

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ENDOBRONŞİYAL ULTRASON UYGULAMALARINDA
KULLANILAN DEKSMEDETOMİDİN İLE KETAMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FATİH COŞKUN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. HABİP ATALAY**

DENİZLİ – 2025

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ENDOBRONŞİYAL ULTRASON UYGULAMALARINDA
KULLANILAN DEKSMEDETOMİDİN İLE KETAMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FATİH COŞKUN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. HABİP ATALAY**

DENİZLİ – 2025

..... danışmanlığında tarafından yapılan
"....." başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan
tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından
..... Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak
kabul edilmiştir.

BAŞKAN: .

ÜYE: .

ÜYE: .

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, beni destekleyen başta tez danışmanım Doç. Dr. Habib ATALAY olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Hülya SUNGURTEKİN' e, Prof. Dr. Erkan TOMATIR' a, Prof. Dr. Simay KARADUMAN' a, Prof. Dr. Rıza Hakan ERBAY' a, Doç. Dr. İlknur Hatice AKBUDAK' a, Doç. Dr. Aslı METE YILDIZ' a, Dr. Öğretim Üyesi Seher İLHAN' a ve Dr. Öğretim Üyesi Turan EVRAN' a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, tekniker, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere ulaşmam için her koşulda gösterdikleri emek ve destekleri için anneme, babama ve sevgili kardeşlerime,

Her anımda olduğu gibi tez yazım aşamasında da sabrını ve desteğini esirgemeyen, her türlü mutluluğu ve sıkıntıyı paylaştığım biricik eşim Emine COŞKUN' a

TEŞEKKÜRLERİMLE...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET.....	XI
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.ENDOBRONŞİYAL ULTRASON KILAVUZLUĞUNDA TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPİRASYONU (EBUS-TBİA).....	3
2.1.1 EBUS-TBİA Tekniği.....	3
2.1.2 EBUS-TBİA'nın Endikasyonları	4
2.1.3 EBUS-TBİA'nın Kontrendikasyonları.....	5
2.1.4 EBUS-TBİA'nın Komplikasyonları	5
2.1.5 EBUS-TBİA Uygulamalarında Topikal Anestezi	5
2.1.6 EBUS-TBİA Uygulamasında Anestezi Tekniği	6
2.1.7 EBUS-TBİA Sırasında Oksijen Destek Sistemleri.....	7
2.2 İŞLEMSEL SEDASYON VE ANALJEZİ.....	7
2.2.1 Sedasyon Uygulamalarında Kullanılan Anestezik İlaçlar	9
2.2.2 Sedasyon Öncesi Hasta Değerlendirme	17
2.2.3 Sedasyon Sırasında Monitörizasyon ve İzlem	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	20
3.2 ÇALIŞMA TASARIMI.....	20
3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	24
3.3.1 Güç analizi.....	24
3.3.2 İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	33

6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ark.	: Arkadaşları
ACCP	: The American College of Chest Physicians (Amerika Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği)
ASA	: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anesteziyologlar Derneği)
BİS	: Bispektral İndeks
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Cp-EBUS	: Konveks Prob'lu Endobronşiyal Ultrasonografi
Cm	: Santimetre
Dk	: Dakika
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EtO₂	: End-tidal oksijen
ETT	: Endotrakeal Tüp
FDA	: Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
FiO₂	: Fraction of inspired oxygen (Alınan havanın oksijen yüzdesi)
HFNC	: High Flow Nasal Cannula (Yüksek Akışlı Nazal Kanül)
FOB	: Fiber optik bronkoskopi
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
IV	: İntravenöz
IM	: İntramüsküler
Kg	: Kilogram
KSS	: Kantitatif Sedasyon Skoru
L	: litre
LMA	: Laringeal Mask Airway
Mcg	: Mikrogram
Mg	: Miligram

ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre civa
MHz	: Megahertz
NMBA	: Nöromüsküler bloke edici ajan
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
Ppeak	: Peak hava yolu basıncı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
Rp-EBUS	: Radyal Prob'lu Endobronşiyal Ultrason
RSS	: Ramsay Sedasyon Skalası
RASS	: Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası
Ort.	: Ortalama değer
OAA/S	: Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
SAS	: Sedasyon Ajitasyon Skalası
Sn	: Saniye
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)
SS	: Standart sapma
RSS	: Ramsey Sedasyon Skalası
TBİA	: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VAS	: Vizüel Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: EBUS-TBİA İşlemi Hasta Sayısı.....	21
---	----

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kantitatif Sedasyon Skalası (38).....	9
Tablo 2: Modifiye Aldrete Derlenme Skorlaması (113)	23
Tablo 3: Operatör ve Hasta Memnuniyet Skoru (114).....	24
Tablo 4: Dört Ölçekli Öksürük Skoru (115)	24
Tablo 5: Hastaların Demografik Verileri	27
Tablo 6: İşlem sürelerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 7: Deksmetomidin ve Ketamin Grupları Arasında Komplikasyonların Karşılaştırılması.....	28
Tablo 8: EBUS-TBİA sırasında prosedürel karşılaştırma.....	30
Tablo 9: EBUS-TBİA öncesi ve sonrası Ppeak değerlerinin karşılaştırması.....	30
Tablo 10: Deksmetomidin ve Ketamin grubu hastalarda kurtarma manevrası kullanımının karşılaştırılması	31
Tablo 11: EBUS-TBİA sonrası hastaların postoperatif izlemi.....	32
Tablo 12: Hasta memnuniyet ve operatör memnuniyet skorlarının karşılaştırılması.....	32

ÖZET

Endobronşiyal Ultrason Uygulamalarında Kullanılan Deksmetomidin ile Ketaminin Karşılaştırılması

Dr. Fatih COŞKUN

Endobronşiyal ultrason kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA)'nın kolay yapılabilmesi ve hastanın işlemi tolere edebilmesi için sedasyon veya genel anesteziye ihtiyaç duyulur. EBUS-TBİA minimal, orta veya derin sedasyon altında yapılabilir. Çalışmamızda orta-derin sedasyon amacıyla diğer ilaçlara ek olarak kullandığımız deksmedetomidin veya ketaminin hemodinami, solunum fonksiyonları, inspiratuvar peak hava yolu basıncı (Ppeak), öksürük skorları, toplam lidokain miktarı, hasta ve operatör memnuniyeti, derlenme ünitesinden ayrılma zamanı, postoperatif bulantı kusma ve ağrı skorlarına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Etik kurul onayı alındıktan sonra 42 hasta deksmedetomidin-propofol-fentanil (grup DPF) ve ketamin-propofol-fentanil (grup KPF) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Grup DPF' deki hastalara deksmedetomidin 1 mcg/kg 10 dk içinde yüklendi ve 0,2-0,7 mcg/kg/saatlik infüzyon hızıyla devam edildi, kalp tepe atımı 60'ın altına düştüğünde infüzyon hızı yavaşlatılmıştır. Grup KPF' deki hastalara ketamin 0,3 mg/kg bolus verilmiştir. Her iki gruptaki hastalara propofol 0,1-0,5 mg/kg yükleme dozu 3-5 dk içinde verilip sonrasında 1,5-4,5 mg/kg/saatlik infüzyon hızıyla devam edilmiş, fentanil 0,7 mcg/kg dozunda 3-5 dk içinde bolus verilmiştir. Propofol infüzyonu Kantitatif Sedasyon Skoru (KSS) 3-4 olacak şekilde titre edilmiş ve işleme izin verilmiştir. Çalışmamızın sonucunda ketamin grubunda hipertansiyon daha fazla görülmüştür. Solunum depresyonunu desatürasyon ve kurtarma manevrası olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Toplam lidokain miktarları ve öksürük skorları açısından her iki grupta benzer bulunmuştur. Ppeak basınç değeri işlem sonrası kontrole göre azalan hasta sayısı ketamin grubunda deksmedetomidin grubuna göre daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aldrete skoru 9 olana kadar geçen süre ve postoperatif derlenme ünitesinde kalış süresi deksmedetomidin grubunda daha yüksek bulunmuştur. Postoperatif ağrı skorları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Hasta ve operatör memnuniyeti açısından her iki grupta

benzer bulunmuştur. Sonuç olarak EBUS-TBİA yapılacak hastalarda hem deksmedetomidin hem de ketamin sedasyonu seçiminde hasta özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: endobronşiyal ultrason kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu, deksmedetomidin, ketamin, komplikasyon, sedasyon, Ppeak basınç

SUMMARY

Comparison of Dexmedetomidine or Ketamine Used in Endobronchial Ultrasound Applications

Dr. Fatih COŞKUN

Sedation or general anesthesia is required for the patient to tolerate the procedure and perform endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) easily. EBUS-TBNA can be performed under minimal, moderate or deep sedation. We aimed to compare the effects of dexmedetomidine or ketamine combined with standart drugs, on hemodynamics, respiratory functions, inspiratory peak airway pressure (Ppeak), cough scores, total amount of lidocaine, patient and operator satisfaction, time to leave the recovery unit, postoperative nausea and vomiting, and pain scores. After obtaining ethics committee approval, 42 patients were randomly divided into two groups: dexmedetomidine-propofol fentanyl (group DPF) and ketamine-propofol-fentanyl (group KPF). Bolus dose of dexmedetomidine 1 mcg/kg over 10 minutes infusion was carried out and continued with an infusion rate of 0,2-0,7 mcg/kg/hour in group DPF patients, but the infusion rate was slowed down when the heart rate dropped below 60 bpm. Patients in Group KPF received ketamine 0,3 mg/kg bolus. A loading dose of propofol 0,1-0,5 mg/kg over 3-5 minutes and infusion rate of 1,5-4,5 mg/kg/hour, and a bolus dose of fentanyl 0,7 mcg/kg over 3-5 minutes were given as standart drugs to patients belonging both groups. Propofol infusion was titrated to achieve a Quantitative Sedation Score of 3-4 and the procedure was allowed. More often observation of hypertension in ketamine than dexmedetomidine group was seen as one of the results. Respiratory depression interpreted as desaturation and need for rescue maneuver in this study, was not statistically significant between the groups. Total lidocaine amounts and cough scores were found to be similar in both groups. Although the number of patients whose Ppeak pressure decreased compared to the control was higher in the ketamine group than in the dexmedetomidine, no statistically significant difference was found between the two groups. The time until the Aldrete score became 9 and the duration of stay in the postoperative recovery unit were found to be higher in the dexmedetomidine group. No difference was found between the groups in terms of postoperative pain scores.

Patient and operator satisfaction were found to be similar in both groups. As a result, patient characteristics should be taken into consideration in the selection of dexmedetomidine or ketamine sedation in patients who will undergo EBUS-TBNA.

Keywords: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, dexmedetomidine, ketamine, complication, sedation, Ppeak pressure

1. GİRİŞ

Şüpheli intratorasik lenf nodları ve mediastinal lezyonların tanı ve evrelendirilmesinde Mediastinoskopi veya Endobronşiyal ultrason kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) işlemi yapılır. Mediastinoskopi bu işlemde altın standart kabul edilmesine karşın genel anestezi gerektirir ve morbidite ve mortalitesi yüksektir. Endobronşiyal ultrason kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu minimal invaziv, basit ve güvenilir bir bronkoskopik tekniktir ve yüksek tanı değeri ile mediastinoskopiye alternatif bir yöntemdir (1).

Operatör EBUS’ da bronkoskopun ucundaki ultrason probu ile peribronşiyal yapıları görüntüleyebilir ve eş zamanlı olarak biyopsi alabilir. Ünitimizde kullanılan fleksibl bronkoskopda ultrason probunun çapı 6,9 mm, daha proksimaldeki çapı ise 6,7 mm’ dir ve 2 mm’ lik çalışma kanalından 22 gauge iğne ile transbronşiyal iğne aspirasyonuna izin verir (2). Çapı standart fiberoptik bronkoskoplardan daha büyük olduğu için daha fazla mukozal temasa ve hava yolunun daha fazla uyarılmasına neden olarak bronkospazm, öksürük ve kanamaya yol açabilir. İşlem sırasında probun birden fazla mukoza teması ile meydana gelen hava yolu hasarı, dolayısıyla bronkospazm, laringospazm, öksürük, kanama, apne, desatürasyon, pnömotoraksın yanında hipotansiyon ve aritmi gibi hemodinamik olaylar meydana gelebilir (3).

EBUS-TBİA işlemi hastalarda anksiyeteye neden olur ve bu nedenle operatör ve hastanın konforunu tehdit eder. Tanısal doğruluğu yüksek olan minimal invaziv girişimde gününbirlik anestezi uygulamaları önem kazanmıştır. Sedasyon için belirli bir protokol olmamakla birlikte bu amaç için düşünülecek ideal bir ajanın etkisi çabuk başlamalı ve kısa süreli olmalı, sedasyon süresi ve seviyesi kolay takip edilebilmeli, koruyucu refleksleri ve spontan solunumu korumalıdır. Ciddi yan etkileri olmamalı ve hastaların postoperatif derlenme ünitesinden ayrılma süresini uzatmamalıdır. Propofol, fentanil, ketamin ve deksmedetomidin bronkoskopi girişimlerinde sedasyon için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır (4).

Propofol EBUS’ da kısa etkili hipnotik bir ajan olarak 0,5-1 mg/kg 1-5 dk ‘da yükleme ve daha sonra 1,5-4,5 mg/kg/saat idame infüzyon ile orta ve derin sedasyon sağlamak için önerilmektedir (5). Etkisini gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörleri üzerinden gösteren propofol, solunum yolu reflekslerini zayıflatarak

öksürüğü kontrol eder. Propofol; sedatif, amnezik, antiemetik, antikonvülzan, antipüriritik etkiye sahip bir anesteziyektir. Doz bağımlı olarak apneye yol açabilir (5).

Fentanil, etki başlangıcı 1-5 dakika kadar hızlı ve etki süresi 1-2 saat kadar kısa olması nedeniyle EBUS-TBİA' da tercih edilen opioid ilaçtır. Antitusif özelliğe sahiptir. Fentanil diğer sedatiflerle birlikte uygulandığında 25-50 mcg'lık bir başlangıç dozu ve 25 mcg'lık ek dozlar şeklinde önerilir. Yağda erirliği yüksek olduğu için tekrarlayan dozlarda etki süresi uzayabilir. Yan etkileri solunum depresyonu, kaşıntı, kabızlık, abdominal şişkinlik, bulantı ve kusmadır (6).

Ketamin, santral sinir sistemi ve beyin sapındaki N-metil-D-aspartat reseptörüne (NMDA) antagonistik etki ile dissosiyatif anestezi sağlar. Ketamin beyin ve spinal kordda bulunan opioid reseptörleri üzerinden ve spinal kordun arka boynuzundaki nöron aktivitesini baskılayarak analjezik etki gösterir. Ketamin 0.25-0,5 mg/kg gibi subanestezik dozlarda yavaş verildiğinde solunum ve hava yolu reflekslerini korur. Nabız ve kan basıncını hafifçe artırır ve bronkodilatasyona neden olur. Sekresyonları artırarak laringospazma neden olabilir. Ketamin tek başına kullanıldığında bulantı, kusma, halüsinasyonlar ve anksiyete gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (7).

Deksmedetomidin, solunum depresyonuna neden olmadan lokus seruleus, beyin sapı ve spinal kord da bulunan α_2 adrenoreseptörler üzerine etki gösteren anksiyolitik, sedatif, analjezik bir ilaçtır. Bronkodilatör etkisi olan deksmedetomidinin, düşük plazma konsantrasyonlarında hipotansiyon ve daha yüksek plazma konsantrasyonlarında hipertansiyon ile sonuçlanan iki fazlı hemodinamik yanıtı vardır. Bradikardi, mide bulantısı ve ağız kuruluğuna neden olabilir (8).

