

Nöroanesteziye Deksmetomidin

DEXMEDETOMIDINE IN NEUROANESTHESIA

Dr. Neval BOZTUĞ,^a Dr. Yeşim ÜNÜVAR TEMEL^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Deksmetomidin, solunum depresyonu yapmaması, koopereyasyonlu sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlaması, sempatoitik özelliklerinin bulunması nedeni ile anesteziye giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanan yüksek selektif α_2 - adrenoreseptör agonistidir. α_2 -agonistlerin sempatik etkilerinden dolayı, anestezi ihtiyacı azalttığı ve intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağladığı bilinmektedir. Bu klinik özelliklerinden dolayı bu ajanın nöroanesteziye ve yoğun bakımda kullanımı çok avantajlı gibi görünmektedir. Hemodinamik etkileri, serebral etkileri nöroprotektif etkiyi de içeren iyi bir nörofizyolojik profile sahip gibi görünse de, nöroanesteziye kullanılan ajanların hemodinamik etkileri, serebral korumadaki rolü, serebral homeostaza, derlenme ve serebral hemodinami üzerine olan etkileri çok iyi bilinmemiştir.

Bu derleme, deksmetomidinin farmakolojik özelliklerinin yanı sıra, nörolojik girişim geçiren hastalardaki santral sinir sistemi etkileri, klinik kullanımı ve spesifik terapötik rolünü tartışmayı amaçlamıştır.

Anahtar Kelimeler: α_2 -adrenoreseptör agonist; deksmetomidin; nöroanestezi; nörofizyolojik etkiler; klinik uygulama

Abstract

Dexmedetomidine is a highly selective α_2 -adrenoreceptor agonist gaining popularity in anesthesia due to cooperative sedation, anxiolysis and analgesia properties without respiratory depression. α_2 - agonists are known to reduce anesthetic requirements and, because of sympatholytic properties, to afford hemodynamic stability during the intraoperative period. These clinical characteristics make this agent potentially attractive adjunct for neuroanesthesia and intensive care unit. Although the hemodynamic effects, the effects on cerebral hemodynamics including the role on cerebral protection seems to be as an advantage, homeostasis, cerebral hemodynamics and recovery must be known for agents that are used in neuroanesthesia.

This review aims to discuss the central nervous system effects, clinical applications, specific therapeutic role of dexmedetomidine in patients undergoing neurosurgical procedures beside its pharmacologic properties.

Key Words: α_2 -adrenoreceptor agonist; dexmedetomidine; neuroanesthesia; neurophysiological effects; clinical practice

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:121-130

Deksmetomidin, son zamanlarda anestezi kullanımına giren yüksek selektif bir α_2 - adrenoreseptör agonistidir. Solunum depresyonu yapmadan doza bağlı sedasyon, anksiyolizis ve analjezi sağlar (spinal ve supraspinal bölgede).¹⁻³ Sempatoitik özelliklerinden dolayı anestetik ihtiyacını azalttığı bilinmektedir.⁴ Bu klinik özellikleri nedeni ile deksmetomidin, hem

nöroanestezi hem de yoğun bakım pratiğinde kullanımı giderek artan bir ajan olmaktadır. Ancak nöroanesteziye kullanılan bir ajanda birçok özellik gereklidir. Bu özellikler; intrakranial homeostazi koruyabilme, perioperatif dönemde hemodinamik stabiliteyi koruyabilme, nörofizyolojik monitörizasyonla uyum, operasyon odasında nörolojik değerlendirilmeye izin verecek hızlı derlenme sağlamasıdır. Bunlara ek olarak istenilen özellikler; serebral kan hacmini azaltma, serebral oksijen sunum ve tüketimi dengesinin iyileştirilmesi ve nöroproteksiyondur.

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 15.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Neval BOZTUĞ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Dumlupınar Kampüsü, 07070, ANTALYA
nboztug@akdeniz.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Klinik Farmakoloji

α_2 - adrenoreseptörler, santral sinir sistemi içinde ve dışında yer alan noradrenerjik reseptör

subgrubudur. α_2 - reseptörler primer olarak pons ve medullada, sempatik sinir sisteminde yüksek beyin merkezlerinden periferik aktivasyon iletiminde görevli olan yerlerde bulunur. Presinaptik α_2 - reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını azaltır, postsinaptik α_2 - reseptörlerin aktivasyonu ise nöral membranları hiperpolarize eder. Bu reseptörler ve norepinefrin arasındaki etkileşim inhibitör feedback mekanizması olarak etki eder. Çünkü aşırı norepinefrin salınımı kendi kendine inhibitör etkide bulunur.^{5,6} Spinal kordda α_2 - reseptörler postsinaptik olarak arka boynuzda bulunur ve stimüle olmaları nosiseptif sinyal transmisyonunu inhibe eder.⁷ Periferde ise α_2 - reseptörler damar düz kasında bulunur ve aktivasyonları vazokonstriksiyona yol açar.⁶

α_2 - adrenerjik reseptörleri stimüle eden ilaçlar değişik fizyolojik etkiler gösterir. Klonidin ile karşılaştırınca deksmedetomidin daha spesifik, selektif ve daha kısa eliminasyon yarı ömrü olan α_2 - adrenerjik reseptör agonistidir. En önemli klinik özellikleri aşağıda anlatılmıştır.

