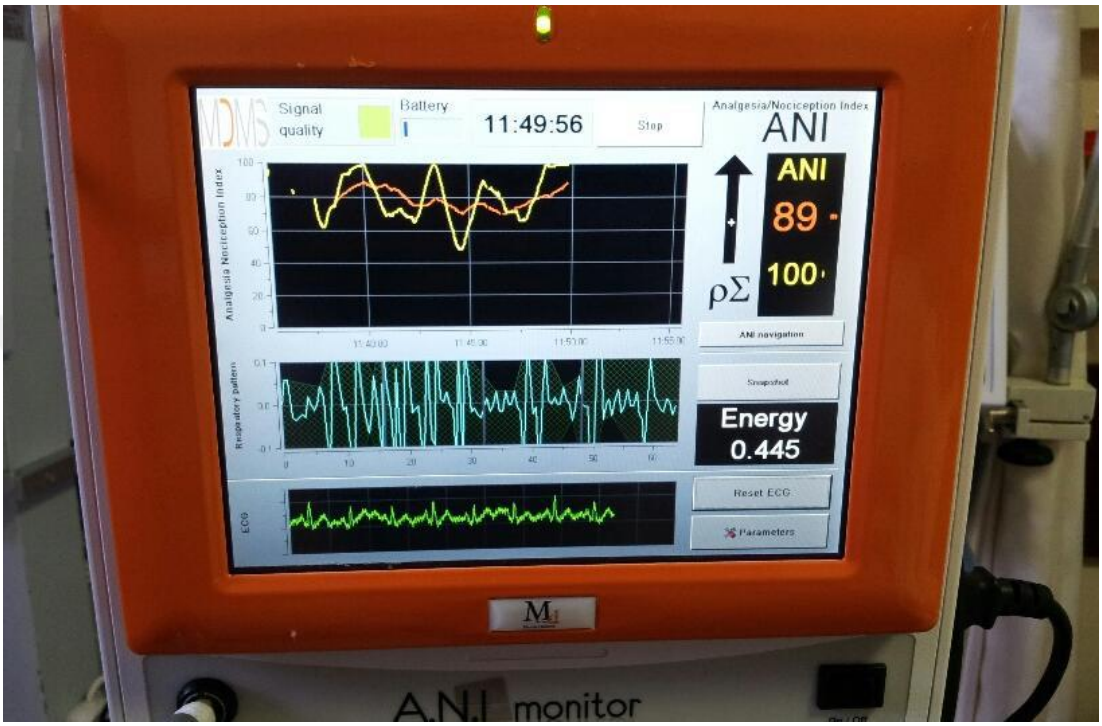


Şekil-3: ANI elektrodlarının yerleştirilmesi

ANI ölçümünü etkileyen faktörler

- Aritmi
- Apne (anestezi ile tetiklenen)
- Solunum sıklığının dakikada 9 döngüden az olması
- Ölçüm periyodunda (64 sn) değişken soluk hacmi
- Düzensiz hava alımı (hasta konuşuyor, gülüyor veya öksürüyor)
- Pace maker
- Kardiyak greft
- Sinüs düğümünü etkileyen ilaçlar (atropin, glikopirolat, efedrin). Bu durumlarda sinus düğümüne gelen bilgiler fizyolojik ve parasempatik tonun gerçek durumunu bildiren bilgiler değildir.

Yukarıda anlatılan durumlarda ölçüm değerleri etkilendiğinde ANI değerlendirilmesi yapılamaz.



Şekil-4:ANI parametreleri: sarı olan; anlık ANI değeri, turuncu ise 4 dakikanın ortalama ANI değeridir

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındıktan sonra (FSM EAH-KAEK 2016/22), 15 Mart 2016-15 Eylül 2016 tarihleri arasında, yaşları 18- 65 aralığında, anestezi riski ASA I-II olan, histeroskopi işlemi uygulanacak toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

ASA III-IV, aritmisi, koroner arter hastalığı olan, preoperatif beta bloker kullanan, nöromusküler veya nörolojik hastalığı olan, diabetes mellitusu ve kullanılan ilaçlara bilinen allerjisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Operasyon esnasında hemodinamisi stabil olmayan ve endotrakeal entübasyona gereksinimi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya başlamadan önce çalışmaya dahil edilecek her hasta bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Hastalar rastgele kapalı zarf yöntemi ile randomize edilerek Grup R (Remifentanil grubu, n=15) ve Grup D (Deksmedetomidin grubu, n=15) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. 20 G iğne ile sol el üstünden intravenöz kanülasyon yapıldı ve 1000 ml serum fizyolojik infüzyonu başlandı.

Hastalar ameliyat odasına alındıktan sonra SPO_2, EKG, noninvazif kan basıncı monitorizasyonu ile birlikte ANI (MetroDoloris, Lille, France) monitöru sternum üzerine ve ön koltuk altı hizasında 6. kot hizasına yerleştirilen iki adet yapışkan

elektrot vasıtasıyla uygulandı. Hastaya bispektal indeks (BİS) (Covidien, Dublin, Ireland) monitorizasyonu da yapıldı.

İndüksiyondan 10 dk. önce Grup R (n=15) için 1 mcg/kg remifentanil, Grup D (n=15) için 1 mcg/kg deksmedetomidin 20 ml serum fizyolojik içinde olacak şekilde yükleme dozları uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 2 mg/kg propofol ve 0.5 mg/kg rokuronyum kullanıldı. Yeterli kas gevşemesi sonrası hastalara supraglottik hava yolu yerleştirildi. Kaçak kontrolü sonrası tespit edildi. Anestezi idamesi % 50 O_2 + % 50 Hava ile birlikte Grup R için Sevofluran 1 MAC + Remifentanil 0.05-0.5 mcg/kg/dak infüzyon
Grup D için Sevofluran 1 MAC + Deksmedetomidin 0.2-0.7 mcg/kg/st infüzyon ile sağlandı.

BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde anestezi idamesi düzenlendi. Operasyon süresince 5 dakika aralıklarla tansiyon arteriyel, kalp tepe atımı, BİS, ANI değerleri, end-tidal CO_2 değeri kaydedildi.

Hastalara peroperatif 1000 mg parasetamol yapıldı, Cerrahinin sonlanmasını takiben anestezik ilaçlar kesilip, hastalara 2 mg/kg suggamadex intravenöz yoldan uygulandı. Postoperatif bulantı ve kusmayı önlemek için 0,1mg/kg ondansetron yapıldı. Spontan solunumu dönen hastaların supraglottik havayolu çıkarıldı. Anestezik ilaçların kesilmesinden supraglottik havayolunun çıkarılması arasında geçen süre kaydedildi. Anestezi ve cerrahi süreleri kaydedildi. Supraglottik havayolu çıkarılıp hemodinamik olarak stabil oldukları görüldükten sonra hastalar derlenme ünitesine alındı.

