



T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

MİDAZOLAM İLE PREMEDİKASYON PREOPERATİF
ANKSİYETİYİ MENSTRÜEL SİKLÜS FAZLARI BOYUNCA
AZALTIR MI?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan ÇALDIR YILDIZ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Buket Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT

HATAY – 2017

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

MİDAZOLAM İLE PREMEDİKASYON PREOPERATİF
ANKSİYETİYİ MENSTRÜEL SİKLÜS FAZLARI BOYUNCA
AZALTIR MI?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan ÇALDIR YILDIZ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Buket Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT

HATAY – 2017

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Tez Adı: Midazolam ile premedikasyon preoperatif anksiyeteyi menstrüel siklus fazları boyunca azaltır mı?

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Canan ÇALDIR YILDIZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Buket Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Buket Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....

2.(İsim ve imza).....

3.(İsim ve imza).....

4.(İsim ve imza).....

5.....(İsimveimza).....

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TEŞEKKÜR.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	XII
2-GENEL BİLGİLER.....	1
2.1.Geçmişten Günümüze Anksiyete Kavramı	1
2.1.1. Anksiyete ve Anksiyeteyi Açıklayan Kuramlar	1
2.1.1.1 Psikanalitik Kuram	1
2.1.1.2. Öğrenme Kuramı	4
2.1.1.3. Davranışçı ve Bilimsel Kuram.....	5
2.1.1.4. Varoluşçu Kuram.....	6
2.1.1.5. Anksiyetenin Nöropsikolojik Yönü.....	6
2.1.1.6.Anksiyeteyi Açıklayan Biyolojik Kuramlar	7
2.1.1.6.1- Otonom Sinir Sistemi	7
2.1.1.6.2. Nörotransmitterler	8
2.1.1.6.2. 1. Norepinefrin (NE)	8
2.1.1.6.2. 2. Serotonin (5HT)	9
2.1.1.6.2.3. GABA.....	9
2.1.1.7. Genetik Çalışmalar	9
2.1.1.8. Nöroanatomik Görüşler	10
2.1.1.8. 1. Limbik Sistem	10
2.1.1.8.2. Serebral Korteks.....	10
2.1.2.1.Preoperatif Anksiyete	10
2.1.2.2. Preoperatif Anksiyete Nedenleri.....	12
2.1.2.3.Preoperatif Anksiyetenin Etkileri	12
2.1.2.4. Preoperatif Anksiyetenin seviyesinin belirlenmesi.....	13
2.1.2.5. Preoperatif Anksiyetenin Azaltılması	14
2.1.2.5.1.Preoperatif olarak hastanın anestezi tarafından değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesi:	14
2.1.2.5.2.Gevşeme egzersizleri	14
2.1.2.5.3.Psikolojik destek	14
2.1.2.5.4. Uygun Ortamın sağlanması.....	15
2.1.2.5.5. Operasyon öncesi uykuyu düzenleme.....	15
2.1.2.5.6. Premedikasyon	15
2.1.2.5.6.1. Premedikasyonda kullanılan ilaçlar ²⁹	15
2.1.2.5.6.1.1.Sedatif ve Hipnotikler	16