Bu çalışmamızda; EBUS-TBİA' da prosedürel sedasyon amacıyla kullandığımız propofol ve fentanile ek olarak ketamin veya deksmedetomidin kombinasyonunun hastaların hemodinamisi, solunum fonksiyonları, spontan solunumda inspiratuvar peak hava yolu basıncı (Ppeak), öksürük skorları, kullanılan toplam lidokain miktarını, hasta ve operatör memnuniyetini, derlenme ünitesinden ayrılma zamanı, postoperatif bulantı kusma ve postoperatif ağrı skorlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOBRONŞİYAL ULTRASON KILAVUZLUĞUNDA TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPIRASYONU (EBUS-TBİA)

Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (EBUS-TBİA), akciğer kanseri, sarkoidoz ve lenfoproliferatif hastalıklar da dahil olmak üzere akciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve evrelemesinde kullanılan bronkoskopik bir tekniktir (9). Bronkoskopun ucundaki ultrason probu, mediastinal ve hiler lenf düğümlerini evrelemek amacıyla doğrudan görüntülenmesini ve örnek alınmasını sağlar. Bu minimal invazif prosedür, mediastinoskopi ve torakoskopi gibi geleneksel invaziv tekniklerle karşılaştırıldığında, duyarlı, özgün aynı zamanda güvenilir yöntemdir (10).

Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBİA) ilk kez Schieppati tarafından sadece görünen lezyonlardan örnekleme amacıyla 1949'da rijit bir bronkoskop aracılığıyla yapılmıştır. 1983 yılında Wang ve ark. akciğer kanserinin evrelemesi için fleksibl bir bronkoskop aracılığıyla TBİA'nın kullanımını tanımladılar. Ultrasonun çıplak gözle görünmeyen peribronşiyal damarsal yapılar ve lenf nodlarının tespiti için ilk kullanımı 1992'de gerçekleşmiş ve 1999'da ilk özel EBUS bronkoskop sistemi ticari olarak satışa sunulmuştur. Son yirmi beş yılda EBUS-TBİA ile akciğer kitlelerinin patolojik incelenmesi için peribronşiyal ve mediastinal yapılara erişim yeteneğinde büyük gelişmeler olmuştur (11).

2.1.1 EBUS-TBİA Tekniği

EBUS-TBİA'da solunum yolları anestezi ve operatör tarafından ortak kullanıldığı için yüksek riskli bir işlemdir. Günümüzde EBUS için iki tip prob kullanılmaktadır.

Radyal Prob'lu EBUS (RP-EBUS):

Standart fleksible bronkoskopun çalışma kanalı boyunca yerleştirilebilen ve piezoelektrik kristal ile 20 MHz' lik dalgalar üreten bir proba sahiptir. Görüntünün penetresyon derinliği 4–5 cm'yi bulabilir. Trakea ve bronş duvarına probu sabitlemek

için ucunda steril distile su ile şişirilen balon bulunmaktadır. Hava yolunun uzun eksenine dik yerleştirildiğinden 360 derecelik bir görüntü ile hava yolu duvarının ayrıntılı olarak incelenmesi Konveks Proba üstünlük sağlarken eş zamanlı TBİA yapılamaması CP-EBUS 'a göre dezavantajdır (12).

Konveks Prob'lu EBUS (CP-EBUS):

Fiberoptik bronkoskopun ucuna dışbükey bir ultrason probu eklenerek TBİA'nın eş zamanlı yapılmasına imkan sağlar. Bu probta da etkili yüzey teması sağlamak ve görüntü kalitesini artırmak için ucunda steril distile su ile şişirilen balon bulunmaktadır. Bu bronkoskopta 22 gauge biyopsi iğnesinin kullanılabildiği 2 mm'lik bir çalışma kanalı bulunur. Doppler özelliği ile aynı zamanda vasküler yapılar tanımlanır. Görüş açısı 90 derecedir ve penetrasyon derinliği 5 cm'dir. Klinik pratikte eş zamanlı örnekleme yapılmasına imkan sağladığı için daha çok CP-EBUS kullanılır (13).

2.1.2 EBUS-TBİA'nın Endikasyonları

1. Akciğer Kanseri Evrelemesi: Paratrakeal ve peribronşiyal lezyonların tanısında ve ayrıca akciğer kanseri için lenf nodu evrelemesinde altın standart haline gelmiştir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile karşılaştırıldığında EBUS-TBİA'nın akciğer kanserli hastalarda mediastinal ve hiler lenf nodu evrelemesinde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (14). Neoadjuvan tedavi sonrası küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin yeniden evrelemesinde EBUS-TBİA etkili ve güvenli bir yöntem olduğu için cerrahi olarak evreleme gerekmez (15).

2. Mediastinal Lenfadenopatiler: Lenfoma hastalarında şüpheli mediastinal adenopatilerin araştırılmasında doğru, güvenilir ve kullanışlı bir araçtır. Bu işlemlerde, standart olarak kullanılan invaziv mediastinoskopiye olan ihtiyacı azaltır (16). Tüberküloz ve sarkoidoz'a bağlı intratorasik lenfadenopatili hastaların tanısında da güvenli ve etkilidir (17,18).

3. Akciğer Kanserinin Moleküler Profiline Analizi: EBUS, neoplastik örneklerin moleküler analizi ve tümör biyobelirteçlerinin tanımlanmasında kullanılır. Amaç, belirli kemoterapötik ajan türüne daha iyi yanıt verecek hastaları belirlemektir.

Bu tümör belirteçlerinin analizi için cerrahi histolojik örneklemeye gerek kalmadan EBUS-TBİA ile elde edilen sitolojik ve histolojik örnekler kullanılır (19).

2.1.3 EBUS-TBİA'nın Kontrendikasyonları

Hastanın prosedür için kullanılan sedasyonu tolere edememesi, kanama açısından yüksek riskli olması ve bilgilendirilmiş onamı vermemesi EBUS-TBİA'nın kontrendikasyonlarıdır. Bunların yanında şiddetli hipoksemi, kardiyak aritmi, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan hastalarda işlem sırasında pulmoner veya kardiyovasküler dekompanzasyon gelişme riski yüksektir. Antikoagülasyon kullanan ve trombositopenisi olan hastalar da kanama açısından yüksek risk taşırlar. Yapılacak EBUS-TBİA'nın hastaya verebileceği yarar ve zararının değerlendirilmesi, tanı ve tedaviyi önemli ölçüde etkileyip etkilemeyeceğinin belirlenmesi gereklidir (20).

2.1.4 EBUS-TBİA'nın Komplikasyonları

Bu işleme ait komplikasyon nadirdir ve %0,15-%1,4'lük komplikasyon oranıyla güvenli bir prosedür olduğu düşünülmektedir (21,22).

Potansiyel komplikasyonlar; hemotoraks, pnömotoraks, bronkospazm, laringospazm, hipoksi, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, kardiyak aritmiler, hemodinamik instabilite, kardiyopulmoner arrest, pnömomediastinum, mediastinit, perikardit, pnömoni, sepsis, bulantı, kusma, lokal anestezi intoksikasyonu, ekipman ve cihazın kırılmasıdır (23,24). Kanama komplikasyonu riski yüksek değildir ve antikoagülan kullanan hastalarda bile belirgin kanama gözlenmemiştir (25).

2.1.5 EBUS-TBİA Uygulamalarında Topikal Anestezi

Üst solunum yolları ve trakeobronşiyal ağacın topikal anestezisi için en sık lidokain kullanılır. Benzokain, tetrakain ve kokain gibi diğer topikal anestezikler üzerinde çalışılmış olsa da lidokainin methemoglobinemi riski daha düşüktür. Lidokainin çeşitli preparatları ve uygulama yolları vardır. Nazal topikal anestezide %2'lik lidokain jel kullanılır. Orofaringeal topikal anestezi için %10'luk lidokain spreyi kullanılır. Larinks ve alt solunum yollarına lidokainin %2'lik

solüsyonu bronkoskobun çalışma kanalından veya krikotiroid membrandan geçirilen bir iğne ile doğrudan uygulanabilir. Lidokainin nebulizasyon ile solunum yollarına verilmesinin etkili bir yöntem olmadığı düşünülmektedir (4). Lidokain emilimi solunum yolu boyunca değişiklik gösterse de EBUS-TBİA sırasında uygulanan toplam lidokain dozu (nazal, orofaringeal, laringeal ve trakeobronşiyal lidokain) değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir. Aşırı öksürüğü önlemek ve hasta konforunu sağlamak için yeterli olan en düşük lidokain dozu kullanılmalıdır. Toplam lidokain dozu $\geq 9,6$ mg/kg'ı geçmemelidir, bu dozun üzerinde subjektif lidokain toksisitesi semptomları (baş dönmesi, öfori) rapor edilmiştir (26).

2.1.6 EBUS-TBİA Uygulamasında Anestezi Tekniği

Bazı hastalar EBUS-TBİA'yı sedasyon olmadan iyi tolere edebilir, bu konuda hastaların tercihi tartışılmalıdır. Hastalar ve operatör genellikle bronkoskopinin kolay yapılabilmesi, hastanın konforu ve işlemin tolere edilebilmesi için sedasyon veya genel anesteziye ihtiyaç duyarlar.

EBUS-TBİA minimal sedasyon, orta sedasyon ve derin sedasyon altında yapılabilmektedir. Minimal ve orta sedasyonda hastanın hava yolu açıklığı ile kardiyorespiratuar fonksiyonu korunur aynı zamanda hastayla sözlü temas mümkündür (27).

Derin sedasyonda hastalar kolayca uyandırılmaz. Derin sedasyon, hastaların tekrarlanan ağrılı uyaranlara yanıt verdiği ve spontan solunumun tehlikeye girebileceği daha derin bilinç kaybı durumudur. Kardiyovasküler fonksiyon genellikle korunur (28).

Ultrasonografik bronkoskopun bronşiyal mukoza ile teması öksürüğe ve laringospazma neden olur ve bunun sonucunda operatörün hedefi bulması güçleşebilir. Genel anestezi uygulanan hastalarda bronkoskopun rahatça geçebileceği iç çapa sahip bir Endotrakeal Tüp (ETT) kullanılarak orotrakeal entübasyon veya daha az invaziv olan Laringeal Maske (LMA) yoluyla yeterli ventilasyon sağlayarak işlem sırasında hastanın hareketleri önlenir. Endotrakeal tüpün dezavantajı, operatörün tüpün gerisinde kalan 2R ve 2L paratrakeal lenf nodu istasyonlarını değerlendirmesine engel olması ve tüp çapının bronkoskopun yerleştirilmesi için yetersiz kalmasıdır. (29). LMA'nın avantajı ise geniş çapı ile yeterli ventilasyon, ultrasonografik bronkoskopun

daha kolay yerleştirilerek rahat yönetilmesi ve tüm lenf nodu istasyonlarına erişim sağlamasıdır (30).

Genel anestezi, sedasyona göre daha fazla sağlık bakım kaynaklarının kullanımını gerektirir. Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji (ACCP) EBUS-TBİA kılavuzlarına göre işlem sırasında orta veya derin sedasyon kullanımı önerilmektedir (31).

2.1.7 EBUS-TBİA Sırasında Oksijen Destek Sistemleri

EBUS-TBİA sırasında sedasyonun neden olduğu hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişimini telafi etmek için düşük akışlı nazal kanül ile oksijen takviyesi yapılmalıdır (32). Düşük akışlı bir nazal kanül, dakikada yalnızca 4-6 L'ye kadar etkili bir şekilde oksijen sağlayabilir. Bu da yaklaşık 0,37 ile 0,45 arası bir oksijen fraksiyonuna (FiO₂) eşittir (33).

Yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) ise nemlendirilerek ısıtılmış (37°C) oksijen ve hava karışımını iletmek için geliştirilmiş non-invaziv mekanik bir solunum destek yöntemidir. Akış hızı 10-80 L/dk arasında değişebilir ve FiO₂'si 0,21 ile 1 arasında ayarlanabilir. EBUS-TBİA'da yüksek akışlı nazal kanül kullanılan hastalarda, kullanılmayan hastalara kıyasla hipoksemi, işlem kesintisi ve pnömotoraks daha az yaşanmıştır (34). Bronkoskopik probun yerleştirilmesi için özel tasarlanmış noninvaziv ventilasyon maskeleri de klinik uygulamada kullanılmaktadır (35).

2.2 İŞLEMSEL SEDASYON VE ANALJEZİ

İnvaziv tanı ve tedavi sırasında sedasyon ve analjezi; kaygıyı, ajitasyonu ve ağrıyı azaltmaya yönelik yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Sedasyonda hastanın oksijenasyonu ve hava yolunun kontrolü sağlanarak bilinç düzeyinin azaltılması amaçlanmaktadır. Kullanılan ilaçlar, dozlar ve tekniklerin koruyucu hava yolu reflekslerinde bir kayba yol açması muhtemeldir. Sedasyon için ilaç seçerken, istenen sedasyon ve analjezi seviyesine ulaşma ve bunu sürdürmek için doz ayarlamasının kolay olması gerekir. Yüksek dozlarda ilaç, hastalarda beklenmedik reaksiyonlara neden olabileceği için kaçınılmalıdır. Bu nedenle, sedasyon için ideal ilaç; hızlı etkili olmalı, hızlı titre edilebilmeli ve etki süresi kısa olmalıdır. Ayrıca hemodinamik ve

solunumsal stabiliteyi koruyabilmelidir. Sedasyon için mevcut ilaçların çoğu hem hipnotik hem de analjezik olmadığından çoğunlukla ilaç kombinasyonları gereklidir. Sedasyon ve analjezi için sıklıkla benzodiazepinler, opioidler, propofol, barbitüratlar, ketamin ve deksmedetomidin kullanılmaktadır. Bu ajanlar, anksiyolizden genel anesteziye kadar olan bir sürece yol açabilirler (36).

Minimal Sedasyon (Anksiyoliz): Hastalar sözlü komutlara normal şekilde tepki verirler. Bilişsel işlevler ve koordinasyon bozulabilse de solunum ve kardiyovasküler işlevler etkilenmez.

Orta Derecede Sedasyon: Hastalar işitsel veya hafif dokunsal uyarılarla sözlü komutlara bilinçli olarak yanıt verebilirler. Hava yolunu korumak için herhangi bir müdahaleye gerek yoktur ve spontan solunum yeterlidir. Kardiyovasküler fonksiyon korunur.

Derin Sedasyon: Hastalar kolayca uyandırılmazlar. Ancak tekrarlanan veya ağrılı uyarılardan sonra bilinçli olarak tepki verebilirler. Hastalar hava yolunun korunmasında yardıma ihtiyaç duyabilir ve spontan solunum yetersiz olabilir. Kardiyovasküler fonksiyon genellikle korunur.

Genel Anestezi: Hastalar ağrılı uyarılarla bile uyandırılmaz. Hastalar hava yolunun korunmasında yardıma ihtiyaç duyar. Spontan solunumun azalması veya nöromüsküler fonksiyonun ilaca bağlı depresyonu nedeniyle pozitif basınçlı ventilasyon gerekir. Kardiyovasküler fonksiyon bozulabilir (37).

Sedasyon düzeyleri arasındaki sınırın belirlenmesi için çalışmamızda kullandığımız Kantitatif Sedasyon Skalası Tablo 1’ de sunulmaktadır.

Tablo 1: Kantitatif Sedasyon Skalası (38)

SEDASYON SINIFI	SEDASYON SKORU	TANIMLAMA
YETERSİZ	6	Gergin, ajite, ağrılı
MİNİMAL BİLİNÇLİ	5	Spontan olarak uyanık
ORTA DERECEDE BİLİNÇLİ	4	Uykulu, gözler açık veya kapalı, kolayca uyandırılıyor
ORTA – DERİN SEDASYON	3	Orta derecede taktıl veya yüksek sesli uyarılarla uyandırılabilir, bilinçli
DERİN SEDASYON	2	Devamlı ağrılı uyarılarla uyandırılabilir, bilinçli
	1	Ağrılı uyarılarla uyanıyor, bilinci yerinde değil
GENEL ANESTEZİ	0	Ağrılı uyarılara yanıtız

2.2.1 Sedasyon Uygulamalarında Kullanılan Anestezik İlaçlar

Sedasyon amacıyla sıklıkla benzodiazepinler, barbitüratlar, bazı hipnotikler ve opioid grubu ilaçlar kullanılır.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler, santral sinir sistemindeki inhibitör etkili olan gama aminobütirik asit (GABA) reseptörüne bağlanarak klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırır ve GABA' ya yanıtı artırır. Tüm benzodiazepinlerin hipnotik, sedatif, anksiyolitik, anterograd amnezi ve antikonvülsan etkileri vardır (39). En sık kullanılanlar midazolam, lorezapam ve diazepamdır (40).