Uyanık hastalarda ANI çevresel faktörler, stres ve duygusal durumdan etkilenebileceği için postoperatif dönemde derlenme odasında ağrı takibi için 10 cmlik Visuel Ağrı Skoru (VAS) kullanıldı. Postoperatif 30 dakika VAS ile ağrı değerlendirilmesi yapıldı. 0; hiç ağrı yok, 10 en şiddetli ağrı olarak kaydedildi. VAS≥3 olduğunda hastalara 0,3mg/kg meperidin intravenöz olarak uygulandı.

Operasyon esnasında ve sonrasında derlenme ünitesinde ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi.

Ameliyat sonrası 30 dk. takip edilen hastalar Modifiye Alderete Skoru ≥ 8 olduğu gözlendikten sonra bir hemşire ve personel eşliğinde servislerine gönderildi.

İki grup; perioperatif ve postoperatif dönemlerdeki ağrı, hemodinamik değişiklikler, derlenme süreleri ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında PairedSample t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher'sExact testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearsonkorelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 15.03.2016-15.09.2016 tarihleri arasında yaşları 28 ile 65 arasında değişmekte olan toplam 30 olgu ile yapıldı. Olguların yaş ortalaması 45.57 ± 9.8'dir.

Tablo 1: Olguların demografik özelliklerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri

	Min-Max	Ort±SS
Yaş (yıl)	28-65	45,57±9,8
Kilo (kg)	51-96	73,87±11,84
Boy (cm)	152-176	161,0±5,68
Cerrahi süre (dk)	5-45	19,43±10,19
Anestezi süresi (dk)	10-50	27,3±9,71
LMA çıkarılma süresi (dk)	2,5-9	6,15±1,74
Sözel yanıt (dk)	3-10	7,18±1,73

Kiloları 51 ile 96 kg arasında değişmekte olup, ortalaması 73.87 ± 11.84 kg'dır. Boyları 152 ile 176 cm arasında değişmekte olup ortalaması 161 ± 5.68 cm'dir.

Olguların cerrahi süreleri 5 ile 45 dk. arasında değişmekte olup ortalaması 19.43 ± 10.19 dk'dır. Anestezi süreleri 10 ile 50 dk. arasında değişmekte olup, ortalaması 27.3 ± 9.71 dk'dır. LMA çıkarılma süreleri 2,5 ile 9 dk. arasında değişmekte olup, ortalaması 6.15 ± 1.74 dk'dır. Sözel uyarıya yanıt süreleri 3 ile 10 dk. arasında değişmekte olup, ortalaması 7.18 ± 1.73 dk'dır

Tablo 2: Olguların demografik özelliklerinin dağılımları

		N	%
ASA	**1**	17	56,7
	2	13	43,3
Ek Hastalık	**Yok**	19	63,3
	Var	11	36,7
HT	**Yok**	25	83,3
	Var	5	16,7
ASTIM	**Yok**	28	93,3
	Var	2	6,7
Ek analjezi ihtiyacı	**Yok**	24	80
	Var	6	20
Bulantı	**Yok**	28	93,3
	Var	2	6,7
Bradikardi	**Yok**	19	63,3
	Var	11	36,7

Olguların % 56.7'sinin ASA skoru 1 iken, % 43.3'ünün ASA skoru 2 idi. % 63.3'ünün ek hastalığı yokken, % 36.7'sinin vardı. % 83.3'ünün hipertansiyonu yokken, % 16.7'sinin vardı. % 93.3'ünün astımı yok iken, % 6.7'sinin vardı.

Olguların % 80'ninin ek analjezi ihtiyacı yokken, % 20'sinin vardı. % 93.3'ünün bulantısı yokken, % 6.7'sinin vardı. % 63.3'ünün bradikardisi varken, % 36.7'sinin yoktu.

Tablo 3: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Grup D	Grup R	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	46,93±10,33	44,2±9,39	**0,455**
Kilo	77,73±11,83	70±10,88	**0,073**
Boy	159,73±5,51	162,27±5,75	**0,228**
Cerrahi süre	18,33±8,97	20,53±11,5	**0,564**
Anestezi süresi	27,13±8,48	27,47±11,12	**0,927**
LMA çıkarılma süresi	6,87±1,32	5,43±1,86	**0,022***
Sözel yanıt	8,13±1,11	6,23±1,74	**0,001***

*Student t test, *p<0.05.*

Grup D ve Grup R arasında olguların yaş, kilo ve boy ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların cerrahi süre ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların anestezi süre ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların LMA çıkarılma süresi ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.022; p<0.05).

Grup D'deki olguların sözel uyarıya yanıt verme süresi ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.001; p<0.05).

Tablo 4: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Grup D	Grup R	p
		n (%)	n (%)	
ASA	**1**	9 (%60)	8 (%53,3)	[1]**1,000**
	2	6 (%40)	7 (%46,7)	
Ek Hastalık	**Yok**	11 (%73,3)	8 (%53,3)	[1]**0,449**
	Var	4 (%26,7)	7 (%46,7)	
HT	**Yok**	12 (%80)	13 (%86,7)	[1]**0,500**
	Var	3 (%20)	2 (%13,3)	
ASTIM	**Yok**	14 (%93,3)	14 (%93,3)	[2]**1,000**
	Var	1 (%6,7)	1 (%6,7)	
Ek analjezi ihtiyacı	**Yok**	12 (%80)	12 (%80)	[2]**1,000**
	Var	3 (%20)	3 (%20)	
Bulantı	**Yok**	14 (%93,3)	14 (%93,3)	[2]**1,000**
	Var	1 (%6,7)	1 (%6,7)	
Bradikardi	**Yok**	6 (%40)	13 (%86,7)	[1]**0,023***
	Var	9 (%60)	2 (%13,3)	

*[1]Continuity (Yates) düzeltmesi [2]Fisher's Exact test [3]Ki kare test *p<0.05*

Grup D ve Grup R arasında olguların ASA skorları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların ek hastalık varlığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

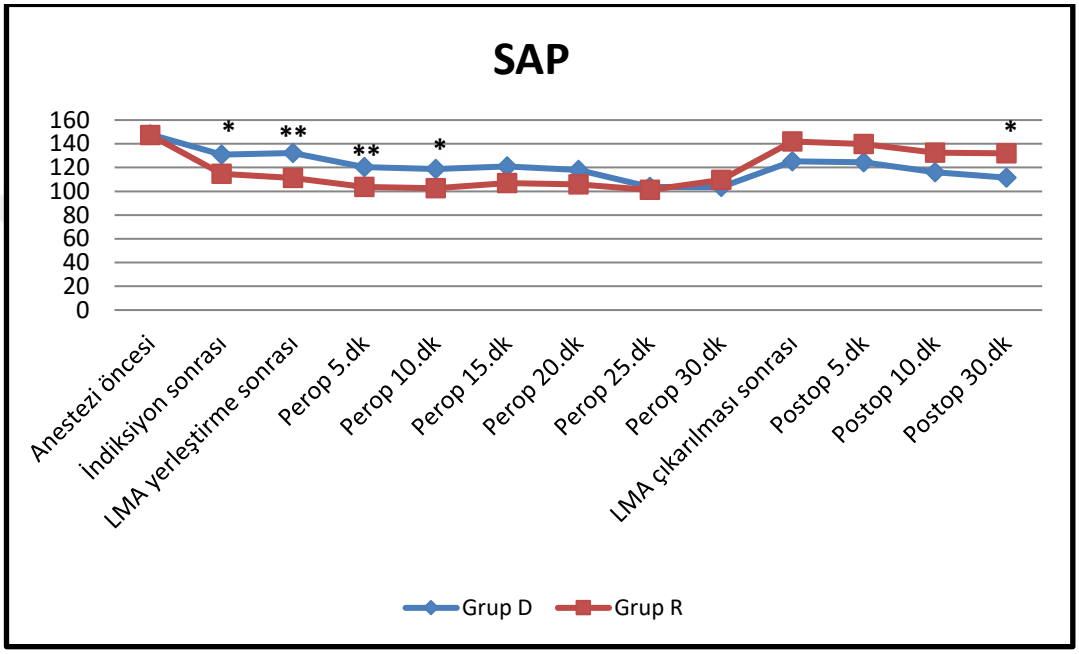
Grup D ve Grup R arasında olguların hipertansiyon varlığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların astım varlığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların ek analjezi ihtiyacı varlığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların bulantı varlığı dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki bradikardisi olan olguların dağılım oranları (%60), Grup R'nin oranlarından (%13.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.023; p<0.05).



