



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİK
GİRİŞİMLERİNDE SEDASYON UYGULAMASINDA
PROPOFOL VE ETOMİDATIN BİS MONİTÖRİZASYONU
İLE SEDASYON KALİTESİ VE DERLENME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Burcu KILIÇASLAN DİVANLIOĞLU

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN

ANKARA
2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince hem Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim için bilgi ve tecrübelerini esirgmeden benimle paylaşan, hem de çalışma ortamımızda sevgi, saygı ve huzuru sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz TÜZÜNER ve Prof. Dr. Arif Hikmet SÜER'e,

Asistanlığıma başladığım ilk günden itibaren bir anne şefkatı ile en zor anlarımda daima yanımda olduğunu hissettiğim, tez danışmanlığımı da üstlenerek gece gündüz emeğini benden esirgemeyen, her konudaki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN'a,

Tezimin çalışma aşamasını gerçekleştirmemde her türlü desteği sağlayan Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Halil Bingöl DEĞERTEKİN ve Yard. Doç. Dr. Gülbanu CANBALOĞLU ERKAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Yard. Doç. Dr. Perihan EKMEKÇİ, Uzm. Dr. Hakan YILMAZ, Uzm. Dr. Kansu KAZBEK'e ve kendisini tanımaktan ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, hayatımın her aşamasında bana her konuda destek olan Uzm. Dr. Kamil DARÇIN'a,

Asistanlık eğitimi gibi zorlu bir süreçte gece gündüz birlikte çalışıp, birlikte sevinip, birlikte göz yaşı döktüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sorumlu hemşiremize, tüm anestezi teknikerlerimize, bölüm sekreterlerimize ve tüm ameliyathane çalışanlarına sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

Tezimi beni canıyla, emeğiyle yetiştiren canım annem Yüksel KILIÇASLAN ve babam Fahri KILIÇASLAN'a, yaşantımın her anında kocaman sevgisiyle yanımda olan canım ablam Mine KILIÇASLAN BATTAL'a, hayatıma girdiği günden itibaren yaşama sevincim olan biricik oğlum Efe DİVANLIOĞLU'na ve varlığı ile hayatıma anlam katan, her hüznümü mutluluğa dönüştüren, sonsuz sabrı ve sevgisi ile bana daima destek olan canım eşim Op. Dr. Denizhan DİVANLIOĞLU'na ithaf ediyorum.

Dr. Burcu KILIÇASLAN DİVANLIOĞLU

Ankara 2013

İÇİNDEKİLER

Safya No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	i
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİSİ.....	4
2.1.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları.....	4
2.1.2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları.....	6
2.1.3. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi İşlemine Hazırlık.....	6
2.2. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİSİNDE SEDASYON.....	7
2.2.1. Sedasyon Sınıflaması.....	8
2.2.2. Sedasyon Skorlama Sistemleri.....	9
2.3. SEDASYON DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE ELEKTROFİZYOLOJİK YAKLAŞIMLAR.....	11
2.3.1. Tarihsel Gelişim.....	12
2.3.2. Anestezik İlaçların EEG Üzerine Olan Etkileri.....	12
2.3.3. Bispektral İndeksin Teorik Zemini.....	13
2.3.4. BİS İndeksi.....	16
2.3.5. BİS İndeksini Etkileyen Faktörler.....	17
2.4. SEDASYON FARMAKOLOJİSİ.....	18
2.4.1. Benzodiazepinler.....	19
2.4.1.1. Midazolam.....	19
2.4.2. Propofol.....	21
2.4.3. Etomidat.....	25
3. MATERYAL ve METOD.....	30

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	51
ÖZET.....	52
SUMMARY.....	54
7. KAYNAKLAR.....	56

TABLolar DİZİNİ

Safya No:

Tablo 1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları.....	5
Tablo 2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları	6
Tablo 3. Ameliyat Öncesi Açlık Süreleri	7
Tablo 4. Sedasyon Sınıflaması	8
Tablo 5. Sedasyon için risk faktörleri	9
Tablo 6. Ramsey Sedasyon Skalası.....	10
Tablo 7. Observer's Assessment Alertness Sedation Scale.....	11
Tablo 8. BİS İndeksinin Elde Edilmesi	16
Tablo 9. BİS değerleri ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon	17
Tablo 10. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	30
Tablo 11. Hastaların genel özellikleri	33
Tablo 12. Sistolik kan basıncı değişimi.....	34
Tablo 13. Diyastolik kan basıncı değişimi	36
Tablo 14. Ortalama arter basıncı değişimi	36
Tablo 15. Pulse oksimetri değerleri.....	38
Tablo 16. BİS değerleri değişimi	38
Tablo 17. Ramsey Sedasyon Skoru Değişimi	40
Tablo 18. Aldrete Derlenme Skorları Değişimi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Safya No:

Şekil 1. Midazolam (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4 H imidazo-[1.5-a][1.4] benzodiazepine maleate).....	20
Şekil 2. Propofol (2,6 diisopropylphenol)	21
Şekil 3. Etomidat (R-(+) pentiletil -1H imidazol-5 karboksilat sülfat).....	26

GRAFİKLER DİZİNİ

Safya No:

Grafik 1. Sistolik kan basıncı değişimleri.....	34
Grafik 2. Diyastolik kan basıncı değişimi.....	35
Grafik 3. Ortalama arter basıncı değişimi.....	37
Grafik 4. BIS değerleri değişimi.....	39

1. GİRİŞ

Üst gastrointestinal sistem hastalıklarının tanısında ve bu organlara ait malignitelerin erken teşhisinde endoskopik girişimler en önemli yöntem olarak kabul edilmektedir (1). Fiberoptik endoskopinin 1956 yılında patent alması ile gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır (2). Bu cihazın ortaya çıkışından itibaren üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopi endikasyonları sayısal olarak artış göstermiştir. Bu endikasyonlardaki ihtiyacı karşılamak üzere endoskopik cihazlarda yan görüşlü, çift balonlu gibi birçok alternatif model ortaya çıkmıştır (3).

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi seçilmiş hastalarda sedasyon olmadan gerçekleştirildiğinde dahi çok düşük mortalite oranlarına sahip bir işlemdir (4). Ancak birçok çalışmada gösterilmiştir ki; hasta tarafından daha kolay kabul görmesi nedeni ile endoskopik işlemler sedasyon altında yapılmaktadır (5; 6). Uygulanan sedasyon sayesinde; hastanın konforu ve tekrarlayan işlemlerde hastanın işleme karşı toleransı da artmaktadır (7; 8).

Endoskopik girişimler sırasında pek çok anesteziik yöntem ve ilaç kullanılmaktadır. Bu işlemler için kullanılacak sedatif ajanlar ve uygulanma yöntemleri hakkında birçok araştırma yapılmaktadır. Tanısal endoskopik girişimler için günümüzde kullanılan standart yöntem genellikle topikal farengeal anesteziye ek olarak, hafif dereceli sedasyon ya da anksiyolizdir. Gerekli olduğunda bu kombinasyonlara analjezik ajanlarda eklenebilmektedir. Uzun süreli, komplike ve ağrılı işlemler için ise bir anestezi uzmanı denetiminde yapılacak daha derin sedasyon yöntemleri gerekebilmektedir (9).

Avrupa'nın birçok bölgesi ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980'lerden itibaren sedasyon işleminde benzodiazepinlerin analjezikler ile kullanımı neredeyse standart hale gelmiştir (10; 11). Teknik olarak daha komplike olan işlemlerde, derin

sedasyon ihtiyacı olduğunda sedasyonun başlangıcında ve idamesinde propofol son derece popüler bir ajan olarak kullanılmaktadır (12).

Sedasyonda sıklıkla kullanılan diğer bir hipnotik ajan ise etomidattır. Etomidat, acil servislere müdahale edilen birçok ortopedik girişim, kısa süreli jinekolojik girişimler ve kardiyoversiyon gibi minimal sedasyon ile gerçekleştirilebilecek birçok işlemde sedasyon amacı ile; ameliyathanelerde ise genel anesteziye güvenle kullanılmaktadır (13; 14; 15; 16).

Bu çalışmada rutin anestezi işlemlerinde kullanılan ve son dönemlerde özellikle sedasyonda popüler olan propofol ile; kısa etki süreli, minimal hemodinamik değişikliğe neden olan ve yan etki profili oldukça dar olan etomidat sedatif ajan olarak tercih edilmiştir.

Yapılan birçok çalışmadan farklı olarak bu çalışmada, başlangıç propofol veya etomidat bolus dozunu takiben aralıklı bolus uygulama yönteminden farklı olarak infüzyon metodu ile sedasyonun devamının sağlanması planlanmıştır. İnfüzyon yönteminin tercih edilmesinin sebebi ise yapılan literatür taramalarında idamesinde infüzyon metodu kullanılan sedasyonlarda; işlem süresinin daha kısa, hemodinaminin daha stabil ve hasta konforunun daha iyi olduğunun gösterilmiş olmasıdır (17).

Sedasyon amacı ile verilen anestetik ajanların santral sinir sistemi üzerine olan etkilerini objektif ve güvenilir bir biçimde monitörize etmek anestezi hekimlerinin en önemli hedeflerinden biri olmuştur. Bu amaç için kullanılmakta olan uygulayıcı tarafından kontrol edilen ve kolay uygulanabilen birçok sedasyon değerlendirme skalası mevcuttur. Ancak bu yöntemlerin hepsinde uygulayıcılar arasında farklılıklar olabilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada Ramsey sedasyon skalası ile daha objektif bir yöntem olan Bispectral İndeks (BİS) monitörizasyonunun karşılaştırılması planlanmıştır. Bispektral indeks monitörizasyonu EEG'nin birçok farklı tanımlayıcılarını birleştiren tek bir EEG parametresidir ve genel anestezi veya sedasyonda hipnozun derecesini göstermektedir (16).

Bu çalışmanın amacı; üst gastrointestinal sistem endoskopik girişimlerinde uygulanan sedasyonda infüzyon yöntemi ile propofol ve etomidatın BIS monitörizasyonu eşliğinde hemodinamik parametreler, sedasyon kalitesi, yan etki profili, derlenme süresi ve endoskopi yapan doktorun ve hastanın memnuniyetleri açısından karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİSİ

Üst gastrointestinal sistem endoskopi (ÜGSE) özofagustan mideye, duodenal bulbustan duodenum II. kısma kadar olan traktusu içine alan optik esasa dayalı direk görüntüleme tekniğidir. Günümüzde teknolojik ilerlemeler sayesinde direk önden görüşlü, dört yöne defleksiyon yapabilen, 1800 kıvrılma kapasitesi olan, hava, su emme kapasiteleri integre sistemle idare edilebilen ve terapötik işlemleri de yapabilen özofagogastroskoplar kullanılmaktadır (18). Tanısal üst gastrointestinal sistem endoskopi işlemi özofagus, mide ve duodenuma ait bir çok semptom ve hastalığın tanısında kullanılmakta olan standart bir görüntüleme yöntemidir (4).

2.1.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları

Özofagus, mide ve duodenum hastalıklarına bağlı olduğu düşünülen birçok semptom en iyi üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi ile değerlendirilir. Ayrıca bazı özel durumlarda terapötik veya takip amaçlı olarak üst GİS endoskopisinin yapılması gerekmektedir (19).

Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin Uygulama Standartları Komitesi'nin 2012 yılında yayınladığı kılavuz kriterlerde üst GİS endoskopi endikasyonları Tablo 1'de belirtilmiştir (Tablo 1) (20).

Tablo 1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları

1- Uygun tedavi verilmesine rağmen devam eden üst gastrointestinal semptomlar
2- Organik hastalıkların bulgu ve semptomları ile ilişkili olabilecek anoreksi ve kilo kaybı gibi üst GİS semptomlar veya 50 yaş üzerindeki hastalarda yeni başlayan semptomlar
3- Disfaji veya odinofaji
4- Uygun tedaviye rağmen devam eden veya tekrarlayan özofagus reflü semptomları
5- Nedeni bilinmeyen persistan kusma
6- Diğer hastalıklara bağlı üst gastrointestinal sistemin etkilendiği durumlarda
7- Ailesel adenomatöz polipozis sendromları
8- Radyolojik olarak saptanmış şüpheli neoplastik lezyonlar, gastrik veya özofagus ülserleri, üst gastrointestinal sistem striktür veya obstrüksiyonlarının doğrulanması ve histolojik tanıları için
9- Gastrointestinal kanama
10- Doku veya sıvı örnekleme alınması gereken durumlarda
11- Özofagus varisinin tanısının ve tedavisinin sağlanmasında
12- Kostik madde alımından sonra akut hasarı değerlendirmek için
13- İshali olan ve ince barsak hastalığı düşünülen hastaların değerlendirilmesinde
14- Ülser, tümör veya vasküler anomaliler gibi kanayan hastalıkların tedavisinde
15- Yabancı cisimlerin çıkartılmasında
16- Seçilmiş lezyonların çıkartılmasında
17- Stenoza neden olan malignitelerin palyatif tedavisinde
18- İntestinal metaplazilerin endoskoik tedavilerinde
19- Beslenme veya drenaj tüpü yerleştirilmesinde
20- Stenotik lezyonların dilatasyonu ve stent yerleştirilmesinde
21- Akalazya tedavisinde (örneğin; botulinum toksini, balon dilatasyon)
22- Modern ince barsak cerrahilerinde intraoperatif anatomik rekonstrüksiyonun değerlendirilmesinde
23- Operatif komplikasyonların yönetiminde

2.1.2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları

Üst GİS endoskopisi diagnostik, terapötik, ve takip amaçlı olarak birçok durumda uygulanabilmesine rağmen bu işlemin kullanımını kısıtlayan bazı durumlar da mevcuttur. Üst GİS endoskopisinin yapılmasının kontrendike olduğu durumlar Tablo 2’de belirtilmiştir (Tablo 2) (18,20).

Tablo 2. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Kontrendikasyonları

1- Hasta kooperasyonunun olmaması
2- Gastrointestinal sistem perforasyon şüphesi
3- Ciddi solunum yetmezliği
4- İleri düzeyde konjestif kalp yetmezliği
5- Akut koroner iskemi şüphesi
6- Faringeal bölgede mukoza-submukoza bütünlüğünün ileri düzeyde bozulmuş olması
7- Şok tablosu

2.1.3. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi İşlemine Hazırlık

Endoskopi uygulanacak hastaların işlem öncesinde endoskopiye hazırlanması önemlidir. Bu hazırlık sayesinde hasta ve endoskopi ekibi için daha güvenli, konforlu ve efektif bir işlem uygulamak mümkün olmaktadır (21).

Endoskopi yapılma endikasyonu saptanan hastalar preoperatif dönemdeki hastalar ile eşit koşullarda değerlendirilmelidir. Hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkikleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Öykülerinde işlem performansını etkileyebilecek daha önceden geçirilmiş gastrointestinal cerrahi varlığı, ilaç veya besin alerjisi öyküsü, kardiyak veya solunumsal yakınmaların olup olmadığı, koagülasyon bozukluğu öyküsü, antikoagülan veya antitrombosit tedavi alıp almadığı mutlaka sorgulanmalı ve kaydedilmelidir (22).

Hastalara endoskopi işlemi ve verilecek anestezi hakkında bilgi verilmeli ve yazılı onam formu okutularak imzaları alınmalıdır (23).

Elektif olguların American Society of Anesthesiology (ASA) tarafından belirlenen kılavuza göre yeterli süre aç kalmaları sağlanmalıdır (Tablo 3). Acil durumlarda veya bazı hastalıklarda mide boşalma zamanının uzayacağı düşünülerek, hedeflenen sedasyon düzeyi girişimin ertelenme olasılığı ve entübasyonla trakeanın korunması göz önüne alınmalıdır (22).

Tablo 3. Ameliyat Öncesi Açlık Süreleri

Alınan Gıda	Minimum Açlık Süresi (saat)
Berrak sıvılar (su, çay, posasız meyve suları)	2
Anne sütü	4
Mama, insan sütü dışındaki sütler	6
Hafif yiyecekler (tost, çay gibi)	6
Kontrast madde (oral alınan)	1

2.2. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİSİNDE SEDASYON

Üst GİS endoskopi işlemi çok düşük komplikasyon ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu nedenle sedasyon eşliğinde veya sedasyonsuz olarak da yapılabilmektedir (4). Genel olarak baktığımızda endoskopi işlemi için sedasyon uygulaması ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere’de tüm kolonoskopi işlemleri sedasyon altında yapılırken; Avrupa ülkelerinde nadiren sedasyon uygulanmaktadır (24).

Endoskopi işleminde uygulanan sedasyonda temel amaç; hasta kooperasyonunu sağlayarak endoskopi işlemini güvenli ve efektif olarak tamamlamaktır. Sedasyonun amacı hem hasta memnuniyetini hem de işlemin etkinliğini içermektedir. Ancak endoskopik işlemlere bağlı komplikasyonların %50’den fazlası sedasyona bağlı aspirasyon, hipoventilasyon ve hava yolu

tıkanıklığına bağlı gözlenmektedir. Bu nedenle bazı merkezlerde kooperasyon sağlayabilecek seçilmiş hastalarda endoskopik prosedürler sedasyonsuz gerçekleştirilmektedir (25).

