

# Anestezi İndüksiyonda Deksmetomidin'in Propofol Dozuna ve Hemodinamik Parametrelere Etkisi

Güray Demir, Gülay Eren, Zafer Çukurova, Oya Hergünel

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

## ÖZET

*Anestezi indüksiyonda deksmedetomidin'in propofol dozuna ve hemodinamik parametrelere etkisi*

**Amaç:** Bu çalışmada anestezi indüksiyonu öncesi deksmedetomidin kullanımının, indüksiyondaki propofol ihtiyacına, laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan hemodinamik değişikliklere etkisi ve sedasyon oluşturma etkinliği incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 80 hasta rastgele 2 gruba ayrıldı (Grup DXM, n=40 ve Grup PLS, n=40). İndüksiyondan 30 dakika önce Grup DXM'e 100cc %0.09 NaCl çözeltisi içinde 1µg/kg deksmedetomidin, Grup PLS'ya ise 100cc %0.09 NaCl çözeltisi 10 dakikada verildi. Anestezi indüksiyon; 2 µg/kg fentanil, kirpik refleksini kaybedecek miktarda propofol, 0.1 mg/kg vekuronyum ile yapıldı. Premedikasyon öncesi, indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, laringoskopi ve entübasyon sonrası ve entübasyondan 5 dakika sonrasındaki kan basınçları ve kalp hızları, premedikasyon öncesi ve sonrasındaki Ramsay sedasyon skorları değerlendirilmeye alındı.

**Bulgular:** İndüksiyonda; Grup PLS ortalama 2.27±0.43 mg/kg propofola ihtiyaç duyarken, bu miktar Grup DXM'de ortalama 1.27±0.22 mg/kg olmuştur (p<0.001). Grup DXM'de premedikasyon sonrasında ortalama kan basıncı (OKB) ve kalp tepe atımı (KTA) Grup PLS'ye göre anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0.01). Grup DXM'de indüksiyon sonrasında OKB azalması Grup PLS'ya göre daha azdır (p<0.05).

**Sonuç:** İndüksiyon öncesi deksmedetomidin kullanımı ile ihtiyaç duyulan propofol miktarını önemli oranda azaltmaktadır. Deksmetomidin 1 µg/kg uygulandığında belirgin oranda kan basıncını ve kalp hızını düşürmekle beraber bu azalma hemodinamiği bozacak düzeyde olmamaktadır. Deksmetomidin kullanımı ile indüksiyon öncesi etkin düzeyde sedasyon oluşturabilmekte, indüksiyon, laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan hemodinamik değişiklikler daha stabil olmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Deksmetomidin, propofol, indüksiyon, sedasyon

## ABSTRACT

*The effect of dexmedetomidine on propofol amount and hemodynamic parameters at anesthesia induction*

**Objective:** In this study, the effect dexmedetomidine usage before anesthesia induction on propofol requirement and hemodynamic changes appearing against laryngoscopy and intubation; and the degree of sedation provided is investigated.

**Material and Methods:** 80 patients were randomly assigned into two groups (Group DXM, and Group PLS). 30 minutes before induction 1 µg/kg dexmedetomidine in 100ml saline was administered to Group DXM and 100ml saline-only was administered to Group PLS in ten minutes. Anesthesia induction was performed by 2 µg/kg fentanyl, propofol infusion at eyelash reflex; and 0.1 mg/kg vecuronium. Blood pressures and heart rates before premedication, before and after induction, after laryngoscopy and intubation and 5 minutes after intubation and Ramsay scores before and after premedication were evaluated.

**Results:** While group PLS required 2.27±0.43 mg/kg propofol at induction, this quantity was 1.27±0.22 mg/kg in group DXM (p<0.001). Mean blood pressure and heart rate decreased significantly in group DXM after premedication compared to group PLS (p<0.01). The decrease in MBP after induction in Group DXM was significantly lower than Group PLS (p<0.05).

**Conclusion:** Dexmedetomidine usage before induction decreases the required amount of propofol significantly. Although 1µg/kg dexmedetomidine decreases blood pressure and heart rate markedly, this decrease is not big enough to compromise hemodynamics. By using dexmedetomidine sedation is provided effectively before induction, hemodynamic changes generated against induction, laryngoscopy and intubation become more stable.