*Student t test, *p<0.05; **p<0.01, SAP: Sistolik arter basıncı.*

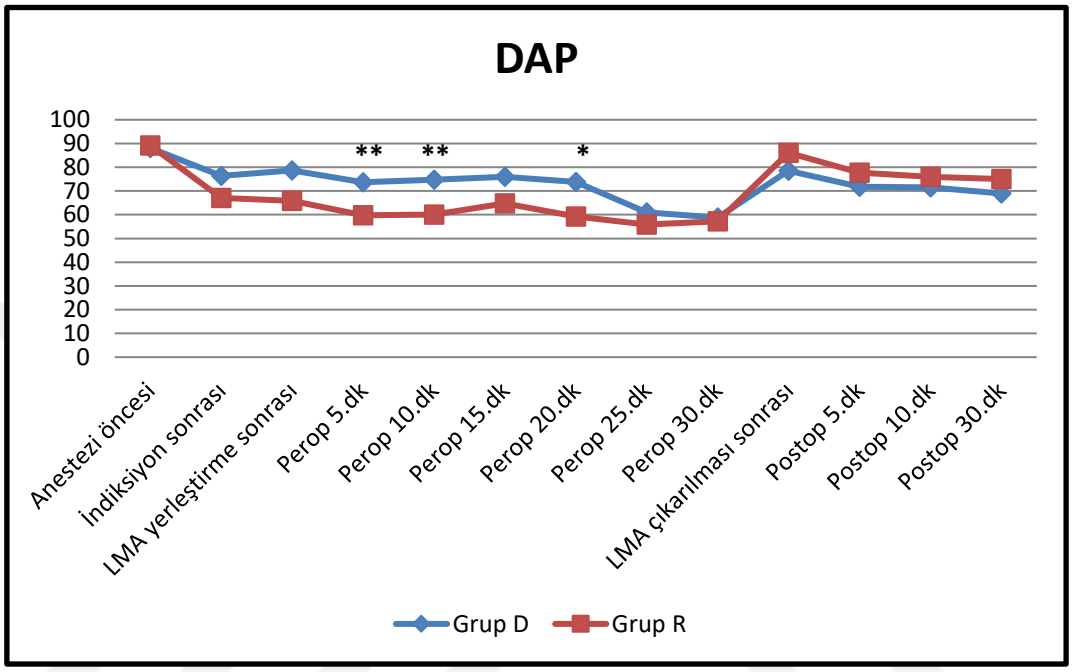
Grafik 1. Gruplar arasında SAP düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup D ve Grup R arasında olguların anestezi öncesi SAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların indüksiyon sonrası (p:0.041), LMA yerleştirme sonrası (p:0.009), perop 5.dk (p:0.004) ve perop 10.dk (p:0.015) SAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların perop 15.dk, 20.dk, 25.dk, 30. dk. ve LMA çıkarılması sonrası, postop 5. dk. ve postop 10. dk. SAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların postop 30.dk. SAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.014; p<0.05).



*Student t test, *p<0.05; **p<0.01, DAP: Diyastolik arter basıncı.*

Grafik 2. Gruplar arasında DAP düzeylerinin değerlendirilmesi

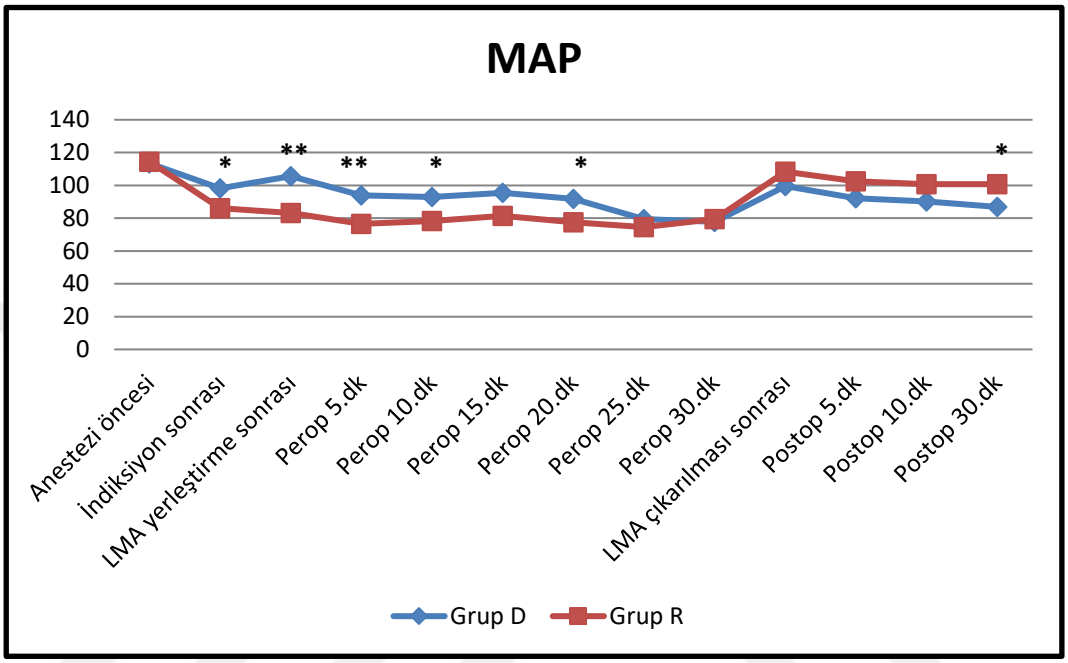
Grup D ve Grup R arasında olguların anestezi öncesi, indüksiyon sonrası ve LMA yerleştirme sonrası DAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların perop 5.dk (p:0.002), perop 10.dk (p:0.008) DAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu; p<0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların perop 15.dk. DAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların perop 20.dk. DAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.011; p<0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların perop 25.dk, perop 30.dk, LMA çıkarılması sonrası, postop 5.dk, postop 10.dk ve postop 30.dk DAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).