2.2.1. Sedasyon Sınıflaması

Sedasyon / analjezi düzeylerinin tanımı ASA tarafından “Continuum of depth in sedation” başlığı altında 1999 yılında yayınlanmıştır (Tablo 4) (22; 26).

Tablo 4. Sedasyon Sınıflaması

	Minimal sedasyon (Anksiyoliz)	Orta dereceli sedasyon / analjezi (Bilinçli Sedasyon)	Derin Sedasyon Analjezi	Genel Anestezi
Yanıt verme	Sözlü uyarılara normal yanıt	Sözlü ve taktil uyarılara maksatlı yanıt*	Tekrarlayan veya ağrılı uyarılara maksatlı yanıt	Ağrılı uyarılarla dahi uyandırılmama
Havayolu	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmiyor	Müdahale gerekebilir	Sıklıkla müdahale gerekir
Spontan Solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
Kardiyovasküler fonksiyon	Etkilenmemiş	Genellikle korunuyor	Genellikle korunuyor	Bozulmuş olabilir

*: Ağrılı uyarana refleks geri çekme maksatlı yanıt kabul edilmemektedir

Endoskopik prosedürler sırasında bilinçli sedasyon düzeyi tercih edilmektedir. Bu düzeyde bir sedasyonda hastanın ağrısı, anksiyetesi ve ajitasyonu azalabilir. Bilinçli sedasyonda hastanın koopere, oryante ve sakin olması hedeflenmektedir (27).

Bilinçli sedasyonda hastalarda retrograd amnezi gelişebilmektedir. Amnezik periyod değişken olduğundan prosedür sonrası hasta bilgilendirilmesi yapılsa da bu hasta tarafından hatırlanmayabilir. Bu nedenle hasta bilgilendirilmesi mutlaka işlem öncesinde ve yazılı olarak yapılmalıdır. Bu bilgilendirme medikasyonunun etkisi geçinceye kadar araba sürmek, ağır ve potansiyel tehlikesi olan makineleri

kullanmak, kanuni anlaşma imzalamak gibi riskli işlemlerden kaçınılması konusunda da bilgilendirmeyi içermelidir (21).

Sedasyon ve/veya analjezi uygulamaları sırasında ciddi kardiyak ve solunumsal depresyon gelişebilir. Hipoksik beyin hasarı, kardiyak arrest gibi risklerden kaçınabilmek için bu komplikasyonların hemen tanınıp acil müdahale edilmesi gerekir. Yetersiz sedasyon / analjezi hastanın huzursuz olmasına hatta fizyolojik ve psikolojik yönden zarar görmesine neden olabilir. Hastaya ait bazı faktörler sedasyona bağlı komplikasyon riskini artırabilmektedir (22; 26).

Tablo 5. Sedasyon için risk faktörleri

1- Horlama, stridor veya uyku apnesi
2- Kraniofasial malformasyonlar
3- Güç havayolu öyküsü ve/veya bulguları
4- Kusma, barsak obstrüksiyonu
5- Gastroözofageal reflü
6- Restriktif veya obstrüktif akciğer hastalığı
7- Reaktif havayolu hastalığı
8- Hipovolemi, kardiyak hastalık
9- Mental durum değişikliği
10- Yetersiz sedasyon öyküsü
11- Uygun olmayan açlık süresi
12- Bilinmeyen risk faktörleri

2.2.2. Sedasyon Skorlama Sistemleri

Hastanın bilinç düzeyi işlem öncesi, işlem süresince, işlem sonrasında ve hasta taburcu edilirken değerlendirilmelidir. Bu amaçla çeşitli sedasyon skalaları, skorlama sistemleri ve monitörizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. İdeal yöntem kolay uygulanabilir ve kullanılabilir olmalıdır. Sedasyonda kullanılan bazı skalalar;

Ramsey Sedasyon Skalası (RSS), Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası, Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S)'dır (28; 29).

Ramsey sedasyon skalası (RSS); günümüzde sedasyon uygulanan ünitelerde en sık kullanılan değerlendirmesi basit bir skora sistemidir (Tablo 6). İlaçlara bağlı sedasyonu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan objektif bir sedasyon skalasıdır. Bu skalayı kullanarak ajitasyon ve artmış sedasyonun derecesini ölçmek zordur. Bazı araştırmacılar tarafından bu skora sisteminin sedasyondan çok, bilinci değerlendirdiği savunulmaktadır. Ancak bazıları ise bu skalanın sedasyon uygulamalarında başarılı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (30; 31).

Tablo 6. Ramsey Sedasyon Skalası

Düzy	Özellik
1	Uyanık, tedirgin, ajite, huzursuz hasta
2	Uyanık, koopere, oryante ve sakin hasta
3	Sadece emirlere yanıt veren hasta
4	Uyuyan, glabellaya vurmakla hızlı yanıt veren hasta
5	Uyuyan, uyarılara yavaş yanıt veren hasta
6	Ağrılı uyarana yanıtız hasta

Observer's Alertness Assessment Sedation Scale (OAA/S); ilk kez Chernik ve ark.ları tarafından tanımlanmış olup, güvenilirliği kanıtlanmış birkaç sedasyon skalasından biridir (32). Bu skala benzodiazepinlerin santral sinir sistemi üzerine etkilerini ölçmek için geliştirilmiştir. Ancak sedasyon seviyesinin ölçümünde hastaya sık uyarı verilmesi gerektiği için işlemi uygulayan kişiyi de rahatsız etmesi nedeni ile uygulama zorluğu olan bir yöntemdir. OAA/S skalası her ne kadar farkındalık halinin güvenilir bir ölçüm aracı olsa da; hasta sedasyon seviyesini hızlı ve tekrar gösterme konusunda yeterli değildir. OAA/S skalasıyla değerlendirme; giderek artan şiddette önce hafif tonda konuşma, sarsma ve ardından orta düzeyde ağrılı uyarılara yanıt alınması esasına dayanır (28; 32).

OAA/S skalası, araştırmacının verdiği uyarılara hastanın verdiği cevabın, sözlü yanıt, yüz ifadesine, hareketlere ve gözlerin durumuna göre yine araştırmacı tarafından değerlendirilerek yapılan bir yöntemdir. Bu skalaya göre hastanın uyarılara verdiği yanıt ve skora sistemi Tablo 7’de gösterilmiştir (33).

Tablo 7. Observer’s Assessment Alertness Sedation Scale

Yanıt verme	Konuşma	Yüz ifadesi	Gözler	Skor
Uyanık, adı normal tonda söylendiğinde hazır uyanık yanıt verir	Normal	Normal	Açık, pitoz yok	1
Adı normal tonla söylendiğinde letarjik yanıt verir	Hafif yavaşlama ve kabalaşma	Hafif gevşeme	Hafif pitoz (gözün yarısından azı)	2
Ancak adı yüksek sesle ve/veya tekrar söylenince yanıt verir	Peltekleşme ve belirgin yavaşlama	Belirgin gevşeme (gevşek çene)	Belirgin pitoz (gözün yarısından fazlası)	3
Ancak hafif sallayınca veya dürtünce yanıt verir	Anlaşılan kelime az	-	-	4
Sallama veya dürtmeye yanıt vermez	-	-	-	5

Sedasyon seviyesinin ölçümünde monitör ile elde edilen ölçümler en objektif yöntemler olarak kabul edilmektedir. Bispektral indeks (BİS) monitörizasyonu bir EEG parametresi olup anestezi ve sedatif madde uygulanması esnasında hasta yanıtını gösteren özgül bir parametredir (34).

2.3. SEDASYON DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE ELEKTROFİZYOLOJİK YAKLAşIMLAR

Gibbs ve ark.ları 1937’de anesteziğin EEG aktivitesini düşük voltajlı hızlı dalgardan, yüksek voltajlı hızlı dalgalara değiştirdiğini göstermişlerdir. Subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen ve hızlandırılan, toplam eksitator ve inhibitör postsinaptik aktivitenin sonucu olarak meydana gelen kortikal elektriksel aktiviteyi gösteren EEG, aynı zamanda pek çok sebeple anestezi derinliğinin de bir ölçütüdür. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir.

EEG aktivitesini etkileyen anestezi ilaçları bu etkilerini, serebral kan akımı ve metabolizmayı etkileyerek gösterirler (35).

2.3.1. Tarihsel Gelişim

Anesteziklerin EEG değişikliklerine yol açtıklarının tanımlanmasından beri, anestezi ajanlarının dozu ve özgül EEG dalgaları arasındaki belirgin bağlantı birçok çalışmada gösterilmiştir (36). Rosow, 1985'te EEG monitörizasyonunun anestezi sırasında kullanımını sınırlayan birkaç faktör belirlemiştir (34). Bu faktörler sırasıyla yöntemin pahalı ve hacimli bir ekipman olması, uzman kullanıcıya ihtiyaç duyulması, çoklu ilaç kullanımının değişken etkisi, kişisel ölçüm farklılıkları, çevresel elektriksel faktörler, tek bir EEG kanal kullanımı, saf EEG içindeki veri yoğunluğu, elektrotların yerleştirilmesinin zaman alması, kolayca anlaşılabilir veri sonuçlarının geliştirilmesindeki zorluk ve veri eksikliğinin hasta sonuçlarında çelişki yaratmasıdır.

Dijital teknoloji ve elektrik donanımındaki gelişmeler; küçük ama göreceli olarak daha ucuz, mükemmel sonuç kapasitesine sahip ve ameliyathanede kullanılabilir EEG monitörlerinin gelişimini sağlamıştır. Bu cihazlar sinyal düzenleyici "software" algoritma ile ham EEG içinde toplanan yoğun miktardaki verileri azaltmakta ve sayısal olarak karakterize etmektedir (35; 36).

2.3.2. Anestezi İlaçlarının EEG Üzerine Olan Etkileri

Tiyopental ve propofol gibi hipnotik ilaçlar hareketi baskılamadan kortikal EEG'de değişiklik ve uyku oluşturabilir. Tam aksine opioid analjezikler ise çok az EEG değişikliği oluşturarak hareketi baskılayabilirler. Bu nedenle BIS üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalarda; hipnotik durum, uyanıklık ve hatırlama noktaları üzerinde durulmuştur. Bu parametrelerdeki değişimler büyük oranda kortikal EEG'de yansımaktadır (37).

2.3.3. Bispektral İndeksin Teorik Zemini

EEG üzerinde hipnotikler gibi diğer genel anestezipler de, EEG frekansında azalma ve ortalama güçte artışa yol açarlar. Matematiksel olarak EEG dalga formundan elde edilen bu veri, güç spektrumu olarak adlandırılır. Bütün güç spektrum genellikle tek bir sayıya indirgenir ve bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için kullanılır. Güç spektrumu; median frekans, rölatif dalga güç, spektral edge frekans gibi bileşenlerden oluşur (35; 36). Kısaca EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan güç spektral analiz (fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açıları ve amplitüdlerinin histogramı olan frekans spektrumunu üretir. Geleneksel güç spektral analizi, sadece frekans ve amplitüd tahminlerini kullanır, faz bilgisi ihmal edilir. Bispektral analiz; fourier analizinin farklı frekansları arasındaki faz korelasyonunu karakterize eder (faz enlenmesi). Faz korelasyonları beyindeki bağımsız EEG “pacemaker”larının sayısıyla bağlantılıdır (38). Faz korelasyonlarının anlamı açık olmayıp, BIS bu faz korelasyonlarını sayısal olarak gösterir. Böylece BIS’in kullanımı, EEG parametrelerini tespit etmekte kullanılmak üzere, fourier analizinden elde edilen bilginin daha kıyaslanabilir bir tanımlayıcı olmasına izin verir. Bispektral analiz, sinüz dalga bileşenleri arasındaki korelasyonları veya enlenmeyi inceleyen bir analiz metodu olup, özgül olarak bispektral EEG’deki senkronizasyon düzeyini sayısal olarak gösterir (39).

Değişik varyasyonlarda anestezi rejimleri uygulanan 2000’den fazla hastadan EEG kayıtları ve klinik kayıtlar toplanarak geliştirilen veri tabanı, öğrenme ve test etmede kullanılan bu indeksi geliştirme ve değerlendirmede kullanılmıştır. Kaydedilmiş ve birleştirilmiş EEG segmentinden oluşturulmuş olan veri tabanı klinik olarak hipnotik durum veya sedasyon düzeyi oluşturmuştur. Farklı hipnotik durumlar, sedasyon düzeyleri arasındaki ayrımı en iyi yapan özellikler birleşik bir indeks oluşturmak üzere çok değişkenli istatistiksel modeller kullanılarak birleştirilmiştir (40).

BIS, üç analiz adımının kombinasyonu kullanılarak eş zamanlı hesaplanmıştır. İlk adım, hareket, elektromiyografi (EMG), veya elektrokardiyografi

oluşan parazitleri içeren segmentleri saniye saniye EEG sinyalinde ayıran ve işaretleyen bir EEG önizlemcisidir. İkinci adım; önceden tanımlandığı şekilde geliştirilmiş algoritm kullanılarak, seçilmiş EEG özelliklerinin kombinasyonu yoluyla hipnoz - sedasyon indeksinin hesaplanmasıdır. Üçüncü adımda; hipnoz - sedasyon indeksi, EEG'deki baskılanmanın düzeyini daha iyi yansıtacak şekilde modifiye edilmiştir. Baskılanma oranı; parazitsiz verilerdeki EEG yüzdesi şeklinde hesaplanmıştır (40).

BİS 1985'ten bu yana geliştirilmekte olan kompleks, tescilli bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir şeklini, beyinde anestezi etkinin göstergesi olarak 1996'da "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanmış olup bu endikasyon için onay almış tek cihazdır (34). Bu oluşum EEG verilerinin alınması, parazitlerin uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılmasını içerir. Ek olarak eşitlenmiş anestezi konsantrasyon boyunca cilt insizyonuna hareket veya hareketsizlik gibi klinik veriler bir araya getirilmiştir. İstatistiksel veri analizi teknikler, klinik ve farmakolojik son noktalarla en iyi uyumu sağladığı görülen EEG bileşenlerini tanımlamak üzere kullanılmıştır. BİS algoritmi "fourier analizi" ve "bispektral analiz" bileşenlerinin optimal kullanımı ve bazı anestezi ilaçlarla görülen EEG'nin başlangıç aktivasyonunun azaltılması için EEG'e uyarlanmıştır. BİS indeksi, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerin bileşiminden oluşan kompleks bir indekstir (41).

BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir (

Tablo 8). Bu bilgiler ortalama her iki ile beş saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmekte ve oluşan sinyal elektrokoter tarafından etkilendiğinde, sayısal bir BİS değerinin devamı sağlanmış olur. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir (42).

Tablo 8. BİS İndeksinin Elde Edilmesi

BİS Düzeyi	Klinik Durum	EEG'nin Esas Özelliği
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivite
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivite
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar baskılanma
0	İzoelektrik EEG	EEG'de total baskılanma

BİS indeksinin yorumlanmasında üç temel özellik bilinmelidir:

- 1- Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir
- 2- BİS istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçüm yöntemidir
- 3- BİS, beynin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer ancak belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Alın ve temporal bölgeye uygulanan elektrotu dışında cilt altı iğne elektrotları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılar. BİS monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (SR), elektromiyografi aktivitesi (EMG) ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler daha iyi sinyali belirtir. Sinyal kalite indeksinin %50 üzerinde olması yeterli EEG transmisyonunu gösterir ama pek çok çalışmada sinyal kalite indeksinin %80 üzerinde olması hedeflenmiştir. SR önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj ölçütleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığından SR 0 olarak görüntülenmektedir. Elektromiyografik güç BİS yükselişlerine EMG etkisini gösterir. Örneğin 40 – 50 desibelin üzerinde olması BİS'te ciddi etkileşime neden olabilir (43).

2.3.4. BİS İndeksi

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezi ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile koreledir. 100 civarında BİS

değerleri hastanın uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS değeri 70'in altına indikçe hatırlanma olasılığı dramatik olarak düşer. BİS indeksi 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür. BİS indeks değerleri 40'ın altına indiğinde anestezi etkisinin EEG üzerinde daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, BİS indeks değerlerinin genel anestezi sırasında 40 – 60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir (44). Yeterli sedasyon düzeylerinde BİS indeks değerlerinin >70 olduğu gözlenebilir, ancak bilinçlilik ve hatırlama olasılığı daha yüksektir. BİS değerleri ve sedasyon düzeyleri arasındaki korelasyon Tablo 10'da gösterilmektedir (Tablo 9) (45).

Tablo 9. BİS değerleri ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon

BİS Değeri	Sedasyon Düzeyi
100-86	Uyanık
85-66	Yüksek sesli uyarana cevap verir
65-41	Uyaranlara minimal cevap, hatırlama olasılığı düşük
40-20	Ağrılı uyarana cevapsız, derin sedasyon
< 20	EEG'de süpresyon
0	Beyin aktivitesi yok

2.3.5. BİS İndeksini Etkileyen Faktörler

BİS indeks değerleri 15 – 30 saniye önceki EEG dalgasından elde edilir. Bu nedenle ölçümünden hemen önceki bir durumun göstergesidir. Klinik ortamda, örneğin cerrahi sırasında kararlı ve sabit bir ortam yoktur. İntraoperatif BİS indeks değerleri beyindeki anestezi konsantrasyonu, analjezi seviyesi, cerrahi uyarı gibi birçok değişkene bağlıdır. Bu dinamik değişkenlerle BİS indeksi tarafından ölçülen beynin durumu değişiklik gösterir. Yine de BİS indeksi yüksek oranda beynin bu yeni durumlara yanıtının net etkisini gösterebilir (46).