2.1.2.5.6.1.1.1. Trankilizanlar	16
2.1.2.5.6.1.1.2. Barbitüratlar	16
2.1.2.5.6.1.1.3. Opioidler	16
2.1.2.5.6.1.1.4. Benzodiazepinler	17
2.1.2.5.6.1.1.4.1. Diazepam	17
2.1.2.5.6.1.1.4.2. Midazolam	17
2.2. Menstrüel Siklus	23
2.2.1. Foliküler faz:	23
2.2.2. Ovulatuvar Faz	23
2.2.3. Luteal Faz	24
2.3. AĞRI:	25
2.3.1. Endojen analjezik sistem:	26
2.3.2. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi:	26
2.3.3. Postoperatif Ağrı	26
2.3.3.1. Solunum sistemi üzerine etkileri:	26
2.3.3.2. Kardiyovasküler sistem (KVS)	26
2.3.3.3. Koagülasyon Sistemi	27
2.3.3.4. Gastrointestinal sistem	27
2.3.3.5. İmmun Sistem	27
2.3.3.6. Nöroendokrin sistem üzerine etkileri	27
2.3.3.7. İmmobilizasyon nedeni ile gelişen komplikasyonlar	27
2.3.3.8. Psikolojik etkiler	27
2.3.4. Ağrı tedavi yöntemleri:	27
2.4. Genel Anestezi	28
2.4.1. Genel anestezinin temel dört amacı vardır	29
2.4.1.1. Analjezi	29
2.4.1.2. Hipnoz	29
2.4.1.3. Çizgili kasların gevşemesi	29
2.4.1.4. Hiporefleksi veya arefleksi	29
2.4.2. İdeal Genel Anestezik İlaçlarda Aranılan Özellikler	30
2.4.3. Genel Anestezinin Evreleri	30
2.4.3.1. Analjezi ve amnezi evresi	30
2.4.3.2. Eksitasyon veya deliryum evresi	30
2.4.3.3. Cerrahi Analjezi evresi	31
2.4.3.4. Bulber paralizi evresi	31
2.4.4. Propofol	31
2.4.4.1. Farmakokinetik Özellikleri	33
2.4.4.2. Farmakodinamik Özellikleri	33
2.4.4.2.1. Dolaşım sistemine etkileri:	34
2.4.4.2.2. Solunum sistemine etkileri:	34
2.4.4.2.3. Merkezi sinir sistemine etkileri:	34
2.4.4.3. Endikasyonları	35
2.4.4.4. Kontrendikasyonları	35
2.4.4.5. Klinik Kullanımı	36
2.4.4.6. Yan etkiler	37
2.4.5. Roküronyum Bromür:	37

2.4.5.1. Etki mekanizması ve etkileşimler	38
2.4.5.2. Kardiyovasküler etkiler ve histamin salınması	38
2.4.5.3. Farmakokinetik ve Farmakodinami	39
2.4.5.4. Eliminasyon ve Birikim	40
2.4.6. Fentanil Sitrat	40
2.4.6.1. Farmakokinetik Özellikleri ve Farmakodinamik Özellikleri	41
2.4.6.2. Eliminasyon:	42
2.4.6.3. Endikasyonları	42
2.4.6.4. Kullanım şekli ve dozu	42
2.4.6.4. Klinik Kullanımı	43
2.4.6.5. Yan Etkiler	44
2.4.7. Remifentanil:	44
2.4.7.1 Fizikokimyasal özellikleri.....	45
2.4.7.2. Farmakokinetik Özellikleri	46
2.4.7.3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	47
2.4.6.4. Solunum sistemi üzerine etkileri.....	47
2.4.7.5. Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri.....	48
2.4.8. Sevofluran	48
2.4.8.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	48
2.4.8.2. Farmakokinetik Özellikleri	50
2.4.8.3. Farmakodinamik Özellikleri	52
2.4.8.3. 1. Sevofluranın dolaşım sistemine etkileri:	52
2.4.8.3. 2. Sevofluranın hepatik etkileri:	52
2.4.8.3. 3. <i>Sevofluranın merkezi sinir sistemine etkileri:</i>	52
2.4.8.3.4. Sevofluranın nöromuskuler etkileri:	53
2.4.8.3.5. Sevofluranın renal etkileri:	53
2.4.8.3. 6. <i>Sevofluranın solunum sistemine etkileri:</i>	54
2.4.9. Parasetamol (asetaminofen; para-asetil-amino-fenol).....	55
2.4.9. 1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	56
2.4.9.2. Endikasyonları	56
2.4.9.3. Kontrendikasyonları.....	57
2.4.9.4. Yan Etkiler	57
2.4.10. Tramadol Hidroklorid	57
2.4.10.1. Farmakokinetik Özellikleri	58
2.4.10.2. Doz Önerileri	58
2.4.10.3. Tramadolün Yan Etkileri	59
2.4.10.4. Özel Hasta Gruplarında Tramadol Kullanımı.....	60
2.4.10.5. Tramadol Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri:	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. Demografik Yöntemler.....	61
3.2 STAI FORM TX-1 ölçeği ve değerlendirilmesi.....	62
3.3 İstatistiksel analiz	64
4. BULGULAR	65
4.1. Klinik ve Demografik Veriler	65
5. TARTIŞMA	70