*Student t test, *p<0.05; **p<001, MAP: Ortalama arter basıncı*

Grafik 3. Gruplar arasında MAP düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup D ve Grup R arasında olguların anestezi öncesi MAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların indüksiyon sonrası MAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.029; p<0.05).

Grup D'deki olguların LMA yerleştirme sonrası MAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.002; p<0.05).

Grup D'deki olguların perop 5.dk. MAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.002; p<0.05).

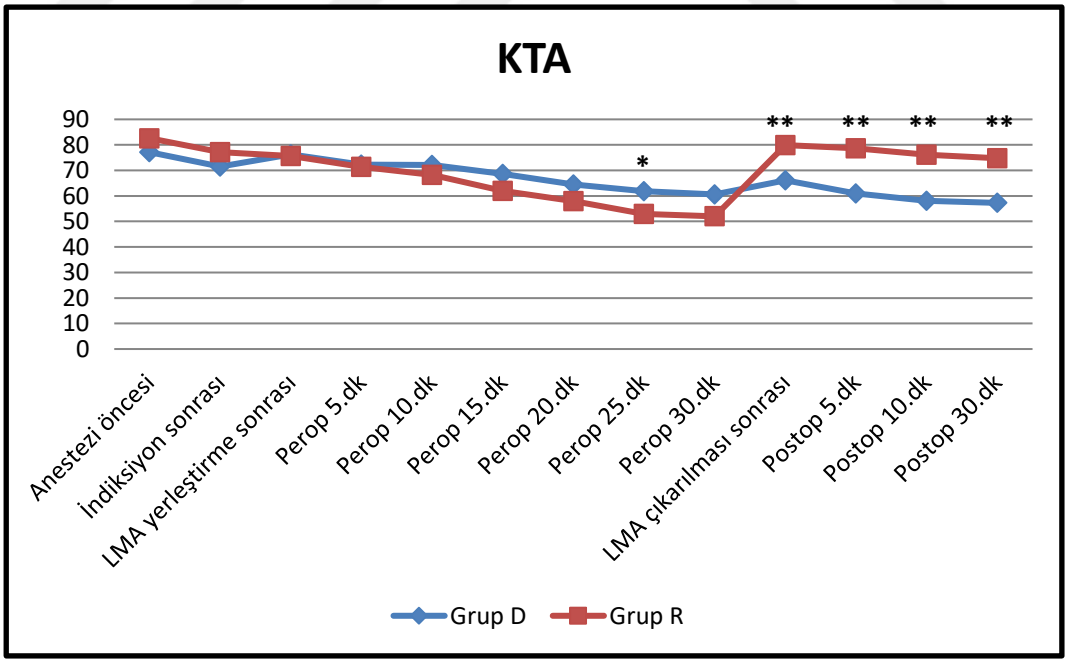
Grup D'deki olguların perop 10.dk. MAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.010; p<0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların perop 15.dk. MAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların perop 20.dk. MAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.038; p<0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların perop 25.dk, perop 30.dk, LMA çıkarılması sonrası, postop 5.dk. ve postop 10.dk. MAP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların postop 30.dk. MAP ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.027; p<0.05).



*Student t test, *p<0.05; **p<0.01, KTA: Kalp tepe atımı.*

Grafik 4. Gruplar arasında KTA düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup D ve Grup R arasında olguların anestezi öncesi, indüksiyon sonrası, LMA yerleştirme sonrası, perop 5.dk, perop 10.dk. perop 15.dk. ve perop 20.dk KTA ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Grup D'deki olguların perop 25.dk. KTA ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.049$; $p<0.05$).

Grup D ve Grup R arasında olguların perop 30.dk. KTA ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Grup D'deki olguların LMA çıkarılması sonrası KTA ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.003$; $p<0.05$).

Grup D'deki olguların postop 5.dk. KTA ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$).

Grup D'deki olguların postop 10.dk. KTA ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$).

Grup D'deki olguların postop 30.dk. KTA ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$).

Tablo 5: Gruplar arasında olguların SPO_2 düzeylerinin değerlendirilmesi

SPO_2	Grup D	Grup R	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Anestezi öncesi	98,2±1,01	98,53±1,81	**0,540**
İndiksiyon sonrası	99,8±0,41	99,93±0,26	**0,301**
LMA yerleştirme sonrası	99,87±0,35	99,93±0,26	**0,559**
Perop 5.dk	99,67±0,62	99,93±0,26	**0,139**
Perop 10.dk	99,6±0,63	99,87±0,52	**0,216**
Perop 15.dk	99,53±0,74	99,71±0,73	**0,513**
Perop 20.dk	99,58±0,67	100±0	**0,054**
Perop 25.dk	99,57±1,13	100±0	**0,356**
Perop 30.dk	99,6±0,89	100±0	**0,374**
LMA çıkarılması sonrası	99,73±0,46	99,33±1,4	**0,307**
Postop 5.dk	98±1,36	98,47±1,64	**0,404**
Postop 10.dk	98,47±1,36	98,93±1,33	**0,350**
Postop 30.dk	98,33±1,63	99,13±1,41	**0,162**

Student t test

Grup D ve Grup R arasında olguların anestezi öncesi, indüksiyon sonrası, LMA yerleştirme sonrası, perop 5.dk, perop 10.dk, 15.dk, perop 20.dk, perop 25.dk, perop 30.dk ve LMA çıkarılması sonrası SPO_2 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Postop dönemdeki takiplerde Grup D ve Grup R arasında olguların SPO_2 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı($p>0.05$).

Tablo 6: Gruplar arasında olguların $ETCO_2$ düzeylerinin değerlendirilmesi

$ETCO_2$	Grup D	Grup R	p
	Ort±SS	Ort±SS	
LMA yerleştirme sonrası	29,27±3,03	29,4±3,74	**0,915**
Perop 5.dk	28,13±3,52	27,93±3,2	**0,872**
Perop 10.dk	27,4±3,22	27±2,48	**0,706**
Perop 15.dk	27,4±3,16	26,57±2,31	**0,430**
Perop 20.dk	27,75±3,44	25,82±2,79	**0,156**
Perop 25.dk	27±2,94	26±2,89	**0,533**
Perop 30.dk	26,4±2,61	25±1,41	**0,322**