BİS indeks deęerleri doęal uykuda dūşmektedir. Fakat bu dūşüş propofol, tiyopental veya volatil anesteziklerin meydana getirdięi kadar fazla deęildir (47).

BİS indeks değerleri biręok hipnotik ajan tarafından meydana getirilen azalmış serebral metabolik hızı yansıtmaktadır. Bir ęalıřmada pozitron elektron tomografisi kullanılarak BİS indeks değerleri ile tūm beynin metabolik aktivitesinin azalması arasında belirgin korelasyon bulunmuştur (47).

EEG dolayısıyla BİS, nōrolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi, hipotermi, genetik olarak belirlenmiş dūřuk voltaj durumları, EMG, sedasyonun cinsi ile de değişebilir (Örneęin; ketamin kullanıldığında EEG aktive olup, BİS yüksek olabilir) (43). Aminofilin, katekolaminler, BİS'i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır (46).

Teorik olarak beyin durumunun monitōrizasyonu, diğer monitōrize oluşumlarla ve klinik bulgularla beraber, hipnotik ve analjezik ilaç kullanılmasını daha iyi dengeleyebilir. Potansiyel olarak BİS indeksinin kullanımını aşağıda belirtilen kazanęları sağlayabilir: (34)

- 1- Uyanma riskinin azalması
- 2- Kişisel ihtiyağlara göre hipnotik ilaç verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması
- 3- Daha iyi derlenme, derlenme süresinin kısalması
- 4- Anestezik ilaçların daha doğru seğilebilmesi

2.4. SEDASYON FARMAKOLOJİSİ

Sedasyonda temel hedef hastanın işlem sırasında maksimum konforunu sağlamak ve bunun yanında verilen ilaç veya ilaçlarla ilişkili yan etki gelişimini en aza indirmektedir. İşleme ilişkili faktōrler ise; invazivlik derecesi, işlem ilişkili rahatsızlık düzeyi ve işlem süresidir.

Günümüzde endoskopik sedasyon amaçlı yeni farmakolojik ajanların kullanımını ve optimum başarı minimum yan etki gösterecek ajanların araştırılması ile

ilgili artan bir ilgi ve beklenti mevcuttur. İlacın farmakolojik profili yani; o ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yan etkileri ve ilaç – ilaç etkileşimleri sedasyonda önemlidir.

Sedasyon amacı ile en sık kullanılan ajanlar benzodiazepinler, narkotikler, barbitüratlar, bazı hipnotikler ve opioidlerdir. Ajanlar yapılacak işlemin tipine ve süresine göre seçilmelidir.

2.4.1. Benzodiazepinler

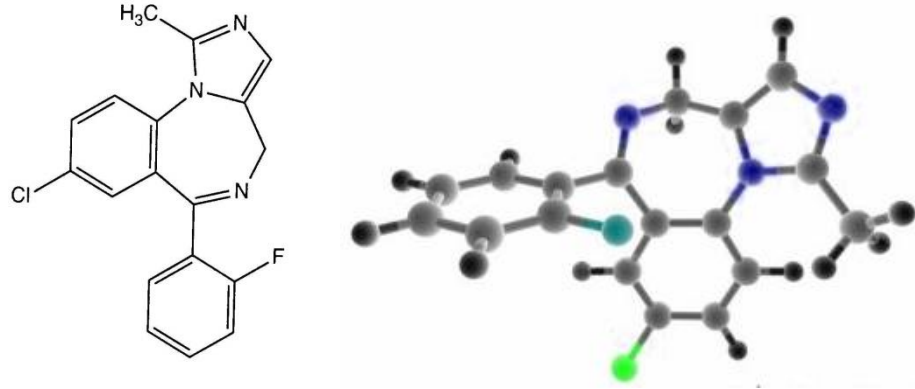
Bu gruptan sedasyonda en sık kullanılan ajanlar Midazolam, Diazepam ve Lorazepam'dır. Benzodiazepinler, santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlerle etkileşirler. Bu benzodiazepin – reseptör etkileşmesi çeşitli nörotransmitterlerin inhibitör etkilerini artırarak klinik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu klinik etkiler anksiyolitik, antikonvülzan, sedatif, kas gevşetici ve amnezik etkilerdir. Analjezik etkileri yoktur. Benzodiazepinler büyük oranda plazma albüminine bağlanır. Bu nedenle plazma albümin düzeyinde, karaciğer, böbrek hastalıkları veya beslenme bozukluğuna bağlı azalma olduğunda etkileri artmaktadır.

İntravenöz uygulamadan sonra ilk aşamada başta santral sinir sistemi (SSS) olmak üzere damardan zengin dokularda, ikinci aşamada bu dokulardan kas ve yağ dokusuna dağılır. Eliminasyon karaciğer yolu ile olur. SSS'e doz bağımlı etkileri ile sedasyon, sersemlik, uyku ve anestezi gelişir. Başlangıçtaki klinik etkileri limbik depresyonla gelişen gerginlik ve anksiyetenin giderilmesi ile anterograd amnezidir. Orta derece dolaşım ve solunum depresyonu yaparlar. Benzodiazepinler içinde en sık kullanılan Midazolam'dır (48).

2.4.1.1.Midazolam

Midazolam SSS depresyonu yapan, kısa etki süreli bir benzodiazepindir. Bu gruptaki diğer ilaçlardan farklı olarak imidazol halkası içermesi suda erime özelliği verir. Bu nedenle enjeksiyonu ağrı ve irritasyona yol açmaz. Eliminasyonunun hızlı

oluşuyla diğer benzodiazepinlerden ayrılır. Kısa süreli cerrahi veya teşhis amaçlı işlemler için tek başına veya bir narkotik ajan ile beraber kullanılır. İntravenöz (iv), intramüsküler (im), peroral (po), rektal veya nazal yolla uygulanabilir. En sık uygulama yolu iv yoldur (48).



Şekil 1. Midazolam (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4 H imidazo-[1.5-a][1.4] benzodiazepine maleate)

Midazolam kuvvetli bir sedatif olduğu için yavaş yavaş verilmelidir. 2 dakika veya daha uzun uygulama süresi daha uygundur. Asla tek bir büyük bolus dozu verilmemelidir. Hızlı ve aşırı dozlar solunum depresyonu ile sonuçlanabilir. Eğer derhal saptanıp müdahale edilmezse ölüm veya hipoksik ensefalopati ile sonuçlanabilir. Başlangıç iv dozu 0,5-1 mg gibi çok küçük bir doz olabilir ama sağlıklı erişkinlerde 2.5mg'i aşmamalıdır. İstenen etkiye ulaşmak için titrasyon yapılması daha uygundur. Yeterli dozun en önemli göstergesi anlaşılmasız bulanık konuşmalardır (49). İntravenöz enjeksiyondan sonra genellikle 3-5 dakika içinde sedasyon elde edilebilir. Etki süresi iv enjeksiyondan sonra 1-6 saat devam edebilir ve bu süre içerisinde hastalar motor ve bilişsel yetenekler gerektiren işler yapmamalıdır. Yarılanma ömrü 1-2 saatten 10-12 saate kadar değişebilir (49).

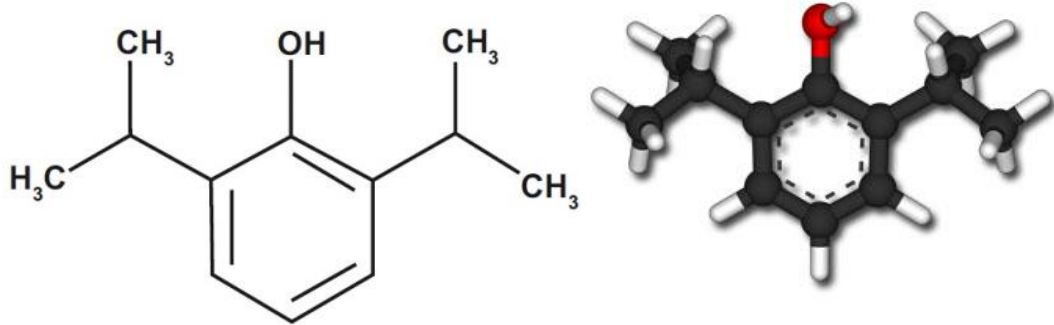
Midazolam benzodiazepinlere aşırı duyarlılığı olanlar veya akut dar açılı glokomda kullanılmamalıdır. İntravenöz uygulamadan sonra görülecek yan etkiler

hıçkırık, bulantı, kusma, aşırı sedasyon, başağrısı, öksürük ve enjeksiyon yerinde ağrıdır.

2.4.2. Propofol

Propofol 1980'de üretilmiş ve 1986'dan itibaren ticari olarak piyasaya sunulmuştur. Günümüzde en sık kullanılan intravenöz anestezi ajanıdır. Tiyopental ve metoheksital ile kıyaslandığında propofol oldukça pahalı bir iv. anestezi ilaç olmasına rağmen bu ilaçlarla kıyaslandığında çok daha hızlı derlenmeye imkân vermesine ek olarak çok daha az rezidüel santral sinir sistemi etkisi ve antiemetik özellikleri nedeniyle günümüzde oldukça sık kullanılmaktadır. Propofol anestezi induksiyonu ve idamesinin yanı sıra ameliyathane dışı sedasyon işlemlerinde de yaygın olarak kullanılan bir intravenöz anestezi ilaçtır.

Propofol hipnoz yapabilen alkilfenol (2,6 diisopropylphenol) grubu taşıyıcıdır. Alkilfenol oda ısısında yağ formunda bulunur ve suda çözünmez, ancak yüksek oranda lipit çözünürlüğe sahiptir.



Şekil 2. Propofol (2,6 diisopropylphenol)

200mg propofol içeren 20ml'lik ampülleri ya da %1 ve %2 konsantrasyonda propofol içeren 50-100ml'lik şişeleri ve 50ml'lik kullanıma hazır enjektör formları mevcuttur.

İçeriği nedeni ile propofol içerisinde bakteri üremesi olabilir. Bu nedenle ilaç kullanım için açıldığında 12 saat içerisinde tüketilmeli ya da atılmalıdır.

Propofol karaciğerde glukronid ve sülfatla konjuge edilerek böbreklerle atılan suda çözünebilir bileşiklere dönüştürülür. Propofolün %1'den daha azı değişmeden idrarla atılır ve %2'si de feçesle atılır. Metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir. Propofol klirensinin hepatik kan akımını aşması, propofol için ekstrahepatik metabolizma ya da ekstrarenal eliminasyonu göstermektedir. Karaciğerde hızlı metabolizmasının karaciğer sirozunda etkilendiğine dair kanıt yoktur (50). Propofol metabolitlerinin dörtte üçü idrarla atılmasına rağmen böbrek yetmezliği propofolün eliminasyonunu etkilemez (51).

Propofolün tek doz enjeksiyonunu takiben reditrübisyonu ve eliminasyonu nedeniyle hızla kan düzeyi düşer. Başlangıç distrübisyon yarılanma ömrü 2-8 dakika, eliminasyon yarılanma ömrü ise 1-3 saattir.

Propofol farmakokinetiği çeşitli faktörlerle (cinsiyet, ağırlık, yandaş hastalık, yaş, eş zamanlı medikal tedavi) değişebilir. Kardiyak debi üzerine olan etkisiyle kendi kompartmanlar arası klirensini değiştirebilir. Yaşlılarda klirens azalmıştır ancak daha küçük santral kompartman hacmi mevcuttur. Çocuklardaki santral kompartman hacmi daha geniştir ve klirens daha hızlıdır (%25) (52).

Propofol hipnotik bir ajandır. Bu etkisini gama aminobütirik asitin (GABA) GABA-A reseptörünün beta alt ünitesine bağlanmasıyla indüklenen klorid akımını potansiyelize etmesiyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Hipokampustaki GABA-A reseptörlerine olan etkisinden dolayı hipokampus ve prefrontal korteksten asetilkolin salınımını inhibe eder. Bu etki propofolün sedatif etkilerinden sorumludur. Ayrıca α -2 adrenoreseptör sistemi de propofolün sedatif etkinliğinde indirekt bir role sahiptir. Dorsal spinal boynuz nöronlarında propofol GABA-A ve Glisin reseptörlerine etki eder (52).

Hipnozun ortaya çıkışı 2,5mg/kg doz uygulamasından sonra hızlıdır (bir kol beyin dolaşım zamanı) ve pik etki 90-100 saniyede görülür. Hipnoz süresi doza bağımlıdır ve 2-2,5mg/kg dozda uygulanmasından sonra 5-10 dakikadır. Yaş,

indüksiyon dozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Propofol subhipnotik dozda sedasyon ve amnezi sağlar (52).

Propofol antiemetik bir etkiye sahiptir. Bu özellik area postremadaki serotonin miktarını azaltması ve böylece GABA reseptörleri üzerinde yapmış olduğu etki ile açıklanmaktadır. Tek başına kullanılması bile postoperatif dönemde ortaya çıkan bulantı – kusma sıklığını azaltır. Propofolün anestezi idamesinde fentanil, remifentanil ve nitroz oksit gibi birçok ilaçla birlikte kullanılması ise antiemetik etkinliğini azaltabilir (53).

Propofolün en belirgin kardiyovasküler etkisi anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncında düşmedir. İndüksiyon amacıyla 2-2,5mg/kg dozda propofol uygulaması hastanın kardiyovasküler hastalığı olsun ya da olmasın sistolik ve diyastolik kan basıncında %25-40 oranında düşmeye neden olur. Kan basıncındaki düşmeye kardiyak debi, kardiyak indeks, atım volümü ve sistemik vasküler dirençte düşme eşlik eder. Kan basıncı üzerine etkisi muhtemelen propofolün neden olduğu vazodilatasyon ve miyokardiyal depresyona bağlıdır.

Propofol uygulanmasından sonra doza, uygulama süresine, enjeksiyon hızına ve eş zamanlı premedikasyona bağlı olarak apne oluşur. İndüksiyon dozundan sonra apne oluşum sıklığı %25-30'dur. Uzamış apne (>30sn) indüksiyondan önce ya da premedikasyon amacı ile opioid eklenmesi ile artabilir. Apne oluşum sıklığı diğer intravenöz anesteziklerden daha fazladır. Propofol infüzyonu süresince karbondioksite solunum cevabı da baskılanmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda propofolün bronkodilatör etkisi vardır ancak bu etki halotanın yaptığı bronkodilatör etkiden azdır (51).

Propofol depolarizan veya nondepolarizan kas gevşeticilerin yaptığı nöromusküler blokajı potansiyalize etmez. Malign hipertermiyi tetiklemez. Tek doz veya uzamış infüzyonlarında kortikosteroid sentezini ve Adrenokortikotropin Hormon (ACTH) stimülasyonuna karşı yanıtı etkilemez (51).

Propofol hem anestezi indüksiyonu hem de idamesinde kullanım için uygundur. Propofol tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte “bilinçli sedasyon” ve total intravenöz anestezi sağlamak için kullanılabilir.

İndüksiyon sağlıklı erişkinlerde 1-2,5mg/kg doz veya 2-6µ/mL kan seviyesi ile sağlanır. İndüksiyon dozunu yaş, yağsız vücut kitlesi ve santral kan volümü belirler. Premedikasyon yapılan hastalarda propofol gereksinimi azalır. 60 yaşından büyük hastalarda indüksiyonda premedikasyon yapılmışsa 1mg/kg, yapılmamışsa 1,75mg/kg doz anestezi oluşturmak için yeterlidir (sağlıklı erişkinlere göre doz %25-50 azaltılmalıdır). Çocuklarda genellikle 3-3.5 mg/kg gibi daha yüksek dozlar gerekmektedir. 1 aydan küçük çocuklarda ise propofol kullanımı önerilmemektedir (51).

Anestezi idamesinde kullanılacaksa 50-200µ/kg/dk infüzyon hızına ihtiyaç vardır. İnfüzyon ihtiyacı kişiye özgü ihtiyaca, cerrahi uyarı ve beraberinde opioid kullanımına göre titre edilebilir.

Yoğun bakım hastalarında sedasyon amacıyla kullanılabilir. 30 µg/kg/dk dozunda daha yüksek dozlarda kullanıldığında amnezi sağlar. Yoğun bakım hastalarındaki avantajları arasında 24 - 96 saat gibi uzun süreli infüzyona rağmen infüzyon sonlandırıldıktan yaklaşık 10 dakika gibi kısa sürede derlenme sağladığı gösterilmiştir (54).