Midazolam: Sedatif, anterograd amnezik ve anksiyolitik etkileri ile kısa etki süreli bir benzodiazepindir. Oral, transmukozal, intranazal, intravenöz (IV), intramüsküler (IM) ve rektal yolla uygulanabilmektedir (41). Hastanın yaşına ve uygulama yoluna bağlı olarak dozlar, etki başlangıcı ve etki süresi değişecektir. Midazolam'ın IV başlangıç dozu 0,05- 0,1 mg/kg'dır. Pik etki 2-3 dk sonra görülür ve etki süresi kısadır (45-60 dk) (42).

Midazolam, karaciğer enzimleri CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından alfa-hidroksimidazolam ve 4-hidroksimidazolama metabolize edilir (43,44). Bu metabolitler midazolama benzer sedatif aktiviteye sahiptirler ve hızla konjuge edilerek idrarla atılır (45). Böbrek yetmezliği olan hastalarda derin sedasyona neden olabilirler

(46). Midazolam, özellikle fentanil veya morfin gibi opioid ilaçlarla birlikte kullanıldığında solunum depresyonuna ve apneye neden olabilir (47).

Lorezapam: Oral, transmukozal, intranazal, intramüsküler ve intravenöz yolla uygulanabilmektedir. Etki süresi yaklaşık 10-20 saattir ve eliminasyon yarı ömrü 8-25 saattir. Diazepam'dan daha az lipofilik olması nedeniyle etkisi daha yavaş başlar hem de yeniden dağılım daha yavaş olduğu için klinik etkisi uzun sürmektedir. Bu aynı zamanda lorezapamın tekrarlanan uygulamalardan sonra vücut yağında önemli ölçüde birikmediği anlamına da gelir (48). Lorazepam karaciğerde inaktif bir glukuronide konjuge edilir ve %70 kadarı idrarla atılır. Lorazepam'ın farmakokinetiği yaşa göre çok az değiştiği gibi cinsiyet veya renal yetmezliğe göre de değişmez ancak karaciğer yetmezliği nedeniyle klirensi azalır (49). Uzun süre anksiyolitik etki istenirse lorazepamın etkisi geç başlayıp ve eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için premedikasyon için oral formu tercih edilir. Başlangıç dozu işlemiden 30-90 dk önce 0,5- 2 mg' dır (50).

Diazepam: Oral, intranazal, rektal, intramüsküler ve intravenöz yolla uygulanabilmektedir (48). En lipofilik benzodiazepin olduğu için kan beyin bariyerini hızlı geçer ve bu nedenle etki başlama süresi kısadır (51). Karaciğerde CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize olur ve aktif metabolitleri olan desmetildiazepam ve temazepam idrarla atılır. Diazepamın ortalama eliminasyon yarı ömrü 30 saattir. Yaşlı hastalarda, obez hastalarda, son dönem böbrek yetmezliğinde veya siroz gibi karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikme olasılığı daha yüksektir ve doz azaltılmalıdır. Başlangıç IV dozu 0,1-0,2 mg/kg'dır (52).

Propofol

Propofol, düşük konsantrasyonlarda santral sinir sistemindeki gama aminobütirik asit (GABA) reseptörünün aktivitesini artırarak, yüksek konsantrasyonlarda ise GABA'yı doğrudan aktive ederek sedatif-hipnotik etkisini gösterir (53). Sedatif, hipnotik, amnezik, anksiyolitik, antikonvülzan ve antiemetik etkilere sahiptir (54). Hızlı psikomotor iyileşmenin önemli olduğu tanısal veya invaziv prosedür uygulanan hastaların sedasyonunda ve yoğun bakım ünitesindeki hastaların sedasyonunda etkinliği ve faydası kanıtlanmıştır (55,56). Propofol suda çözünmeyen lipofilik bir fenol türevidir ve intravenöz kullanım için lipit emülsiyonuna

dönüştürülmüştür. Emülsiyon içeriği soya fasulyesi yağı (100 mg/ml), yumurta sarısı lesitini (12 mg/ml), gliserol (22,5 mg/ml) ve antimikrobiyal aktiviteye sahip etilendiamintetraasetik asit (EDTA)' tir. Başarılı propofol emülsiyonları geliştirilmesine rağmen mevcut formüllerin dezavantajları arasında emülsiyon kararsızlığı, antimikrobiyal maddelere ihtiyaç duyulması, hiperlipidemi ve IV enjeksiyon sırasında ağrı yer almaktadır (57).

Propofol sadece intravenöz kullanıma uygundur. Acı tadı ve yüksek hepatik ekstraksiyon oranının (>%90) neden olduğu düşük oral biyoyararlanımı nedeniyle enteral veya diğer uygulama yolları için uygun değildir (58). İlacın etki başlangıcı 30-60 saniyedir. Etki süresi doza, hıza ve uygulama süresine bağlı olarak 10 dk' dan azdır. Propofol erişkinlerde sedasyon için başlangıçta 0,5-1 mg/kg IV bolus yükleme sonrası sedasyonu sürdürmek için her 1-3 dakikada bir 0,25-0,5 mg/kg IV bolus dozlarla verilir (59). Propofolün %70' i karaciğerde üridin 5'-difosfat glukuronosiltransferaz tarafından propofol glukuronide konjuge edilirken %30' u 2,6-diizopropil-1,4-kinol'e (4-hidroksipropofol) hidroksile edilir. Bu metabolitler hızla glukronid ve sülfat ile yapılan konjugasyon reaksiyonu ile suda çözünür hale gelerek böbrekler tarafından atılır (60).

Propofolün en belirgin kardiyovasküler etkisi kalp debisinde azalmayla beraber hipotansiyondur. Bu etki doza bağlıdır ve sedatif dozlarda bile ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalarda daha belirgindir (61). Propofolün yan etkisi sıklıkla enjeksiyon sırasında ağrı, miyoklonus, apne, hipotansiyon ve nadiren propofolün enjekte edildiği damarda tromboflebit oluşumudur. Enjeksiyon sırasındaki ağrı; geniş bir damar kullanılarak, el sırtındaki damarlardan kaçınılarak, propofol formülasyonunun değiştirilmesiyle ve uygulamadan önce lidokain veya opioid verilerek önlenabilir (62). Propofolün 48 saatten fazla yüksek doz (>5 mg/kg/saat) infüzyonlarında nadir fakat hayatı tehdit eden yan etkisi; şiddetli metabolik asidoz, rabdomiyoliz, hiperkalemi ve kardiyovasküler kollarstan oluşan ve sıklıkla ölümcül olan 'propofol infüzyon sendromudur' (PRIS) (63,64). Bu sendromun nedeni olarak propofolün mitokondriye uzun zincirli yağ asidi girişini engelleyerek yağ asidi oksidasyonunu engellediği düşünülmektedir (65). Mevcut propofol formüllerinde yumurta lesitini, soya ve yer fıstığı yağı bulunduğundan bu maddelerin potansiyel alerjik reaksiyonlara yol açtığı

düşünülmektedir. Aynı araştırmada yumurta, soya veya yer fıstığına alerjisi olan hastalarda propofol alerjisi ile bağlantı bulunamamıştır (66).

Barbitüratlar

Barbitüratlar, santral sinir sistemindeki gama aminobütirik asit (GABA) reseptörüne bağlanarak klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırır ve hiperpolarizasyona neden olarak GABA'ya yanıtı artırır (67). Yurt dışında prosedürel sedasyon amacıyla etkisi 30 saniye içinde hızla başlayan ve etki süresi 4-7 dakika kadar kısa olan metoheksital kullanılır (68). Metoheksitalin rektal, IV ve IM olmak üzere çeşitli uygulama yolları vardır. Prosedürel sedasyon için IV dozu 0,5-2 mg/kg'dır. Metoheksital karaciğerde inaktif metaboliti hidroksimetoheksital'e okside edilir. Metoheksitalin solunum depresyonu, apne, hıçkırık, kardiyovasküler depresyon ve laringospazm gibi yan etkileri olabilir (69). Etkinlik ve yan etkiler açısından metoheksital ile benzer olan ve anestezi indüksiyonu için kullanılan tiyopental, prosedürel sedasyon için nadiren kullanılır.

Etomidat

Etomidat santral sinir sistemindeki gama aminobütirik asit (GABA) reseptörüne bağlanarak sedatif-hipnotik etki gösterir (70). Prosedürel sedasyon için 0,1-0,15 mg/kg dozunda etomidat, 30-60 saniye içinde IV olarak verilir ve etki süresi 5-15 dakikadır. Karaciğer tarafından hızla metabolize edilir ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda etki süresi uzayabilir. Etomidat bir yandan kardiyovasküler stabiliteyi koruduğu düşünülürken; miyoklonus, solunum depresyonu, adrenal supresyon ve bulantı-kusmaya neden olabileceği unutulmamalıdır (71). Miyoklonus en sık bildirilen yan etkisidir ve bunun subkortikal disinhibisyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (72). Etomidatın tek bir indüksiyon dozu dahi adrenal bezdeki 11 β -deoksikortizol'ü kortizole dönüştüren 11 β -hidroksilaz enzimini inhibe ederek adrenal supresyonu 24 saate kadar uzatabilir. Etomidat, adrenokortikal rezervi yetersiz, travmatik beyin hasarı, septik ve hemorajik şok gibi göreceli adrenal yetmezliği olan hastalarda sonuçları kötüleştirebileceği için kullanımı önerilmemektedir (73).

Opioidler

Opioidlerin şiddetli akut ağrı, perioperatif ve kronik ağrı yönetimi için kullanımı son yirmi yılda önemli ölçüde artmıştır. Opioidler etkilerini santral sinir sistemi ve periferik dokularda mü, delta, kappa ve nosiseptin reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Opioid-reseptör aktivasyonu nörotransmitter salınımını ve ağrı sinyallerinin merkezi sinir sistemine iletilmesini engeller (74).

Fentanil: Morfinden yaklaşık 75-100 kat daha güçlü olan bir opioid analjeziktir (75). Meperidin'den 1000 kat daha güçlü sentetik bir opioid olan fentanil, prosedürel sedasyon ve analjezi için tercih edilen narkotiktir. Minimal amnestik etkiye sahiptir ve tek başına kullanılmamalıdır. Sedasyon için 0,5-1 mcg/kg'lık dozlarda IV olarak uygulanır (76). Fentanilin etki başlangıcı IV uygulandıktan 1-2 dakika sonra ortaya çıkar ve etki süresi 2-4 saattir. Fentanilin yan etkileri bulantı, kusma, baş dönmesi, kabızlık, pruritis, solunum depresyonu (yüksek dozlarda apneye yol açar), bradikardi ve bilinç kaybıdır. Göğüs duvarı rijiditesi IV doz ve uygulama hızıyla ilişkilidir ve 50 mcg kadar düşük dozlarda bile görülmüştür (77). Eliminasyon yarı ömrü tek doz intravenöz uygulama sonrası 1,5-6 saattir (78). Fentanil hem yüksek lipid çözünürlüğüne hem de hızlı yeniden dağılıma sahip olduğu için parenteral dışındaki uygulama yolları için ideal bir ajandır. İntramüsküler, intravenöz, nöralaksiyel (epidural, intratekal), transdermal, transmukozal (oral veya intranazal) ve inhalasyonel yollarla kullanılabilir. Fentanil karaciğerde, norfentanil, hidroksi-propionil-fentanil ve hidroksi-propionil-norfentanile metabolize edilir. Fentanil metabolitlerinin farmakolojik aktivitesi bilinmemektedir ancak minimal olduğuna inanılmaktadır. Fentanil' in %10' dan azı böbrekler tarafından değişmeden atılır (79).

Remifentanil: Anilidopiperidin türevi olup ağırlı prosedürlerde intravenöz analjezi ve sedasyon için yaygın olarak kullanılmaktadır. Remifentanil; plazma ve interstisyel dokularda yaygın olarak bulunan esterazlar tarafından metabolize edilir; böbrek ve karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. Remifentanilin >%50' si dolaşımda iyonize olmayan formda olduğu için yüksek lipofilik özelliğe sahiptir ve kan beyin bariyerini hızla geçerler. Etki başlama süresi yaklaşık 90 sn olup eliminasyon yarı ömrü 9 dakikadır. Remifentanil, doza bağlı olarak analjezik, sedatif ve solunum depresan etkilere sahiptir ve bunların hepsi naloksan ile kolayca tersine çevrilebilir. Remifentanilin en sık görülen yan etkisi parasempatomimetik ve sempatolitik etki ile

bradikardi ve hipotansiyondur. Özellikle bolus uygulamadan sonra göğüs duvarı rijiditesi, pruritus, bulantı ve kusma gibi yan etkiler görülebilir (80). Prosedürel analjezi ve sedasyon için remifentanil tek başına kullanıldığında; başlangıç bolus dozu 0,5-3 mcg/kg'dır ve gerektiğinde her iki dakikada bir 0,25-1 mcg/kg'lık sonraki dozlar verilebilir (81).

Alfentanil: Morfinden yaklaşık 70 kat daha güçlü ve mü reseptörleri üzerinden etki gösteren opioid analjeziktir. Maksimum analjezik etkisi IV bolus uygulanması ile bir dakika sonra ortaya çıkar. Alfentanilin 5–50 mcg/kg IV bolus dozu; laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi kesiye karşı hemodinamik yanıtı önemli ölçüde azaltır (82). Alfentanilin de diğer opioidler gibi analjezik dozlarda en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, sedasyon ve solunum depresyonudur (83).

Ketamin

N-metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) antagonisti olan Ketamin, fenilsikloheksilamin türevi olup 1960 yılında fensiklidin yerine intravenöz anestezi ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ketamin, üst solunum yolu refleksini koruma, önemli solunum depresyonu olmaması ve güçlü analjezi gibi spesifik özellikleri nedeniyle hızla popülerlik kazanmıştır (84).

Ketamin, iv, im, oral, intranazal, epidural ve intratekal dahil olmak üzere birden fazla yolla uygulanır. Hızla maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaştığı için en sık IV uygulanır ve 2-4 saat kadar kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. En iyi dissosiyatif anestezi olmasıyla beraber aynı zamanda analjezik, anti-inflamatuar ve antidepresan etkileri de vardır. Dissosiyatif anestezi, tam bilinç kaybının olmadığı ancak katatoni, katalepsi ve amnezi ile karakterize bir anestezi şeklidir ve 1-2 mg/kg intravenöz bolus ketamin dozlarıyla elde edilir. İntravenöz ketamin, kronik ve akut postoperatif ağrıyı azaltmak için analjezik olarak kullanılır. Mevcut opioidlere ek analjezik olarak 0,15-0,25 mg/kg subanestezi dozlarında intravenöz uygulandığında veya akut travma sonrası 0,5-1 mg/kg intravenöz uygulandığında elde edilir. Ketaminin tek doz subanestezi iv uygulamasından sonra en sık yan etkileri; psikomimetik etkiler (görsel, işitsel veya somatosensoriyel uyaranlarda bozulma), hafıza ve bilişsel bozukluk, eğlence amaçlı kötüye kullanım, baş dönmesi,

bulantı/kusma, sempatik sinir sistemi üzerindeki etkiler (taşikardi, hipertansiyon, çarpıntı) ve nistagmusdur (85).