Anksiyolizis ve Sedasyon

Deksmedetomidin; anksiyolitik ve sedatif etkisini SSS (Santral Sinir Sistemi)'de major adrenerjik innervasyon sahası olan lokus ceruleus (LC)'da α_2 - adreno reseptörlerin aktivasyonu ile gösterir. LC uyanma, uyku, anksiyete gibi önemli beyin fonksiyonları ve opioidler gibi SSS depresan ilaçlarla oluşan çekilme sendromları için anahtar modulatördür.⁸ α_2 - adreno reseptör agonistleri ile oluşan sedasyon, benzodiazepinler veya propofol gibi geleneksel sedatiflerle olandan farklı olarak; primer olarak γ -aminobütirik asit (GABA) sisteminin aktivasyonuna dayanmaz. α_2 - agonist sedatif etki yeri GABA-mimetik ilaçlardaki gibi serebral korteks değildir.⁹

Kortikal etkili olmamasından dolayı α_2 - agonistler GABA-mimetik ilaçlardan farklı olarak kooperasyonlu bir sedasyon formu oluşturur. Hastalar kolaylıkla uykudan uyanıklık haline geçebilir ve uyan verilmese tekrar uyku haline dönebilir.^{10,11} Ayrıca benzodiazepinler veya propofol ile sıkça görülen disinhibisyon, deksmedetomidin için tanımlanmamıştır. Deksmedetomidin etkisini uya-

nıklık ve anksiyete merkezi olan LC üzerinden gösterdiği için kognitif bozukluk daha az belirgindir. Hatta bazı çalışmalarda α_2 - agonistlerin prokognitif olabileceği ve beyin fonksiyonlarını artırdığı sonucu bulunmuştur.^{12,13}

Analjezi

α_2 - agonistlerin belirgin analjezik etkileri olduğu bilinmektedir. Deksmedetomidinin opioid ihtiyacını %30-50 azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{14,15} Ancak α_2 - agonistlerin analjezik potansiyeli opioidler kadar güçlü değildir.¹⁶ Yine de nöropatik ağrı gibi opioidlerin çok uygun olmadığı ağrı tiplerinde α_2 - agonistler spesifik avantajlar sunabilir.¹⁷

Bu gruptaki ilaçların analjezik etkilerinin mekanizması tam açıklanamamıştır. Beyin, spinal kord ve periferik mekanizmaların hepsi etkilidir. En önemli işlev spinal korda bulunmaktadır. Spinal kord üzerindeki α_2 - reseptör subtiplerinin aktivasyonu, nosiseptif sinyallerin beyne geçişini azaltarak opioidlerin analjezik etkilerini artırır.¹⁸

Kardiovasküler Etkiler

Deksmedetomidin'in hemodinamik etkileri periferik ve santral mekanizmaların sonucudur. α_2 - reseptörler damar düz kasında bulunur ve vazokonstriksiyona yol açar. Hızlı deksmedetomidin infüzyonuna ilk yanıt geçici hipertansiyon olabilir.^{1,19} SSS'de α_2 - reseptörlerin aktivasyonu sempatik akımda azalmaya ve vagal aktivitede artışa yol açar. Buna ek olarak deksmedetomidin'in periferik sempatik postsinaptik ganglion blokeri olarak da etkisi vardır ve sempatolitik etkiyi artırır.²⁰ Sonuçta α_2 - adreno reseptör dolaşımdaki katekolaminlerde belirgin azalma, kan basıncında ve kalp hızında orta dereceli azalma sağlar.^{21,22} Yüksek vagal tonusa sahip genç hastalarda bradikardi bildirilen bir diğer durumdur. Deksmedetomidin, kalp bloğu tanısı olan hastalarda önerilmez.²³

Bu sınıftaki ilaçların sempatolitik etki ile titremeyi önlediği, ağrıyı ve anksiyeteyi azalttığı anlaşıldıktan sonra, α_2 - adreno reseptör agonistlerinin miyokardial koruyucu olarak yararlı olabileceği düşüncesi belirmiştir. Hayvan çalışmaları bu gruptaki ilaçların kardiyak sorunlara bağlı mortalite riskini belirgin olarak azalttığını göstermektedir.^{24,25}

Ventilasyona Etkileri

α_2 - adrenoreseptör agonistlerinin ventilasyon üzerine minimal etkisi vardır.^{10,26} Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalarda, deksmedetomidinin yüksek dozlarda bile solunumu etkilemediği gösterilmiştir. Solunum sayısı terapötik plazma seviyesi 14 katına çıktığında bile etkilenmemiştir.²⁷ Yoğun bakım hastalarında plasebo ve deksmedetomidin alan hastalarda ekstübasyon sonrası solunum fonksiyonları arasında belirgin fark görülmemiştir.²⁸ Pulse oksimetre ve PaCO₂ ile ölçülen solunum depresyonu, maksimal infüzyon oranı 10-15 kat olduğunda dahi görülmez.²⁹ Bu grup ilaçların solunum üzerine pozitif etkileri nedeniyle yoğun bakım hastalarına ekstübasyon sonrası sedatif olarak kullanımına devam edilebilmektedir.

Endokrin ve Renal Etkileri

α_2 - adrenoreseptör agonistleri strese olan yanıtı nöroendokrin yanıt da dahil olmak üzere azaltır. Ancak, 24 saatten daha kısa deksmedetomidin kullanımı serum kortizol seviyelerini belirgin olarak azaltmaz.³⁰ İlacın etomidata kimyasal benzerliğinden dolayı azalmış kortizol seviyelerinden, azalmış kortikosteroid sentezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Santral etkileri gösteren, uzun dönem sonuçlar içeren çalışmalar yoktur ancak köpeklerde yapılmış bir çalışmada 7 gün deksmedetomidin infüzyonu yapılması sonrası adrenal şok veya hipotalamik-pitüiter aksda şiddetli bozulma gösterilememiştir.³¹

Yapılan hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin diüreze yol açtığı gösterilmiştir. Sebebi muhtemelen renal sinirde efferent sempatik akımı azaltması,³² buna ek olarak antidiüretik hormonu suprese ederek diüretik etki göstermesidir. Sonuçta, deksmedetomidin atrial natriüretik peptid salınımını artırır ve natriüreze yol açar.³³ Bu da klinik uygulamada genel anestezi altındaki hastalarda diürezin artırılmasında avantajlı gibi görünmektedir.