**Key words:** Dexmedetomidine, propofol, induction, sedation

Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5:49-53

## GİRİŞ

Deksmetomidin, sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkileri belirgin bir alfa-2 adrenoreseptör agonistidir

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Güray Demir, Emniyetevler Mah. Akarsu Cad., No:17/5 34416 Kağıthane, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-542-6969/7248

Faks / Fax: +90-212-542-4491

Elektronik posta adresi / E-mail address: guraydemir@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 15 Ocak 2009 / January 15, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 3 Nisan 2009 / April 3, 2009

(1,2,3). Genel anestezide, isofluran ve sevofluran ihtiyacını azaltıcı etkisi, opioid ihtiyacını azaltıcı etkisi, tiyopen-tal ihtiyacını azaltıcı etkisi, ketamin ve etomidat kullanımını azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (4-8). Benzer şekilde deksmedetomidinin, total intravenöz anestezi uygulamalarında, propofol kullanımı üzerindeki etkileri de çeşitli çalışmalarla incelenmiştir (8-12). Deksmetomidin, diğer ajanların ihtiyacını azaltıcı etkisini, santral alfa-2 adrenoreseptörler üzerinden agonist etki gösterip norepinefrin salgısını azaltarak yaptığı düşünülmektedir (13-15). Deksmetomidin etkin anksiyolitik etkiye sahip

olup belirgin sedasyon oluşturabilmektedir (16-19). Anestezi indüksiyonunda propofol kullanımı özellikle periferik damarlar üzerindeki etkilerinden dolayı ani kan basıncı azalmalarına neden olabilmekte ve olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir.

Bu çalışmada amaç; opioid, kas gevşetici ve propofol ile yapılan anestezi indüksiyonu öncesi tek doz deksmedetomidin kullanımının, indüksiyondaki propofol ihtiyacını ne ölçüde azaltacağı; anestezi indüksiyonu sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler üzerinde nasıl bir etki oluşturacağını incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra, 20-60 yaş arası genel anestezi altında minor ve orta büyüklükte cerrahi geçirecek ASA I-II grup 80 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Hipertansif ajan olarak alfa bloker alan hastalar, Mallampati sınıflandırılmasına göre muhtemel entübasyon güçlüğü olabilecek hastalar, vücut ağırlığı 50 kg altı ve 90 kg üzeri hastalar çalışma grubu dışında bırakıldılar. Her hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatılarak, hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldılar. Grup DXM n=40, deksmedetomidin grubu, Grup PLS n=40, kontrol grubu olarak belirlendi. İndüksiyondan 30 dakika önce hastalar yoğun bakım koşullarında 20 G iv kanül ile periferik damar yolları açıldı. Noninvazif ossilometrik yöntem ile ortalama kan basıncı (OKB), EKG ve periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>) monitorize edildi (Nihon Kohden BSM-4113K Nihon Kohden Corporation Tokyo Japan). Grup DXM'e 100cc %0.09 NaCl içinde belirgin sedasyon oluşturmak için yapılan çalışmalar doğrultusunda üretici firma tarafından da yükleme dozu olarak önerilen 1µg/kg deksmedetomidin (Precedex 200 µg/ml Hospira Inc. Rocky Mount USA), Grup PLS'a ise 100 cc %0.09 NaCl çözeltisi verildi. Her iki gruba da infüzyon deksmedetomidinin yükleme dozunun önerilen süresi olarak 10'ar dakikada verildi. (Baxter Colleague Baxter Healthcare Corporation Deerfield USA, infüzyon pompası ile ). Her iki grubunda indüksiyona kadar kan basınçları, kalp hızları ve SpO<sub>2</sub> değerleri takip edildi. İnfüzyon öncesi, indüksiyon öncesi ve sonrası, entübasyon sonrası ve entübasyonu takiben 5. dakikalardaki ortalama kan basıncı (OKB), kalp tepe atımı (KTA), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerleri kayıt edildi. İnfüzyon öncesi ve indüksiyon öncesindeki Ramsey sedasyon skorlaması; hasta ajite, sınırlı (1 puan), koopere, sakin (2 puan), uyku

halinde sözlü uyarılara yanıt veriyor (3 puan), uyku halinde glabella vuru veya yüksek sesle uyarana canlı yanıt veriyor (4 puan), uyku halinde glabella vuru veya yüksek sesle uyarana ağır yanıt veriyor (5 puan), uyku halinde glabella vuru veya yüksek sesle uyarana yanıt vermiyor (6 puan) olarak skorlanmıştır.