Ketamin karaciğerde CYP2B6 ve CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilir. Ketamin, demetilasyon ile norketamine; sonra norketamin ise hidroksinorketamin ve dehidronorketamine metabolize edilir (86). Prosedürel sedasyon ve analjezi için başlangıç dozu 1-2 mg/kg iv bolustur. Sedasyon yetersizse veya daha uzun prosedürler için, her 5 ila 10 dakikada bir 0,5-1 mg/kg tekrarlanabilir. Ketamin ile beraber başka sedatif kullanılacaksa 0,25-0,5 mg/kg gibi düşük dozlar kullanılmalıdır (87).

Ketaminin bronkodilatasyon özelliği vardır. Reaktif hava yolu veya bronkospazmı olan hastalar için iyi bir tercihtir (88). Ketaminin neden olduğu hipersalivasyon için antikolinergik profilaksi rutin olarak gerekli görülmemiştir (89).

Deksmedetomidin:

Anksiyolitik, sedatif ve analjezik özellikleri için kullanılan seçici ve güçlü α -2 adrenerjik agonisttir (90). Deksmetomidin ilk olarak 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yalnızca yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) mekanik ventilasyon uygulanan yetişkin hastaların sedasyonu için 24 saate kadar IV uygulama için ruhsatlandırılmıştır. Deksmetomidin için 2008'de ABD'de, cerrahi veya diğer prosedürlerin öncesinde ve/veya sırasında entübe olmayan hastaların sedasyonu için kullanılmasına izin veren ek bir karar çıkarılmıştır. Deksmetomidin Avrupa Birliği'nde 2011 yılında, hastaların sözlü uyarıya yanıt verdiği prosedürel sedasyon ve analjezi uygulamalarında onaylanmıştır (91).

Yurt dışında yıllardır kullanılan ve bir α -2 agonist olan Klonidin'nin α -2/ α -1 reseptör seçiciliği 220:1 oranındadır. Deksmetomidin, α -2/ α -1 reseptör seçiciliği 1620:1 oranında olması ile α -2 reseptör seçiciliği daha fazladır (92). Merkezi sinir sistemindeki α -1 adrenoreseptörlerin aktivasyonu, sedatif özelliği olan α -2 adrenoreseptörlerin etkilerini ortadan kaldırdığı için deksmedetomidin, klonidinden daha güçlü bir sedatif olduğu düşünülmektedir (93). Deksmetomidin, sedasyon ve analjezik etkisini lokus seruleus ve spinal kordtaki α_2 adrenoreseptörler aracılığıyla sağlar. Deksmetomidinin 2 saatlik yarı ömrü, klonidinden neredeyse 4 kat daha

kısadır. Bu yüzden deksmedetomidinin neden olduğu sedasyonun önemli bir özelliği, hastaların kolayca uyandırılabilir olmasıdır (94).

Deksmedetomidin yüksek plazma konsantrasyonlarında hipertansiyon ve düşük plazma konsantrasyonlarında ise hipotansiyona neden olması ile bifazik hemodinamik yanıt oluşturur. Deksmedetomidinin IV bolus uygulanması ile elde edilen yüksek plazma konsantrasyonları, kalp hızında belirgin bir azalmayla birlikte kan basıncında artışa neden olur. Bu vasküler düz kaslardaki α -2 reseptörlerin aktivasyonu ile periferik vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olur. Deksmedetomidin, presinaptik α -2 adreno reseptörlerden sempatik katekolamin salınımını inhibe etmesi ve vagal aktivitenin artmasıyla hipotansif bir faza neden olur (95,96).

Deksmedetomidin, derin sedasyona neden olacak kadar yüksek dozlarda kullanıldığında bile solunum açısından güvenli görünmektedir (97). Bronş düz kasındaki β -adreno reseptörlere ek olarak, bronşiyal mukoza ve ganglionlarda α -1 ve α -2 adreno reseptörler bulunur. İnsan ve hayvan bronşiyal dokusu üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda, α -2 adreno reseptör stimülasyonu ile bronkodilatasyon olduğu gösterilmiştir. Seçici bir α -2 adreno reseptör agonisti olan deksmedetomidinin bir hayvan çalışmasında histamin kaynaklı bronkokonstriksiyonu etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (98).

Deksmedetomidin, uyanık fiberoptik entübasyon, nöroşirürjik işlemler ve dış cerrahisi gibi terapötik veya tanısal prosedürler için güvenli bulunmuştur (99). Hiperkapnik ventilasyon yanıtının yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle yaşlı hastalarda solunum depresyonuna karşı dikkatli olunmalıdır. Deksmedetomidin diğer sedatif, hipnotik veya analjezik ajanlarla birlikte uygulandığında, solunum depresyonu veya apne riskinin arttığı bildirilmiştir (100).

Deksmedetomidin karaciğerde glukuronidasyon ve sitokrom P450 2A6 (CYP2A6) tarafından metabolize edilir (101). Metabolitlerinin %90' ı idrarla ve %10'u feçesle atılır. Dağılım yarı ömrü yaklaşık 6 dakika ve eliminasyon yarı ömrü ortalama 2- 2,5 saattir (102). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük başlangıç dozları önerilirken böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı gerekmez (103).

Deksmedetomidin çoğunlukla IV sürekli infüzyon olarak kullanılsa da IM, oral, bukkal ve intranazal gibi çeşitli uygulama yolları vardır (104,105). Yetişkinlerde

prosedürel sedasyon için 10 dakika boyunca 1 mcg/kg yükleme yapılır ve ardından 0,2–1,0 mcg/kg/saat idame infüzyon uygulanır. 1,4 mcg/kg/saat maksimum doz aşılmamalıdır (106).

2.2.2 Sedasyon Öncesi Hasta Değerlendirme

İşlem öncesi hasta değerlendirme parametreleri hastanın hava yolu ve genel durumu ile ilgilidir. Sedasyon kaynaklı hava yolu obstrüksiyonu ve solunum depresyonu riskleri değerlendirilmelidir. Hava yolunun değerlendirilmesinde; obstrüktif uyku apnesi, trakeal stenoz, trakeomalazi/bronkomalazi, intratrakeal tümörler, boyun ve mediastendeki neoplastik lezyonlar sorgulanmalıdır. Sedasyon açısından riskli gruplar; konjestif kalp yetmezliği ve aritmi, kronik akciğer hastalığı, miyopati, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalık, obezite, 70 üzeri yaş, American Society of Anesthesiologists'in (ASA) fiziksel durumu 3-4 olan hastalardır. Hastalar, cerrahi veya cerrahi olmayan müdahaleler ve tanı prosedürlerinde gerekli olan sedasyonun yararları ve riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. Sedasyon zorunluluğu açıklanmalı ve hastanın bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır (107,108).

2.2.3 Sedasyon Sırasında Monitörizasyon ve İzlem

Solunum ve Kardiyovasküler: Prosedürel sedasyon ve analjezi sırasında standart hasta izleme parametreleri; elektrokardiyogram (EKG), noninvaziv kan basıncı, puls oksimetre ve ekshal edilen karbondioksitin (CO_2) izlendiği kapnografidir. Puls oksimetre, hastalarda oksijenasyon ve solunum fonksiyonunun değerlendirildiği standart bir noninvaziv teknolojidir. Noninvaziv kan basıncı ile 5 dakikalık aralıklarla arteriyel basınç takibi yapılmalıdır. Kapnografi, kısmi karbondioksit (CO_2) basıncının invaziv olmayan bir ölçümüdür. Elde edilen kapnogram, hava yolu açıklığı ve ventilasyonun sürekli değerlendirilmesine yardım eder (108).

Sedasyon Seviyesi:

İşlem sırasında hastaların komutlara verdiği yanıt, bilinç düzeylerinin değerlendirilmesine rehberlik eder. Hastanın sözlü komutlara verdiği tepkinin izlenmesi rutin olmalıdır. Sözlü yanıtın mümkün olmadığı prosedürler sırasında, sözlü

veya dokusal uyarılara yanıtlar, hastanın hava yolunu kontrol edebileceği ve gerekirse derin nefesler alabileceğini gösteren başka bir bilinç belirtisidir. Sözlü uyarılara yanıt vermeyip ağrılı uyarılara karşı refleks geri çekme yanıtı veren hastalar, derin sedasyon altında olduğu ve genel anestezi sınırına yaklaştığı düşünülmeli ve komplikasyonlar zamanında tespit edilip önlem alınmalıdır. Ventilasyon gözlem veya oskültasyon ile sürekli olarak izlenmelidir (109).

Minimal, orta ve derin sedasyon, ASA'nın tanımına göre hastaların işlem sırasındaki sözlü, dokusal ve ağrılı uyarılara yanıtına göre yapılmıştır. Bu tanıma göre derin sedasyondaki hastalar sadece tekrarlanan ağrılı uyarılara yanıt verir aynı zamanda hava yoluna müdahale gerekebilir (37). Daha çok yoğun bakımda kullanılmak üzere sedasyon seviyesinin değerlendirildiği başka ölçekler arasında Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Kantitatif Sedasyon Skoru (KSS) veya Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirmesi Ölçeği (Modifiye Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale - MOASS)'dir (38).

Bispektral İndeksli (BIS) elektroensefalografik izlem, başlangıçta ameliyathanede sedasyon ölçeklerinin kullanılmadığı özellikle nöromüsküler bloke edici ajan (NMBA) kullanılan hastalarda bilinç düzeyini izlemek için geliştirilmiştir. Başlangıçta prosedürel sedasyon ve analjezide, farkındalık insidansını azaltmak için sedatif ajanların dozunu titre etmek amacıyla BIS kullanılmıştır (110). Kullanılan cihaz, 0 ile 100 arasında bir puan sağlayan BIS monitörüdür. 100 tam uyanıklığı temsil ederken 60 puan altı derin sedasyon ve genel anesteziye karşılık gelir (111). Daha sonraları BIS' in sedasyon derinliğini değerlendirmedeki faydası belirsizliğini korumuştur ve bu nedenle prosedürel sedasyon ve analjezi de rutin olarak BIS kullanılmamaktadır. BIS değerleri ile sedasyon düzeyi arasındaki ilişki hastalar arasında farklılık göstermekte ve bu da sedasyon derinliğini tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (112).

Komplikasyonlar:

Sedasyon ve analjezi, işlem sırasında veya sonrasında çok çeşitli komplikasyonların nedeni olabilir. Bunlar arasında hipoksemi ve hiperkarbiye yol açan solunum depresyonu; anatomik veya yabancı maddelerin neden olduğu hava yolu tıkanıklığı, laringospazm, laringeal ödem; hipotansiyon, hipertansiyon, anjina veya miyokard enfarktüsünün neden olduğu göğüs ağrısı, aritmi, alerjik reaksiyonlar;

yetersiz sedasyonun neden olduğu ağrı ve stres, halüsinasyonlar ve bulantı-kusmayla beraber aspirasyon ve lokal anestezi intoksikasyonu sayılabilir. Bu komplikasyonlar erkenden tanınmalı ve yönetilmesi gerekir aksi takdirde yaşamı tehdit eden olaylara neden olabilir (36). Opioid veya benzodiazepinlerin neden olduğu solunum depresyonu için antidot olarak nalokson veya flumazenil kullanılması gerekebilir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 03.10.2023, 05 sayılı kurul toplantısı, Sayı: E-57051259-020-438690) onayı alındıktan sonra Pamukkale Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve EBUS-TBİA planlanan hastalarda uygulanmıştır. 1 Kasım 2023 – 30 Nisan 2024 tarihleri arasında 18-75 yaş arası, ASA I-II-III 42 hastaya uygulanacak olan anestezi yöntemi ve yapılacak testler ile ilgili bilgi verilmiş, kabul eden hastalardan yazılı ve sözlü onam alınarak işlemlere başlanmıştır.

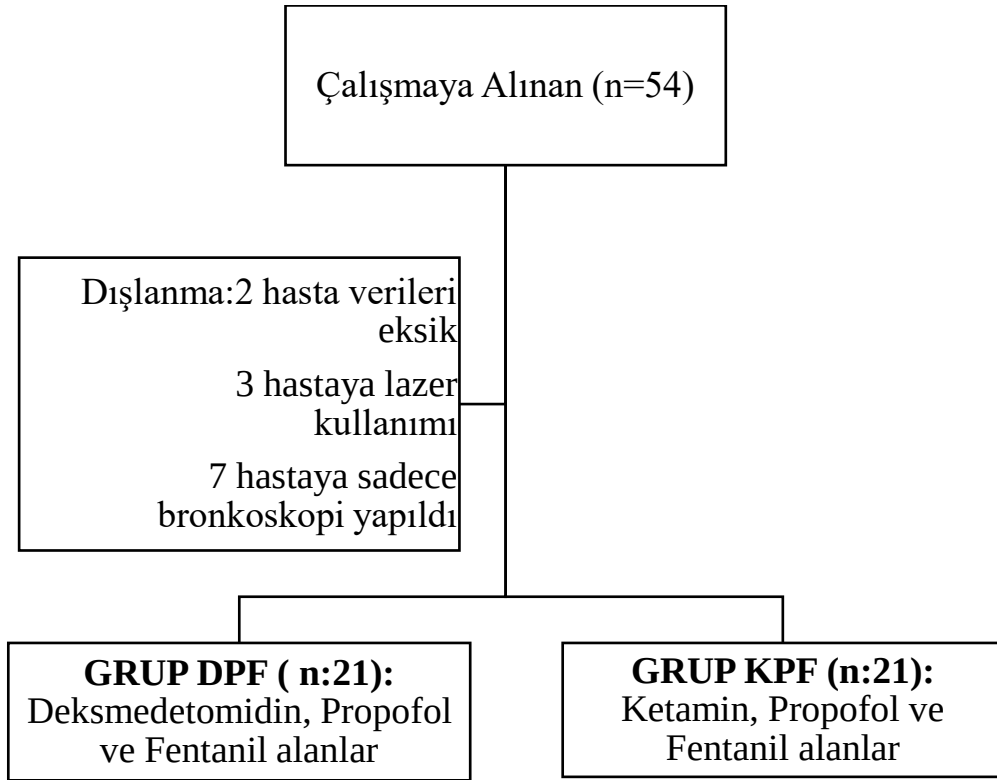
Çalışmadan dışlanma kriterleri; çalışma ilaçlarından herhangi birine alerjisi olan, işlemleri ve testleri kabul etmeyen, ciddi böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliği olan hastalar, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blokaj ve anstabil anjinası olanlar, son 6 hafta içinde miyokard infarktüsü geçirenler, kalp hızı 50 atım/dakika'nın veya sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında olan, mallampati skoru 4 olan, vücut kitle indeksi 34 kg/m^2 ve üzerindeki hastalar, testleri değerlendirmede zorluğa yol açan nörolojik yada psikolojik hastalığı olanlar, gebeler, digoksin, α_2 agonist yada antagonisti kullananlardır.

3.2 ÇALIŞMA TASARIMI

Gruplara kapalı zarf yöntemi ile alınan hastalarda işlem boyunca sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı, EKG ve periferik oksijen satürasyonu monitörize edilmiş, bazal ve işlem sırasındaki değerler kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya alınan 54 hastanın 3'ünde lazer kullanılması, 7'sinde sadece bronkoskopi yapılması ve 2'sinde de verilerin eksik olması nedeniyle 12 hasta çalışma dışı bırakılmıştır ve 42 hastada istatistiksel analizler yapılmıştır.