Dexmedetomidin'in Nörofizyolojik Etkileri Serebral Kan Akımı ve Metabolizması

α_2 - adrenerjik reseptörler serebral damarlarda yaygın olarak bulunmaktadır.^{34,35} Serebral dolaşımdaki adrenerjik regülasyon ile ilgili çalışmalara

rın çoğu arterler ve pial damarların ekstresek sempatik innervasyonuna odaklanmıştır. Bu reseptörlerin α_2 - agonist stimülasyonu ile izole serebral damar ve değişik hayvan modellerinde vazokonstriktör etkileri olduğu gösterilmiştir.³⁶⁻³⁸ Bunun yanında, lokal olarak uygulanan atipamezolün (α_2 -antagonist) sistemik uygulanan deksmedetomidinin vazokonstriktör yanıtını inhibe edemeyişi, α_2 -agonistlerin SSS'deki diğer yerler aracılığıyla da indirekt yoldan vazokonstriksiyona yol açtığını düşündürür.³⁹ LC'deki noradrenerjik nöronlar, beyinde yaygın olarak dağılır ve intraserebral kapillerleri ve mikroarteriollerini hedefler.⁴⁰ Bu nedenle, α_2 - agonistler, sistemik uygulanma sırasında direk α_2 etkiyle damar düz kas konstrüksiyonu sağlayarak, indirek etki ile de vasküler yapılara etki eden intrinsik nöral yolları uyarak serebral kan akımını (SKA) azaltabilirler.

LC aktivasyonunun veya inhibisyonunun lokal SKA etkisini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir.⁴¹ Deksmetomidin, LC'un atışleme hızını azaltır ve böylece vazodilatör etkiler görülebilir.

Karlsson⁴² ve Zornow⁴³ 10 µg/kg deksmedetomidinin, halotan ve izofloran anestezisi alan köpeklerde SKA'da sırasıyla %40 ve 45 azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. SKA'daki belirgin azalma, serebral metabolik hızda (CMRO₂) eşit oranda azalma ile birlikte olmamıştır. CMRO₂'deki azalma daha az olmuştur.

Fale,⁴⁴ izofloran anestezisi uygulanan köpeklerde sistemik deksmedetomidin uygulamasının normokapni ve hiperkapnide SKA'ı azalttığını ama pentobarbital anestezisi altında SKA'a etkinin olmadığını göstermişlerdir. Hiperkapniye SKA reaktivitesinden hiç bahsedilmemiştir. McPherson⁴⁵ izofloran ile anestezi uygulanmış köpeklerde deksmedetomidinin hipokside SKA'a olan etkisini incelediği çalışmada, hipoksiye vazodilatör yanıtın azalmış, normoksik seviyelerde korunduğunu göstermiştir. Bu yüzden, serebral O₂ transportu deksmedetomidin ile %30 azalsa da SKA artışından dolayı bu azalma hipoksi sırasında sabit kalır ve CMRO₂'de azalma olmaz. Ayrıca, deksmedetomidin ile oluşan SKA'deki azalma nitrik oksit sentezinden bağımsızdır.

İnsan çalışmaları da hayvan deneyleri ile uyumludur. Lee ve ark.⁴⁶ sağlıklı gönüllülerde klonidin verilmesi sonrası transkraniyal doppler ile orta serebral arter (MCA) kan akım hızını ölçmüş ve belirgin azalma göstermişlerdir. Lam ve ark.⁴⁷ benzer şekilde deksmedetomidin uygulanan sağlıklı gönüllülerde MCA kan akım hızında azalma olduğu, ancak CO₂ reaktivitesi ve serebral otonöregülasyonda değişme olmadığını görmüşlerdir. Sistemik deksmedetomidin veya klonidin uygulaması ile oluşan SKA azalmasının aksine intratekal klonidin infüzyonu SKA hızında artışa yol açar ve soğuk basınç testinde azalmış yanıt mevcuttur.⁴⁸ Afferent baroreseptörlerin stimülasyonu ve arteriyel kan basıncındaki değişiklikler LC nöronal ateşlemeyi etkileyip daha sonra sempatik akıma yol açabilir.

Daha önce anlatıldığı gibi; anestezi yönetimi, deksmedetomidin uygulaması sonrasında serebrovasküler vazoreaktif yanıt etkiler.^{42,43,45} İzofluran ve sevofluran ile oluşan serebrovasküler dilatasyon, deksmedetomidin verildiğinde azalır.⁴⁹ Bu yüzden α_2 -agonistler SKA'da artış istenmeyen vakalarda (örn, travmatik beyin hasarı, geniş beyin tümörleri) inhalasyon anesteziklerine ek ilaç olarak yararlı olabilirler. Subaraknoid kanamada dolaşımdaki katekolaminlerde artış ve masif sempatik tonusun serebral vazospazma katkıda bulunduğu gösterilmiştir ve bu adrenerjik etkinin bloke edilmesi koruyucu olabilir.¹

Deksmedetomidinin iskemik beyin hasarı oluşturulan modellerde nöroprotektif olduğunu gösteren çalışmalar olsa bile yeni çalışmalarda deksmedetomidinin CMRO₂'yi azaltmadan SKA'ya azaltıcı etkisi olduğunu, iskemik hasar için risk oluşturan bu durumun beyin dokusunda serebral oksijenizasyonunda sınırlayıcı bir etki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{50,51} Değişmeyen CMRO₂ ve SKA'da büyük azalma durumunda köpeklerde global serebral iskemiye dair bulgu yoktur.⁵⁰ Deksmedetomidin uygulamasının CMRO₂'ye etkisi insanlarda araştırılmamıştır. Ancak, normotansif durumlarda deksmedetomidinin serebral dolaşıma istenmeyen etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar daha fazladır.