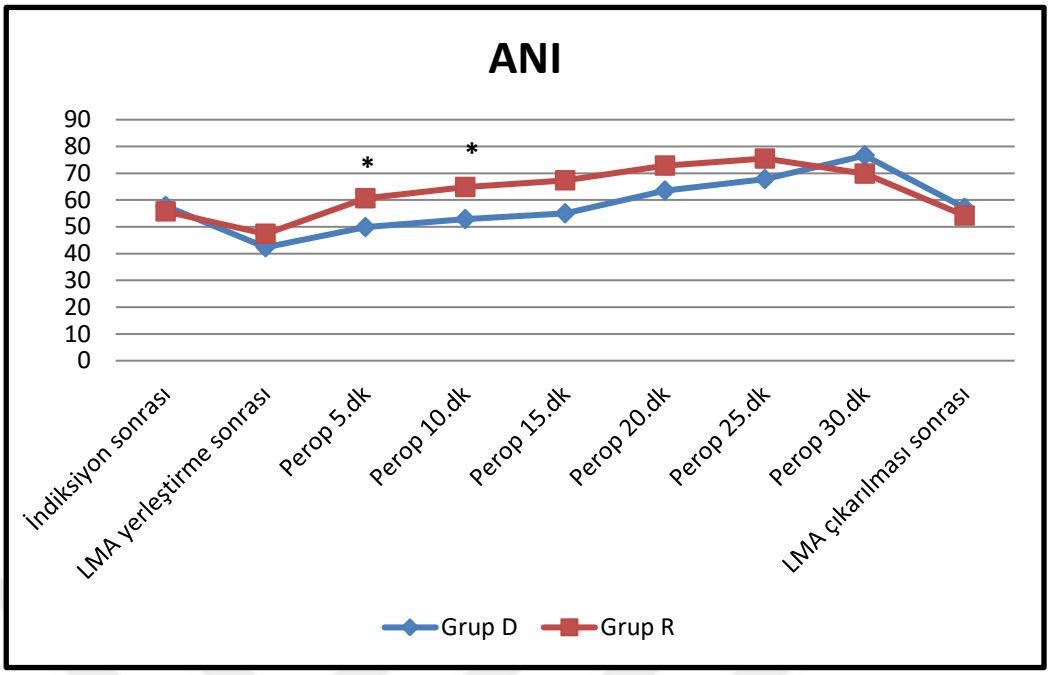
Student t test

Grup D ve Grup R arasında olguların LMA yerleştirme sonrası, perop 5.dk, perop 10.dk, perop 15.dk, perop 20.dk, perop 25.dk. ve perop 30.dakikalarda $ETCO_2$ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında olguların BIS düzeylerinin değerlendirilmesi

Operasyon esnasında BIS değerleri her iki grupta da belirlenen aralıkta (40-60) tutuldu.

LMA çıkarılması sonrası BIS ortalamaları Grup D için 87 ± 6,48 ve Grup R için 89,8 ± 3,08 idi. Bu dönemde gruplar arasında BIS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$)



*Student t test, *p<0.05, ANI: Analjezik nosiseptif indeks*

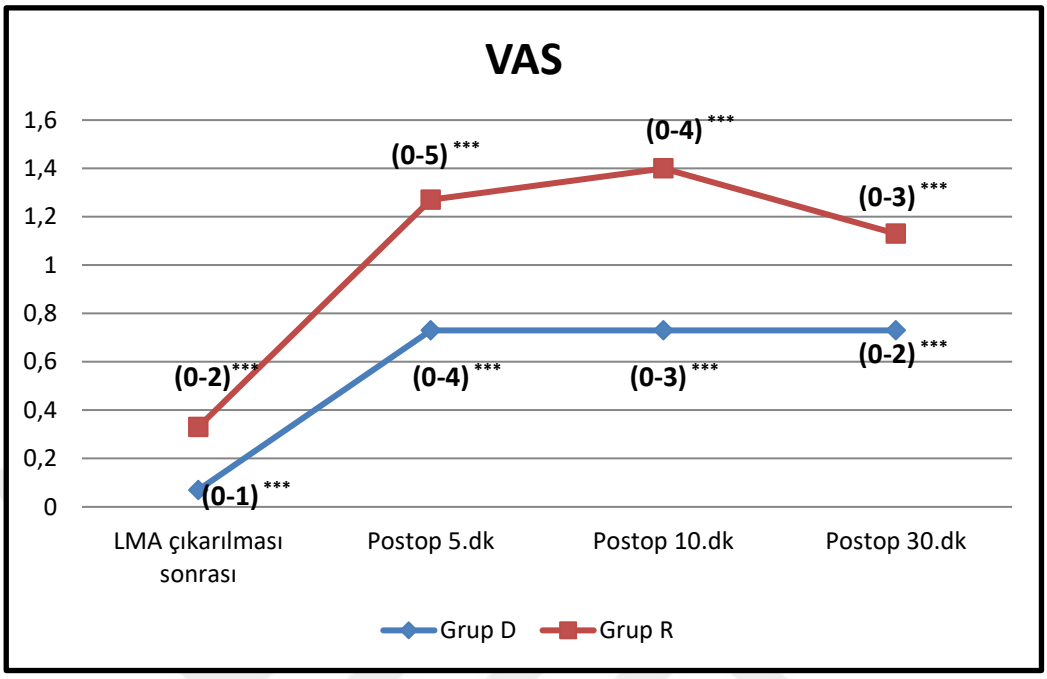
Grafik 5. Gruplar arasında olguların ANI düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup D ve Grup R arasında olguların indüksiyon sonrası ve LMA yerleştirme sonrası ANİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grup D'deki olguların perop 5.dk ANİ ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.041; p<0.05).

Grup D'deki olguların perop 10.dk ANİ ortalamaları, Grup R'nin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p:0.047; p<0.05).

Grup D ve Grup R arasında olguların perop 15.dk, perop 20.dk, perop 25.dk, perop 30.dk ve LMA çıkarılması sonrası ANİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).



Mann Whitney U test, *** *(minimum-maximum)*

Grafik 6. Gruplar arasında VAS düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup D ve Grup R arasında olguların LMA çıkarılması sonrası, postop 5.dk, postop 10.dk ve postop 30.dk VAS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışma esnasında intraoperatif ve postoperatif dönemde hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmedi. Çalışma dışı bırakılan hasta olmadı.

5. TARTIŞMA

Histeroskopi yapılan 30 olguda intraoperatif adjuvan olarak kullanılan iki ajanın intraoperatif hemodinami, ağrı ve postoperatif hemodinami, ağrı, bulantı ve kusma üzerine etkileri karşılaştırıldı.

Histeroskopide ağrı hastaları son derece rahatsız eden ve uterin kaviteye ulaşımı zorlaştıran bir durumdur (66). Bu işlem esnasındaki ağrının % 0,21-30 arasında vazovagal sendroma neden olduğu belirtilmiştir (22). Bu nedenle kısa süren bir işlem olan histeroskopi esnasında ağrı kontrolü sağlamak önemlidir. Çalışmamızda intraoperatif ağrı kontrolünde remifentanil ve deksmedetomidinin etkileri incelendi ve intraoperatif ağrı ANI monitörü ile değerlendirildi.