İnfüzyon başlangıcından 10 dakika sonra ilaç infüzyonu tamamlanıp 20 dakika sonra da hastalar ameliyathaneye alınıp anestezi indüksiyona geçilmiştir. İndüksiyonda tüm hastalara standart olarak 2 µg/kg fentanil ardından göz iletişimi ve kirpik refleksi kaybolana dek infüzyon pompası ile 600 ml/saat hızla propofol verilmiştir. Kirpik refleksinin kayıp olmasından sonra hasta 7-10 ml/kg volüm ile ventile edilmeye başlanıp 0.1 mg/kg ve kuronyum uygulanmıştır. Ardından laringoskopi işlemine geçilmiştir. Uygun numara kafli endotrakeal tüp ile hastalar entübe edilmişlerdir. Laringoskopi ve entübasyon işlemi tüm hastalara klinik deneyimi yeterli olan aynı uygulayıcı tarafından yapılmıştır. Beklenmedik entübasyon güçlüğü yaşanan, yardımcı araçlar kullanılarak entübe edilen, laringoskopi işlemi birden fazla kez tekrar edilen hastaların çalışma dışı bırakılması planlanmıştır.

İnfüzyon sonrası anestezi indüksiyonuna kadar geçen süre içinde, laringoskopi veya entübasyon sırasında ve genel anestezi sırasında bradikardi (KTA<50) oluşması durumunda atropin sülfat, hipotansiyon (OKB<60) oluşması durumunda efedrin HCl ile müdahale edilmesi, infüzyon sonrasında hipoksemi (SpO<sub>2</sub><90) oluşması durumunda sözel veya ağırlı uyarın verilerek solunum derinliği ve hızı artırılması gerekirse maske O<sub>2</sub> desteği verilmesi planlanmıştır. Oluşan yan etkiler kayıt edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov Z test ile edildi; normal dağılım gösteren parametrelerin gruplara göre karşılaştırmalarında Student t test; grup içi değerlendirmelerinde ise Paired Samples test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen Ramsey skorlarının gruplar arası değerlendirmesinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's exact test kullanılmıştır. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Grupların yaş, kilo ve boy ortalamaları, cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). Demografik veriler Tablo 1 gösterilmiştir. İnfüzyon öncesi Ram-

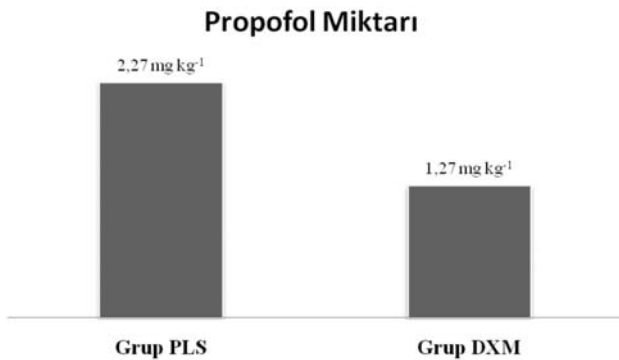
**Tablo 1: Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi**

	Grup PLS (n=40) Ort±SD	Grup DXM (n=40) Ort±SD	*P
Yaş	34.72±10.61	34.25±10.98	0.845
Kilo	66.80±11.75	71.47±12.21	0.085
Boy	165.22±9.54	167.60±9.34	0.264
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	21 (%52.5)	23 (%57.5)	0.653
Kadın	19 (%47.5)	17 (%42.5)	