İşlem odasına alınan hastalarda açlık süresinin 6-8 saat olduğu doğrulanarak, en az bir adet 20 gauge İV kanülasyon yapıldı ve 100 ml/saat hızında kristalloid infüzyonu başlandı. Tüm hastalara Yüksek Akımlı Nazal Kanül (HFNC) cihazı 31 derecede, 50 L/dk hızda ve FiO_2 %50 olacak şekilde kullanılmıştır ve end-tidal O_2 (etO_2) $>\%90$ olduğunda işleme başlanmış ve oksijen satürasyonu $>\%90$ olacak şekilde

uygulanmıştır. İşlem sırasında hemostazı kontrol altına almak için soğuk su ve adrenalinle yıkama planlanmıştır. Bu uygulamanın yeterli olmadığı hastalarda koter veya lazer kullanılacak ise hava yolu yangınına önlemek amacıyla hastalar HFNC cihazından ayrılarak etO₂ %30'un altına düşmesi beklenecektir. Bu şekilde kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 1: EBUS-TBİA İşlemi Hasta Sayısı

EBUS-TBİA uygulanan hastalara bir grupta deksmedetomidin-propofol-fentanil (Grup DPF), diğer grupta ise ketamin-propofol-fentanil (Grup KPF) ile sedasyon uygulanmıştır. Hastalar, kapalı zarf yöntemi ile Grup DPF veya Grup KPF gruplarından birine yerleştirilmiştir. Bütün hastalara operatör tarafından %10'luk lidokainden (Vemcaine Pump Sprey, VEM İlaç, Tekirdağ, *Türkiye*) orofarinkse 15-20 puff (150-200 mg lidokain) uygulanmıştır. Uygulamadan 5 dk sonra topikal anestezi yumuşak bir aspirasyon sondası ile test edilmiştir. %2'lik lidokain ayrıca bronkoskop yoluyla vokal kordlara 2 ml, karinaya 2 ml, sağ ve sol ana bronşlara 1'er ml verilmesi planlanmış ve öksürük olması durumunda operatör tarafından ek doz yapılmıştır.

Sistemik sedasyon amacıyla ilk olarak kullanılan ilaçlar Grup DPF'deki hastalara deksmedetomidin 1 mcg/kg 10 dk içinde yüklendi ve 0,2-0,7 mcg/kg/saatlik infüzyon hızıyla devam edilerek, kalp tepe atımı 60'ın altına düştüğünde infüzyon hızı yavaşlatılmıştır. Grup KPF' deki hastalara ketamin 0,3 mg/kg bolus verilmiştir. Her iki grupta ki hastalara propofol 0,1-0,5 mg/kg yükleme dozu 3-5 dk içinde verilip sonrasında 1,5-4,5 mg/kg/saatlik infüzyon hızıyla devam edilmiş, fentanil 0,7 mcg/kg dozunda 3-5 dk içinde bolus verilmiştir. Propofol infüzyonu Kantitatif Sedasyon Skoru 3-4 olacak şekilde titre edilmiş ve işleme izin verilmiştir. Öksürük olması durumunda %2'lik lidokain ek dozu operatör tarafından uygulanmıştır. 65 yaş ve üzeri hastalarda ilaç dozları %30-%50 oranında azaltılarak uygulanmıştır.

İşlem sırasında hemodinamik parametreler, satürasyon ve kantitatif sedasyon skoru 5 dakikalık aralıklarla kaydedilmiştir. Hemodinamik parametrelerden hipotansiyon ortalama kan basıncının 60 mm/Hg'nin altında, hipertansiyon ise kan basıncının 140/90 mm/Hg'nin üzerinde olması, bradikardi kalp hızının 50 atım/dakika altında, taşikardi ise 100 atım/dakika üzerinde olması, desatürasyon SpO₂'nin 10 saniye ve daha uzun süreyle %90'nın altına düşmesi olarak tanımlanmış ve kaydedilmiştir. Desatürasyon halinde kurtarma manevrası olarak solunumsal olaylara %100 O₂, çene itme, ambu-maske veya mekanik ventilasyonla ile müdahale edilirken; bradikardi atropin, hipotansiyon efedrinle tedavi edilmiş ve toplam miktarları not edilmiştir. İşlem sırasında meydana gelen taşikardi ve hipertansiyonda sedasyon skalası kontrol edilmiş ve hastanın hareketlenmesi halinde Grup DPF'de deksmedetomidin, bazal infüzyona ek olarak 0,2-0,7 mcg/kg/saatlik dozunda artırıldı ve Grup KPF'de ise ek ketamin 10 mg bolus dozu yapılmıştır. Taşikardi, hipertansiyon, öksürük ve aktif hareketlerin devamı halinde her iki gruba da kurtarıcı ilaçlar fentanil 10 mcg ve propofol 1,5-4,5 mg/kg/saatlik dozunda artırılmıştır. Kullanılan toplam ilaç miktarı not edilmiştir. Ayrıca işlem sırasında öksürük dört ölçekli skala kullanılarak (1: öksürük yok, 2: hafif öksürük (en fazla iki öksürük), 3: orta derecede öksürük (3-5 öksürük), 4: şiddetli öksürük (> 5 öksürük)) değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Hastaların işlem öncesi herhangi bir ilaç verilmeden APL valfi açık, 10 L/dk hızında %100 O₂ ile 1-2 dk spontan maske ventilasyonu yapılarak maksimum inspiratuvar peak hava yolu basıncı (Ppeak-P1); aynı işlem EBUS-TBİA

sonlandırıldıktan sonra 1-2 dk spontan maske ventilasyonu yapılarak maksimum inspiratuvar peak hava yolu basıncı (Ppeak-P2) ölçülmüş ve başlangıç değerine göre değişimi kaydedilmiştir.

İşlem bittikten sonra yukarıda da belirtildiği gibi 1-2 dakikalık maske ventilasyonu yapılarak işlem sonu maksimum inspiratuvar peak hava yolu basıncı ölçüldü ve solunum güvenliği sağlandıktan sonra postoperatif derlenme ünitesine nakledildi. Modifiye Aldrete Derlenme Skoru bronkoskopun vokal korddan çıkarılmasından sonra başlamak üzere skorun 9'un üzerine gelmesine kadar geçen süre olarak kaydedildi. Hastaların ağrılarının olup olmadığı soruldu ve on basamaklı VAS Skoru ile değerlendirildi. Postoperatif bulantı ve kusmanın varlığı sorgulandı, operatör ve hastanın memnuniyet derecesi kaydedildi. Hastaların hemodinamik ve solunum parametreleri normal sınıra geldiğinde postoperatif derlenme ünitesinden servise gönderildi.

Tablo 2: Modifiye Aldrete Derlenme Skorlaması (113)

Aktivite	Dört ekstremiteyi de hareket ettirebiliyor	2
	İki ekstremiteyi hareket ettirebiliyor	1
	Ekstremitelerini istemli veya emir ile hareket ettiremiyor	0
Solunum	Soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
	Dispneik veya solunumu kısıtlı	1
	Apneik	0
Dolaşım	Kan basıncı bazal değerlerin +/- % 20'si	2
	Kan basıncı bazal değerlerin +/- % 21-% 49'u	1
	Kan basıncı bazal değerlerin +/- % 50	0
Bilinç	Tamamen uyanık	2
	Seslenmekle uyanıyor	1
	Yanıt vermiyor	0
Oksijen Satürasyonu	Oda havasında satürasyon > %92	2
	Satürasyonu % 90 ve üzerinde tutmak için oksijen gerekir	1
	Oksijen uygulamasıyla satürasyon < % 90	0

Tablo 3: Operatör ve Hasta Memnuniyet Skoru (114)

1: HİÇ MEMNUN DEĞİLİM
2: MEMNUN DEĞİLİM
3: NÖTR
4: MEMNUN
5: ÇOK MEMNUN

Tablo 4: Dört Ölçekli Öksürük Skoru (115)

1: Öksürük yok
2: Hafif öksürük (en fazla iki öksürük)
3: Orta derecede öksürük (3-5 öksürük)
4: Şiddetli öksürük (> 5 öksürük)

3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

3.3.1 Güç analizi

Çalışmada güç analizi için G*Power programı (versiyon 3.1.9.7) kullanılarak örneklem hesabı yapılmıştır (116). Referans çalışmada Keto-propofol ve Deksmetomidin-propofol gruplarındaki Ramsay Sedasyon Skorları karşılaştırıldığında etki büyüklüğü değerinin çok yüksek olduğu ($d=0,9$) saptanmıştır (115). Bu çalışmadaki $\alpha:0.05$, güç %80, $d=0,9$ parametreleri kullanılarak her bir grup için en az 21 hasta olmak üzere toplam örneklem büyüklüğünün en az 42 olması gerektiği bulunmuştur.

3.3.2 İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri ile gösterildi. Nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya deksmedetomidin uygulanan 21 hasta, ketamin uygulanan 21 hasta olmak üzere toplamda 42 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan 42 hastanın yaş ortalaması $62,19 \pm 9,96$ yıl olup, 27 (%64,3)' si erkekti. Yaş ortalaması deksmedetomidin uygulanan grupta $62,95 \pm 11,56$ yıl, ketamin uygulanan grupta $61,43 \pm 8,28$ yıldır. Yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,626$). Cinsiyet dağılımına bakıldığında deksmedetomidin uygulanan grupta hastaların 10 (%47,6)' u, ketamin uygulanan grupta ise 17 (%81)' si erkekti. Gruplarda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (**$p=0,024$**). Gruplar kilo, kronik hastalıklar, sigara tüketimi bakımından karşılaştırılabilir olarak değerlendirildi (**Tablo 5**).

Deksmedetomidin ve ketamin uygulanan gruplarda işlem süreleri normal dağılımı yansıtmadığından ortanca değerleri deksmedetomidin grubunda 25,0 (10-75) dakika, ketamin grubunda 30,0 (20-45) dakika bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,837$) (**Tablo 6**).

Tablo 5: Hastaların Demografik Verileri

		Toplam		Deksmedetomidin Grubu, n=21		Ketamin Grubu, n=21		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	15	35,7	11	52,4	4	19,0	0,024
	Erkek	27	64,3	10	47,6	17	81,0	
Yaş ortalama$\pm$SS¹		42	62,19 $\pm$ 9,96	21	62,95 $\pm$ 11,56	21	61,43 $\pm$ 8,28	0,626
Kilo ortalama$\pm$SS		42	71,55 $\pm$ 14,68	21	72,52 $\pm$ 15,91	21	70,57 $\pm$ 13,66	0,672
VKİ² ortalama$\pm$SS		42	25,45 $\pm$ 4,74	21	26,76 $\pm$ 5,02	21	24,14 $\pm$ 4,15	0,073
Ek hastalık varlığı		37	88,1	17	81,0	20	95,2	0,343
Diyabetes Mellitus		10	23,8	5	23,8	5	23,8	1,000
Hipertansiyon		15	35,7	8	38,1	7	33,3	0,747
Hiperlipidemi		2	4,8	1	4,8	1	4,8	1,000
Koroner arter hastalığı		4	9,5	1	4,8	3	14,3	0,606
Kalp yetmezliği		1	2,4	1	4,8	0	0	0,311
Siroz		2	4,8	2	9,5	0	0	0,488
Akciğer hastalığı³		14	33,3	5	23,8	9	42,9	0,19
Nörolojik hastalık⁴		4	9,5	1	4,8	3	14,3	0,293
Solid kitle		11	26,2	5	23,8	6	28,6	0,726
Diğer ek hastalıklar⁵		5	11,9	1	4,8	4	19,0	0,343
Sigara tüketimi		14	33,3	8	38,1	6	28,6	0,513
Sigara paket/yıl ortalama$\pm$SS		14	40,0 $\pm$ 22,36	8	43,75 $\pm$ 27,35	6	35,0 $\pm$ 14,14	0,491

(¹SS: Standart Sapma, ²VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ³Akciğer hastalığı: Astım, KOAH,

İnterstisyel Akciğer Hastalığı, ⁴Nörolojik hastalık: Serebrovasküler Hastalık, Alzheimer,

⁵Diğer ek hastalıklar: Trombositopeni, Romatoid Artrit, Hipotiroidi, Guatr)

Tablo 6: İşlem sürelerinin karşılaştırılması

	Deksmedetomidin Grubu, n=21			Ketamin Grubu, n=21			p
	Min-	Maks	Ortanca	Min-	Maks	Ortanca	
İşlem süresi(dk)	10	- 75	25,00	20	- 45	30,00	0,837

İşlem sırasında kullanılan deksmedetomidin ve ketamine bağlı komplikasyonlar karşılaştırıldığında, hipertansiyon ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (**p=0,004**) (**Tablo 7**). Diğer tüm komplikasyonların iki grup arasında benzer düzeyde geliştiği görülmüştür. Hipertansiyonun deksmedetomidin uygulanan hastaların %42,9’unda, ketamin uygulanan hastaların ise %85,7’sinde geliştiği tespit edilmiştir. Deksmetomidin grubunda nabız 60’ın altına düştüğünde infüzyon hızı yavaşlatıldığı için bradikardi ve hipotansiyon ketamin grubundan farklı bulunmadı.

Tablo 7: Deksmetomidin ve Ketamin Grupları Arasında Komplikasyonların Karşılaştırılması

	Toplam, n=42		Deksmedetomidin grubu, n=21		Ketamin grubu, n=21		p
	n	%	n	%	n	%	
Desatürasyon	14	33,3	7	33,3	7	33,3	1,000
Bradikardi	1	2,4	1	4,8	0	0	0,311
Bradikardi sayısı ortanca(min-maks)	1	1,0(1,0-1,0)	1	1,0(1,0-1,0)	-	-	-
Taşikardi	15	35,7	5	23,8	10	47,6	0,107
Taşikardi sayısı ortalama±SS	15	3,27±2,08	5	2,20±1,30	10	3,80±2,25	0,169
Hipotansiyon	3	7,1	3	14,3	0	0	0,232
Hipotansiyon sayısı ortalama±SS	3	2,0±1,00	3	2,0±1,00	-	-	-
Hipertansiyon	27	64,3	9	42,9	18	85,7	0,004
Hipertansiyon sayısı ortanca(min-maks)	27	3,0(1,0-7,0)	9	2,0(1,0-7,0)	18	4,0(1,0-7,0)	0,044
1	27	64,3	12	57,1	15	71,4	0,765
Öksürük 2	11	26,2	7	33,3	4	19	
skoru 3	2	4,8	1	4,8	1	4,8	
4	2	4,8	1	4,8	1	4,8	

Endobronşiyal ultrason kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu işlemindeki anestezi ilaç miktarları karşılaştırıldığında, deksmedetomidinin süresinin ortanca değeri 25 dakika ve ortalama $66,14 \pm 26,3$ mcg dozunda olduğu, ketaminin uygulama süresinin ortanca değeri ise 30 dakika ve dozunun ortanca değeri 40,0 (30-80) mg olarak kullanıldığı saptanmıştır. Ortalama propofol kullanımına bakıldığında deksmedetomidin grubunda $200 \pm 97,2$ mg, ketamin grubunda $241,1 \pm 85,8$ mg olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,153$). Lidokainin deksmedetomidin ve ketamin uygulanan hastalarda ortanca değeri karşı gelecek şekilde 300,0 (100-350) mg ve 300,0 (200-350) mg kullanıldığı tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,876$). Ek kullanılan kurtarma fentanil miktarı incelendiğinde deksmedetomidin grubunda ortanca değeri 22,5 (10-50) mcg, ketamin grubunda ise 10,0 (10-30) mcg kullanıldığı saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,07$). İki grup arasında atropin ve efedrin kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 8**).

Endobronşiyal ultrason kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu yapılan ve iki grupta incelenen hastalarda işlem öncesi ve sonrasında maksimum inspiratuvar peak hava yolu basıncı (Ppeak) karşılaştırıldığında, Ppeak değerindeki azalma deksmedetomidin grubu hastaların %42,9'unda, ketamin grubunda ise %66,7'sinde tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,121$). Ppeak değeri deksmedetomidin uygulanan hastaların %47,6'sında, ketamin uygulanan hastaların %23,8'inde sabit kalmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,107$). Her iki grupta da benzer şekilde Ppeak değerinde %9,5'lik artış görülmüştür (**Tablo 9**).