Turan ve arkadaşları spinal cerrahi geçiren hastalarda perioperatif analjezi düzeyini göstermede ANI monitörizasyonunun değerli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (67). Jeanne ve ark. laparoskopik cerrahilerde yaptıkları çalışmada ANI monitörizasyonunun, kalp hızı değişkenliği ve sistolik kan basıncına göre daha duyarlı bir ağrı indikatörü olarak tanımlamışlardır (62). Daccache ve ark. da yaptıkları prospektif çalışmalarında ANI takibi ile hedefe yönelik remifentanil infüzyonunun ayarlanabileceği ve opioid tüketiminin azaltılabileceğini söylemişlerdir (68). Başka bir çalışmada ise ANI ölçümlerinin anestezi altındaki hastalarda güvenilir iken, uyanık hastalarda güvenilir olmayabileceği belirtilmiştir (69). 2014'te yayınlanan bir çalışmada postoperatif dönemde stres ve anksiyete ile sempatetik aktivitenin etkileneceği ve ANI değerinin doğru sonuç veremeyebileceği

sonucuna varılmıştır (70). Ledowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ANI' nin anestezi altındaki hastalarda daha değerli olduğu değerlendirilmiş olup bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği önerilmiştir (71). Bizim çalışmamızda iki ajanın analjezik özelliklerini karşılaştırmada intraoperatif dönemde ANI monitörizasyonu kullanıldı; postoperatif dönemde ise ANI'nin çevresel etkilenmelerinden kaçınmak için VAS skoru tercih edildi. Uyanma esnasında anestezik ilaçların etkileri, bulantı veya bulanık görme nedeni ile vizüel analog skalanın doğru sonuç veremeyebileceği belirtilmiştir (78). Bizim çalışmamızda LMA çıkarılması esnasında iki yöntemin de hatalı sonuç verme ihtimaline karşı, bu yanıltıcı etkiden kaçınmak için ağrıyı değerlendirmede hem VAS hem de ANI kullanıldı ve her iki yöntemle de gruplar arasında ağrı açısından fark bulunamadı.

Çalışmamızda perioperatif 5. ve 10. dakikalarda remifentanil grubunda ANI düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek, analjezik etkinlik daha fazla gibi görünmesine rağmen her iki grubun ANI değerleri ve dolayısı ile analjezi etkinlikleri hedeflenen aralıkta ve yeterli idi. LMA yerleştirilmesi, perioperatif 15, 20, 25 ve 30. dakikalarda ANI değerleri arasında anlamlı fark yoktu. ANI ölçümü kalp hızı varyasyonları üzerinde yapıldığından nöromüsküler blokajı geri döndürmek ve rezidüel paraliziyi engellemek için neostigmin ile beraber atropin gibi bir antikolinerjik kullanmak yerine, sugammadeks tercih edildi. Modifiye gammasiklodekstrin olan sugammadeksin kardiyovasküler etkileri minimal olduğu bilİnmektedir (72). LMA çıkarıldıktan sonra ANI ölçümü alındı. LMA çıkarılması esnasında iki grupta da ANI düzeyleri ve VAS skorları benzerdi. Dolayısı ile her iki ajanın da intraoperatif ve postoperatif erken dönemde benzer analjezik etkiyi sağladıkları görüldü. Çalışmamızın bulguları intraoperatif analjezide iki adjuvan ajanın da tercih edilebileceğini göstermiştir. Ayrıca birçok çalışmada remifentanil ve deksmedetomidinin sedasyon, kontrollü hipotansiyon ve kanama üzerine etkileri gibi farklı karşılaştırılmalar yapılmış olsa da (73,74,75,79,80), çalışmamız literatürde bu iki ilacın perioperatif analjezik etkilerinin karşılaştırılmasında ANI kullanılan ilk çalışmadır.

Remifentanil ve deksmedetomidinin peroperatif kullanımını karşılaştıran pek çok çalışma mevcuttur. Richa ve ark.'nın timpanoplasti sırasında kontrollü hipotansiyon oluşturmak için deksmedetomidin ve remifentanil ile 24 olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında, tüm takipleri boyunca ortalama arter basıncı ve kalp hızının remifentanil grubunda belirgin derecede daha düşük olduğunu saptamışlardır (73). Spinal füzyon cerrahisi esnasında dekmedetomidin ile remifentanili karşılaştıran bir çalışmada, deksmedetomidinin remifentanile göre intraoperatif kan basıncı ve kalp hızını daha fazla azaltıcı etkisi olduğu belirtilmiştir (40). Kraniyotomilerde yapılan bir çalışmada ise postoperatif ortalama arter basınçlarının deksmedetomidin kullanılan grupta daha düşük olduğu belirtilmiştir (74). Bizim çalışmamızda ortalama arter basınçları her iki grupta normal sınırlarda olmakla beraber, indüksiyondan itibaren ilk 20 dakikada remifentanil grubunda istatistiksel olarak daha düşük seyretti ($p<0,05$). Postoperatif 30. dakikada ise remifentanil grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,027$). Kalp tepe atımı intraoperatif dönemde birbirine yakın seyrederken, LMA çıkarılması sonrası ve postoperatif 5, 10 ve 30. dakikalarda remifentanil grubunda daha yüksek seyretti. Postoperatif dönemdeki ortalama arter basıncı ve kalp atım hızındaki bu farklılıklar deksmedetomidinin LMA çıkarılması ve uyanma döneminde hemodinamik yanıtı daha iyi baskıladığını düşündürmektedir. Hem remifentanil hem de deksmedetomidin intraoperatif kontrollü hipotansiyon için kullanılan ajanlar olmasıyla birlikte, bizim çalışmamizda remifentanil ile daha düşük tansiyon düzeyleri ölçülmüştür.

Remifentanil ile deksmedetomidinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ekstübasyon sonrası deksmedetomidin alan hastalarda sedasyon skorunun daha yüksek olduğu ve postoperatif ağrı skorunun daha düşük olduğu gösterilmiştir (40). Yine başka bir çalışmada remifentanil grubunda daha erken göz açma, spontan ventilasyona daha hızlı geri dönme ve erken trakeal ekstübasyon olduğu ancak derlenme ünitesinde kalma sürelerinde fark olmadığı belirtilmiştir (39). Remifentanil infüzyonu ile tek doz deksmedetomidinin karşılaştırıldığı bir çalışmada remifentanil grubunda ekstübasyon sonrası rezidüel sedasyonun daha az olduğu bulunmuştur (75). Başka bir çalışmada ise postoperatif verbal cevabın deksmedetomidin grubunda daha geç olduğu belirtilmiştir (41). Bulow ve ark.'nın jinekolojik videolaparoskopik girişim

geçiren 30 olgu ile yaptıkları çalışmalarında analjezi süresi ve postoperatif derlenme odasına gönderilme süresi açısından iki grup arasında fark bulunmazken, ekstübasyon ve oryantasyon süresi deksmedetomidin grubunda daha uzun saptanmıştır. Sonuç olarak TİVA uygulamasında, deksmedetomidinin de remifentanil kadar etkili olduğu, remifentanil kadar olmasa da stres cevabı baskıladığı, ekstübasyon süresinin anlamlı derecede uzun olmasına rağmen, klinik olarak ciddi fark yaratmadığı ve hastanın odasına gönderilme süresini etkilemediğini bildirmişlerdir (76). Bizim çalışmamızda da deksmedetomidin LMA çıkarılma süresi ve sözel yanıt anlamlı olarak daha geç gerçekleşti. Bu durum deksmedetomidinin etki süresinin remifentanile göre daha uzun olmasına bağlandı. Çalışmamızda postoperatif sedasyon değerlendirilmesi yapılmadı.