Hızlı derlenme sağlaması ve antiemetik özelliği nedeniyle propofol, ayaktan gününbirlik hastalarda bilinçli sedasyonda tercih edilen bir ajan haline gelmiştir. Bilinçli sedasyon sağlamak amacıyla 25-100 µg/kg/dk dozda kullanılan propofol minimal analjezik ve amnestik özellik sağlar. Özellikle ağrılı işlemlerde opioid eklenmesi gerekebilir. Bilinçli sedasyon sağlamak için hasta kontrollü yöntemde 0.7 mg/kg propofol 3 dk kilit süresi ile ayarlanan hasta kontrollü ağrı makinası, sürekli infüzyona alternatif olabilir.

Propofol uygulanan hastaların yaklaşık %10-20'nde enjeksiyon yerinde geçici ağrı oluşur. İlacın geniş antekübital venden uygulaması bu ağrıyı önlemekte etkili yöntem iken, venöz turnike ile öncesinde lidokain uygulaması diğer etkili bir yöntemdir.

Propofolün pediatrik hastalarda kullanımındaki en büyük çekince propofol infüzyon sendromu denilen özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda ortaya çıkan ancak mekanizması tam olarak açıklanamayan lipemi, metabolik asidoz,

hiperkalemi, hepatomegali, rabdomyoliz, çoklu organ yetmezliği, kalp yetmezliği, refrakter bradikardi ve asistoliye ilerleyen klinik duruma neden olabilmesidir (55). Aksi ispat edilene kadar propofölü 5 mg/kg/st dozunun altında 48 saatten daha kısa süreli infüzyon olarak kullanmak daha uygun görünmektedir (56).

Hava yolu obstrüksiyonu olan ve ilaca karşı alerjisi olduğu bilinen hastalarda kullanımı kontrendikedir. Porfiriası ve malign hipertermisi olanlarda güvenle kullanılabilir (51).

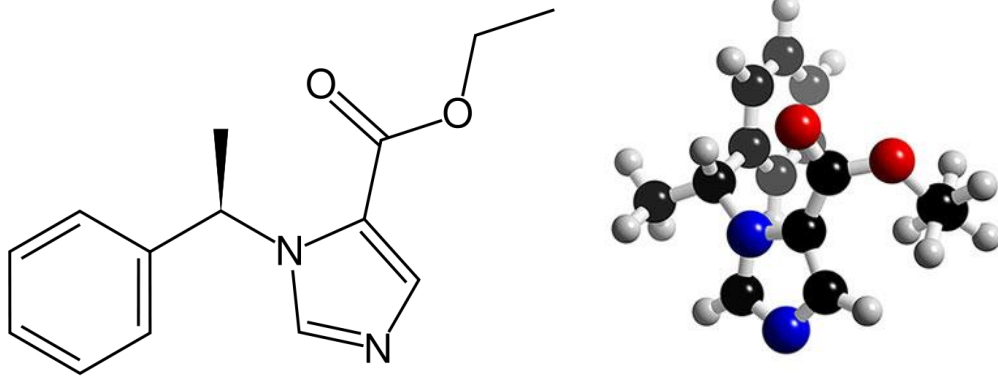
2.4.3. Etomidat

Etomidat 1964'te sentezlenmiş ve 1972'de klinik kullanıma girmiştir. En önemli özellikleri hemodinamik stabilite, minimal solunum depresyonu, serebral koruma ve tek doz veya sürekli infüzyon sonrası hızlı derlenmeye olanak sağlayan farmakokinetiğidir. Bu faydalı özellikleri nedeniyle etomidat kardiyak cerrahide ve kritik hastaların indüksiyonunda tercih edilen bir ajan haline gelmiştir. Yoğun bakım hastalarının sedasyonunda hemodinamik olarak stabil bir durum sağlaması nedeniyle tercih edilecek ajan olarak kullanılmaya başlamış ancak Etomidat'ın hem tek dozunun hem de infüzyonunun steroid sentezinde geçici inhibisyonu nedeniyle artmış mortaliteye neden olabildiğini bildiren yayınlardan sonra uzun süreli infüzyon şeklinde kullanımı sınırlanmıştır (57; 58).

Etomidat'ın adrenal yetmezlik gibi olumsuz etkisine ilaveten enjeksiyon ağrısı, yüzeysel tromboflebit, miyoklonus ve nisbeten yüksek bulantı kusma insidansı gibi dezavantajları da göz önüne alındığında faydalı fizyolojik profiline rağmen modern anestezi pratiğinde etomidatın rolünün sorgulanmasına neden olmuştur. Adrenal yetmezliğe neden olmayan ama etomidatın diğer farmakolojik özelliklerini taşıyan yeni bir molekül arayışı sürmektedir (51).

Etomidat (R-(+) pentiletıl -1H imidazol-5 karboksilat sülfat) bir imidazol derivativesidir. Etomidatın iki derivativesi vardır. Ancak sadece R(+) izomer hipnotik olarak aktiftir. Etomidat asidik pH'da suda çözünürken fizyolojik pH'da lipitte çözünebilir ve nötral solüsyonda stabil değildir. Bu nedenle birçok solvent formüle edilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 6.9 pH'da %35 volümü propilen glikolden oluşacak şekilde ve 2mg/mL etomidat içeren 10mL'lik solüsyon şeklinde üretilir. Bu formül enjeksiyon sırasında ciddi ağrı ve venöz irritasyona neden olur. Avrupa'da lipid emülsiyon içerisinde yeni bir formülasyon (Etomidat Lipuro®) etomidatın bu enjeksiyon ve venöz irritasyon etkilerini azaltmak için üretilmiştir, ancak bu formülünde miyoklonus üzerine katkısı olmamıştır (59).



Şekil 3. Etomidat (R-(+) pentiletil -1H imidazol-5 karboksilat sülfat)

Etomidat metabolizmasının ana yolu ester hidrolizi ile Etomidat'ın karboksilik asite (ana metabolit) veya N-dealkalizasyon ile metabolize olmasıdır. Ana metaboliti inaktiftir ve ilacın %2'si değişmeden atılır, geri kalanı metabolit şeklinde %85 böbrek ve %13 safra yoluyla atılır. Tiyopental ile kıyaslandığında Etomidat'ın klirensi 5 kat daha hızlıdır ve sürekli infüzyon sonrasında bağlanma duyarlı yarı ömrü daha az uzar (51).

Hem indüksiyon hem de anestezi idamesi için kullanılabilir. Özellikle hemodinamik olarak instabil ya da ciddi kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda stabil bir hemodinamiyle hipnoz sağladığı için tiyopental veya propofole tercih edilir. İndüksiyon dozu 0.2-0.6 mg/kg'dır. İndüksiyon sonrasında talamokortikal yolda inhibitör ve eksitator etkilerin dengesindeki bozulmaya bağlı olarak miyoklonus görülebilir. Ayrıca analjezik etkisinin olmaması nedeniyle beraberinde düşük doz opioid ilavesi laringoskopi ve trakeal entübasyon sırasındaki hemodinamik yanıtı baskılayacaktır.

Etomidat'ın 0.3mg/kg rutin indüksiyon dozundan sonra anestezi başlangıcı bir kol-beyin dolaşım süresidir. Her 0.1mg/kg doz 100 sn bilinç kaybına neden olur.

Çocuklarda 6.5mg/kg etomidat rektal uygulanarak anestezi indüksiyonu sağlanabilir, 4 dakika içerisinde bilinç kaybı oluşur.

Etomidat intravenöz uygulandıktan kısa bir süre sonra beyine penetre olur ve 60 sn içinde pik düzeye ulaşır. Başlangıç dağılım yarı ömrü 2.7dk, redistribüsyon yarı ömrü 29dk ve eliminasyon yarı ömrü 2.9-5.3 saattir. Hepatik klirensi yüksektir (18-25ml/kg/dk). Bu yüzden hepatik kan akımını etkileyen ilaçlar etomidatın eliminasyon yarı ömrünü de değiştirir. %76 oranında albumine bağlanır, albumin düzeyindeki düşüklük ilacın serbest ve aktif formunu artırır. Tek doz bolus uygulama onrasında uyanma ilacın beyinden diğer dokulara distribisyonu ile olur (51).

Etomidatın santral sinir sistemindeki primer etkisi hipnozdur, bu etkiye indüksiyon dozundan kısa sürede ulaşılır. Analjezik etkisi yoktur. Hipnotik etkisini büyük oranda; GABA – A adrenerjik sistem üzerinden gösterir ve bu etkisi GABA antagonistleri ile antagonize edilebilir. Hipnotik etkisinde GABA A'nın β_2 ve β_3 alt üniteleri α_1 alt ünitesinden daha önemlidir.

Etomidat kan basıncında düşmeye neden olmadan beyin kan akımında yaklaşık %30 oranında azalmaya neden olan potent bir vazokonstriktördür ve serebral oksijen tüketimini de yaklaşık %40 oranında azaltır. İntrakraniyal basıncın yüksek olduğu durumlarda tiyopentalle kıyaslanabilir düzeyde intrakraniyal basıncı düşürür. Etomidat uygulanması sonrasında serebral vasküler reaktivite korunduğu için eş zamanlı olarak hiperventilasyon uygulanırsa intrakraniyal basınçta daha fazla düşmeye gerçekleşebilmektedir.

Etomidat EEG'de tiyopentalden daha yüksek oranda eksituar deşarjlara neden olur ve metoheksitale benzer şekilde nöbet aktivitesini tetikleyebilir ve bu nedenle epileptik hastalarda kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Etomidatın bu etkisiyle epilepsi cerrahisinde lokalizasyon için kullanılabilir. Elektrokonzülzif tedavi sırasında kullanıldığında Etomidat diğer hipnotiklere göre daha uzun nöbet oluşturabilir (60), (61).

Aynı zamanda anti-epileptik özelliğinden dolayı status epileptikus tedavisinde de kullanılabilir. Etomidat'ın indüksiyon dozu sonrasında %40-50 miyoklonus gözlenir bu durum EEG'de ki nöbet benzeri aktivite ile ilişkili olabilir. Miyoklonik hareketlerin beyin sapı ve serebral yapılardaki aktivite sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Solunum sistemine etkisi barbitüratlarla karşılaştırıldığında minimaldir. Hastaların çoğunda tidal volümde düşmeye ve kompanzatuvar olarak solunum sayısında artmaya neden olmaktadır. Solunum üzerine olan bu etkileri geçicidir ve 3-5 dakikada sonlanır. Spontan solunumun istendiği durumlarda indüksiyon ajanı olarak tercih edilebilir. Beraberinde kullanılacak opioid veya inhalasyon ajanının solunum depresan etkisine karşı dikkatli olunmalıdır.

Minimal kardiyovasküler etkisi, etomidat'ı diğer hızlı etkili indüksiyon ajanlarından ayırır. Etomidat 0.3mg/kg indüksiyon dozunda uygulandıktan sonra kalp hızı, atım hacmi, ortalama arteriyel kan basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, santral venöz basınç, kardiyak indeks, pulmoner ve sistemik vasküler rezistansta hemen hiç değişikliğe neden olmaz. Hipovolemik hastalarda dahi kan basıncında belirgin düşüşe neden olmamaktadır.

Mitral veya aortik kapak hastalığı olanlarda kapak hastalığı olmayanlara göre ortalama arteriyel kan basıncında daha fazla (%25) düşüşe neden olur. Etomidat minimal negatif inotropik etkiye sahiptir.

Etomidatın sempatik sinir sistemi ve baroreseptör fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisinin olmadığından hemodinamik stabilite sağlamaktadır.

Etomidat; 11-deoksikortizolü kortizole çeviren 11 β -hidroksilaz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. 17 α -hidroksilaz enzimi üzerine depresan etkisi ise minimaldir. Bu etkiler kortizol prekürsörü olan 11-deoksikortizol ve 17-hidroksiprogesteronun artışı ile birlikte ACTH artışına neden olur. Etomidat'ın hem tek dozunun hem de infüzyonunun steroid sentezinde geçici inhibisyona neden olabildiğini bildiren yayınlardan sonra uzamış infüzyon şeklinde kullanımından sakınılmıştır. Etomidatın indüksiyonda kullanımı hemodinamik olarak stabil

olmayan kritik hastaların ve ciddi kardiyak hastaların indüksiyonu ile sınırlanmıştır (62).

Etomidat, stabil hemodinami ve minimal respiratuar depresyon oluşturmaya rağmen indüksiyonda kullanıldığında bulantı, kusma, enjeksiyon ağrısı, miyoklonik hareketler ve hıçkırık gibi birçok yan etkiye neden olabilir. Yapılan bir çalışmada etomidat'la %30-40 gibi yüksek oranlarda bulantı ve kusma gösterilmiştir. Bu yan etkiler hasta memnuniyetini azaltabilmektedir.

Etomidatın uygulandığı vendede enjeksiyondan sonraki 48-72 saat sonra süperfisiyal tromboflebit ortaya çıkabilir. Propofole benzer oranda enjeksiyon ağrısına neden olmaktadır. Enjeksiyonu öncesinde düşük doz lidokain uygulaması veya büyük bir vendeden uygulanması ile bu olumsuz etkileri azaltılabilmektedir.

Etomidat'ın neden olduğu miyoklonus ve hıçkırık insidansı değişkendir (%0-70). Miyoklonik etkisi narkotik veya benzodiazepin premedikasyonu ile azaltılabilmektedir (59; 63).

Etomidat non-depolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini uzatır. Etomidat hemodinamik stabilitesine ilaveten hızlı etki başlangıcı ve sonlanması nedeniyle indüksiyon ajanları arasında tektir. Etomidat en fazla koroner arter by-pass cerrahisinde, kapak cerrahisinde, perkütan translüminal koroner anjioplasti ve özellikle aort anevrizması gibi cerrahi işlemlerle, kardiyak hastalarda non-kardiyak cerrahiler için genel anestezi indüksiyonunda stabil bir hemodinami sağladığı için tercih edilir. Bu grup hastada Etomidat'ın 0.6 mg/kg'a kadar titre edilerek fentanil ile kombine edilmesi kan basıncı ve kalp hızının dar bir aralıkta korunmasına imkan verir.

3. MATERYAL ve METOD

Kırıkkale Üniveristesi etik kurul onayı ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra 18 – 65 yaş arası, ASA I – II elektif üst GİS endoskopisi planlanan 60 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri Tablo 10’da belirtilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1- 18 yaş altındakiler
2- 65 yaş üzerindeki
3- Şüpheli GİS striktür veya stenozu olanlar
4- Koagülopatisi olanlar
5- Akut üst GİS kanaması olanlar
6- Hamileler veya hamilelik şüphesi olanlar
7- Emzirenler
8- Bilinen propofol ve/veya etomidat alerjisi olanlar
9- Sedasyon için kontrendikasyonu olanlar
10- Psikiyatrik rahatsızlığı olanlar
11- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

Hastalar sedasyon için Propofol (Grup P) veya Etomidat (Grup E) verilecek 30’ar kişilik gruplar oluşturacak şekilde randomize edildi. Randomizasyon hastalara çalışma gruplarının yazılı olduğu kapalı zarflardan biri seçtirilerek sağlandı.

Hastalar endoskopi ünitesine alındıktan sonra sol el sırtından 20 gauge intravenöz kanül ile damar yolu açıldı ve % 0.9 serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Sol el işaret parmağından pulse oksimetre cihazı aracılığı ile periferik hemoglobin oksijen saturasyonu, sağ koldan non-invaziv kan basıncı ölçümü, DII-aVF

derivasyonlarından EKG ve kalp hızı monitörizasyonu ve hastanın altına yerleştirilen BİS Quattro sensörleri (Aspect Medical System,USA) aracılığı ile BİS Vista monitör (Aspect Medical System,USA) ile BİS indeks monitörizasyonu sağlandı. Hastaların tümüne nazal kanül aracılığı ile 2lt/dk (litre/dakika) oksijen solutuldu. Endoskopi ünitesinin hemşiresi tarafından Xylocaine Pump Sprey %10[®] ile orofaringeal lokal anestezi sağlandıktan sonra hastalar sol yan yatırılarak işlem için uygun pozisyon verildi. İşlem öncesinde tüm hastalara premedikasyon amaçlı 0.035mg/kg midazolam uygulandı. Hastaların medikasyonları anestezi doktoru tarafından sağlanırken; hastalara ait veriler başka bir anestezi doktoru tarafından kaydedildi.

Grup P'de hastalara Propofol (*Propofol %1 Fresenius® Fresenius Kabi, İsveç*) 1-2mg/kg bolus dozu takiben BİS değerleri 65-85 arasında ve Ramsey sedasyon skorları 2-3 olacak şekilde 50-150µg/kg/dakika aralığında propofol infüzyonu başlatılarak sedasyon sağlandı. İşlem sırasında hastaların hareket etmesi, endoskopi işlemini tolere edememeleri durumunda 0.5mg/kg dozunda ek propofol bolus uygulaması yapıldı.

Grup E'de ise Etomidat (*Etomidate - Lipuro® Braun, Almanya*) 0.1µg/kg bolus dozunu takiben yine BİS değerleri 65-85 arasında, Ramsey sedasyon skorları 2-3 olacak şekilde 10µg/kg/dakika dozundan infüzyon başlatıldı. Gerekli durumlarda ise 0.05mg/kg dozundan ek etomidat bolus doz uygulaması yapıldı.