Tablo 8: EBUS-TBİA sırasında prosedürel karşılaştırma

	Toplam		Deksmedetomidin grubu, n=21		Ketamin grubu, n=21		p
	n	%	n	%	n	%	
Toplam kullanılan Deksmetomidin miktarı(mcg) <i>ortalama±SS</i>	21	66,14±26,3	21	66,14±26,3	-	-	-
Toplam kullanılan Ketamin miktarı(mg) <i>ortanca(min-maks)</i>	21	40,0(30-80)	-	-	21	40,0(30-80)	-
Toplam kullanılan Propofol miktarı(mg) <i>ortalama±SS</i>	42	220,6±92,9	21	200±97,2	21	241,1±85,8	0,153
Toplam kullanılan Lidokain miktarı (mg) <i>ortanca(min-maks)</i>	42	300,0(100-350)	21	300,0(100-350)	21	300,0(200-350)	0,876
Kullanılan kurtarma Fentanil miktarı(mcg) <i>ortanca(min-maks)</i>	18	15,0(10-50)	10	22,5(10-50)	8	10,0(10-30)	0,07
Toplam kullanılan Atropin miktarı (mg)	0	-	0	-	0	-	-
Toplam kullanılan Efedrin miktarı (mg)	1	-	1	10	-	-	-

Tablo 9: EBUS-TBİA öncesi ve sonrası Ppeak değerlerinin karşılaştırması

	Toplam, n=42		Deksmedetomidin grubu, n=21		Ketamin grubu, n=21		p
	n	%	n	%	n	%	
Ppeak azalma	23	54,8	9	42,9	14	66,7	0,121
Ppeak sabit	15	35,7	10	47,6	5	23,8	0,107
Ppeak artış	4	9,5	2	9,5	2	9,5	1,00

Deksmedetomidin ve ketamin grupları kurtarma manevrası bakımından karşılaştırıldığında, deksmedetomidin ve ketamin grubunda benzer şekilde %33,3 oranında kullanıldığı tespit edilmiştir (p=1,00) (**Tablo 10**).

Tablo 10: Deksmedetomidin ve Ketamin grubu hastalarda kurtarma manevrası kullanımının karşılaştırılması

	Toplam, n=42		Deksmedetomidin grubu, n=21		Ketamin grubu, n=21		p
	n	%	n	%	n	%	
Kurtarma manevrası	14	33,3	7	33,3	7	33,3	1,00

Derlenme gruplar arasında Aldrete skorunun 9 olana kadar geçen süresi ile değerlendirildi. Deksmedetomidin grubunda ortalama değer 20,00 (6-25) dakika, ketamin grubunda 15,00 (10-20) dakika olarak saptanmış ve deksmedetomidin uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**p=0,002**). Hastaların hemodinamik ve solunum parametrelerine göre değerlendirildiği postoperatif derlenme ünitesinde kalış süresi deksmedetomidin grubunda ortalama değeri 35,00 (25-40) dakika, ketamin grubunda 25,00 (20-35) dakika saptanmış ve deksmedetomidin uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**p=<0,001**). Postoperatif ağrı varlığı deksmedetomidin grubun %33,3'ünde, ketamin grubunda ise %23,8'inde geliştiği tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,495). Postoperatif VAS skoru gruplar arasında benzerdi (p=0,647). Her iki grupta da postoperatif bulantı kusma gelişmesi, yoğun bakım gerekliliği saptanmadı (**Tablo 11**).

Tablo 11: EBUS-TBİA sonrası hastaların postoperatif izlemi

	Toplam, n=42		Deksmedetomidi n grubu, n=21		Ketamin grubu, n=21		p
	Ortanca (min- maks)		Ortanca (min- maks)		Ortanca (min- maks)		
Postoperatif derlenme ünitesinde kalış süresi/dk	30,00(20-40)		35,00(25-40)		25,00(20-35)		<0,001
Aldrete skoru 9 olana kadar geçen süre/dk	15(6-25)		20 (6-25)		15,00(10-20)		0,002
Postoperatif ağrı varlığı (n-%)	12	28,6	7	33,3	5	23,8	0,495
VAS skoru	0(0-4)		0(0-4)		0(0-4)		0,647

Hastaların verilen sedasyondan memnuniyet derecesinin değerlendirildiği 5 basamaklı skora göre 1 hiç memnun değilim 5 çok memnun arasındaki puanlama bakımından 1-3 puan alan hasta saptanmadı. Hasta memnuniyeti bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken her iki gruptaki hastaların 11'inin 4 puan 31'inin ise 5 puan verdiği görüldü. Operatör memnuniyeti bakımından gruplar değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark bulunmazken; operatör 6 işlemde sedasyon kalitesini 4 puan(memnun); 36'sında ise 5 puan (çok memnun) olarak değerlendirdi (**Tablo 12**).

Tablo 12: Hasta memnuniyet ve operatör memnuniyet skorlarının karşılaştırılması

		Toplam, n=42		Deksmedetomidin grubu, n=21		Ketamin grubu, n=21		p
		n	%	n	%	n	%	
Hasta memnuniyet skoru	1-3	0	0	0	0	0	0	0,292
	4	11	26,2	7	33,3	4	19	
	5	31	73,8	14	66,7	17	81	
Bronkoskopist memnuniyet skoru	1-3	0	0	0	0	0	0	1,000
	4	6	14,3	3	14,3	3	14,3	
	5	36	85,7	18	85,7	18	85,7	

5. TARTIŞMA

Sedasyon altında yapılan EBUS-TBİA' da amaç; hastanın spontan solunumunu koruyarak etkili bir anksiyoliz ve analjezi sağlamak, bronş duvarının uyarılmasıyla meydana gelen hemodinamik değişiklikleri baskılayabilmek, hasta ve işlemi yapan hekimin konforunu artırmaktır (31). Bu çalışmada, EBUS-TBİA yapılacak hastalarda propofol ve fentanil ile birlikte uygulanan ketamin veya deksmedetomidin kombinasyonunun hastaların hemodinamik değerleri, desatürasyon, kurtarma manevrası (çene itme, ambu-maske, mekanik ventilasyon) gerekliliği, spontan solunumda inspiratuvar peak hava yolu basıncı (Ppeak), öksürük durumu, kullanılan toplam lidokain miktarı, kullanılan toplam atropin ve efedrin miktarı, hasta ve hekim memnuniyeti, hastanın derlenme ünitesinden ayrılma zamanı, postoperatif bulantı kusma ve ağrı skorları karşılaştırılmıştır.

Sazak ve ark. (28) sedasyon altında EBUS-TBİA yapılan 571 hastanın perianestezi verilerini retrospektif incelemiştir. Hastalar kullanılan sedasyon protokolüne göre; propofol (Grup P), propofol-midazolam (Grup PM), propofol-ketamin (Grup PK), propofol-ketamin-midazolam (Grup PKM) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İşlem süresi, kullanılan ilaç ve dozu, satürasyon, komplikasyonlar, derlenme odasından taburcu olma süresi ve hasta memnuniyet skoru incelenmiştir. Hemodinami; sedasyon öncesi, indüksiyon sonrası, bronkoskop vokal kordu geçince ve işlem süresince 3 dakikada bir incelenmiştir. Hipertansiyon ketamin kullanılan gruplarda anlamlı derecede daha yüksekti. Derlenme odasından taburculuğa kadar geçen süre Grup P' de en kısa, Grup PKM' de ise en uzundu. Ketamin sempatik sinir sistemi üzerinden taşikardi ve hipertansiyon yapar. Bu çalışmaya benzer şekilde deksmedetomidin ve ketamini karşılaştırdığımız çalışmamızda da hipertansiyon ketamin grubunda daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda taşikardi gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede farklı görülme de ketamin grubunda deksmedetomidin grubuna göre iki kat fazlaydı. Deksmetomidin grubunda beklenmedik şekilde 5 olguda taşikardi görülmesi zaman zaman endobronşiyal bronkoskopun çıkarılıp tekrar yerleştirilmesinden kaynaklanan sedasyon yetersizliğine bağlı sempatik aktivasyon olarak düşünüldü. Taşikardinin ketamin grubunda diğer gruba göre iki kat fazla görülmesinin nedeni işlemin zaman zaman

durdurulup yeniden başlatılmasının yanında ketaminin uyardığı sempatik aktivasyon olarak düşünülebilir, ancak gruplar arasındaki taşikardinin istatistiksel olarak farklı olmamasının nedeni çalışma ilaçlarıyla kombine kullandığımız propofol ve fentanilin kardiyak depresif etkisi olabilir.

Deksmedetomidinin IV bolus uygulanmasının, vasküler düz kaslardaki α -2 reseptörlerin aktivasyonu sonucu periferik vazokonstriksiyona ve dolayısıyla hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir. Deksmedetomidin infüzyon şeklinde kullanıldığında presinaptik α -2 reseptörler uyarılır ve sempatik katekolamin salınımı inhibe olur ve vagal aktivite de arttığı için hipotansiyon ve bradikardi olur. Magazine ve ark.'nın (117) fiber optik bronkoskopi (FOB) uygulanan 48 hastada, 0,75 mcg/kg IV deksmedetomidinin klinik yararlılığını incelediği çalışmada, hipotansiyon ve bradikardi görülmemiştir. Bu çalışmada hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90 mmHg altında, bradikardi ise kalp atım hızının 50 atım/dk'dan düşük olması olarak tanımlanmıştır. FOB'a göre çok daha uzun süren EBUS-TBİA olgularını içeren çalışmamızda, deksmedetomidin grubundaki hastalara 1 mcg/kg 10 dk içinde verilerek, 0,2-0,7 mcg/kg/saatlik infüzyon hızıyla devam edilmiştir. Çalıştığımız Ketamin-propofol-fentanil ve deksmedetomidin-propofol-fentanil grupları arasında hipotansiyon ve bradikardi açısından anlamlı fark saptamadık. Deksmedetomidin infüzyonu, kalp atım hızı 60 atım/dk'nın altına veya ortalama kan basıncı 65 mmHg'nın altına düştüğünde yavaşlatıldı. Toplam kullanılan atropin ve efedrin miktarları bakımından ketamin ve deksmedetomidin grupları benzerdi. Deksmedetomidin grubunda bir hastada ortalama kan basıncı 58 mmHg ölçüldüğü için ilaç infüzyonlarımızı azaltarak 10 mg efedrin ile müdahale edildi. Hastada işlemle ilişkili herhangi bir olumsuz klinik bulgu ve sonrasında bilişsel gerileme görülmedi.

Fruchter ve ark. (118) 80 hasta üzerinde fentanil-propofol-midazolam ve ketamin-propofol-midazolam sedasyon protokolü ile yaptığı çalışmada, ilaçların fiberoptik bronkoskopi' de etkinliğini ve güvenliğini incelemiştir. Ortalama işlem süresi iki grupta da benzer şekilde 18 dakika olup altı hastaya da EBUS-TBİA yapılmıştır. Solunum depresyonu bakımından karşılaştırıldığında ortalama 30 mg ketamin ve 80 mcg fentanil kullanılan gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Fruchter'in çalışmasında sedasyon amacıyla kullanılan ilaçlar arasında ana ilaçlar ketamin ile fentanil iken bizim çalışmamızda deksmedetomidin ve ketamindi. Biz

fentanili her iki grupta da önce sabit dozda 0,7 mcg/kg'dan bolus, ihtiyaç halinde ise kurtarıcı ilaç olarak kullandık. Buna rağmen toplam dozlarımız Fruchter ve arkadaşlarının çalışmasına göre çok düşük kalmıştır. Diğer bronkoskopik işlemler ile karşılaştırıldığında EBUS-TBİA prosedürü daha uzun sürer. Çalışmamızda EBUS-TBİA uygulanan tüm hastalarda deksmedetomidin grubunda uygulama süresinin ortanca değeri 25 dakika, ketamin grubunda ise 30 dakika iken toplam ketamin miktarının ortanca değeri 40,0(30-80) mg'dır. Ketamin üst solunum yolu reflekslerini baskılamadığı gibi hava yolu açıklığını koruyarak solunum depresyonu yapmaz. St-Pierre ve ark. (119) 60 olgulu bir çalışmada deksmedetomidin veya remifentanil sedasyonu altında EBUS-TBİA uygulamalarını karşılaştırdıklarında bradipne, apne veya desatürasyon gibi solunum olayı yaşayan hasta sayısının deksmedetomidin grubunda 7 buna karşın Remifentanil grubunda 15 olguda görüldüğü bildirilmektedir. Bu protokolda deksmedetomidin, minimal veya hiç solunum depresyonu yapmadan sedasyon ve analjezi sağlayan bir $\alpha 2$ -adrenoreseptör agonisti iken remifentanilin apne insidansının daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda solunum depresyonunu desatürasyon ve kurtarma manevrası olarak değerlendirdiğimizde, benzer özelliklere sahip deksmedetomidin ve ketamin grupları arasında klinik olarak anlamlı fark bulamadık. Bununla birlikte her iki grupta da aynı sayıda hastaya müdahale edilmesi gerekmiştir ancak entübasyon ile sonuçlanan olgu ile de karşılaşmamıştır (Tablo 7,10). EBUS-TBİA'da sedasyon için kullanılan ketamin veya deksmedetomidinin solunumsal komplikasyonları remifentanile göre azalttığı kanaatindeyiz.

St-Pierre ve ark. (119)'nın çalışmalarında kullandıkları toplam endotrakeal lidokainin dozu, öksürük ve ağrı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada ortalama 40 dakikalık işlem sürecinde deksmedetomidin grubunda 200 mg lidokain, remifentanil grubunda ise 175 mg lidokain kullanılmıştır. Bu çalışmanın protokolüne göre lidokain başlangıçtaki topikal uygulamalara ek olarak işlem sırasında da kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda St-Pierre ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak başlangıçta daha yüksek dozlar kullanıldığı için işlem sırasında ekstra uygulamaya ihtiyaç olmamıştır. Deksmetomidin, bronş düz kası ve mukozada α ve β adrenoreseptörler üzerinden bronkodilatasyon yapar ve sekresyonları azaltır. Bu durum deksmedetomidinin işlem sırasında gelişen öksürüğü baskılayabileceğini ve ihtiyaç duyulan lidokain dozunu azaltabileceğini düşündürmektedir. Ketaminin de

bronkodilatasyon özelliği vardır ve reaktif hava yolu veya bronkospazmı olan hastalar için iyi bir tercih olabilir. Çalışmamızda değerlendirmeye almadığımız oral kavite aspirasyonu ketamin grubunda deksmedetomidin grubuna göre göreceli daha fazlaymış gibi görünse de bunun ketaminin hipersalivasyona neden olmasına bağlıyoruz, bronkoscopist memnuniyeti açısından değerlendirildiğinde fark bulunmamıştır. Çalışmamızda deksmedetomidin ve ketamin gruplarında toplam lidokain miktarları ve öksürük skorları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Fruchter ve ark. (118)'nin bronkoskopik prosedürlerde fentanil ve ketamin ile yaptığı çalışmada, ağrı, hasta ve bronkoscopist memnuniyeti açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Deksmetomidin analjezik etkisini lokus seruleus ve spinal kord da ki α_2 adrenoreseptörler aracılığıyla sağlar. Ketamin analjezik etkisini spinal korddaki opioid reseptörleri üzerinden gösterir. Çalışmamızda deksmedetomidin ve ketamin gruplarında kurtarıcı fentanil miktarı ve işlem sonrası VAS skorlarına bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

EBUS-TBİA' da bronkoscopun bronş mukozası ile teması öksürüğe veya bronkospazma neden olabilir. Bir NMDA antagonisti olan ketaminin bronkodilatasyon özelliği vardır. Reaktif hava yolu veya bronkospazmı olan çocuklarda 2mg/kg bolus ve 20-60 mikrogram/kg/dk infüzyon dozlarında 40 saat süreyle incelendiğinde solunum fonksiyonlarının iyileştiği görülmüştür (88). Seçici bir α_2 adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidin, insan ve hayvan bronşiyal dokusu üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda α_2 adrenoreseptör stimülasyonu ile bronkodilatasyon yaptığı gösterilmiştir. Deksmetomidinin bir hayvan çalışmasında histamin kaynaklı bronkokonstriksiyonu etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (98). Literatürde bronkoskopik prosedürlerde genel anestezi veya sedasyon altında kullanılan deksmedetomidin veya ketaminin bronkodilatasyon etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda her hastanın işlem öncesi ve sonrası spontan solunumda maksimum inspiratuvar peak hava yolu basınçlarındaki değişimler (Ppeak) karşılaştırılmıştır. Ppeak basınç değeri işlem sonrası kontrole göre azalan hasta sayısı ketamin grubunda deksmedetomidin grubuna göre daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar çalışmamızda EBUS-TBİA'da kullandığımız kombinasyonlarda deksmedetomidin veya ketaminin bronkospazma karşı etkili olduğunu düşündürmektedir.