\*P: student t test; Cinsiyet, Ki kare test ile değerlendirildi

say skorunun medyan değeri her iki grupta da 2 olarak saptanmış olup gruplar arasında farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). İndüksiyon öncesi Grup PLS'in Ramsay skoru  $1.90\pm 0.30$  (medyan 2), Grup DXM'nin  $2.87\pm 0.40$  (medyan 3) ( $p<0.01$ ) olarak saptanmıştır. Deksmetomidin belirgin olarak sedasyon oluşturmuştur. İndüksiyonda ihtiyaç duyulan propofol miktarı; Grup PLS'de ortalama  $2.27\pm 0.43$  mg/kg iken Grup DXM'de ortalama  $1.27\pm 0.22$  mg/kg kadar olmuştur. Grup PLS'de kullanılan propofol miktarı Grup DXM'den daha yüksektir ( $p<0.01$ ). Grup DXM'de kullanılan propofol miktarı, Grup PLS'den ortalama %44.05 oranında daha düşüktür (Şekil 1).

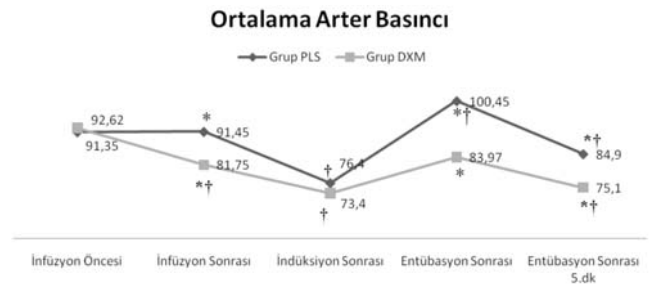
İnfüzyon öncesi gruplar arasında OKB değerleri ara-



**Şekil 1: Anestezi indüksiyonunda ihtiyaç duyulan propofol miktarı**

Kontrol grubunda ortalama  $2.27\pm 0.43$  mg/kg propofol ihtiyacı deksmedetomidin grubunda ortalama  $1.27\pm 0.22$  mg/kg kadar olmuştur ( $p<0.01$ ). Deksmetomidin indüksiyonda propofol ihtiyacını %44.05 oranında azaltmaktadır.

sında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). İnfüzyon sonrası OKB, Grup DXM'de Grup PLS'den anlamlı düzeyde düşüktür ( $p<0.01$ ). İndüksiyon sonrası OKB değerlendirmesinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0.05$ ). Grup DXM'in entübasyon sonrası ve entübasyondan 5 dakika sonrasındaki OKB ölçümleri Grup PLS'den daha düşüktür ( $p<0.01$ ). İnfüzyon öncesindeki OKB değerine göre grup içi yapılan değerlendirmede ise; Grup DXM'de infüzyon sonrası OKB değeri anlamlı düzeyde azalmış ( $p<0.01$ ), Grup PLS'da ise değişme olmamıştır ( $p>0.05$ ). İndüksiyon sonrasında her iki grupta da grup içi değerlendirmeye göre OKB'de anlamlı azalma görülmüştür ( $p<0.01$ ). Entübasyon sonrasında ise Grup PLS'de OKB, anlamlı düzeyde yükselirken ( $p<0.01$ ), Grup DXM'de anlamlı yükselme görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Entübasyon sonrası 5. dakikadaki OKB değerleri ise her iki grupta da infüzyon öncesindeki değere göre anlamlı düzeyde düşüktür ( $p<0.001$ ) (Şekil 2).

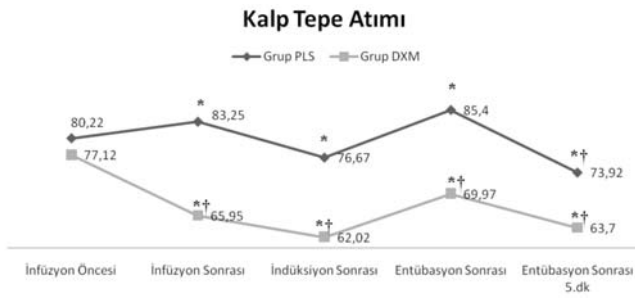


**Şekil 2: Ortalama kan basıncı değerleri**

Kontrol grubunda; indüksiyon ile OKB anlamlı oranda azalmış ve entübasyon ile anlamlı oranda yükselmiştir ( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ), deksmedetomidin grubunda ise infüzyon sonrası anlamlı oranda azalan OKB indüksiyon ve entübasyon ile anlamlı düzeyde değişiklik göstermemiştir ( $p<0.01$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ). (Gruplar arası karşılaştırma: \* Student t test, İnfüzyon öncesindeki değere göre grup içi karşılaştırma: † Paired Samples test ile yapılmıştır.)