Her iki grupta da hastaların kalp atım hızları, sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, periferik oksijen saturasyonları, BİS değerleri, Ramsey sedasyon skorları 0., 1., 3., 5., 10., 15., 20., 25., ve 30. dakikalarda kaydedildi. İşlem sırasında ortaya çıkan miyoklonus, enjeksiyon ağrısı ve hıçkırık gibi ilaca bağlı yan etkiler kaydedildi. Hastalara verilen toplam ilaç miktarı kaydedildi.

Endoskopi işlemi tüm hastalara aynı deneyimli bir gastroenteroloji doktoru tarafından gerçekleştirildi. İşlem sırasında Pentax EG-2985K marka endoskop kullanıldı.

Endoskopi işleminin bitiminde ilaç infüzyonları durduruldu ve hastalar Aldrete derlenme skoru ile değerlendirildi. 8 puan ve üzerinde puan alan hastalar anestezi teknikerleri aracılığı ile gününbirlik gözlem odasına alındı. İşlem bitiminden itibaren 30 dakika boyunca tüm hastalar monitörize olarak takip edildi. Bu süre sonunda hiçbir şikayeti olmayan hastalar bir yakınları eşliğinde taburcu edildi.

İşlem süresince desaturasyonu ($sPO_2 < \%90$), hipotansiyonu (sistolik kan basıncında bazal değer in $\%30$ ve üzerinde düşme olması), bradikardisi (kalp atım hızı < 50 atım/dk) ve apnesi (30sn üzerinde nefes almama) olan hastalar kaydedildi. Apne gelişme ihtimali göz önünde bulundurularak balon valve maske sistemi hazırda bulunduruldu.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 15.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, median (ortanca), minimum ve maksimum değerler ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine göre t testi veya Mann Whitney U testi ile nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakıldı. Kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı, sPO_2 ve BİS değerlerindeki değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Ramsey ve Aldrete skorlar bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile grup içi değişimler ise Friedman testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Grup P’de 30, Grup E’de 30 hasta olmak üzere toplam 60 ASA I ve II üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanacak hasta alındı.

Olguların demografik verileri, yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet ve ASA sınıflaması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların genel özellikleri

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	p
Cinsiyet (E/K)	11/19 (%36,7/%63,3)	4/26 (%13,3/%86,7)	0,074
ASA (I/II)	11/19 (%36,7/%63,3)	16/14 (%53,3/%46,7)	0,299
Yaş (yıl) (Ort.±SS)	45,7±14,0	43,7±14,2	0,578
Kilo (kg) (Ort.±SS)	72,3±14,3	66,9±14,9	0,158
Boy (cm) (Ort.±SS)	165,0±9,0	162,5±7,2	0,234
Tüketilen ilaç miktarı (mg)	139,3±44,2 135 [70 – 240]	18,2±14,3 16 [11 – 92]	<0,001

Hastaların grup içinde ve gruplar arasında kalp atım hızları açısından zaman içerisinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.805). Hiçbir hastada müdahale gerektirecek düzeyde bradikardi gözlenmemiştir.

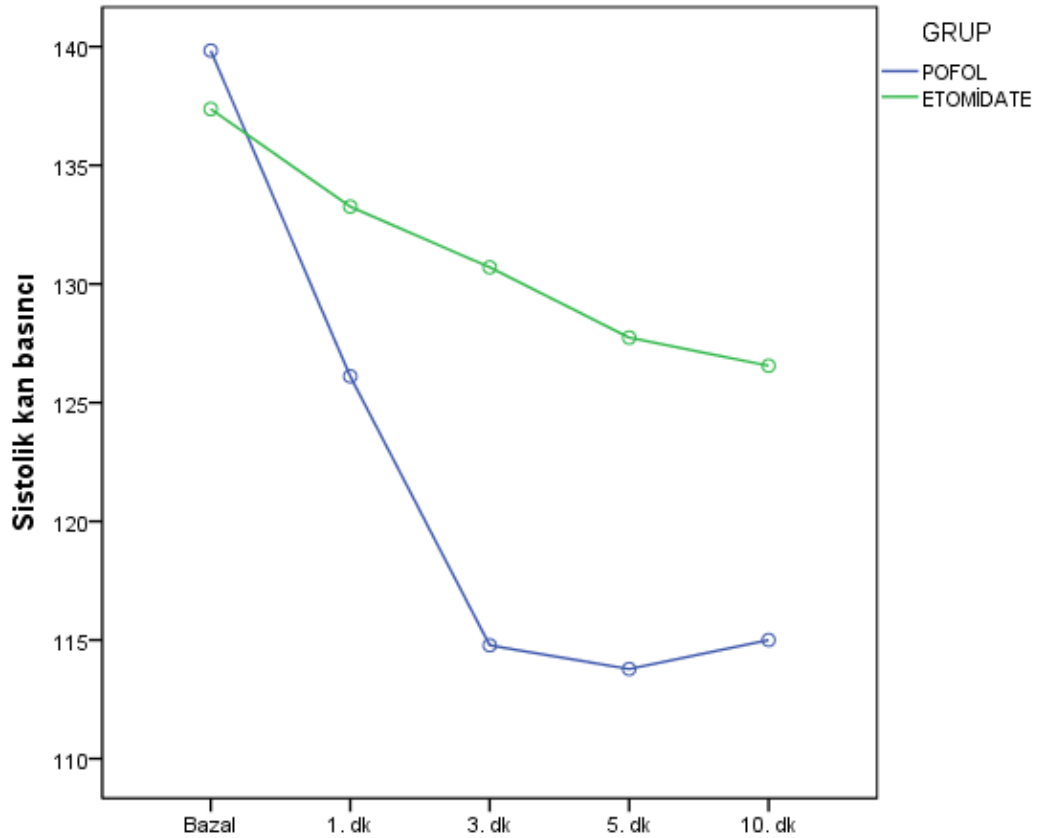
Hastaların sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları ve ortalama arter basınçları propofol grubunda anlamlı değişiklik gösterirken; etomidat grubunda zaman içi değişim anlamlı değildir. Her iki grupta da hiçbir hastada müdahale gerekecek hipotansiyon gerçekleşmemiştir.

Propofol grubunda sistolik kan basıncında zaman içerisinde anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir (p<0,001). Gruplar arasında 0. ve 1. dakikada istatistiksel olarak

anamlı bir fark bulunmazken 3., 5. ve 10. dakikalarda anlamlı fark kaydedilmiştir ve propofol grubunda deęerler daha dūřuk bulunmuřtur (Grafik 1) (Tablo 12).

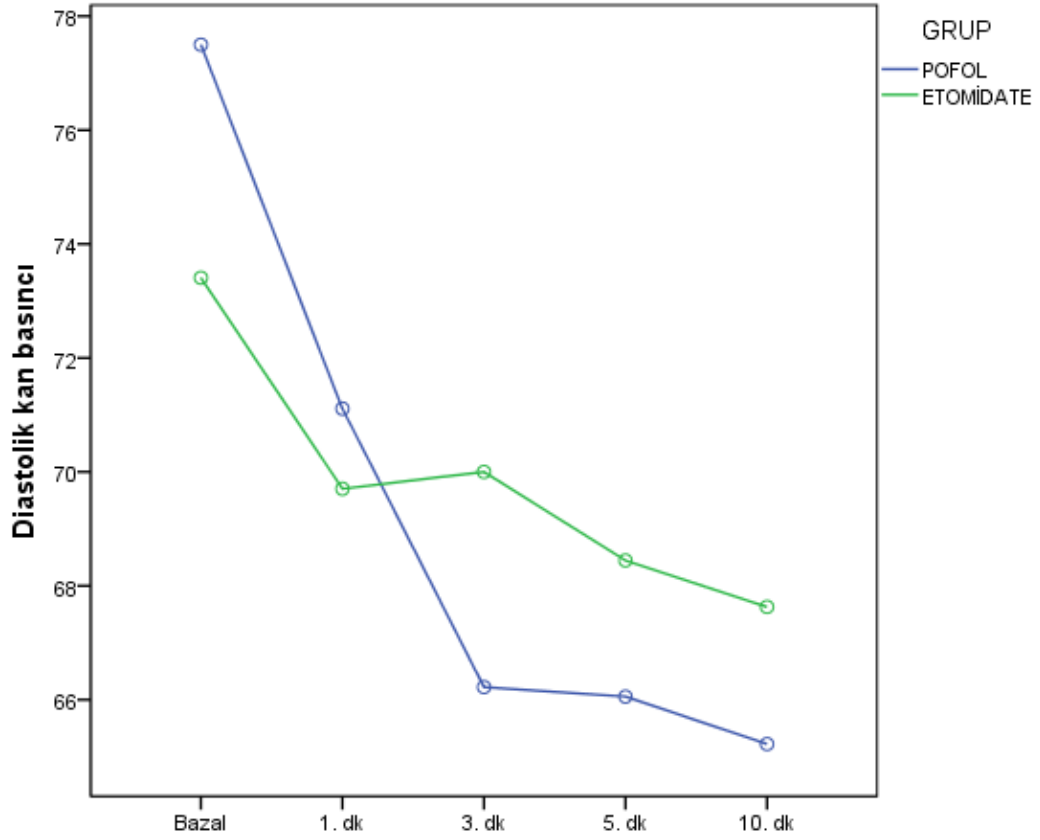
Tablo 12. Sistolik kan basıncı değişimi

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	p
Bazal değer	139,8±25,2	137,4±20,6	0,721
1.dakika	126,1±15,5	133,3±20,9	0,222
3.dakika	114,8±10,9	130,7±23,1	0,009*
5.dakika	113,8±12,2	127,7±18,8	0,008*
10.dakika	115±14,8	126,6±19,6	0,039*
Grup içi p	<0,001	0,190	



Grafik 1. Sistolik kan basıncı değişimleri

Diyastolik kan basıncında tüm zamanlarda her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak propofol grubunun kendi içerisindeki göstermiş olduğu diyastolik kan basıncı düşüşü istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.015$) (Grafik 2) (Tablo 13).



Grafik 2. Diyastolik kan basıncı değişimi.

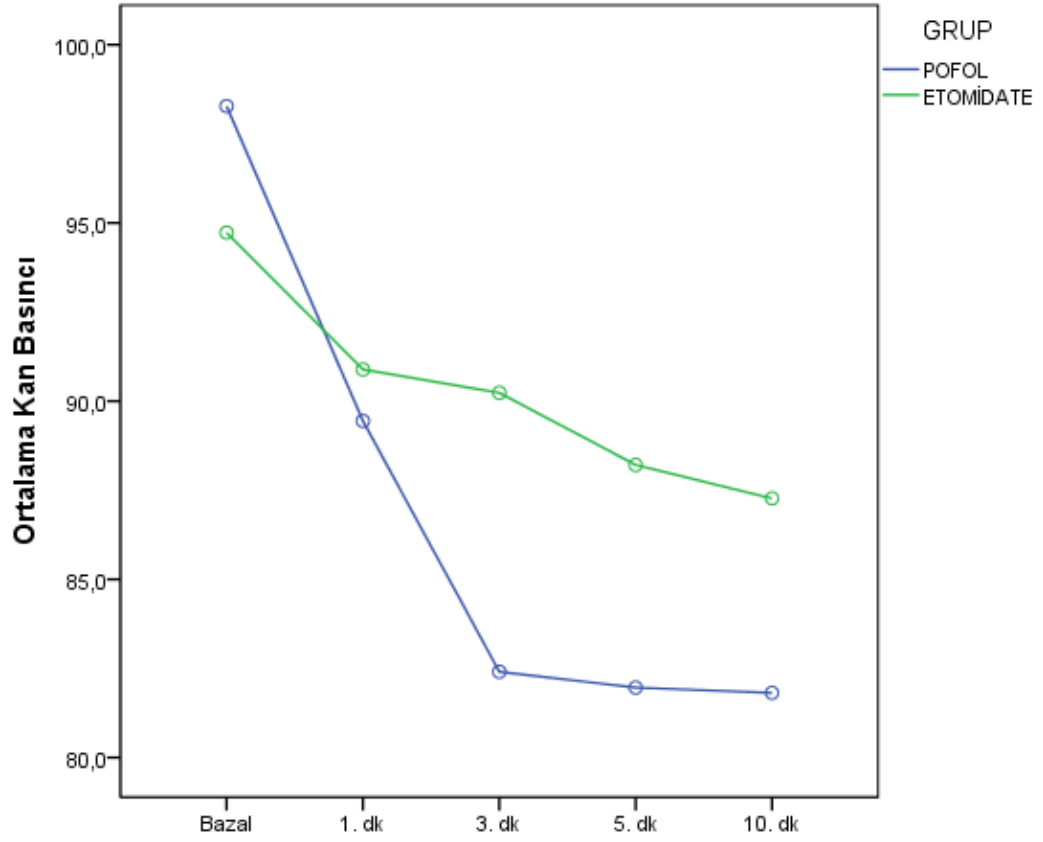
Tablo 13. Diyastolik kan basıncı değişimi

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	p
Bazal değer	77,5±13,4	73,4±12,9	0,310
1.dakika	71,1±11,6	69,7±10,8	0,680
3.dakika	66,2±12,8	70±11,4	0,305
5.dakika	66,1±12,6	68,4±9,1	0,464
10.dakika	65,2±11,6	67,6±11	0,485
Grup içi p	0,015	0,345	

Ortalama arter basıncılarında ise propofol grubunda zaman içi değişim anlamlı iken etomidat grubunda ise değişim anlamlı bulunmamıştır. Propofol grubunda zaman içerisinde anlamlı bir dūřuř kaydedilmiştir ($p<0.001$). Gruplar arasındaki değişim zaman içerisinde farklı şekillerde gelişmiştir ($p<0.021$). 3. ve 5. dakikalarda ortalama kan basıncıları bakımından gruplar arasında bir farklılık saptanmış ve bu zamanlardaki değerler propofol grubunda daha dūřuk bulunmuştur (Grafik 3) (Tablo 14).

Tablo 14. Ortalama arter basıncı değişimi

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	p
Bazal değer	98,3±16	94,7±12,3	0,406
1.dakika	89,4±10,8	90,9±11,7	0,679
3.dakika	82,4±11,2	90,2±13	0,043
5.dakika	82±10,9	88,2±9,7	0,050
10.dakika	81,8±11,9	87,3±11,2	0,127
Grup içi p	<0,001	0,185	



Grafik 3. Ortalama arter basıncı değişimi.

Her iki grubun pulse oksimetri değerleri arasında zaman içi değişim anlamlı bulunmuştur ve benzer şekilde gelişmiştir. Bazal değerlerde gruplar arasında farklılık var ve değerler etomidat grubunda daha yüksektir (Tablo 15). Hiçbir hastada desaturasyon veya apne gelişmemiştir.

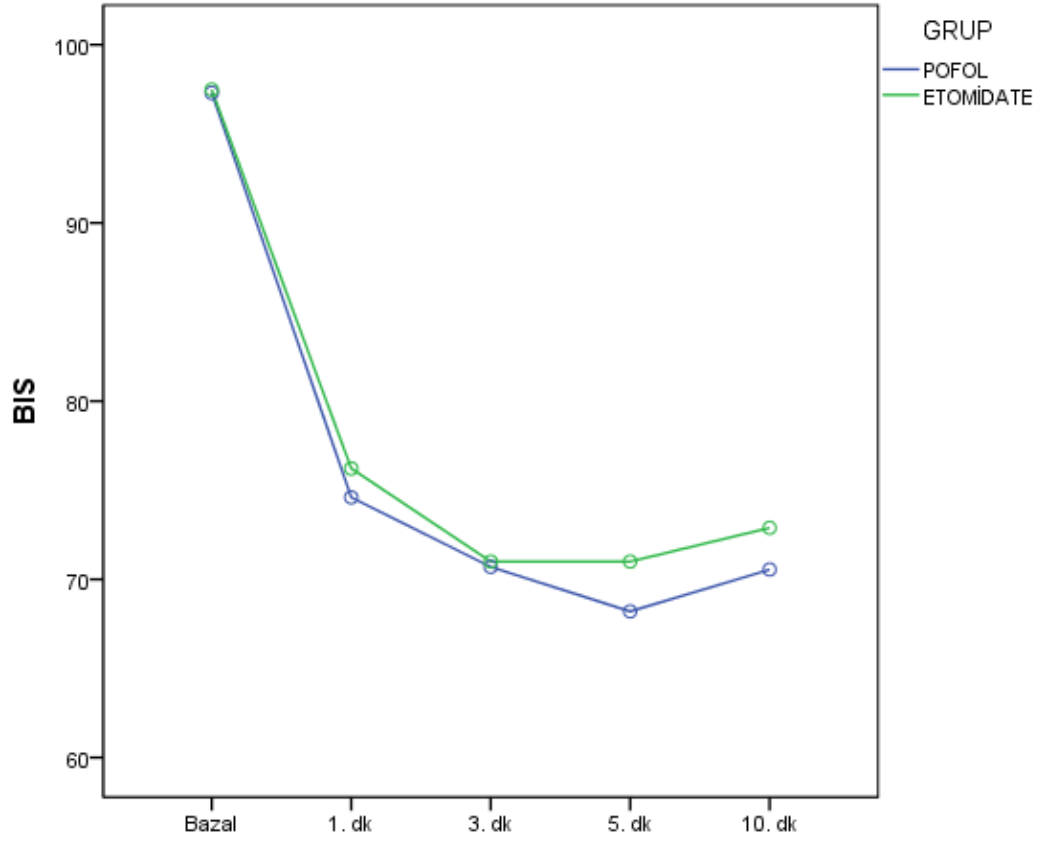
Tablo 15. Pulse oksimetri değerleri

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	p
Bazal değer	96,7±2,2	98,1±1,7	0,020
1.dakika	96±2	96,2±2,5	0,728
3.dakika	95,3±2,4	96,4±2,4	0,098
5.dakika	94,8±2,7	96,1±2,3	0,067
10.dakika	95,5±2,3	96,4±2,1	0,161
Grup içi p	0,016	0,002	

Gruplar arasında bispektral indeks değerleri karşılaştırıldığında, zaman içerisindeki değişimlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak grupların kendi içerisindeki değişimleri anlamlı bulunmuştur (Grafik 4) (**Tablo 16**).