Deksmetomidinin bronkokonstriksiyonu inhibe ettiğini gösteren hayvan çalışması ve ketaminin bronkospazmı olan çocuklarda solunum fonksiyonunu iyileştirdiğini gösteren çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir (88,98).

Bronkoscopide olduğu gibi, EBUS-TBİA' da yıkama sıvıları, yapılan aspirasyonlar ve hava yolundaki bronkoskopa bağlı artan hava yolu direnci nedeniyle gaz değişimi bozulabilir (120). EBUS probu, standart fleksibl bronkoskoptan daha geniş çaplıdır ve işlem sırasında şişirilen balon oksijenasyonu kötüleştirebilir ve bu nedenle EBUS-TBİA' da hipoksemi riski daha da yüksek olabilir. Uçar ve ark. (32) EBUS ünitesine başvuran 170 hastada, yüksek akımlı oksijen sistemleri (HFNC) ile konvansiyonel oksijen sistemlerini karşılaştırmış ve desatürasyon oksijen satürasyonunun %90' ın altına düşmesi olarak kabul edilmiştir. HFNC grubunda desatürasyon yaşayan hasta sayısı (n=5), konvansiyonel gruba (n=26) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ve aritmi de HFNC grubunda daha az görülmüştür. Ayrıca hasta memnuniyeti HFNC grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yüksek akımlı oksijen sistemlerinin EBUS-TBİA' da kullanımı, hipoksemiye önlemede basit, tolere edilebilir ve yararlı olduğu düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda desatürasyonu önlemek ve solunum iş yükünü azaltmak için konvansiyonel düşük akımlı oksijen sistemlerinin yerine tüm hastalara HFNC' yi kullandık. İşlem sırasında hemostazı kontrol altına almak için koter veya lazer kullanmak gerektiğinde, hava yolu yangınına önlemek için hasta HFNC'den ayrılarak end-tidal oksijenin %30'un altına düşmesi beklenmiştir ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (121).

Tunç ve ark. (122) modifiye Aldrete Derlenme Skorunu derin sedasyon altında EBUS-TBİA uygulanan yaşlı (65 yaş üzeri-n=156-Grup 1) ve genç (45 yaş altı-n=124-Grup 2) hastalarda retrospektif olarak karşılaştırmıştır. Hastalara propofol-midazolam, propofol-ketamin, propofol-ketamin-midazolam ve propofol olmak üzere dört sedasyon protokolü kullanılmıştır. Propofol-ketamin kombinasyonu Grup 1'de %37,8 ve Grup 2'de %49,2 kullanım oranıyla her iki grupta en çok tercih edilen prosedür olmuştur. Tunç ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan ketamin dozu ve Aldrete skoru 9 olana kadar geçen süre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da ketamin grubunda Aldrete skoru 9 olana kadar geçen sürenin ortanca değeri 15,00(10-20) dakikadır.

Deksmedetomidin ve remifentanilin karşılaştırıldığı St-Pierre ve arkadaşlarının çalışmasında (119) remifentanile göre deksmedetomidin grubundaki hastaların %50'sinden fazlası 20 dakika içinde post-op derlenme ünitesinden taburcu olma kriterlerini karşılayamadı. Taburculuğu en uzun olan hastanın süresi 100 dakika olmuştur. Deksmedetomidin grubunun postop derlenme ünitesinden taburcu olma süresi remifentanil grubundan anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Ketamin sedoanaljezik (0,5-1 mg/kg IV) doz da IV verildikten sonra etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 5-10 dakika sürer. Deksmedetomidinin eliminasyon yarı ömrü ortalama 2-2,5 saat olduğu için sedatif etkiler bir süre devam eder. Ketamini 0,3 mg/kg olarak kullandığımız çalışmamızda Aldrete skoru 9 olana kadar geçen süre ve postoperatif derlenme ünitesinde kalış süresi deksmedetomidin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Derlenme ünitesinde EKG, vücut ısısı, ağrı, sıvı tedavisi, idrar takibi ve kanama kontrolü gibi parametrelerin normal sınıra gelmesi beklendiği için postoperatif derlenme ünitesinde kalış süresi Aldrete skoru 9 olana kadar geçen süreden uzundur.

Çalışmamızda deksmedetomidin grubunda sınırlı sayıda 10 hastaya bispektral indeks uyguladık ve bu verilerin değerlendirmeye katkı sağlamayacağı düşüncesiyle gereç ve yöntemde değinilmedi. Heavner ve ark. (123) bispektral indeksi (BİS) ile klinik sedasyon ölçekleri olan Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS), Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) ve Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS) arasındaki korelasyonunu araştırmak için 24 çalışmada toplam 1235 hastayı dahil ederek sistematik inceleme ve meta-analiz yaptılar. BIS ile klinik sedasyon ölçekleri arasındaki korelasyon 0,68 idi ve bu meta-analize göre BIS ile doğrulanmış klinik sedasyon ölçekleri arasında orta/güçlü bir korelasyon vardır. Buna göre BİS monitörizasyonu yapılarak sedasyon yoğunluğunu ölçmek mümkün olabilir. Kasuya ve ark. (124) deksmedetomidin ve propofol sedasyonu altındaki sağlıklı 9 gönüllü üzerinde BİS ve Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası (Observer's Assessment of Alertness/ Sedation Scale- OAA/S) arasındaki korelasyonu araştırmıştır. Aynı OAA/S skoruna sahip hastaların BİS değeri deksmedetomidin grubunda önemli ölçüde daha az olduğu görülmüş. Bu nedenle prosedürel sedasyonda deksmedetomidin tercih edilecekse BİS ile beraber gözlemsel sedasyon ölçeklerinin kullanılması daha fazla katkı sağlayacağı sonucuna varmışlardır. Biz de çalışmamızda

sedasyon düzeyini değerlendirmek için KSS'nin yanında sınırlı sayıda hastaya BİS kullandık ancak BİS monitörizasyonu sağlamadaki kısıtlılıklar nedeniyle birlikte değerlendirecek yeterli veri elde edemedik. Deksmetomidin sedasyonu uygulanan hastaların değerlendirilmesinde sedasyon skalasının yanında BİS monitörizasyonunun kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Zhao ve ark. (125) genel anestezi altındaki hastalarda deksmedetomidinin bulantı ve kusmaya etkisini araştırmak için toplam 2018 hastanın dahil edildiği 18 çalışma üzerinde meta-analiz yaptılar. Bu meta-analize göre intraoperatif deksmedetomidin uygulanmasının deksametazon veya saline göre daha az postoperatif bulantı ve kusma insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Postoperatif ağrı tedavisi için perioperatif ketaminin plaseboya göre etkinliğinin araştırıldığı sistematik bir incelemede Bell ve ark. (126) ketamin kullanımının postoperatif dönemde bulantı ve kusmayı anlamlı derecede azalttığını bildirmiştir. Literatüre göre ağrı ve bulantı/kusmayı anlamlı derecede azalttığı bildirilen çalışma ilaçlarımız deksmedetomidin ve ketamine bağlı bulantı kusma hiçbir hastamızda görülmedi.

Fleksibl bronkoskopide deksmedetomidin ve midazolamın karşılaştırıldığı çalışmada Wu ve ark. (127), öksürük ve fiziksel hareketlerle işlemin kesintiye uğraması deksmedetomidin grubunda daha az görülmüş ve bronkoscopist memnuniyeti anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Gonenç ve arkadaşlarının (128) yaptığı benzer bir çalışmada deksmedetomidin grubunda midazolama göre hasta memnuniyeti daha yüksek bulunmuştur. Prosedürel sedasyon amacıyla deksmedetomidin ve midazolamın karşılaştırıldığı sistematik bir derlemede Barends ve ark. (129), hasta ve bronkoscopist memnuniyeti açısından deksmedetomidinin daha avantajlı olduğunu bildirmiştir. Çalışma ilaçlarımızdan prosedürel sedasyon için kullanılan deksmedetomidin; sedatif, anksiyolitik ve analjezik özelliklere sahip alfa-2 adrenoreseptör agonistidir. NMDA reseptör antagonisti olan ketamin ise analjezik özelliklere sahip dissosiyatif bir anesteziktir. Çalışmamızda ketamin ve deksmedetomidin grubunda hasta ve operatör memnuniyeti açısından anlamlı fark yoktu. Her iki çalışma ilacının da konforlu bir EBUS-TBİA sağladığını düşünüyoruz.

Literatürde bronkoskopik prosedürlerde deksmedetomidin veya ketaminin bronkodilatasyon etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Her hastanın işlem

öncesi ve sonrası spontan solunumda maksimum inspiratuvar peak hava yolu basınçlarındaki değışimleri incelediğimiz çalışmamızda bu bulguları doğrulamak için daha fazla randomize kontrollü ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca EBUS-TBİA uygulamasının tek bir kişi tarafından yapılması, deneyim düzeyinin yüksek olması sayesinde işlem konforunu değerlendirmede avantaj sağlamıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, EBUS-TBİA sırasında kullanılan deksmedetomidin-propofol-fentanil ve ketamin-propofol-fentanil sedasyon protokollerini karşılaştırarak hasta ve operatör açısından optimum sonuçları elde etmeyi amaçladık. Çalışmada, prosedürel sedasyon için propofol ve fentanile ek olarak deksmedetomidin veya ketamin kombinasyonlarının etkilerini değerlendirmek amacıyla, hastaların hemodinamisi, solunum fonksiyonları, spontan solunumda inspiratuvar peak hava yolu basıncı (Ppeak), öksürük skorları, toplam kullanılan lidokain miktarı, hasta ve operatör memnuniyetini, derlenme ünitesinden ayrılma zamanı, postoperatif bulantı kusma ve postoperatif ağrı skorları üzerindeki etkilerini araştırdık.

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre, deksmedetomidin grubunda hastaların hemodinamisi daha stabil iken ketamin grubunda hipertansiyon daha fazla görülmüştür.

Solunum depresyonunu desatürasyon ve kurtarma manevrası olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda gruplar arasında klinik olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Toplam lidokain miktarları ve öksürük skorları açısından her iki grupta benzer bulunmuştur.

İşlem sonrası Ppeak basınç değerinin kontrole göre karşılaştırıldığı çalışmamızda her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, ketamin grubunda görülen bronkodilatasyon etkisi, reaktif hava yollarına sahip hastalarda avantaj sağlayabilir.

Aldrete skoru 9 olana kadar geçen süre ve postoperatif derlenme ünitesinde kalış süresi deksmedetomidin grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak ketamin alan grupta derlenme süresi daha kısadır ve işlem sonrası taburculuğu hızlandırabilir. Postoperatif ağrı skorları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Her iki sedasyon protokolü, hasta ve operatör memnuniyeti açısından değerlendirildiğinde, anlamlı fark yoktu ve memnuniyet düzeyi yüksekti. Bu nedenle her iki protokol de konforlu bir sedasyon sağlayabilir.

Sonuç olarak EBUS-TBİA sırasında kullanılan sedasyon protokolü seçiminde hasta özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Deksmetomidin daha stabil hemodinamik yanıt ile ön planda yer alırken, ketaminde reaktif hava yolu ve bronkospazm riski olan hastalar için daha iyi bir alternatif ilaç gibi görünmektedir. Bu sonuçlar klinik pratikte sedasyon protokollerinin kişiselleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalar, elde edilen bulguların genellenebilirliğini artırabilir ve sedasyon protokollerinin etkinliğini daha iyi ortaya koyabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Korkmaz C, Demirbas S, Vatansev H. The value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, and ultrasonography imaging techniques in the diagnosis of mediastinal and/or hilar malignant, anthracotic, and other benign lymph nodes. *Medicine*. 2021 Feb 19;100(7): e24728.
2. Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K, Fujisawa T. Endobronchial ultrasonography: Current status and future directions. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007 Oct 1;2(10):970–9.
3. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, Consequences, and Practice Patterns of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Results of the AQUIRE Registry. *Chest*. 2012;143(4):1044.
4. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013 Aug 1;68(Suppl 1): i1–44.
5. José RJ, Shaefi S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *European Respiratory Review*. 2013 Jun 1;22(128):106.
6. Minami D, Murakami E, Shibata Y, Nakamura K, Kishino T, Takigawa N, et al. End-tidal capnographic monitoring during flexible bronchoscopy under fentanyl and midazolam sedation. *Ann Palliat Med*. 2021 Aug 1;10(8):8665671–8671.
7. Dal T, Sazak H, Tunç M, Şahin Ş, Yilmaz A. A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-propofol combinations used for sedation in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a prospective, single-blind, randomized study. *J Thorac Dis*. 2014;6(6):742.

8. Johnston KD, Rai MR. Conscious sedation for awake fiberoptic intubation: A review of the literature. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2013 Jun 20;60(6):584–99.
9. Yamamoto S, Nakayama M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): revolutionizing the landscape of lung disease diagnostics. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2023 Dec 19; 1:1–7.
10. Torre M, Reda M, Musso V, Danuzzo F, Mohamed S, Conforti S. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Mediastinum*. 2021;5.
11. VanderLaan PA, Wang HH, Majid A, Folch E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): An overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathol*. 2014 Aug 1;122(8):561–76.
12. Anantham D, Siyue Koh M, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Respir Med*. 2009 Oct 1;103(10):1406–14.
13. Avasarala SK, Aravena C, Almeida FA. Convex probe endobronchial ultrasound: historical, contemporary, and cutting-edge applications. *J Thorac Dis*. 2020 Mar 1;12(3):1085.
14. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006 Sep 1;130(3):710–8.
15. Szlubowski A, Herth FJF, Soja J, Kołodziej M, Figura J, Ćmiel A, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy — a prospective study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010 May 1;37(5):1180–4.

16. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax*. 2008 Apr 1;63(4):360–5.
17. Navani N, Molyneaux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax*. 2011;66(10):889.
18. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2011 Apr;16(3):467.
19. van Eijk R, Licht J, Schrumpf M, Yazdi MT, Ruano D, Forte GI, et al. Rapid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA Mutation Analysis of Fine Needle Aspirates from Non-Small-Cell Lung Cancer Using Allele-Specific qPCR. *PLoS One*. 2011;6(3):17791.
20. Cheng G, Mahajan A, Oh S, Benzaquen S, Chen A. Endobronchial ultrasound-guided intranodal forceps biopsy (EBUS-IFB) technical review. *J Thorac Dis*. 2019 Sep 1;11(9):4049.
21. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, Consequences, and Practice Patterns of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Results of the AQUIRE Registry. *Chest*. 2013;143(4):1044.
22. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 May 1;45(8):1389–96.
23. Yasufuku K. Complications of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2010 Oct;17(4):287–8.

24. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res.* 2013 May 10;14(1):50.
25. Stather DR, MacAachern P, Chee A, Tremblay A. Safety of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Patients Taking Clopidogrel: A Report of 12 Consecutive Cases. *Respiration.* 2012 Mar 1;83(4):330–4.
26. Martin KM, Larsen PD, Segal R, Marsland CP. Effective nonanatomical endoscopy training produces clinical airway endoscopy proficiency. *Anesth Analg.* 2004 Sep;99(3):938–44.
27. Goyal G, Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Puchalski JT. Advanced Diagnostic Bronchoscopy Using Conscious Sedation and the Laryngeal Nerve Block: Tolerability, Thoroughness, and Diagnostic Yield. *Lung.* 2014 Dec 1;192(6):905.
28. Sazak H, Tunç M, Alagöz A, Pehlivanoğlu P, Demirci NY, Alici İO, et al. Assessment of Perianesthetic Data in Subjects Undergoing Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Respir Care.* 2015 Apr 1;60(4):567–76.
29. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, De Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2011 Dec 1;142(6):1393-1400.e1.
30. Zamparelli E, Fiorelli A, la Cerra G, Guarino C, Santoriello E, Buono S, et al. LMA® Protector™ versus traditional LMA to perform endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A retrospective analysis. *Minerva Anestesiologica.* 2019;85(7):756–62.