İntrakraniyal Basınç

İntrakraniyal basıncıdaki (İKB) artışlar beyin cerrahisi girişimlerinde zararlı olabilir. Serebral perfüzyon basıncındaki azalma yaygın veya bölgesel iskemiye yol açabilir. İnternal basınç farkları beyin dokusunda intrakraniyal beyin herniasyonuna veya eksternal herniasyona yol açabilir. Genellikle yeterli operatif saha açıklığına gerekli olduğu düşünülecek olursa bu koşullarda cerrahi oldukça zordur. α_2 -agonistler, serebral dolaşımda arterioller dolaşımdan çok venöz dolaşım üzerine etkin vazokonstriktördürler.⁵² Venöz kompartman serebral kan hacminin çoğunu oluşturduğu için α_2 -agonistler arteriolar serebrovasküler rezistansı çok fazla artırmadan İKB'ı azaltabilir. McCormick ve ark.⁵³ köpeklerde yapılan bir intrakraniyal hipertansiyon modelinde, bir α_2 -agonist olan xylazin ile yapılan tedavi sonrası İKB'de belirgin olarak doza bağlı azalma olduğunu bulmuşlardır. Ancak kafa travmalı hastalarda α_2 -agonist tedavisinin İKB'ya etkisi bu gözlemleri yansıtmamaktadır.⁵⁴ Beyin tümürlü hastalarda klonidin ile İKB'ya minimal etki bildirilmiştir.⁵⁵

İntrakraniyal patolojisi olmayan normokapnik tavşanlarda düşük doz deksmedetomidin geçici olarak İKB'ı %30 azaltır. Yüksek doz deksmedetomidin grubunda ise İKB, arteriyel kan basıncındaki belirgin artışa rağmen değişmeden kalmıştır. Bu konudaki tek insan çalışmasında Talke ve ark.⁵⁶ transsfenoidal hipofizektomi uygulanan hastalarda deksmedetomidin verilmesi ile lomber serebrospinal sıvı basıncı üzerine hiçbir etki gösterememişlerdir.

EEG Üzerine Etki

Perioperatif iskemi ve nöbet kontrolünde perioperatif uygun olan anestetik ajanların EEG üzerinde minimal etkisi vardır. α_2 -agonistler yavaş dalga aktivitesini artırdığı gibi α ve β fraksiyonlar ile toplam EEG gücünde azalmaya yol açar.^{57,58} α_2 -agonistler ile oluşan EEG değişiklikleri, kalite olarak diğer ajanlarla oluşana benzese de etki mekanizmalarında önemli bir farklılık vardır. İnhalasyon anestezisinde derinlik arttıkça düşük frekanslı θ ve δ bandları hakimdir ve direk kortikal aktivitenin supresyonuna bağlıdır. α_2 -agonistler ise noradrenerjik nörotransmisyonunu engelleyerek

ve daha sonra LC'deki inhibitör internöronları inhibe ederek etki ederler. Daha önce tartışıldığı gibi LC beyinde en etkili noradrenerjik nükleustur ve özellikle frontal lobda birçok efferent bağlantıya sahiptir. Burası uyanıklıkta önemli bir modulatördür. Kronik olarak deksmedetomidin (20 µg/kg) ve halotan (%1-2) uygulanan kedilerde benzer EEG değişikliği görülür.⁵⁹ Ancak halotan ile kuyruk klempenmesine yanıtta azalma ve bilinçsizlik olurken deksmedetomidin de kuyruk klemplemeye yanıt ve sedasyon mevcuttur. İnsanlarda 0.6 µg/kg/sa deksmedetomidin infüzyonu bispektral indekste 60'a karşılık gelen (orta-derin sedasyon) EEG değişikliği oluşturmaktadır,⁶⁰ ancak kolaylıkla uyandırılabilirler. Bu çalışmaların sonuçları α₂-agonistlerle oluşan anestezi derinliğini değerlendirmede bu EEG parametrelerinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

İntraoperatif elektrokortikografi, nöbet dalgalarının EEG monitorizasyonunu etkilemeyen bir anestetik ajana ihtiyaç duyar. Nöbet eşiğini düşüren ajanlar nöbet yeri odağı için yanlış pozitif sonuç verebilirler. Aslında, bilinen epilepsisi olan hastalarda uyanık kraniyotomi için başarıyla kullanılmıştır.^{61,62}

Nöbet odak rezeksiyonu için uyku halindeki kraniyotomi sırasında elektrokortikografik yanıtlarla ilgili tek insan çalışmasında, oluşturulan nöroanestetik durum altında (deksmedetomidin ve sufentanil infüzyonu kombinasyonu ve volatil ajan kullanılmadan oluşturulan hafif anestezi) preoperatif subdural EEG kayıtlarına göre belirgin elektrokortikografik zemin aktivitesi değişikliği gözlenmiş ve epileptiform aktivite suprese olmuştur. Küçük, tekrarlayan bolus etomidat dozları hastaların çoğunda epileptojenik korteks üzerinden epileptiform aktiviteyi ortaya çıkarmıştır.⁶³ Bunun aksine, uyanık EEG monitorizasyonu altındaki hastalarda epileptiform aktivite suprese olmaz ve hatta bazı hastalarda kolaylaşır.⁶⁴ Sonuçta, adjuvan anestetik ajan, uygulanan doz ve büyük olasılıkla uyanıklık durumu deksmedetomidin ile olan nöbet eşiğini ve EEG'yi modifiye edebilir.

Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Etki

Nörocerrahide kullanılan anestetik ajan perioperatif nörofizyolojik monitorizasyonu etki-

lememelidir. Ratlarda yapılan bir çalışmada klinik ve supraklinik konsantrasyonlarda deksmedetomidinin kortikal somatosensorial uyarılmış potansiyelleri koruduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Gönüllü insanlarda yapılan bir çalışmada birçok anestetik ajanın tersine deksmedetomidinin kortikal yanıtı azaltmadığı gösterilmiştir.⁶⁶ Yazarlar, bunun sebebinin subkortikal bölgelerde azalmış aktivite ile oluşan indirekt kortikal depresyon olduğunu savunmaktadır. Sturaitis ve ark.⁶⁷ yaptığı bir çalışmada tümör veya anevrizma nedeniyle kraniyotomi yapılan hastalara intraoperatif adjuvan deksmedetomidin uygulanmasının kortikal somatosensorial uyarılmış potansiyel amplitüd veya süresi üzerine minimal etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca, deksmedetomidin infüzyonu sırasında sodyum tiopental ile EEG burst supresyonu yapılan hastalarda belirgin değişikliğe rastlanmadığı görülmüştür. Bazı araştırmacılar oftalmik arter anevrizma kliplenmesi sırasında deksmedetomidinin elektoretinogram ve vizuel uyarılmış potansiyel üzerine etkisini araştırmışlar ve kayıtları güvenilir bulmuşlardır. Sonuçta elektoretinograma minimal etki ve vizuel uyarılmış potansiyel yanıtlarında amplitüde daha az gecikme ve azalma saptamışlar.⁶⁸ Yani deksmedetomidin nöral dokunun hasarlanma riski olduğu durumlarda tutarlı ve güvenilir nörofizyolojik monitorizasyona izin verir.

Nöroproteksiyon

Serebral iskeminin sebebi, dolaşımdaki ve ekstrasellüler alandaki katekolamin konsantrasyonundaki atıştır. Sempatik tonusu azaltan buluşlar nörolojik sonucu iyileştirir.^{69,70} Bu yüzden beyinde norepinefrin salınımını azaltan ajanlarla yapılan tedavi (örn: α₂-agonistler) serebral iskeminin hasarlayıcı etkisine karşı koruyucu olabilir. Yapılan bir çok çalışmada deksmedetomidinin ratlarda geçici global veya fokal iskemide nöronal yaşamı iyileştirdiği gösterilmiştir.⁷¹⁻⁷³ α₂-agonistlerin nöroprotektif etkisinin mekanizması tam olarak belli değildir. Engelhard ve ark. deksmedetomidinin iskemi sırasında serebral ekstrasellüler katekolamin artışını baskılamadığını göstermiş ve deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin proapoptotik ve anti apoptotik proteinler arası

dengeinin modülasyonunun sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir.^{74,75}

Birçok çalışma α_2 - adreno-reseptör agonistlerin eksitatör nörotransmitter salınımını (örn: glutamat) azalttığını göstermiştir.^{76,77} Bilindiği gibi yüksek glutamat düzeyleri nöronal membranı depolarize eder ve kalsiyumun hücre içine girmesine izin verir. Bu da hücre hasara yol açan bir seri olayı tetikler. Bu yüzden glutamat salınımını azaltan ajanlar nöroprotektif olarak düşünülmektedir.

Klinik Kullanımı

Fonksiyonel Nörocerrahi

Intrakraniyal cerrahi girişimler genellikle lezyonun yeri ve yerleşimi (örn: konuşma merkezi, motor veya sensoryal korteks yakınlığı) ve fonksiyonel dokuya ilişkisi nedeniyle sınırlanır. Cerrah çoğu zaman gelişebilecek nörolojik disfonksiyon ile agresif rezeksiyonunun yararlarını karşılaştırmak zorunda kalır. Olası bir fonksiyonel hasarı değerlendirebilmek için çoğu zaman intraoperatif nörofizyolojik teste ihtiyaç duyulur. Bu yüzden bu prosedürler fonksiyonel değerlendirme için hastanın koopere olmasına ihtiyaç duyar.

Bu operasyonlarda verilen ilaçlar sedasyon ve analjezi seviyesinde ani bir değişime izin vermemelidir. Cerrahi uyarının yoğun olduğu dönemlerde (örn: skalp insizyonu, kemik flebi çıkartılması, dura disseksiyonu) anestezi derin olmalı ama fonksiyonel testler sırasında hasta uyanık ve koopere olmalıdır. Lokal anestezi ile propofol, midazolam, kısa etkili opioidler gibi birçok ajanla yapılan bilinçli sedasyon kombinasyonu vakaların çoğunda başarılı olur. Ancak kooperasyon azlığı, ağrı, fazla sedasyon, solunum depresyonu ve hava yolu obstrüksiyonu gibi sorunlarla karşılaşılır.

Deksmedetomidin, kullanılan anestezi tekniklere çarpıcı bir alternatif veya adyuvan olabilir. Deksmedetomidin sedasyon ve analjezi sağlayarak anestezi madde kullanımını azaltır. Düşük doz infüzyonu sedasyon sağlar ama hasta sözel uyarı ile kolaylıkla uyanır.

Bekker ve ark.⁶² sol temporal tümör rezeksiyonu yapılan bir hastada intraoperatif dil haritalandırmasında deksmedetomidini uyku-uyanık-uyku

tekniklerinde kullanmışlardır. Deksmedetomidin bu girişimin uyanık kısmında kullanılan tek ajandır. Deksmedetomidinin farmakolojisi araştırmacıları gerekli nöropsikiyatrik testleri tamamlayabilmesine izin verecek kadar hafif bir sedasyon ancak tümör rezeksiyonu yapılmasına izin verecek kadar analjezi sağlamıştır. Son zamanlarda üç merkezde uyanık kraniyotomi sırasında deksmedetomidin kullanımı ile ilgili avantajları, komplikasyonları ve hemodinamik değişikliklerle ilgili çalışmalar yayınlanmıştır.⁷⁸⁻⁸⁰ Bu serileri yapan araştırmacılar deksmedetomidinin düşük doz infüzyonunun (0.1-0.3 µg/kg/sa) sedasyon ve hafif analjezi gerektiren girişimlerde intraoperatif fonksiyonel testte yardımcı olabileceğini söylemektedir.