Tablo 16. BİS değerleri değişimi

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	p
Bazal değer	97,3±1,8	97,5±1,4	0,692
1.dakika	74,6±9,8	76,2±8	0,536
3.dakika	70,7±7,8	71±7,4	0,893
5.dakika	68,2±7,1	71±6,5	0,166
10.dakika	70,6±6,5	72,9±7,4	0,269
Grup içi p	<0,001	<0,001	



Grafik 4. BIS değerleri değişimi.

Gruplar arasında Ramsey sedasyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik 5. dakikada bulunmuştur ve değerler propofol grubunda daha yüksektir. Her iki grupta da zaman içerisinde Ramsey sedasyon skorları bazal değerlere göre yükselmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Ramsey Sedasyon Skoru Değişimi

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	P
Bazal değer	1 [1 – 1]	1 [1 – 1]	1,000
1.dakika	2 [1 – 3]	2 [2 – 2]	0,557
3.dakika	2 [2 – 3]	2 [2 – 3]	0,054
5.dakika	3 [2 – 3]	2 [2 – 3]	0,021*
10.dakika	3 [2 – 3]	2 [2 – 3]	0,330
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Alderete Derlenme Skorları karşılaştırıldığında 15. ve 30. dakikalar dışında tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 15. ve 30. dakikalar dışındaki tüm zamanlarda değerler propofol grubunda daha düşük bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Aldrete Derlenme Skorları Değişimi

	PROPOFOL (n=30)	ETOMİDATE (n=30)	P
Bazal değer	7 [4 – 10]	9 [6 – 10]	<0,001*
1.dakika	8 [4 – 10]	9 [6 – 10]	0,007*
3.dakika	9 [4 – 10]	10 [6 – 10]	0,006*
5.dakika	9 [6 – 10]	10 [8 – 10]	0,001*
10.dakika	10 [8 – 10]	10 [10 – 10]	0,011*
15.dakika	10 [9 – 10]	10 [10 – 10]	0,317
30.dakika	10 [10 – 10]	10 [10 – 10]	1,000
Grup içi p	<0,001*	<0,001*	

Hastalar işlem sonrasında derlenme ünitesinde kaldıkları süre boyunca ağrı için VAS ve VRS skorları ile de değerlendirilmişlerdir ancak hiçbir hastada ağrı saptanmamıştır. Bu nedenle VAS ve VRS skorları açısından istatistiksel olarak karşılaştırılma yapılmamıştır.

Çalışmada kullanılan ilaçların miyoklonus, enjeksiyon ağrısı ve hıçkırık gibi yan etkileri açısından her iki grup karşılaştırılmıştır. Miyoklonus etomidat grubunda sadece 3 hastada gözlenmiştir ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p<0,237$). Hıçkırık ise propofol grubunda 1 hastada, etomidat grubunda ise 3 hastada kaydedilmiştir. Bu yan etki açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,612$). İşlem sırasında verilen bolus ilaç uygulamasında enjeksiyon ağrısına bakılmıştır. Bu yan etki propofol grubunda 8 hastada saptanırken etomidat grubunda 1 hastada saptanmıştır.

İşlem bitiminde doktor ve hasta memnuniyeti sorgulanmıştır. Etomidat grubunda doktorun memnuniyeti daha düşük saptanmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0,052$). Her iki grupta da hasta memnuniyetsizliği saptanmamıştır.

İşlem sonrasında propofol grubundaki sadece 1 hastada bulantı kaydedilmiştir ve intravenöz 4mg Ondansetron hidroklorür uygulanması ile tedavisi sağlanmıştır.

5. TARTIŞMA

Fiberoptik endoskopi 1956 yılında geliştirilerek gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (2). Fiberoptik endoskopinin ortaya çıkışından itibaren gastroskopi ve kolonoskopi endikasyonları sayısal olarak artış göstermiştir. Bu endikasyonlardaki ihtiyacı karşılamak üzere endoskopik cihazlarda yan görüşlü, çift balonlu gibi birçok alternatif endoskop ortaya çıkmıştır (3).

Birçok çalışmada gösterilmiştir ki, hastalar tarafından daha kolay kabul görmesi nedeni ile endoskopik işlemler sedasyon altında yapılmaktadır (5; 6). Bu sayede hasta konforu ve tekrarlayan işlemlerde hastanın toleransı da artmaktadır (7; 8). Dolayısıyla üst gastrointestinal sistem endoskopisi gibi girişimlerde uygun sedasyon yöntemleri kilit öneme sahiptir (7).

Özefagogastroduodenal endoskopide birçok farklı anesteziik yöntem ve ilaç kullanılmaktadır. Bu girişim için uygulanacak sedatif ilaç ve uygulanma yöntemleri hakkında birçok araştırma yapılmaktadır. Tanısal endoskopi için günümüzde sıklıkla kullanılan yöntemler; yüzeysel farengeal anestezi uygulamaları, hafif sedasyon ya da anksiyoliz olarak sıralanabilir. Gerekli olduğu durumlarda analjezik bir ajan eklenebilir. Uzun süreli, kompleks ve ağrılı işlemler için anestezi uzmanı denetiminde yapılan daha derin sedasyon yöntemleri gerekebilir (9).

Günümüzde tercih edilen düşük doz sedasyon sonrasında hastada yetersiz amnezi oluşabilir. Froehlich ve ark. 35µg/kg gibi düşük dozlarda midazolam ile sedasyon yaptıkları hastalarda tanı amaçlı ağrısız üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında sadece hastaların %20-30'unda amnezi olduğunu bildirmektedir (64; 65). Bu durumda kötü deneyim nedeniyle daha sonraki işlemlerin hasta tarafından reddedilme ihtimali de oldukça yüksektir (64; 66).

Sedasyonsuz gerçekleştirilen üst gastrointestinal endoskopi, seçilmiş hastalarda etkili bir yöntem olabilir ancak; hem işlemi yapan kişinin hem de hastanın memnuniyetini azaltmaktadır (4). Yapılan bir meta-analiz göstermiştir ki, sedasyon

uygulaması hasta kooperasyonunu, memnuniyetini ve tekrarlayan işlemlere karşı toleransını arttırmaktadır (67).

Başarılı bir endoskopik girişim ılımlı veya derin sedasyon altında ya da genel anestezi altında gerçekleştirilebilir. İlimli sedasyon genellikle rutin endoskopik prosedürlerde ağrı ve anksiyeteyi baskılamakta yeterli olmaktadır (68).

Avrupa'nın birçok bölgesi ve ABD'inde 1980'lerden itibaren benzodiazepinlerin analjezikler ile kullanımı neredeyse standart hale gelmiştir (10; 11). Teknik olarak daha karmaşık olan işlemlerde, derin sedasyon ihtiyacı olduğunda sedasyonun başlangıcında ve idamesinde propofol son derece popüler bir ajandır (12). Propofol aynı zamanda endoskopi yapan hekimlerin de güvenle uygulayabileceği sedatif bir ajandır (4).

Bu çalışmada genel anestezi işlemlerinde kullanılan ve özellikle sedasyonda son derece popüler olan propofol ile daha kısa etki süreli etomidatı hemodinamik parametreler, sedasyon derinliği ve derlenme süresi açısından karşılaştırmayı planladık.

Etomidat acil servislerde müdahale edilen birçok ortopedik girişimde, kısa süreli jinekolojik girişimlerde, kardiyoversiyon işleminde sedatif ajan olarak; ameliyathanelerde ise genel anestezi ajanı olarak kullanılmaktadır (13; 14; 15; 16). Etomidat hızlı etki başlangıçlı, kısa etki süreli, klinik olarak önemsiz hemodinamik değişikliklere neden olan ve minimal yan etki profiline sahip bir ajandır (69).

Etomidat alfa-2 reseptörleri aktive etmektedir, ancak bu etkinin hipnotik etkiden sorumlu olmadığı Paris ve ark.ları tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. α -2B ve α -2A alt reseptörleri çıkarılmış farelerde ise etomidatın geçici hipertansiyona neden olduğu saptanmıştır. Bu sonuç etomidatın hemodinamik etkilerinin α -2 reseptörler üzerinden gerçekleştiğinin bir göstergesidir (70).

Etomidat miyokard disfonksiyonu ve sempatik inhibisyon yapmamaktadır ve hatta iskemik kalp hastalığında dahi indüksiyon sırasında kan basıncında ve kalp

atım hızında minimal değişikliğe neden olmaktadır. Bu gruptaki hastaların hemodinamik parametrelerinin stabil olması bu mekanizmalar ışığında açıklanabilir (71).

Etomidatın bu olumlu kardiyovasküler ve pulmoner etkileri çok az sayıda moleküler hedefe selektif olmasına bağlanabilir. Etomidata kıyasla, benzer konsantrasyonlardaki barbitüratların, propofolün ve volatil anesteziklerin GABA-A reseptör alt tiplerinde, nöronlar ve kardiyovasküler yapılarda etomidata duyarsız birçok reseptörü etkilediği bilinmektedir (72).

Çalışmamızda Zuo ve ark. ve İskender ve ark.'nın yaptığı çalışmalarla benzer olarak propofol grubunda; sistolik kan basıncında, diyastolik kan basıncında ve ortalama arter basıncında istatistiksel olarak belirgin düşme saptarken; etomidat grubundaki hastalarda hemodinamik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (73; 74).

Etomidat; barbitüratlar ve propofol gibi diğer hipnotik ajanlara göre çok daha az oranda apneye neden olmakta ve histamin salınımına neden olmadığı için de nadiren allerjik reaksiyon gözlenmektedir (75).

Friedrich ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada endoskopik girişimlerde propofol uygulamasında 65 yaş üzerindeki hasta grubunda hipotansiyon, bradikardi ve apne gibi yan etkileri daha fazla saptamışlardır. Bunu da ilerleyen yaşla birlikte ilaç metabolizmasındaki azalmaya bağlamışlardır (76). Bu yan etkilerin bizim çalışmamızda gözlenmemiş olmasını propofol grubunda yaş ortalamasının $45,7 \pm 14$ olması ile açıklayabiliriz.

Rudner ve ark.larının kolonoskopi hastalarında yaptıkları bir çalışmada propofol ve remifentanil infüzyonu sırasında solunum sayısında belirgin düşme ve apne saptamışlardır (77). Yine bu çalışma sonuçlarına benzer olarak Toklu ve ark.ları kolonoskopi işlemi sırasında uyguladıkları sedasyon sırasında etomidat grubundaki hastalarda solunum sayısında azalma ve apneye rastlamazken, propofol grubunda ortalama solunum sayısında azalma ve apne saptamışlardır (78). Coll-Vincent ve ark.ları acil departmanında yapılan kardiyoversiyon işlemi sırasında propofol, etomidat ve midazolam grupları arasında apne insidanslarında bir farklılık olmadığını

belirtmişlerdir (79). Çalışmamızda propofol ve etomidat grubundaki hastaların hiçbirisinde apne ve solunum depresyonuna rastlanmamıştır.

Çalışmamızda yapılan birçok çalışmadan farklı olarak başlangıç propofol veya etomidat bolus dozunu takiben tüm hastalara ait oldukları grubun ilacı infüzyon olarak devam edilmiştir. Dal ve ark.ları tarafından kolonoskopi hastalarında yapılan bir çalışmada propofolün hedef kontrollü infüzyon yöntemi ile verildiği grupta kolonoskopi ve toplam sedasyon süresi aralıklı bolus uygulanan gruptan daha kısa bulunmuştur (80). Yine aynı çalışmada bolus uygulanan grupta hem kalp atım hızı hem de ortalama arter basıncı hedef kontrollü infüzyon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaların ışığında bizim çalışmamızda da işlem süresini kısaltmak, hemodinamiyi daha stabil tutmak ve endoskopi işlemini gerçekleştirecek ekibin konforunu artırmak amacı ile bolus ilaç uygulamasını takiben sürekli infüzyon yöntemini tercih edildi.

BİS monitörizasyonu ve spektral entropi hipnoz derinliğini değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Her ikisi de elektroensefalografik (EEG) kökenli parametrelerdir. BİS EEG'nin birçok farklı tanımlayıcılarını birleştiren tek bir EEG parametresidir ve genel anestezi veya sedasyonda hipnozun derecesini göstermektedir (16). BİS değerleri ilaçlar veya cerrahi uyarı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Elektromiyografik (EMG) aktivitenin BİS üzerinde etkisi olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (81; 82). Etomidatta sıklıkla miyoklonusa neden olarak EMG'i etkileyebilmektedir (16).

Kim ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada etomidat ile genel anestezi indüksiyonunda miyoklonus gelişen hastalarda entropi ve BİS değerlerinde bir farklılık olup olmadığına bakılmıştır ve miyoklonus varlığında entropi değerlerinde yükselme saptanırken BİS değerlerinde bir değişiklik saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda da etomidat grubundaki hastalarda 3 kişide (yaklaşık %10) miyoklonus saptanmıştır ve hiçbirisinde miyoklonusun olduğu dönemde BİS değerlerinde bir yükselme gözlenmemiştir.

BİS değerleri ile sedasyon skalalarını karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu amaçla en çok başvurulan sedasyon skalaları; Ramsey sedasyon

skalası, Observer's Alertness Assesment Sedation Scale (OAA/S) ve Wilson skalasıdır (28). Padmanabhan ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada kolonoskopi işleminde propofol, midazolam ve fentanil ile sağlanan sedasyon işleminde BİS değerleri ile OAA/S skalası karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (83).

Jang ve ark.ları tarafından yapılan yine OASS/S skalası ve BİS değerlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; BİS m nitorizasyonunun olduğu grupta ilaç t kretimini diğer gruptan daha az olduğu, hasta ve endoskopi yapan doktorun memnuniyetinin ise bu grupta daha iyi olduğu bulunmuştur (84).

Jang ve ark.larının yaptığı çalışmanın sonuçlarından farklı olarak Kang ve ark.ları endoskopik submukozal diseksiyon işlemi sırasında midazolam/meperidin kombinasyonu ile sağlanan sedasyonda BİS monitörizasyonunun ilaç ihtiyacında bir azalma sağlamadığını ve hem hasta hem de endoskopi yapan doktorun memnuniyetini değiştirmedeğini savunmaktadırlar (85).

Powers ve ark.ları tarafından pediyatrik popülasyon üzerinde yapılan   fazlı bir çalışmanın ikinci fazında BİS değerleri ve Ramsey sedasyon skalası karşılaştırılmıştır ve BİS değerleri ile Ramsey sedasyon skalası korele bulunmuştur (86).

Bizim çalışmamızda da propofol ve etomidat grubunda tüm zamanlarda BİS değerleri benzer değerlerdedir ve bu değerler Ramsey sedasyon skorları ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Herregods ve ark.larının kardiyoversiyonda sedasyon için etomidat veya propofol  kullandıkları çalışmalarında, olguların sedasyon sonrasında göz açma ve sorulara yanıt verme sürelerini propofol grubunda belirgin olarak daha kısa bulmuşlardır (87). Bu çalışmaya benzer bir sonuçta Miner ve ark.larının bir çalışmasında saptanmıştı. Miner ve ark.ları acil serviste etomidat veya propofol ile kısa süreli sedasyon ve analjezi uygulamalarında olguların bazal mental durum düzeyine dönmeleri için gereken s renin her iki grupta benzer olduğunu belirtmişlerdir (88).

Kalogrıdaki ve ark.larının yaptığı kardiyoversiyon işlemi sırasında sedasyon amaçlı etomidat ve propofol uygulamasında ise etomidat uygulanan grupta derlenme süreleri daha kısa bulunmuştur (15). Bu çalışmaların sonuçlarındaki zıtlık, uygulanan farklı anestezi yöntemlerindeki farklılık ile açıklanabilir. İlk iki çalışmada; Kalogrıdaki ve ark.larının çalışmasından farklı olarak induksiyonda hipnotik ajanların yüksek dozları uygulanmaktadır ve hiçbir analjezik ajan ve bolus ilaç uygulaması yoktur. Oysaki Kalogrıdaki ve ark.larının çalışmasında fentanil uygulaması etomidatın işlem için gerekli toplam dozunda bir azalma ve dolayısıyla erken derlenme sağlamaktadır.