31. Delage A, Beaudoin S. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest*. 2016 Jul 1;150(1):255.
32. Yilmazel Ucar E, Araz Ö, Kerget B, Akgun M, Saglam L. Comparison of high-flow and conventional nasal cannula oxygen in patients undergoing endobronchial ultrasonography. *Intern Med J*. 2021 Nov 1;51(11):1935–9.
33. Sharma S, Danckers M, Sanghavi DK, Chakraborty RK. High-Flow Nasal Cannula. *Personalized Mechanical Ventilation: Improving Quality of Care*. 2023 Apr 6;55–63.
34. Sampsonas F, Karamouzou V, Karampitsakos T, Papaioannou O, Katsaras M, Lagadinou M, et al. High-Flow vs. Low-Flow Nasal Cannula in Reducing Hypoxemic Events During Bronchoscopic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 24; 9:815799.
35. Pieri M, Landoni G, Cabrini L. Noninvasive Ventilation During Endoscopic Procedures: Rationale, Clinical Use, and Devices. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Apr 1;32(2):928–34.
36. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jan 1;35(1):6–24.
37. Apfelbaum JL, Gross JB, Connis RT, Agarkar M, Arnold DE, Coté CJ, et al. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. *Anesthesiology*. 2018 Mar 1;128(3):437–79.

38. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Peña N, Royo C, Pérez-Chrzanowska H, Criado A. Monitoring sedation in critically ill patients: Bispectral index, Ramsay and observer scales. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Aug;23(8):649–53.
39. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A New Benzodiazepine Pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2002 Jan 1;300(1):2–8.
40. Steeds C, Orme R. Premedication. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2006 Nov 1;7(11):393–6.
41. Papineni McIntosh A, Ashley PF, Lourenço-Matharu L. Reported side effects of intravenous midazolam sedation when used in paediatric dentistry: a review. *Int J Paediatr Dent.* 2015 May 1;25(3):153–64.
42. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *The Lancet.* 2006 Mar 4;367(9512):766–80.
43. Wandel C, Böcker R, Böhrer H, Browne A, Rügheimer E, Martin E. Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *Br J Anaesth.* 1994 Nov 1;73(5):658–61.
44. Heizmann P, Eckert M, Ziegler W. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16(Suppl 1):43S.
45. Van Rongen A, Vaughns JD, Moorthy GS, Barrett JS, Knibbe CAJ, Van Den Anker JN. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Nov 1;80(5):1185–96.
46. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Haefeli WE, Scollo-Lavizzari G, Ha HR, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *The Lancet.* 1995 Jul 15;346(8968):145–7.

47. Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. Comparison of Fentanyl/Midazolam With Ketamine/Midazolam for Pediatric Orthopedic Emergencies. *Pediatrics*. 1998 Oct 1;102(4):956–63.
48. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*. 2022 Sep 1;36(9):951.
49. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar 1;63(1):243–67.
50. Chang DH, Hiss S, Herich L, Becker I, Mammadov K, Franke M, et al. Implantation of venous access devices under local anesthesia: patients' satisfaction with oral lorazepam. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Jul 7; 9:943.
51. Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Giles HG, Sellers EM, Shader RI. IN VITRO QUANTITATION OF BENZODIAZEPINE LIPOPHILICITY: RELATION TO IN VIVO DISTRIBUTION. *Br J Anaesth*. 1983 Oct 1;55(10):985–9.
52. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; 182:335–60.
53. Ruesch D, Neumann E, Wulf H, Forman SA. An Allosteric Coagonist Model for Propofol Effects on $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ γ -Aminobutyric Acid Type A Receptors. *Anesthesiology*. 2012 Jan;116(1):47.
54. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Dec 1;57(12):1539.
55. Kochhar GS, Gill A, Vargo JJ. On the Horizon: The Future of Procedural Sedation. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2016 Jul 1;26(3):577–92.

56. Liu H, Ji F, Peng K, Applegate RL, Fleming N. Sedation after cardiac surgery: Is one drug better than another? *Anesth Analg*. 2017;124(4):1061–70.
57. Warltier DC, Baker MT, Naguib M, Ch B. Propofol The Challenges of Formulation. *Anesthesiology*. 2005 Oct 1;103(4):860–76.
58. Raoof AA, Augustijns PF, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharm Res*. 1996;13(6):891–5.
59. Miller KA, Andolfatto G, Miner JR, Burton JH, Krauss BS. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Procedural Sedation With Propofol: 2018 Update. *Ann Emerg Med*. 2019 May 1;73(5):470–80.
60. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 Is Responsible for Interindividual Variability of Propofol Hydroxylation by Human Liver Microsomes. *Anesthesiology*. 2001 Jan 1;94(1):110–9.
61. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients- PubMed.
62. Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Mar 15;342(7799):694.
63. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Pediatric Anesthesia*. 1998 Nov 1;8(6):491–9.
64. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care*. 2009 Oct 29;13(5):R169.
65. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):606–7.

66. Asserhøj LL, Mosbech H, Krøigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth*. 2016 Jan 1;116(1):77–82.
67. Downie DL, Franks NP, Lieb WR. Effects of Thiopental and Its Optical Isomers on Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Anesthesiology*. 2000 Sep 1;93(3):774–83.
68. Martone CH, Nagelhout J, Wolf SM. Methohexital: a practical review for outpatient dental anesthesia. *Anesth Prog*. 1991 Nov;38(6):195.
69. Syed Q, Kohli A. Methohexital. *StatPearls*. 2023 Jul 10; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544291/>
70. Guitchounts G, Stewart DS, Forman SA. The Two Etomidate Sites in $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ GABAA Receptors Contribute Equally and Non-cooperatively to Modulation of Channel Gating. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1235.
71. BROWN TB, LOVATO LM, PARKER D. Procedural Sedation in the Acute Care Setting. *Am Fam Physician*. 2005 Jan 1;71(1):85–90.
72. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J, Ostwald P. Reducing Myoclonus after Etomidate. *Anesthesiology*. 1999 Jan 1;90(1):113–9.
73. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008 Apr 18;34(4):714–9.
74. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci*. 2018 Jul 7; 41:453.
75. Kuip EJM, Zandvliet ML, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, van der Rijt CCD. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(2):294.

76. Bahn EL, Holt KR. Procedural Sedation and Analgesia: A Review and New Concepts. *Emerg Med Clin North Am.* 2005 May 1;23(2):503–17.
77. Stanley TH. The fentanyl story. *Journal of Pain.* 2014 Dec 1;15(12):1215–26.
78. Huhn AS, Hobelmann JG, Oyler GA, Strain EC. Protracted Renal Clearance of Fentanyl in Persons with Opioid Use Disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2020 Sep 9; 214:108147.
79. Peng PWH, Sandler AN. A Review of the Use of Fentanyl Analgesia in the Management of Acute Pain in Adults. *Anesthesiology.* 1999 Feb 1;90(2):576–99.
80. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: Clinical science and utility. *CNS Drugs.* 2004 Aug 29;18(15):1085–104.
81. Phillips WJ, Halpin J, Jones J, McKenzie K. Remifentanil for Procedural Sedation in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2009 Jan 1;53(1):163.
82. Conti G, De Cosmo G, Bocci MG, Antonelli M, Ferro G, Costa R, et al. Alfentanil does not increase resistance of the respiratory system in ASA I patients ventilated mechanically during general anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2002;49(7):718–23.
83. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology.* 2010 Jan 1;112(1):226–38.
84. Kamp J, Olofsen E, Henthorn TK, Van Velzen M, Niesters M, Dahan A, et al. Ketamine Pharmacokinetics A Systematic Review of the Literature, Meta-analysis, and Population Analysis. *Anesthesiology.* 2020 Dec 1;133(6):1192–213.
85. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018 Jul 1;70(3):621.

86. Rao LK, Flaker AM, Friedel CC, Kharasch ED. Role of Cytochrome P4502B6 Polymorphisms in Ketamine Metabolism and Clearance. *Anesthesiology*. 2016 Dec 1;125(6):1103–12.
87. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: 2011 Update. *Ann Emerg Med*. 2011 May 1;57(5):449–61.
88. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchospasm. *Intensive Care Med*. 1996;22(9):972–6.
89. Brown L, Christian-Kopp S, Sherwin TS, Khan A, Barcega B, Denmark TK, et al. Adjunctive Atropine Is Unnecessary during Ketamine Sedation in Children. *Academic Emergency Medicine*. 2008 Apr 1;15(4):314–8.
90. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in HumansI. Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. *Anesthesiology*. 1992 Dec 1;77(6):1125–33.
91. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug 1;56(8):893.
92. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1988 May 20;150(1–2):9–14.
93. Guo TZ, Tinklenberg J, Olikier R, Maze M. Central α 1-Adrenoceptor Stimulation Functionally Antagonizes the Hypnotic Response to Dexmedetomidine, an α 2-Adrenoceptor Agonist. *Anesthesiology*. 1991 Aug 1;75(2):252–6.
94. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000;90(3):699–705.

95. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in HumansII. Hemodynamic Changes. *Anesthesiology*. 1992 Dec 1;77(6):1134–42.
96. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology*. 2000 Aug 1;93(2):382–94.
97. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: Part ICrossover Comparison of the Respiratory Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2004 Nov 1;101(5):1066–76.
98. Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the α 2-Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine on Bronchoconstriction in Dogs. *Anesthesiology*. 2004 Feb 1;100(2):359–63.
99. Gerlach AT, Murphy C V., Dasta JF. An Updated Focused Review of Dexmedetomidine in Adults. <http://dx.doi.org/101345/aph1M310>. 2009 Nov 25;43(12):2064–74.
100. Ho AMH, Chen S, Karmakar MK. Central apnoea after balanced general anaesthesia that included dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2005 Dec 1;95(6):773–5.
101. Wang L, Wang S, Qi J, Yu R, Zhuang J, Zhuang B, et al. Impact of CYP2A6 gene polymorphism on the pharmacokinetics of dexmedetomidine for premedication. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Sep 2;11(9):917–22.
102. Iirola T, Aantaa R, Laitio R, Kentala E, Lahtinen M, Wighton A, et al. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care*. 2011 Oct 26;15(5): R257.
103. Zhong W, Zhang Y, Zhang MZ, Huang XH, Li Y, Li R, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered to patients with end-stage renal failure and

secondary hyperparathyroidism undergoing general anaesthesia. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Jun 1;43(3):414–21.

104. Xiong J, Gao J, Pang Y, Zhou Y, Sun Y, Sun Y. Dexmedetomidine premedication increases preoperative sedation and inhibits stress induced by tracheal intubation in adult: a prospective randomized double-blind clinical study. *BMC Anesthesiol.* 2022 Dec 1;22(1).
105. Karaaslan D, Peker TT, Alaca A, Ozmen S, Kirdemir P, Yorgancigil H, et al. Comparison of buccal and intramuscular dexmedetomidine premedication for arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth.* 2006 Dec 1;18(8):589–93.
106. Freriksen JJM, van der Zanden TM, Holsappel IGA, Molenbuur B, de Wildt SN. Best Evidence-Based Dosing Recommendations for Dexmedetomidine for Premedication and Procedural Sedation in Pediatrics: Outcome of a Risk-Benefit Analysis By the Dutch Pediatric Formulary. *Paediatr Drugs.* 2022 May 1;24(3):247.
107. Hara T, Ozawa A, Shibutani K, Tsujino K, Miyauchi Y, Kawano T, et al. Practical guide for safe sedation. *J Anesth.* 2023 Jun 1;37(3):340–56.
108. Romagnoli S, Fanelli F, Barbani F, Uberoi R, Esteban E, Lee MJ, et al. CIRSE Standards of Practice on Analgesia and Sedation for Interventional Radiology in Adults. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020 Sep 1;43(9):1251–60.
109. Gross JB, Bailey PL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, Davis FG, et al. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 1996 Feb 1;84(2):459-471.
110. Heavner MS, Gorman EF, Linn DD, Yeung SYA, Miano TA. Systematic review and meta-analysis of the correlation between bispectral index (BIS) and clinical sedation scales: towards defining the role of BIS in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2022 Aug 1;42(8):667.

111. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Hendrix JM, Jain A. Bispectral Index. *Journal of Experimental and Clinical Medicine (Turkey)*. 2023 Nov 6;39(2):587–8.
112. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral Index Monitoring during Sedation with Sevoflurane, Midazolam, and Propofol. *Anesthesiology*. 2001 Nov 1;95(5):1151–9.
113. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995;7(1):89–91.
114. Grossmann B, Nilsson A, Sjöberg F, Nilsson L. Patient-controlled sedation during flexible bronchoscopy: A randomized controlled trial. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020 Apr 1;27(2):77–85.
115. El Mourad MB, Elghamry MR, Mansour RF, Afandy ME. Comparison of Intravenous Dexmedetomidine-Propofol Versus Ketofol for Sedation During Awake Fiberoptic Intubation: A Prospective, Randomized Study. *Anesth Pain Med*. 2019 Feb 1;9(1):86442.
116. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175–91.
117. Magazine R, Antony T, Chogtu B, Prabhudev AM, Surendra VU, Guddattu V. Clinical usefulness of intermediate-dose dexmedetomidine (0.75 µg/kg) in flexible bronchoscopy-A prospective, randomized, double-blinded study. *Indian J Pharmacol*. 2021 Nov 1;53(6):440–7.
118. Fruchter O, Manevich Y, Carmi U, Rozengarten D, Kramer MR. Prospective Randomized Trial Evaluating Ketamine for Adult Bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(4):279–84.
119. St-Pierre P, Tanoubi I, Verdonck O, Fortier LP, Richebé P, Côté I, et al. Dexmedetomidine Versus Remifentanyl for Monitored Anesthesia Care During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2019 Jan 1;128(1):98–106.

120. Matsushima Y, Jones RL, King EG, Moysa G, Alton JD. Alterations in Pulmonary Mechanics and Gas Exchange during Routine Fiberoptic Bronchoscopy. *Chest*. 1984 Aug 1;86(2):184–8.
121. Calder LA, Héroux DL, Bernard CA, Liu R, Neilson HK, Gilchrist AD, et al. Surgical Fires and Burns: A 5-Year Analysis of Medico-legal Cases. *Journal of Burn Care & Research*. 2019 Oct 16;40(6):886–92.
122. Tunç M, Sazak H, Öztürk A, Yılmaz A, Alagöz A. Safety of geriatric patients undergoing endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with deep sedation: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2023 Dec 1;23(1).
123. Heavner MS, Gorman EF, Linn DD, Yeung SYA, Miano TA. Systematic review and meta-analysis of the correlation between bispectral index (BIS) and clinical sedation scales: towards defining the role of BIS in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2022 Aug 1;42(8):667.
124. Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, Mascha EJ, Sessler DI, Turan A. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesth Analg*. 2009;109(6):1811–5.
125. Zhao W, Li J, Wang N, Wang Z, Zhang M, Zhang H, et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting in patients under general anaesthesia: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2023 Aug 1;13(8): e067102.
126. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Nov 1;49(10):1405–28.
127. Wu SH, Lu DV, Hsu CD, Lu IC. The Effectiveness of Low-dose Dexmedetomidine Infusion in Sedative Flexible Bronchoscopy: A Retrospective Analysis. *Medicina (B Aires)*. 2020 Apr 1;56(4).
128. Goneppanavar U, Magazine R, Janardhana BP, Achar SK. Intravenous Dexmedetomidine Provides Superior Patient Comfort and Tolerance Compared

to Intravenous Midazolam in Patients Undergoing Flexible Bronchoscopy. *Pulm Med.* 2015;2015.

129. Barends CRM, Absalom A, Van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One.* 2017 Jan 1;12(1).