Hareket bozukluklarında derin beyin stimülatörlerinin sterotaktik implantasyonu cerrahlar ve anestezistlerin bir görevidir. Sıklıkla kullanılan sedatifler (propofol gibi) tremoru baskılayabilir veya cerrahi hedef alanının lokalizasyonunu belirleyecek mikroelektrod kayıtlamayı etkileyebilir. 80 hastadan fazlasında derin beyin stimülatör yerleştirilmesi için deksmedetomidin sedasyonunun kullanıldığı bir çalışmada; güvenli kullanım, iyi hemodinamik kontrol, minimal antihipertansif kullanımı ve respiratuar problem olmaksızın hasta memnuniyeti ve kolay nörolojik muayene sağladığı gösterilmiştir.¹ Birinci derece kalp bloğu olan bir hastada dural insizyon sırasında nöbete bağlı geçici asistol ve daha önce bilinen kardiyak iletim probleminde artış görülmüştür.

Deksmedetomidinin etkili olduğu bir kullanım yeri de MR çekimleridir (örn. tremorlu Parkinson hastaları). Bu durumlarda artefakt yaratacak en ufak hareketi önlemek için genel anestezi veya propofol ile derin sedasyon gerekli olur. Deksmedetomidin hareketi önleyecek kadar derin sedasyon, solunumu etkilemeyecek kadar güvenli olması ile iyi bir alternatiftir.¹

Ayrıca uyanık karotid endarterektomi uygulanan hastalarda intraoperatif nörolojik muayeneye izin vermesi nedeniyle sedatif olarak başarıyla kullanılmıştır.⁸¹

İntrakraniyal Prosedürler

Kraniyotomi ile olan yoğun cerrahi uyarı genellikle sempatik aktivasyona yol açar ve sistemik

kan basıncında, SKA ve İKB'de belirgin değişiklik görülür. Serebrovasküler yanıtlar özellikle oto-regülasyonu ve serebral kompliansı tehlikedeki hastalarda IKB yükselmesi ve serebral perfüzyon basıncında azalma olarak kendini gösterir. Nörocerrahi hastalarında perioperatif hipertansiyon, intrakraniyal kanamaya yol açar ve hastanede kalış süresini uzatır.⁸² Bu yüzden, nosiseptif uyarıya hemodinamik yanıtın önlenmesi ve kontrolü nörocerrahi hastalarında serebral homeostazı korumada en önemli noktadır. Nöroanestezi yönetiminde özellikle hipertansif hastalarda hemodinamik stabiliteyi sağlama oldukça önemlidir.

Yapılan bir çalışmada klonidin ile oral premedikasyon plasebo ile karşılaştırılmış ve entübasyon veya çivili başlık uygulaması sırasında oluşan hipertansif yanıtı baskıladığı^{83,84} ama yaşlı hastalarda indüksiyon sonrası hipotansiyon insidansını artırdığı bulunmuştur.⁸⁵ Kliniğimizde yapılan bir çalışmada kraniyotomilerde çivili başlık öncesi iv klonidin veya fentanil uygulanmış ve her iki grupta da hemodinamidin stabil olduğu gözlenmiştir.⁸⁶ Costello ve Cormack⁸⁷ yaptıkları çalışmada oral klonidinin hemodinamik etkilerini, benzer sedatif ve anksiyolitik özelliklere sahip bir benzodiazepin türevi olan temazepam ile karşılaştırmışlar, klonidinin kraniyotomi uygulanan hastalarda çivili başlık uygulaması sırasında ortalama arter basıncındaki artışı daha etkili azalttığı göstermişlerdir.

Spinal Cerrahi

Spinal füzyon sonrası olabilecek bir nörolojik defisiti tespit edebilmek için postoperatif nörolojik değerlendirme oldukça önemlidir. Bu hastaların büyük çoğunluğu operasyon sonunda güvenle extübe edilebilse de bir kısmı özellikle pron pozisyonunda yapılan servikal girişimler sonrası entübe olarak kalır. Hastaların postoperatif solunumu kötüleştiği durumda tekrar entübasyonu oldukça zordur. İdeal sedasyon nörolojik değerlendirmeye izin verecek ama mekanik ventilatöre bağlı hastanın rahatsızlığını ve anksiyetesini en aza indirecek seviyede olmalıdır. Deksmetomidin; nörocerrahide entübe hastada nörolojik değerlendirmeye izin verdiği, opioid kullanımını azalttığı, solunum depresyonuna minimal yol açtığı ve sözel uyarı ile kolaylıkla uyandırılabilmesi için avantajlıdır.

Yapılan bir çalışmada iki çok seviyeli servikal girişim geçiren hastada deksmedetomidin infüzyonu eşliğinde (infüzyon hızı 0.2 µg/kg) postoperatif nörolojik muayene başarıyla tamamlanmıştır.⁸⁸

Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım

Deksmetomidin yoğun bakımda da sedatif-analjezik olarak kullanıma sunulmuştur. Yapılan birçok çalışma diğer sedatif ve analjeziklere olan ihtiyacı belirgin olarak azalttığını, hemodinamik stabilite sağladığını ve solunum fonksiyonları üzerine hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Ayrıca, deksmedetomidin farklı kalitede sedasyon sunar ve bu normal uykuya benzer olarak tanımlanabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada araştırmacılar hastaların sakin rahat bir halde durduğunu ama anlayabildiklerini ve hastane personeli ile sözel olarak ihtiyaçları hakkında iletişim kurabildiğini (kağıt kalem kullanarak da dahil) belirtmişlerdir.¹⁵ Deksmetomidinin yoğun bakımda kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olsa da nörocerrahi hastalarında kullanımını değerlendiren özel bir çalışma yoktur. Travmatik beyin hasarlı hastalarda deksmedetomidin ile sedasyon ile ilgili sadece bir çalışma mevcuttur.⁸⁹ Travmatik beyin hasarlı çok ajite ve anksiyetik üç hastada deksmedetomidin infüzyonu güvenle kullanılmıştır.