Remifentanil ve deksmedetomidinin karşılaştırıldığı bir çalışmada postoperatif ek analjezik ihtiyacın remifentanil grubunda daha az olduğunu belirtilmiştir (39). Başka çalışmalarda ise dekmedetomidin grubunda ek analjezik ihtiyacın daha az olduğu gösterilmiştir (41,77). Bizim çalışmamızda postoperatif VAS skorları ve postoperatif ek analjezik ihtiyaçları arasında belirgin fark bulunamadı. Her gruptan 3'er hastanın ek analjezik ihtiyacı oldu. En çok analjezik ihtiyacın olduğu dönem olan postoperatif 5. dakikada VAS skorlarının minimum-maksimum değerleri Grup D için (0-4) ve Grup R için (0-5) olarak seyretti. Düşük VAS skorlarının, histeroskopiden sonra gelişen ağrıların şiddetli olmamasından kaynaklandığı düşünüldü. 60-90 dakika remifentanil infüzyonundan sonra remifentanilin kesilmesi halinde paradoksik şekilde ağrının arttığı bilinmektedir (41), bizim çalışmamızda bu hiperaljezik durumun gelişmemesi kısa infüzyon sürelerine bağlandı.

Obezlerde yapılan çalışmada remifentanil ve deksmedetomidin karşılaştırıldığında postoperatif bulantı-kusma açısından fark bulunmamıştır (39). Başka bir çalışmada ise deksmedetomidin grubunda bulantı kusma insidansı daha

düşük bulunmuştur (41). Bizim çalışmamızda gruplar arasında bulantı ve kusma açısından fark görülmedi.

Çalışmanın zayıf yönleri; infüzyon sürelerinin kısa olması ve derlenme ünitesinde sedasyon skoru bakılmaması olarak değerlendirildi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda deksmedetomidin ve remifantanilin perioperatif ağrı üzerine etkileri ANI monitörizasyonu kullanılarak karşılaştırılmıştır. Her iki ajanın da perioperatif analjezide yeterli ve etkili olduğu görülmüştür. Diğer anestezik ajanlar gibi adjuvan ajanların seçiminin de hasta bazlı yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Konu ile ilgili daha geniş hasta gruplarında ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1 Jansen FW, Van Dongen H. Hysteroscopy: useful in diagnosis and surgical treatment of intrauterine lesions]. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152: 1961-6

2 Gilabert Morell A, Fernández Méndez F, Berenguer Pellús J, Sánchez Pérez C. Sedation in spinal anesthesia. Comparison of remifentanil and propofol. Rev Esp Anestesiol Reanim 2001; 48: 204-11

3 Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. CurrcOpin Crit Care 2001; 7: 221-6

4 Mercorio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, Tessitore G, Nappi C. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. Maturitas 2002; 43:277-81

5 Davies A, Richardson RE, O'Connor H, Baskett TF, Nagele F, Magos AL. Lignocaine aerosol spray in outpatient hysteroscopy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Fertil Steril 1997; 67:1019-23

6 Deichert U, Van de Sandt M. Transvaginal hysterosalpingocontrastsonography: The assesment of tubal patency and uterine abnormalities by contrast enhanced sonography. Advances in echo-contrast. Lancester, UK: Kluwer Medical Information Services;1993;2:55-58.

7 Lalchandani S, Phillips K. Evaluation of endometrial cavity—investigation options Reviews in Gynaecological Practice. 2003;3:165-70

8 Haldun Güner: Cerrahi histeroskopi: Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi 69:1105,2005

9 Fourestier M, Gladu A, Vulmiere J: Perfection nements de l'endoscope medicale. Presse Med 60:1292,1952

10 Hamou J, Taylor PJ.:Panoramik, contact nad microcolpohysterescopy in gynecologic practice. Curr. Prob. Obstet Gynecol Vot VI, No 2 (oct 82).

11 Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, Carson LF. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer.Obstet Gynecol. 2004 Nov;104(5 Pt 1):1030-3

12: American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG : technology assessment in obstetrics and gynecology:hysteroscopy: Obstet Gynecol. 2005 Aug;106(2):439-42

13 Clark, TJ, Voit, D, Gupta, JK, et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. JAMA 2002; 288:1610

14 Hulka, JF, Peterson, HB, Phillips, JM. American Association of Gynecologic Laparoscopists' 1988 membership survey on laparoscopic sterilization. J Reprod Med 1990; 35:584

15 McLucas, B. Hyskon complications in hysteroscopic surgery. Obstet Gynecol Surv 1991; 46:196.

16 Agostini, A, Cravello, L, Shojai, R, et al. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. Fertil Steril 2002; 77:766

17 Serden, SP, Brooks, PG. Treatment of abnormal uterine bleeding with the gynecologic resectoscope. J Reprod Med 1991; 36:697

18 Wieser F, Kurz C, Wenzl R, Albrecht A, Huber JC, Nagele F. Atraumatic cervical passage at outpatient hysteroscopy. Fertil Steril 1998; 69:549-51

19 Davies A, Richardson RE, O'Connor H, Baskett TF, Nagele F, Magos AL. Lignocaine aerosol spray in outpatient hysteroscopy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Fertil Steril 1997; 67:1019-23

20 Wong AY, Wong K, Tang LC. Stepwise pain score analysis of the effect of local lignocaine on outpatient hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2000; 73:1234-7

21 Mercorio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, Tessitore G, Nappi C. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. Maturitas 2002; 43:277-81

22 Paulo AA, Solheiro MH, Paulo COIs pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis : hysteroscopy scope size and pain. Arch Gynecol Obstet. 2015 Nov;292(5):987-94. doi: 10.1007/s00404-015-3731-0.

23 Ananthanarayan C, Paek W, Rolbin SH, Dhanidina K. Hysteroscopy and anaesthesia. Can J Anaesth 1996; 43:56-64

24 Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2001 Jan;14(1):13-21.

25 Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine.Drugs 2000; 59: 263–268

26 Yung-Wei H, Robertson K, Young C, et al: Compare the respiratory effects of remifentanil and dexmedetomidine. Anesthesiology 2001; 95:A1357

27 Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000; 93:382–394.

28 Lam AM, Bhatia S, Lee LA, et al. Influence of dexmedetomidine on CO2 reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. ASA Meeting Abstract number 2001; A-341

29 Dyck JB, Maze M, Haack C, et al: The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. Anesthesiology 1993; 78: 813–820

30 Scheinin B., Lindgren L., Randell T.: Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanil. Br J Anaesth 1992; 68: 126-31.

31 Roekaerts P, Prinzen F, Willingers 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

32 Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, et al: Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. Anesth Analg 2003; 96:657–764

33 Talke P., Li J., Jain U.: Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vasculer surgery. Anaesthesia 1995; 82: 620-33

34 Richard C. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage D, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J: Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. Anesth Analg 95: 1052-1059, 2002

35 Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM,. et al. Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. 2003; ASA Meeting Abstract number A- 290

36 Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. Eur J Pharmacol 1999; 7: 372:31-36.