İnfüzyon öncesi KTA değerleri arasında anlamlı farklılık yok iken ( $p>0.05$ ), sonraki tüm değerlerde Grup DXM'nin KTA ölçümleri Grup PLS'den daha düşük olarak saptanmıştır ( $p<0.01$ ). İnfüzyon öncesindeki KTA değerine göre yapılan grup içi karşılaştırmada ise, infüzyon sonrası, indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası KTA değerleri Grup DXM'de anlamlı düzeyde azalmış ( $p<0.01$ ), Grup PLS'de ise bir değişme olmamıştır ( $p>0.05$ ). Entübasyondan 5 dakika sonrasındaki ölçümde ise her iki grupta da anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (Şekil 3).

Grup PLS ve Grup DXM'deki birer hastada laringosko-



**Şekil 3: Kalp tepe atımı değerleri**

Deksmedetomidin premedikasyon sonrası tüm ölçümlerde kontrol grubuna ve premedikasyon öncesindeki değere göre grup içi değerlendirmede kalp hızını anlamlı oranda azaltmaktadır ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). (Gruplar arası karşılaştırma: \* Student t test, İnfüzyon öncesindeki değere göre grup içi karşılaştırma: † Paired Samples test ile yapılmıştır.)

pi işlemi sırasında bradikardi oluşmuş, entübasyonun tamamlanması ile KTA normal sınırlara dönmüştür. Medikasyona ihtiyaç gerek olmamıştır. Grup DXM'de ki bir hastada ise ilaç infüzyonu bitiminde bradikardi oluşmuş 1 mg atropin sülfat ile medikasyon uygulanmış KTA normal sınırlar içine dönmüştür. Grup DXM'de bir hastada infüzyon sonrası 15. dakikada ağız kuruluğu, bir hastada infüzyon sonrası 20. dakikalarda bulantı oluşmuş semptomlar medikasyona ihtiyaç duyulmadan gerilemiştir. Grup DXM'de 5 hastada infüzyon sonrasında hipoksemi gelişmiş sözlü uyarıcı ile solunum derinliği ve sayısı artırılarak semptom ortadan kaldırılmıştır, ek medikasyona ihtiyaç duyulmamıştır. Görülen yan etkiler gruplar arasında istatistik olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2: Görülen yan etkilerin gruplara göre dağılımı**

	Grup PLS (n=40) n (%)	Grup DXM (n=40) n (%)	*P
Bradikardi (KTA<50)	1 (%2.5)	2 (%5.0)	1.000
Bulantı	0	1 (%2.5)	1.000
Ağız Kuruluğu	0	1 (%2.5)	1.000
Hipoksemi (spO2<90)	0	5 (%12.5)	0.055

\*P<0.05 †: Fisher's exact test

## TARTIŞMA

Bu çalışmada induksiyon öncesi tek doz deksmedetomidin kullanımının induksiyonda kullanılan propofol dozunu ortalama %44.05 oranında azalttığı görülmüştür. Peden ve arkadaşlarının, Dutta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda propofol, Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ise benzer olarak, induksiyonda kullanılan başka bir i.v anestetik olan tiyopental için belirgin bir azalma gösterilmiştir (5,9,10). Deksmedetomidin bu etkisini santral alfa-2 agonist etki gösterip norepinefrin salınımını azaltarak oluşturur. Deksmedetomidinin sempatolitik etkisi, Peden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da gösterilmiştir (9). Deksmedetomidin bu etki mekanizması ile propofolun periferik vasküler ve direkt kardiyak etkileri ile oluşturduğu kan basıncındaki düşüşü ihtiyaç duyulan propofol dozunu azaltarak sınırlamaktadır. Aynı zamanda laringoskopi ve entübasyon sonucu sempatik yanıt ile oluşan taşikardi ve kan basıncındaki değişiklikleri önlemektedir. Benzer sonuçlar Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında da görülmektedir (5).