Sonuç

Deksmetomidin nörocerrahide; antinosisepsiyon, kardiovasküler stabilite, minimal solunum depresyonu sağlama ve anestetik kullanımını azaltması nedeni ile kullanılmaktadır. Özellikle, kooperasyonlu sedasyon sağlama intraoperatif nörolojik değerlendirme gerektiren fonksiyonel nörocerrahide önemlidir. Deksmetomidin İKB'ı artırmaz, nörofizyolojik monitörizasyonla uyumludur ve nöroproteksiyon sağlayabilir. Serebrovasküler vazokonstriksiyona sekonder SKA'ı azaltabilir. Ancak bu etkinin klinik kesinliği henüz net değildir. Deksmetomidinin uygun seçilmiş hasta popülasyonunda ve spesifik prosedürlerde kullanımı ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurosurgical surgery. *Neurosurgery Online* 2005;57:1-10.
2. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. α_2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999, 54:146-65.
3. Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003;18:29-41.
4. Chadha R, Padmanabhan V, Joseph A, Mohandas K. Oral clonidine pretreatment for hemodynamic stability during craniotomy. *Anesth Intensive Care* 1992;20:341-4.
5. Calzada BC, De Artinano AA. α_2 -Adrenoreceptor subtypes. *Pharmacol Res* 2001;44:195-208.
6. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.
7. Hodgson PS, Liu SS. New developments in spinal anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2000;18:235-49.
8. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive procedures. *Brain Res Rev* 2003;42:33-84.
9. Nelson L, Maze M. Neural substrates for behavior: Consciousness in Evers a, maze M (eds): *Anesthetic Pharmacology*. Burlington, Elsevier, 2004. p.227-43.
10. Martin E, Ramsey G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the α_2 -adrenoceptor agonists dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:29-41.
11. Venn RM, Grounds RN. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit. Patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-90.
12. Arnsten AF, Cai JX, Goldman-Rakic PS. The α_2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects. Evidence for α_2 receptor subtypes. *J Neurosci* 1988;8:4287-98.
13. Coull JT. Pharmacological manipulation of the α_2 noradrenergic system: Effects on cognition. *Drugs Aging* 1994;5:116-26.
14. Arain SR, Ruehlow RM, Ulirsch TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;98:153-8.
15. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
16. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine-a novel α_2 -adrenoceptor agonist-in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46:281-5.
17. Yaks TL, Pogrel JW, Lee YW, Chaplan SR. Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal α_2 -adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:207-14.
18. Eisenach JC. α_2 agonists and analgesia. *Exp Opin Invest Drugs* 1994;3:1005-10.
19. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of dexmedetomidine in humans: Part II-Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992;77:1134-42.
20. McCallum JB, Boban N, Hogan Q, Schmelling WT, Kampine JP, Bosnjak ZJ. The mechanism of α_2 adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg* 1998;87:503-10.
21. Talke P. Pharmacodynamics of α_2 -adrenoreceptor agonists. In: Schoz J, Tonner PH, eds. *Bailliere's Best Practice and Research: Clinical Anesthesiology- α_2 Adrenoreceptor Agonists in Anesthesia and Intensive Care*. London, Bailliere Tindall, 2000. p.271-557.
22. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000;90:834-9.
23. Bekker A, Gold M, Basille J, et al. Hemodynamic and respiratory changes related to the use of dexmedetomidine in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2003;100:A136.
24. Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg* 1996;82:544-50.
25. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. α_2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications. A meta-analysis. *Am J Med* 2003;114:742-9.
26. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: Part I-Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77:1125-33.
27. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
28. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000;4:302-8.
29. Ramsey MA, Luterma DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004;101: 787-1.
30. Venn RM, Bryant A, Hall J, Grounds RM. Effect of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine, and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Brit J Anaesth* 2001;86:650-6.
31. 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.
32. Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogi K. Effects of dexmedetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane-anesthetized rabbits. *J Auton Nerv Syst* 1998;72:48-54.
33. Menegaz RG, Kaputsa DR, Mauad H, de Melo Cabral A. Activation of α_2 adrenoreceptors in the rostral ventrolateral medulla evokes natriuresis by a renal nerve mechanism. *Am J Physiol* 2001;218:R98-R101.
34. Busija DW, Lefler JW. Postjunctional α_2 -adrenoceptors in pial arteries of anesthetized newborn pigs. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10:36-46.
35. Ferrari-DiLeo G, Potter LT. α -adrenoceptors and muscarinic receptors in human pial arteries and microvessels: A receptor binding study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:458-64.