37 Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993;46(2):313-40

38 Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. Anesthesiology 1994;80(6):1349-59

39 Sudré EC, Salvador Mdo C, Bruno GE, Vassallo DV, Lauretti GR, Sudré Filho GN. Remifentanil versus dexmedetomidine as coadjutants of standardized anesthetic technique in morbidly obese patiens. Rev Bras Anestesiol. 2004; 54: 178-89

40 Rahimzadeh P, Faiz SH, Alimian M, Mohammadian Erdi A Remifentanil versus dexmedtomidine for posterior spinal fusion surgery. Med J Islam Repub Iran. 2015 Jun 6;29:215.

41 Hwang W, Lee J, Park J, Joo J Dexmedetomidine versus remifentanil in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. BMC Anesthesiol. 2015 Feb 24;15:21. doi: 10.1186/s12871-015-0004-1. eCollection 2015. PMID:25750586

42 Xu T, Li M, Ni C, Guo XY. Dexmedetomidine versus remifentanil for sedation during awake intubation using a Shikani optical stylet: a randomized, double-blinded, controlled trial. BMC Anesthesiol. 2016 Aug 2;16(1):52. doi: 10.1186/s12871-016-0219-9

43 Cattano D, Lam NC, Ferrario L, Seitan C, Vahdat K, Wilcox DW, Hagberg CA. Dexmedetomidine versus Remifentanil for Sedation during Awake Fiberoptic Intubation. Anesthesiol Res Pract. 2012;2012:753107. doi: 10.1155/2012/753107. Epub 2012 Jul 16.

44 Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchhill Livingstone; 2005; 317-378.

45 Kallio, A., Scheinin, M.,Koulu, M.: Effects of dexmedetomidine, a selective alpha2- adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. Clin. Pharmacol Ther 1989; 46: 33-42

46 Khasawinah TA, Ramirez A, Berkenbosch JW, et al. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. Am J Ther. 2003; 10:303-307

47 Cormack JR, Orme RM, Costello TG , The role of α-2 agonists in neurosurgery. Journal of Clinical Neuroscience 2005 :12(4):375-378

48 James MK, Feldman PI, Schuster SV. Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. J Pharmacol Exp Ther 1991; 259(2): 712-718

49 Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. İn vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency (abstract). Anesthesiology 1995;83:A 381

50 Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. Anesthesiology 1997; 87: 533–541

51 Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanil: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia (abstract). Anesthesiology 1996; 85:A 894

52 Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 1997;86:10-23

53 Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. Anesth Analg 1995; 80: 990-993

54 Mc Ewan Al, Smith C, Dyar O, et al. İsoflurane MAC reduction by fentanyl. Anesthesiology 1993; 78: 864-869

55 Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. Anesthesiology 1993; 79:A1203

56 Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. İntracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. Anaesth Analg 1996; 83: 348-353

57 Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. Curr Opin Anaesth 2000; 13:449-55

58 Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, Pépion C, Gomola A, Ozier Y. Remifentanil-propofol vs. sufentanil-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47:84-9

59 Guignard B, Bossard AE, Coste C, ve ark. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine reguirement. Anesthesiology 2000; 93;409-17

60 Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, et al. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010;2010:1194-7

61 Boselli E, Daniela-Ionescu M, Begou G, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/ nociception index (ANI). Br J Anaesth 2013;111:453-9

62 Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. J Clin Monit Comput. 2012 Aug;26(4):289-94

63 Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, et al. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci 2009;147:91-6

64 Gruenewald M, Ilies C, Herz J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth2013;110:1024-30

65 Boselli E, Bouvet L, Begou G, et al. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. Minerva Anestesiol 2015;81:288-97

66 A Favilli, I Mazzon, S Gerli Pain in office hysteroscopy: it is not just a matter of size. Comment on:" Paulo AA, Solheiro MH, Paulo CO. Is pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis: hysteroscopy scope size and pain. Arch Gynecol Obstet. 2015 May 7". Archives of gynecology and obstetrics 293 (3), 687

67 Turan G, Ar AY, Kuplay YY, Demiroluk O, Gazi M, Akgun N, Celikoglu E. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgeryRev Bras Anestesiol. 2017 Apr 11. pii: S0034-7094(17)30163-0. doi: 10.1016/j.bjan.2017.03.004

68 Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, Hanouz JL.Anaesth Crit Care Pain Med. 2016 Oct 12. pii: S2352-5568(16)30172-2. doi: 10.1016/j.accpm.2016.08.006. [Epub ahead of print] A targeted remifentanil administration protocol based onthe analgesia nociception index durİng vascular surgery

69 Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement.Clin J Pain. 2014 Dec;30(12):1084-8. doi: 10.1097/AJP.0000000000000083.PMID:24525906

70 Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, Rahali N, Zadam A, Allaouchiche B. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. Br J Anaesth. 2014 Apr;112(4):715-21. doi: 10.1093/bja/aet407. Epub 2013 Dec 8.PMID:24322571

71 Ledowski1,2*, W. S. Tiong2, C. Lee2, B. Wong2, T. Fiori2 and N. Parker1Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative painT. British Journal of Anaesthesia Advance Access publication 111,23 April 2013;(4): 627–9.

72 Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA A comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in children. Acta Anaesthesiol Scand. 2017 Apr;61(4):374-380. doi: 10.1111/aas.12868. Epub 2017 Feb 10.

73 Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yazbeck P. Comparison between dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension during tympanoplasty. Eur J Anaesthesiol 2008; 25: 369-74

74. Rajan S, Hutcherson MT, Sessler DI, Kurz A, Yang D, Ghobrial M, Liu J, Avitsian R. The Effects of Dexmedetomidine and Remifentanil on Hemodynamic Stability and Analgesic Requirement After Craniotomy: A Randomized Controlled Trial. J Neurosurg Anesthesiol. 2016 Oct;28(4):282-90. doi: 10.1097/ANA.0000000000000221. PMID:26325514

75 Park JS, Kim KJ, Lee JH, Jeong WY, Lee JR. A Randomized Comparison of Remifentanil Target-Controlled Infusion Versus Dexmedetomidine Single-Dose Administration: A Better Method for Smooth Recovery From General Sevoflurane Anesthesia. Am J Ther. 2016 May-Jun;23(3):e690-6. doi: 10.1097/01.mjt.0000433939.84373.2d.

76 Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanil in gynecologic videolaparoskopic surgery. J Clin Anesth 2007; 19: 280-5

77 Turgut N, Turkmen A, Ali A, Altan A. Remifentanil-propofol vs dexmedetomidine-propofol--anesthesia for supratentorial craniotomy. Middle East J Anaesthesiol. 2009 Feb;20(1):63-70.

78 Coll AM, Ameen JR, Mead D. Postoperative pain assessment tools in day surgery: literature review. J Adv Nurs. 2004 Apr;46(2):124-33.

79 N. Goettel, S. Bharadwaj, L. Venkatraghavan, J. Mehta, M. Bernstein and P. H. Manninen. Dexmedetomidine vs propofol-remifentanil conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia, 116 (6): 811–21 (2016)

80 Andrea Prontera, Stefano Baroni, Andrea Marudi, Franco Valzania, Alberto Feletti, Francesca Benuzzi, Elisabetta Bertellini, Giacomo Pavesi. Awake craniotomy anesthetic management using dexmedetomidine, propofol, and remifentanil. Drug Design, Development and Therapy 2017:11 593–598