Deksmedetomidin, sempatolitik etkileri sonucu kan basıncını ve kalp hızını belirgin olarak düşürmektedir. Fakat bu azalma deksmedetomidinin etkin sedasyon oluşturabilmesi için tavsiye edilen yükleme dozu da olan 1 µg/kg olarak ve yavaş infüzyon şeklinde verildiğinde hemodinamiyi bozacak düzeyde olmamaktadır. Bradikardi (KTA<50 atım/dk) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Hipotansiyon (OKB<60 mm Hg) ise her iki grupta da görülmemiştir. Premedikasyon sonrası deksmedetomidin verilen grupta kalp hızının ve ortalama kan basıncının azalması deksmedetomidinin alfa reseptör agonist etkileri yanı sıra oluşan etkin sedasyona da bağlıdır. Deksmedetomidin infüzyonu ile beraber Ramsay skoru ile derecelendirilen sedasyon düzeyi anlamlı olarak artmaktadır ( $p < 0.001$ ). Hastalarda operasyon öncesi oluşan anksiyete sonucu artan kalp hızı ve kan basıncı değerleri oluşan etkin sedasyon ile normal sınırlar arasına çekilmektedir.

Sonuç olarak deksmedetomidin, premedikasyonda kullanıldığında induksiyon için ihtiyaç duyulan propofol miktarını önemli oranda azaltmaktadır. 1 µg/kg iv uygulamada belli oranda kan basıncını ve kalp hızını düşürmekle beraber bu azalma hemodinamiği bozacak düzeyde olmamaktadır. Deksmedetomidin kullanımı ile induksiyon öncesi etkin düzeyde sedasyon oluşturabilmektedir. İndüksiyon, laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan hemodinamik değişiklikler daha stabil olmakta, daha rahat bir induksiyon gerçekleşmektedir. Bu etkileri ile deksmedetomidinin induksiyon öncesi premedikasyonda hipotansiyon ve bradikardiye dikkat edilerek etkin sedasyon altında hemodinamik olarak stabil bir induksiyon sağlamak için kullanılabilir bir ajan olduğu kanısına varılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Kallio A, Scheinin M, Koulu M. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2 adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 33-42.
2. Maze M, Tranquilli W. Alfa-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
3. Virtanen R, Savola J, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoreceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-14.
4. Lee YY, Wong SM, Hung CT. Dexmedetomidine infusion as a supplement to isoflurane anaesthesia for vitreoretinal surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 477-483.
5. Yıldız M, Tavlan A, Tuncer S, Reisli R, Yosunkaya A, Otelcioglu S. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs R D* 2006; 7: 43-52.
6. Ibacache ME, Muñoz HR, Brandes V, Morales AL. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 98: 60-63.
7. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
8. Proctor L, Schmeling W, Warltier D. Premedication with dexmedetomidine hemodynamic actions of intravenous anesthetic agents in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1992; 77: 554-562.
9. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, Prys-Roberts C. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 2001; 56: 408-413.
10. Dutta S, Karol M, Cohen T, Jones R, Mant T. Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. *J Pharm Sci* 2001; 90: 172-181.
11. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B, et al. Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index . *Br J Anaesth* 2001; 86: 627-632.
12. Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. Alpha-2 adrenoceptor activity affects propofol-induced sleep time. *Anesth Analg* 2002; 94: 1201-1206.
13. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002; 95: 461-466.
14. Mason ST, Angel A. Anaesthesia: the role of adrenergic mechanisms. *Eur J Pharmacol* 1983; 91: 29-39.
15. Mason ST, Angel A. Behavioural evidence that chronic treatment with the antidepressant desipramine causes reduced functioning of brain noradrenaline systems. *Psychopharmacology (Berl)* 1983; 81: 73-77.
16. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101(5): 1066-1076.
17. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colincio MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-394.
18. Taittonen MT, Kirvelä OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997; 78: 400-406.
19. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 67: 3-10.