Kalogrıdaki ve ark.larının çalışmasına benzer bir sonuçta Toklu ve ark.larının yaptığı çalışmada elde edilmiştir. Bu çalışmada ise kolonoskopi işleminde sedasyon uygulamasında etomidat-remifentanil grubunda derlenme süresi propofol-remifentanil kombinasyonundan daha kısa bulunmuştur (78).

Denny ve ark.larının acil serviste uygulanan girişimsel işlemlerde propofol veya etomidat ile sağlanan sedasyonları inceledikleri çalışmalarında propofol grubunda derlenme süresini çok daha uzun bulmuşlardır (14).

Bizim çalışmamızda da endoskopi işleminin bitiminden itibaren hastaların ilaç infüzyonları durdurulmuştur ve hastalar Aldrete derlenme skoru ile takip edilmiştir. İşlem bitiminden itibaren 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda etomidat grubunda Aldrete derlenme skorları propofol grubuna göre hep daha yüksek bulunmuştur. Etomidat grubundaki hastaların derlenme süresi propofol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kısa bulunmuştur.

Etomidatın adrenokortikal inhibisyon yapıcı etkisi hem anestezi hem de sedatif ajan olarak kullanımını sınırlamaktadır (71). 1983 yılında Ledingham ve Watt tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada yoğun bakım hastalarında uzamış etomidat sedasyonu alanlarda midazolam alan gruba göre mortalite oranlarında (%69 etomidat,%25 benzodiazepin) artış saptamışlardır (89). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise McKee ve Finlay etomidat infüzyonu alan kritik hastalarda kortizol replasman tedavisinin mortaliteyi azalttığını göstermiştir (90). Adrenal süpresyonun

tek doz etomidat uygulamasından sonra yaklaşık 6-8 saat kadar, infüzyon uygulamasından sonra ise 24 saate kadar uzadığı gösterilmiştir (71).

Etomidatın tek doz uygulanmasının sepsis ve travma hastalarındaki etkisi ve bunun sonuçları nasıl etkilediğini araştıran bir çok çalışma mevcuttur. Bu popülasyonda tek doz etomidatın adrenal süpresyon yapıcı etkisinin 24 saati geçtiği hatta 72 saatte kadar uzayabildiği gösterilmiştir (91). Buna rağmen bu hasta grubunda tek doz etomidat uygulamasının etkisi hala net değildir. Hildret ve ark.larının yaptığı bir çalışmada travma hastalarının entübasyonunda etomidat kullanılan grubun fentanil ve midazolam kullanılan gruba göre daha uzun süre hastanede ve yoğun bakımda kaldıkları bildirilmiştir (92).

Bu bulgulardan farklı olarak Tekwani ve ark.larının yaptığı bir çalışmada ise septik hastalarda etomidat veya diğer ajanlarla yapılan entübasyonlar sonrasında hastaların mortalite oranlarında bir farklılık saptanmamıştır (93). Yine Jabre ve ark.larının yaptığı retrospektif bir çalışmada kritik hasta grubunda etomidat grubu ile ketamin grubunun mortalite oranları arasında fark bulunamamıştır (94). McPhee ve ark.larının yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda tek doz etomidat uygulamasının mortalite üzerine etkisini araştırdıkları retrospektif bir çalışmada; entübasyon için etomidat uygulanan 1102 hasta ile diğer ajanlar ile entübe edilen 912 hastanın mortalitesi arasında fark bulamamışlardır (95).

Bizim çalışmamızda rutin olarak plazma kortizol ve ACTH düzeylerinin ölçülmemesine rağmen çalışma süresince hiçbir hastamızda adrenokortikal süpresyon belirtilerine (bulantı, kusma, hipotansiyon, aritmi, ateş, hipotansiyon, hipoglisemi vb) rastlanmamıştır. İşlem süresince etomidat grubundaki hastalar ortalama 0.26mg/kg dozunda yani entübasyon dozuna (0.3mg/kg) yakın ilaç almışlardır. Bu dozda yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak ve hastalarımızın klinik durumlarının adrenokortikal yetmezliği düşündürecek bulgulara sahip olmamalarından dolayı, hastalarımızın hiçbirisinde adrenokortikal yetmezlik geliştiğini düşünmüyoruz (96; 97; 98; 99) Schenarts ve ark.ları, acil departmanında entübasyon işlemi için etomidat veya midazolam kullanılan hastalarda adrenal fonksiyonları takip edilmişlerdir. Adrenal fonksiyonların takibi entübasyon sonrasında 4.,12. ve 24 saatlerde Kosintropin Stimülasyon Testi (KST) ile

değerlendirilmiştir. Etomidat grubundaki hastalarda 4. saatte anormal KST saptanırken, 12. Saatte yapılan testte tüm hastaların sonuçları normal saptanmıştır ve çalışma süresince hiçbir hastada serum kortizol seviyelerinde yükselme olmadığı gösterilmiştir (98).

Doneicke ve ark.larının bir çalışmasında gününbirlik cerrahi uygulamalarında etomidat-remifentanil ve propofol-remifentanil infüzyonu ile total intravenöz anestezi uygulamışlardır. Etomidat grubunda postoperatif 3. ve 8. saatlerdeki ACTH değerleri propofol grubuna göre yüksek saptanırken; her iki grubun serum kortizol seviyeleri arasında bir fark saptanmamıştır (100).

Etomidat kullanımı sırasında görülebilecek yan etkilerden bazıları da enjeksiyon ağrısı ve miyoklonustur (71). Miyoklonus anestezi indüksiyonu sırasında opioid eklenmediği takdirde %90'lara varan oranda gözlenmektedir (101). Opioidler efektif olarak miyoklonik hareketleri azaltmakla birlikte apne insidansını artırdığı için bu amaçla kullanımları çok tercih edilmemektedir (102). Hüter ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada etomidat uygulamasından 90 sn önce 0.015 mg/kg dozunda uygulanan midazolamın derlenme süresini etkilemeden miyoklonik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (101). Bizim çalışmamızda da etomidat grubunda yaklaşık %10 oranında sadece kolda lokalize olarak miyoklonus saptanmıştır. Miyoklonus oranının bu kadar düşük olmasını işlem öncesinde 0.035mg/kg dozunda uyguladığımız midazolama bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Enjeksiyon ağrısı propofol grubunda 8 hastada (%26.7) gözlenirken, etomidat grubunda sadece 1 hastada gözlendi. Enjeksiyon ağrısı sıklığı ilaç uygulanan venin genişliğinden etkilenmektedir. Periferik ince venöz yol kullanıldığında %80, antekübital ven kullanıldığında ise %7 oranında gözlenmektedir (103). Enjeksiyon öncesinde lidokain veya opioid kullanmadığımız için enjeksiyon ağrısı oranımızın düşük olmasını ilacı büyük bir venden uygulamamıza bağlamaktayız.

Etomidat kullanımı sırasında bulantı ve kusmaya rastlanabilmektedir (103). Denny ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada ise etomidat grubunda %7.5 oranında bulantı saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak etomidat grubunda hiçbir hastada bulantı gözlenmemiştir.

Çalışmamızda endoskopi yapan doktorun ve ekibinin memnuniyetini ve hastaların işlem sonrasında memnuniyetlerini karşılaştırdık. Propofol grubunda hem endoskopi ekibinde hem de hastalarda %100 oranında memnuniyet sağlarken, etomidat grubunda hasta memnuniyeti %100 iken ekibin memnuniyetini %83.3 oranında saptadık ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Toklu ve ark.larının kolonoskopi hastalarında yaptıkları çalışmalarında etomidat grubunda uygulayıcı memnuniyetini %83, propofol grubunda ise %74 oranında saptamışlardır (78). Green ve ark.ları da etomidat ve propofol ile sağladıkları sedasyon süresince uygulayıcı memnuniyet oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir (104).

6. SONUÇ

Bu çalışmada, günümüzde günöbirlik işlemlerde oldukça sık kullanılan propofol ile kıyaslandığında benzer sedasyon düzeyi sağlarken etomidat daha stabil hemodinamik parametreler, çok daha erken derlenme sağlaması nedeni ile propofole alternatif ideal bir ajandır. BIS monitörizasyonunun da hastanın uyanmasına izin vermeden hem işlem kalitesini artırması hem de işlem süresini kısaltması nedeniyle sedasyon işlemlerinde kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak etomidatın propofol ile benzer BIS değerleri ve Ramsey sedasyon skorları sağlayarak; propofölün aksine hemodinamiyi bozmadan endoskopik işlem kolaylığı sağladığını ve propofole göre çok daha kısa sürede derlenme sağladığı kanaatindeyiz.

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada üst gastrointestinal sistem endoskopik girişimlerinde bolus dozu takiben infüzyon şeklinde verilen propofol ve etomidatın BİS monitörizasyonu eşliğinde hemodinamik parametreler, sedasyon kalitesi ve derlenme üzerine etkileri karşılaştırıldı.

Üst gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde endoskopik girişimler en önemli yöntem olarak kabul edilmektedir. Endoskopi işlemi seçilmiş hasta gruplarında sedasyon uygulanmadan gerçekleştirilebilse de; sedasyon uygulaması ile hastanın toleransı, kooperasyonu ve memnuniyeti artmaktadır.

Sedasyon amacı ile günümüzde birçok farklı anestezi ajan ve yöntem kullanılmaktadır. Son yıllarda bu amaç için kullanılan en popüler ajanlardan bir tanesi propofoldür. Anestezi dozlarında hipotansiyon, bradikardi ve apne gibi etkileri olmasına rağmen sedatif dozlarda yan etkileri daha az görülmeyle birlikte kısa etki süresi ve antiemetik etkisi ile konforlu bir işlem imkanı sağlamaktadır. Sedasyon amacı ile kullanılan diğer bir hipnotik ajan ise etomidattır. Etomidat kısa etki başlama süresi, hızlı derlenme, minimal hemodinamik değişiklik ve yan etki profili ile anestezide güvenle kullanılmaktadır.

Girişim sırasında sağlanan hipnozun derinliğini belirlemek amacı ile bir çok sedasyon skalası kullanılmaktadır. Ancak bu skalaların kullanımında uygulayıcı bağımlı değişiklikler olabileceği için, daha objektif bir yöntem olan BİS monitörizasyonu da sıklıkla kullanılabilir. BİS, EEG verilerini kullanarak hipnozun derecesini sayısal bir değer olarak yansıtmaktadır.

Materyal ve Metod: Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran üst gastrointestinal sistem endoskopisi geçirecek olan 18 – 65 yaş arası ASA I – II grubunda toplam 60 hasta bilgilendirilmiş onam formları alınarak çalışmaya dahil edildi. Standart noninvaziv kan basıncı, pulse oksimetri, EKG ve BİS monitörizasyonu yapılan hastalara dormicum 0.035mg/kg dozunda uygulandı. Propofol grubundaki hastalara 1-2mg/kg bolus doz uygulamasının ardından 50-150µg/kg infüzyon başlandı. Etomidat

grubundaki hastalara da 0.1µg/kg dozundan bolus uygulamasını takiben 10µg/kg dozundan infüzyon başlandı. Her iki grubunda BİS değerleri 65-80, Ramsey sedasyon skorları 2-3 olacak şekilde doz titrasyonu sağlandı.

Hastaların kan basıncı, oksijen saturasyon oranı, kalp atım hızı, BİS değerleri, Ramsey sedasyon skorları ve kullanılan ilaçlara bağlı gözlenebilecek enjeksiyon ağrısı, miyoklonus, hıçkırık gibi yan etkileri kaydedildi. Aldrete derlenme skoru 8 ve üzerinde olan hastalar gününbirlik gözlem odasına alınarak vital bulgu, bulantı, kusma ve ağrı açısından takip edildi.

Çalışmanın istatistiksel analiz SPSS for Windows version 15.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Propofol grubunda sistolik kan basıncında zaman içerisinde anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir ($p<0,001$). Gruplar arasında 0. ve 1. dakikalarda bir fark bulunmazken 3., 5. ve 10. dakikalarda anlamlı fark kaydedilmiştir ve propofol grubunda değerler daha düşük bulunmuştur. Diyastolik kan basıncında tüm zamanlarda her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak propofol grubunun kendi içerisindeki göstermiş olduğu diyastolik kan basıncı düşüşü istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.015$). Ortalama arter basınçlarında ise propofol grubunda zaman içi değişim anlamlı iken etomidat grubunda ise değişim anlamlı bulunmamıştır. Propofol grubunda zaman içerisinde anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir ($p<0.001$).upta da bolus dozunu takiben BİS değerleri hedeflenen düzeylere ulaştı ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadı. Derlenme süreleri ise etomidat grubunda anlamlı olarak daha kısa bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlar doğrultusunda, üst gastrointestinal sistem endoskopik girişimlerinde bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde verilen etomidatın, benzer BİS değerleri sağlayarak propofole göre daha stabil hemodinamik parametreler ve daha kısa derlenme süresi ile sedasyonda propofole alternatif bir ajan olabileceği kanaatindeyiz.

SUMMARY

In this study, effects of propofol and etomidate infusions following a bolus dose on hemodynamic parameters, sedation quality and recovery was compared, using BIS monitorization, in upper gastrointestinal system endoscopic interventions.

Endoscopic interventions are accepted to be the most important diagnosis and treatment method of upper gastrointestinal tract diseases. Even though endoscopy could be applied to appropriate group of patients without sedation; tolerance, cooperation and contentment of the patients would be better under sedation.

Today, with the aim of sedation many different anesthetic agents and methods are being used. One of the most popular agents for this purpose is propofol in the last years. Although it has effects of hypotension, bradychardia and apnea in anesthetic doses, it provides a comfortable process to the patient by its short-duration and antiemetic potency with rare adverse effects when used in sedation dose. Another hypnotic agent being used for sedation is etomidate. By its quick onset time and fast recovery Etomidate is being used safely with minimal hemodynamic changes and side effects.

There are many sedation scales being used for determining the depth of hypnosis during a process. Because these scales are nevertheless user dependent, BIS monitorization could be used for objective assessment. BIS provides numeric values of hypnosis level by using EEG data.

A total of 60 patients applied to Ufuk University Dr. Ridvan Ege Hospital Gastroenterology Clinic for upper gastrointestinal system endoscopy, between ages 18 to 65 and classified as ASA I or ASA II were included to the study with informed consent. Dormicum 0.035mg/kg was applied to all of the patients after a standard non-invasive blood pressure, pulse oxymetry, EKG and BIS monitorization. Propofol infusion 50-150µg/kg was started after a 1-2mg/kg bolus dose to the patients within Propofol Group while a 0.1µg/kg bolus dose of etomidate was applied and followed by a 10µg/kg infusion to the patients within Etomidate Group. The drug doses were

adjusted during the procedure for both groups by keeping BIS values between 65-80 and Ramsey sedation scores between 2-3.

Blood pressure, oxygen saturation, hearth rate, BIS score and Ramsey sedation scores of the patients together with the observed adverse effects like drug related injection pain, myoclonus and hiccup were recorded. The patients with 8 or more Aldrete recovery score were transferred to the outpatient observation unit and followed up for vital signs, nausea, vomiting and pain.

Statistical analysis of this study was performed with SPSS for Windows software version 15.0. Minimum level of statistical significance was determined as $p < 0.05$.

While there is a significant decrease of systolic, diastolic and mean artery pressures in propofol group, hemodynamic parameters of the patients in etomidate group were more stable. BIS scores reached to the planned level without any difference in both groups after bolus injections. Recovery period was detected significantly faster in etomidate group.

As a result, we have the opinion that etomidate infusion applied after a bolus dose could be an alternative agent for upper gastrointestinal tract endoscopic interventions by providing similar BIS scores compared to propofol with more hemodynamic stability and faster recovery.

7. KAYNAKLAR

1. **Liu, CC, et al., et al.** Sedation-associated hiccups in adults undergoing gastrointestinal endoscopy and colonoscopy. *World journal of Gastroenterology*. 2012, Cilt 18, 27, s. 3595-3601.
2. **CM, Wilcox.** Fifty years of gastroenterology at the University of Alabama at Birmingham: a festschrift for Dr. Basil I. Hirschowitz. *Am J Med Sci*. 2009, Cilt 338, s. 84-88.
3. **Shapiro JA, Klabunde CN, Thompson TD, et al.** Patterns of colorectal cancer test use, including CT colonography, in the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012, Cilt 21, s. 895-904.
4. **Nwokediuko, SC ve Obienu, O.** Sedation practices for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in Nigeria. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2012, Cilt 4, 6, s. 260-265.
5. **Marriott, P, et al., et al.** Conscious sedation for endoscopic and non-endoscopic interventional gastrointestinal procedures: meeting patients' expectations, missing the standard. *Clin. Radiol*. 2004, 59, s. 180-185.
6. **Ristikankare, M, et al., et al.** Is routinely given conscious sedation of benefit during colonoscopy? *Gastrointest Endosc*. 1999, 49, s. 566-572.
7. **Zubarik, R, et al., et al.** Procedure-related abdominal discomfort in patients undergoing colorectal cancer screening: a comparison of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002, 97, s. 3056-3061.
8. **Kanto, J ve Gepts, E.** Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet*. 1989, 17, s. 308-326.
9. **Aydın, T ve Güleç, S.** Özefagogastroduodenal endoskopi için sedasyon. *J Clin Anal Med*. 2011, Cilt 2, 2, s. 61-67.
10. **Lazzaroni, M ve Bianchi-Porro, G.** Premedication, preparation and surveillance. *Endoscopy*. 1999, 31, s. 2-8.
11. **Froehlich, F, Gonvers, JJ ve Fried, M.** Conscious sedation, clinically relevant complications and monitoring of endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*. 1994, 26, s. 231-234.