36. Ayajiki K, Toda N. Isolated bovin cerebral arteries from rostral and codal regions. Distinct responses to adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1990;191:417-25.
37. Ganjoo P, Farber NE, Hudetz A, et al. In vivo effects of dexmedetomidine on laser doppler flow and pial arteriolar diameter. *Anesthesiology* 1998;88:429-39.
38. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y, Shimonaka H. Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 1995;81:1208-15.
39. Asano Y, Koehler RC, Kawaguchi T, McPherson RW. Pial arteriolar constriction to α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine in the rat. *Am J Physiol* 1997;272(suppl 6):H2547-H2556.
40. Cohen Z, Malinatti G, Hamel E. Astroglial and vascular interactions of noradrenaline terminals in the rat cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:894-904.
41. Rasmussen K, Jacobs BL. Locus coeruleus unit activity in freely moving cats increased following systemic morphine administration. *Brain Res* 1985;344:240-8.
42. Karlsson BR, Forman M, Roald OK, et al. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent α_2 -agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1991;71:125-9.
43. Zornow MH, Fleisher JE, Schneller MS, Nakakimura K, Drummond JC. Dexmedetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg* 1990;70:624-30.
44. Fale JB, Kirsch JR, McPherson RW. α_2 -Adrenergic agonist effects on normocapnic and hypercapnic cerebral blood flow in the dog are anesthetic dependent. *Anesth Analg* 1994;79:892-8.
45. McPherson RW, Koehler RC, Traystman RJ. Hypoxia, α_2 adrenergic, and nitric oxide-dependent interactions on canine cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1994;226 (suppl 2):H476-H482.
46. Lee HW, Caldwell J, Dodson B, Talke P, Howley J. The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:553-8.
47. Lam AM, Bhatia S, Lee LA, et al. Influence of dexmedetomidine on CO₂ reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2001;95(3A):A341.
48. Bramanti P, Mariani CA, D'Aleo G, Malara A. The first in vivo experience of the effects of the continuous intrathecal infusion of clonidine on the locus coeruleus in the regulation of cerebral blood flow: A TCD study. *Ital J Neurol Sci* 1997;18:139-44.
49. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:350-3.
50. Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y. Intravenous dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilatation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999;89:370-7.
51. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global blood flow. *Anesth Analg* 2002;95:1052-9.
52. Ulrich K, Kuschinsky W. In vivo effects of α_2 -adrenoreceptor agonists and antagonists on pial veins of cats. *Stroke* 1985;16:880-4.
53. McCormick JM, McCormick PW, Zabramski JM, Spetzler RF. Intracranial pressure reduction by a central α_2 adrenoceptor agonist after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1993;32:974-9.
54. Ter Minassian A, Beydon L, Decq P, Bonnet F. Changes in cerebral hemodynamics after a single dose of clonidine in severely head-injured patients. *Anesth Analg* 1997;84:127-32.
55. Favre JB, Gardaz JP, Ravussin P. Effect of clonidine on ICP and on the hemodynamic responses to nociceptive stimuli in patients with brain tumors. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:159-67.
56. Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effects of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1997;85:358-64.
57. Bischoff P, Mahlstedt BD, Blanc I, Schulte am Esch J. Quantitative topographical electroencephalographic analysis after intravenous clonidine in healthy male volunteers. *Anesth Analg* 1998;86:202-7.
58. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsmi J, Shichino T, Segawa H. Dexmedetomidine reduces seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology* 1994;81:1422-8.
59. Farber N, Poterack K, Schmelling W. Dexmedetomidine and halothane produce similar alterations in electroencephalographic and electromyographic activity in cats. *Brain Res* 1997;774:131-41.
60. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arian SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705.
61. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:263-6.
62. Bekker A, Kaufman B, Samir H, Doyle W. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg* 2001;92:1251-3.
63. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, Smith MC, Tuman KJ. Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. *Epilepsia* 2003;44:331.
64. Gateia P, Stapelfeldt C, Talke P. Effect of dexmedetomidine on epileptiform discharges in adults with medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:60.
65. Bai-Han Li, Lohman JS, Schuller H, et al. Preservation of the cortical somatosensory-evoked potential during dexmedetomidine infusion in rats. *Anesth Analg* 2003;96:1155-60.
66. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, Dore CJ, Jones RM. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. Part 2-Auditory and somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1999;83:381-6.
67. Sturaitis MK, Braverman B, Tuman KJ. Effect of dexmedetomidine on somatosensory evoked potentials in patients during craniotomy. *Anesthesiology* 2003;99(3A):A291.

68. Sturaitis MK, Ford EW, Toleikis SC, Toleikis JR, Braverman B, Tuman KJ. Neurophysiologic monitoring of ophthalmic artery aneurysm surgery: Facilitating the use of flash electroretinogram (F-ERG) and visual evoked potentials (VEP). *Anesthesiology* 2004;101(3A):A313.
69. Globus MJ, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdez I, Ginsberg MD. Direct evidence for acute and massive norepinephrine release in the hippocampus during transient ischemia. *J Cereb Blood Flow metab* 1989;9:892-6.
70. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997;87:371-7.
71. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: Reversal by the α_2 -adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991;75:328-32.
72. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm* 2001;108:261-71.
73. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. Neuroprotection by the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. 1993;79:306-12.
74. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, et al. effect of the α_2 agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 2002;96:450-7.
75. Engelhard K, Wernwer C, Kaspar S, et al. The effect of the α_2 agonist dexmedetomidine and the N-methyl-aspartate agonists S⁺-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2003;96:524-31.
76. Chen Y, Zhao Z, Code WE, Hertz L. A correlation between dexmedetomidine-induced biphasic increases in free cytosolic calcium concentration and energy metabolism in astrocytes. *Anesth analg* 2000;91:353-7.
77. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. the hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:834-9.
78. Huang R, Chen Y, Yu AC, Hertz L. Dexmedetomidine-induced stimulation of glutamate oxidation in astrocytes: A possible mechanism for its neuroprotective activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:895-8.
79. Laudienbach V, Mantz J, Lagercrantz H, Desmonts JM, Evrard P, Gressens P. Effects of α_2 -adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury: comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002;96:134-41.
80. Ard J, Doyle W, Bekker A. Dexmedetomidine in awake craniotomy: A technical note. *Surg Neurol* 2005;63:114-7.
81. Fogarty-Mack Perine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Len Ca. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:20-5.
82. Bekker A, Basile J, Gold M, et al. dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: Efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:126-35.
83. Basili A, Mascha E, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology* 2000;93:48-54.
84. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.
85. Traill R, Gillis R. Clonidine premedication for craniotomy: Effects on blood pressure and thiopentone dosage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1993;5:171-7.
86. Boztuğ N, Kayacan N, Bigat Z, Akyüz M, Karlı B, Erman M. Çivili başlık öncesi uygulanan Klonidin ve Fentanil'in oluşabilecek hemodinamik yanıtta etkileri. *Klinik Bilimler ve Doktor* 2004;10:162-6.
87. Costello TG, Cormack JR. Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy. 1998;86:1001-4.
88. Bloom M, Beric A, Bekker A. Dexmedetomidine infusion and somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13:320-2.
89. Changani S, Papadacos P. The use of dexmedetomidine for sedation in patients with traumatic brain injury. *Anesthesiology* 2002; (supplement , ASC-CA):B20.