12. **Vargo, JJ.** Propofol: a gastroenterologist's perspective. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004, 14, s. 313-323.
13. **Bordo, D, Chan, BS ve Shin, P.** Patient satisfaction and return to daily activities using etomidate procedural sedation for orthopedic injuries. *The western Journal of Emergency Medicine.* 2008, Cilt IX, s. 86-90.
14. **Denny, MA, Manson, R ve Guistina, DD.** Propofol and etomidate are safe for deep sedation in the emergency department. *Western Journal of Emergency Medicine.* 2011, Cilt XII, s. 399-403.
15. **Kalogridaki, M, et al., et al.** Anaesthesia for cardioversion: A prospective randomised comparison of propofol and etomidate combined with fentanyl. *Hellenic Journal of Cardiology.* 2011, Cilt 52, s. 483-488.
16. **Kim, HM, et al., et al.** Effects of etomidate on bispectral index scale and spectral entropy during induction of anaesthesia by means of the raw electroencephalographic characteristics. *Korean Journal of Anesthesiologists.* 2012, Cilt 62(3), s. 230-233.
17. **WH, Hsu, et al., et al.** Low effect side concentration of propofol target-controlled infusion reduces the risk of hypotension during endoscopy in Taiwanese population. *Journal of Digestive Disease.* 2013, Cilt 14(3), s. 147-152.
18. **Tuncer, M.** Diagnostik ve terapötik üst gastrointestinal endoskopi. *Gastroenterolojide klinik yaklaşım sempozyum dizisi.* Mart 2004, Cilt 38, s. 77-87.
19. **Yamada, T, et al., et al.** *Endoskopi.* [dü.] AN Dursun. first. s.l.: AND Danışmanlık ve Yayıncılık, 2002. s. 667-669.
20. *www.geijournal.org.* [Çevrimiçi] 2012.
21. **Faigel, DO, et al., et al.** Preparation of Patients for GI Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2003, Cilt 57, 4, s. 446-450.
22. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Anestezi Uygulama Kılavuzu; Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları.* 2005; 1-20.
23. **Cohen, J, et al., et al.** Quality indicators for esophagogastroduodenoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2006, Cilt 63, s. 10-15.
24. **Porostocky, P, et al., et al.** A Survey of Sedation Practices for Colonoscopy in Canada. *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2011, Cilt 25, 5, s. 255-260.

25. **Banks, M.R. ve Webster, G.J.M.** *Patient Assessment, Sedation, and Monitoring*.
26. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002, Cilt 96, s. 1004-1017.
27. **Waring, JP, et al., et al.** Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003, Cilt 58, 3, s. 317-322.
28. **Nemety, M, et al., et al.** Assessing sedation with regional anaesthesia: Inter-rater agreement on a Modified Wilson Sedation Scale. *Anesthesia & Analgesia*. 2002, Cilt 94, s. 723-728.
29. **Fraser, GL, et al., et al.** Frequency, severity and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy*. 2000, Cilt 20.
30. **Morgan, CE ve Mikhail, MS.** Nonvolatile anesthetic agents. *Clinical Anesthesia*. 2nd. Connecticut: Appleton & Lange, 1996, Cilt 5, s. 128-148.
31. **Yaşar, MA.** Yoğun bakımda sedasyonunun genel özellikleri. *Yoğun bakım deneği dergisi*. 2006, Cilt 4, s. 50-57.
32. **Chernick, DA, et al., et al.** Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with intravenous Midazolam. *Journal Clinical Psychopharmacology*. 1990, Cilt 10, s. 656-659.
33. **Şentürk, M, et al., et al.** Sistoskopilerde suphipnotik dozlarda propofol ile monitörize anestezi bakımı. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi*. 2001, Cilt 29, s. 118-123.
34. **Rosow, C ve manberg, D.** Bispectral index monitoring. *Anesthesiology Clinics of North America*. 1998, Cilt 2, s. 89-107.
35. **Stanski, DR.** Monitoring depth of anesthesia. [yazan] RD Miller. *Anesthesia*. 3rd. New York: Churchill Livingstone Inc., 2000, s. 1087-1116.
36. **Babacan, A ve Akçalı, DT.** Nöroanesteziye Monitörizasyon. [yazan] Y. Keçik. [dü.] Y. Keçik. *Nöroanestezi*. 1. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2000, s. 65-103.
37. **Glass, P, et al., et al.** Quantification of the relative effects of anesthetic agents on the EEG and patient responsiveness to incision. *Anesthesiology (suppl 3A)*. 1994, A407.
38. **Levy, WJ, et al., et al.** Automated EEG processing for intraoperative monitoring: A comparison of techniques. *Anesthesiology*. 1980, Cilt 53.

39. **Sigl, JC ve Chamoun, NC.** An introduction to bispectral analysis for the EEG. *Journal Of Clinical Monitoring.* 1994, Cilt 10, s. 392-404.
40. **Todd ve MM.** EEG processing and the Bispectral indeks. *Anesthesiaology.* 1998, s. 980-1002.
41. **Abke, J, et al., et al.** Detection of inadequate anesthesia by EEG power and bispectral analysis. *Anesthesiology.* 1996, Cilt 85, suppl 3A.
42. **Veselis, RA, Reinsel, R ve Wranski, M.** Analytical Methods to differentiate similar EEG spectra: Neuronal network and discriminant analysis. *journal of Clinical Monitoring.* 1995, Cilt 83, A 503.
43. **Bard, JW.** The BIS Monitor: a review and technology assessment. *AANA Journal.* 2001, Cilt 69, s. 477-483.
44. **Gan, TJ, et al., et al.** BIS monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 1997, Cilt 87, s. 808-815.
45. **Trope, RM, Silver, PC ve Sgy, M.** Concomitant assessment of depth of sedation by changes in BIS and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP)in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest.* 2005, Cilt 128, s. 303-307.
46. **LeBlanc, JM, Dasta, JF ve Kane-Gill, SL.** Role of the BIS in sedation monitoring in the ICU. *ANN Pharmacother.* 2006, Cilt 40, s. 490-500.
47. **Alkire, MT.** Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology.* 1998, Cilt 89, s. 323-333.
48. [yazan] Z Kayhan. *Klinik Anestezi.* Ankara: Logos Yayıncılık, 2004, s. 97-99.
49. **Kupietzky, A ve Houpt, IM.** Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatric Dent.* 1993, Cilt 15, s. 237-241.
50. **Servin, FS, et al., et al.** Pharmacokinetics of propofol administered by target controlled infusion to alcoholic patients. *Anesthesiology.* 2003, Cilt 99(3), s. 576-585.
51. **Can, ÖS.** Nonopioid intravenöz anestezikler. [yazan] Y Keçik. *Temel Anestezi.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012, s. 97-119.

52. **Reeves, JG, Glass, PS ve Lubarsky, DA.** Nonbarbiturate intravenous anesthetics. [yazan] RD Miller. *Anaesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005, s. 245-249.
53. **Rama-Maceiras, P, et al., et al.** Less postoperative nausea and vomiting after propofol + remifentanyl versus propofol + fentanyl anesthesia during plastic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005, Cilt 49(3), s. 305-311.
54. **Beller, JP, et al., et al.** Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesthesia*. 1988, Cilt 61(5), s. 583-588.
55. **Kang, TM.** Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2001, Cilt 36(9), s. 1453-1456.
56. **Fodale, V ve La Monaca, E.,** Propofol Infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf*. 2008, Cilt 31(4), s. 293-303.
57. **Mullins, ME ve Theodoro, DL.** Lack of evidence for adrenal insufficiency after single dose etomidate. *Arch Surg*. 2008, Cilt 143(8), s. 808-809.
58. **Watt, I ve IM, Ledhingham.** Mortality amongs multiple trauma patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia*. 1984, Cilt 39(10), s. 973-981.
59. **Nyman, Y, et al., et al.** Etomidate Lipuro is associated with considerably less injection pain in children compared with propofol with added lidocaine. *Br J Anaesthesia*. 2006, Cilt 97(4), s. 536-539.
60. **Patel, AS, et al., et al.** Anesthesia and electroconvulsive therapy: Aretrospective study comparing etomidate and propofol. *J ECT*. 2006, Cilt 22, s. 179-183.
61. **Gazdag, G, et al., et al.** Etomidate versus propofol for electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia. *J ECT*. 2004, Cilt 20, s. 225-229.
62. **Albert, SG, Ariyan, S ve Rather, A.** The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systemic review. *Intensive Care Med*. 2008.
63. **Schwarzkopf, KRG, Hueter, L ve Simon, M et al.** Midazolam preatreatment reduces etomidate induced myoclonic movements. *Anesthesia Intensive Care*. 2003, Cilt 31, s. 18-20.
64. **Gillham, MJ, et al., et al.** Patient-maintained sedation for ERCP with a target-controlled infusion of propofol: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2001, Cilt 1, 54, s. 14-17.

65. **Froehlich, F, et al., et al.** Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters. *Gastroenterology*. 1995, Cilt 3, 108, s. 697-704.
66. **Quine, MA, et al., et al.** Prospective audit of perforation rates following upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England. *Br J Surg*. 1995, Cilt 4, 82, s. 530-533.
67. **McQuaid, KR ve Laine, L.** A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008, 67, s. 910-923.
68. **Zuccaro, G.** Sedation and analgesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006, 63, s. 95-96.
69. **Keim, SM, Erstad, BL ve Sakles, JC, et al.** Etomidate for procedural sedation in emergency department. *Pharmacotherapy*. 2002, Cilt 22, s. 586-592.
70. **Paris, A, Philipp, M ve Tonner, PH, et al.** Activation of alpha-2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology*. 2003, Cilt 99, s. 889-895.
71. **Stuart, A ve forman, MD.** Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology*. 2011, Cilt 114(3), s. 695-707.
72. **Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G.** Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008, Cilt 322, s. 876-880.
73. **Zuo, XL, et al., et al.** Propofol vs midazolam plus fentanyl for upper gastrointestinal endomicroscopy: A randomized trial. *World Journal of Gastroenterology*. 2012, Cilt 18(15), s. 1814-1821.
74. **İskender, A ve Erbaş, M, Karagöz, İ.** Kısa süreli jinekolojik girişimlerde farklı sedo-analjezi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2012, Cilt 3, s. 5-10.
75. **Bovill, JG.** Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Cardiothoracic Vascular Anesthesia*. 2006, Cilt 10, s. 43-48.
76. **Friedrich K, Stremmel W, Seig A.** Endoscopist-administered propofol sedation is safe -a prospective evaluation of 10,000 patients in an outpatient practice. *Journal of Gastrointestin Liver Dis*. 2012, Cilt 21, s. 259-263.

77. **Rudner R, Jalowiecki P, Kaewecki p, et al.** Conscious analgesia/sedation with remifentanil and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003, Cilt 57, s. 657-663.
78. **Toklu S, Iyılıkcı L, Gönen C, et al.** Comparison of etomidate-remifentanyl and propofol-remifentanil sedation in patients scheduled for colonoscopy. *European Journal of Anaesthesiology*. 2009, Cilt 26(5), s. 370-376.
79. **Coll-Vincent B, Sala X, Fernandez C, et al.** Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med*. 2003, Cilt 42(6), s. 767-772.
80. **Dal H, İzdeş S, Kesimci E, et al.** Kolonoskopide sedasyon için propofolün aralıklı bolus veya hedef kontrollü infüzyon yöntemiyle uygulanmasının karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi*. 2011, Cilt 39(3), s. 134-142.
81. **Gültop F, Akkaya T, Bedirli N, et al.** Lidocaine pretreatment reduces the frequency and severity of etomidate-induced myoclonus. *Journal of Anesthesiology*. 2010, Cilt 24, s. 300-302.
82. **Choi JM, Choi IC, Jeong YB, et al.** Pretreatment of rocuronium reduces the frequency and severity of etomidate-induced myoclonus. *Journal of Clinical Anesthesiology*. 2008, Cilt 20, s. 601-604.
83. **Padmanabhan, U, et al., et al.** Early Cognitive impairment after sedation for colonoscopy: The effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. *Anesthesia & Analgesia*. 2009, Cilt 109, s. 1448-1455.
84. **Jang, SY, Park, HG ve Jung, MK, et al.** Bispectral index monitoring as an adjunct to nurse-administered combined sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World Journal of Gastroenterology*. 2012, Cilt 18, s. 6284-6289.
85. **Kang, KJ, Min, BH ve Lee, MJ, et al.** Efficacy of bispectral index monitoring for midazolam and meperidine induced sedation during endoscopic submucosal dissection: A prospective, randomized controlled study. *Gut and Liver*. 2011, Cilt 5, s. 160-164.
86. **Powers, KS, et al., et al.** Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics*. 2005, Cilt 115(6), s. 1666-1674.
87. **Herrogods, LL, et al., et al.** Ambulatory electrical external cardioversion with propofol or etomidate. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2003, Cilt 15, s. 91-96.

88. **Miner, JR, et al., et al.** Randomized clinical trial of etomidate versus propofol for procedural sedation in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*. 2007, Cilt 49, s. 15-22.
89. **IM, Ledingham ve I., Watt.** Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*. 1983, Cilt 321, s. 1270.
90. **Jl, McKee ve WE., Finlay.** Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet*. 1983, Cilt 321, s. 484.
91. **Vinclair, M, et al., et al.** Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2008, Cilt 34, s. 714-719.
92. **Hildret, AN, et al., et al.** Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: A prospective randomized study. *Journal of Trauma*. 2008, Cilt 65, s. 573-579.
93. **Tekwani, KL, et al., et al.** A prospective observational study of the effect of etomidate on septic patient mortality and length of stay. *Academic Emergency Medicine*. 2009, Cilt 16, s. 11-14.
94. **Jabre, P, et al., et al.** Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: A multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2009, Cilt 374, s. 293-300.
95. **McPhee, LC, et al., et al.** Single-dose etomidate is not associated with increased mortality in ICU patients with sepsis: analysis of a large electronic ICU database. *Critical Care Medicine*. 2013, Cilt 41, 3, s. 774-783.
96. **Wagner, RL, et al., et al.** Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *Anesthesiology*. 1992, Cilt 76, s. 725-733.
97. **Duthie, DJR, Fraser, R ve Nimmo, WS.** Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *British Journal Of Anaesthesia*. 1985, Cilt 57, s. 156-159.
98. **Schenarts, CL, Burton, JH ve Riker, RR.** Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Academic emergency medicine*. 2001, Cilt 8, s. 1-7.
99. **Sokolove, PE, Prise, DD ve Okada, P.** The safety of etomidate for emergency rapid sequence intubation of pediatric patients. *Pediatric Emergency Care*. 2000, Cilt 16, s. 18-21.

100. **Donicke, AW, Roizen, MF ve Harbauer, K, et al.** TIVA with etomidate in day-case surgery: Is inhibition of cortisol secretion by etomidate a limiting factor? *Anesthesia & Analgesia*. 1999, Cilt 88, s. 424.
101. **Hüter, L, et al., et al.** Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion. *Anesthesia & Analgesia*. 2007, Cilt 105, s. 1298-1302.
102. **Hüter, L, et al., et al.** Pretreatment with sufentanil reduces myoclonus after etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003, Cilt 47, s. 482-482.
103. **Geise, JL ve Stanley, TH.** Etomidate: A new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy*. 1983, Cilt 3, s. 251-258.
104. **Green, SM.** Research advances in procedural sedation and analgesia. *Emerg Med*. 2007, Cilt 49, s. 31-36.
105. **Faigel, DO, et al., et al.** Preparation of patients for GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003, Cilt 57, 4, s. 446-450.
106. **Devlin, JW, et al., et al.** Motor activity assessment scale: a valid and reliable sedation scal for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 1999, Cilt 27, s. 1271-1275.
107. **Babar, AK, et al., et al.** Comparison and Agreement Between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in Evaluating Patients' Eligibility for Delirium Assessment in the ICU. *Chest Journal*. 2012, Cilt 142, s. 48-54.
108. **Ruth, WJ, Burton, JH ve Bock, AJ.** Intravenous etomidate for procedural sedation in emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2001, 8, s. 13-18.
109. **Pugh, PJ, et al., et al.** Sedation by physician with diazepam for DC cardioversion of atrial arrhythmias. *Heart*. 2001, 86, s. 572-573.
110. **Wood, J ve Ferguson, C.** Best evidence topic report. Procedural sedation for cardioversion. *Emerg Med J*. 2006, 23, s. 932-934.
111. **Miller, RD.** *Miller's Anesthesia*. [dü.] 7th. s.l.: Elsevier. s. 3312.
112. **Matot, I, et al., et al.** Fentanyl and propofol uptake by the lung: effect of time between injections. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994, 38, s. 711-715.