6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR	76
8. EK-1 :	90
ÖZGEÇMİŞ	92



TABLolar DİZİNİ

Tablo1: Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri.....	49
Tablo 2: Sevofluranın farklı yaş gruplarında MAK değerleri.....	50
Tablo 3: Sevofluranın doku çözünürlük katsayıları.....	51
Tablo 4.1: Demografik Veriler.....	66
Tablo 4.2: Menstruel siklus faz gruplarına göre VAS skorlarının dağılımı.....	67
Tablo 4.3: Menstruel siklus faz gruplarına göre STAIFORM TX-1 verileri.....	68



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midazolamın kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2: Propofolun Kimyasal Yapısı.....	32
Şekil 3: Roküronyumun kimyasal yapısı.....	39
Şekil 4: Fentanilin Kimyasal Yapısı.....	41
Şekil 5: Remifentalinin kimyasal yapısı.....	45
Şekil 6: Sevofluranın Kimyasal Yapısı.....	48
Şekil 7.1.Premedikasyon öncesi ve sonrası STAIFORM-TX -1 skorlarında Folliküler, Ovulatuvar ve Luteal faz gruplarındaki değişim (sayısal değer)	69
Şekil 7.2.Premedikasyon öncesi ve sonrası STAIFORM-TX -1 skorlarında Folliküler, Ovulatuvar ve Luteal faz gruplarındaki değişim (%).....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

FSH	: Folikül stimüle eden hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
SHBG	: Seks hormon bağlayan globulin
M²	: metre kare
İV	: İntravenöz
İm	: İntramuskuler
PO	: Per Oral
Lt	: Litre
Ml	: mililitre
Kg	: kilogram
Mg	: Miligram
mcg	: Mikrogram
ng	: Nanogram
h	: Saat
dk	: dakika
Sn	: Saniye
O₂	: Oksijen
STAI FORM TX	: State-Trait Anxiety Inventory
VAS	: Vizüel Analog Skala
EKG	: Elektrokardiyogram
SAT	: Son adet tarihi
REM	: rapid eye movement
MHPG	:4-metoksi-4 hidroksifenil glikol
mCPP	: m-klorofenil piperazin
LSD	: Liserjik asit dietilamid
NDMA	:3,4-metilen dioksine amfetamin
BIS	: Behavioural Inhibition System
BKI	: Beden kitle indeksi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı

O2	: Oksijen
GABA	: Gamma aminobütirik asit
N	:Norepinefrin
5HT	:serotonin
SSS	: Santral sinir sistemi
EEG	: Elektroensefalografi
KVS	: Kardiyovasküler sistem
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MAO-I	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
Cmax	: Maksimum konsantrasyon
Tmax	: Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi
TSA	: Trisiklik Antidepresan
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Topluluğu
SPSS	: Statistical Package of Social Science
SS	:standart sapma
N	: olgu sayı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için çaba gösteren, özellikle iş konusundaki titizliği ile örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Buket Çağla Özbakış Akkurt'a, özellikle yoğun bakım olmak üzere her türlü konuda değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Selim Turhanoglu'na, kliniğimizde görevli, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitimime katkıları olan; Yard. Doç. Dr. Onur Koyuncu'ya, Yard. Doç. Dr. Menekşe Okşar'a, Yard. Doç. Dr. Sedat Hakimoğlu'na, Yard. Doç. Dr. Mehmet Selim Çömez'e çok teşekkür ederim.

Birlikte zorlu bir süreci acı tatlı hatıralarla aile ortamı şeklinde paylaştığımız doktor arkadaşlarım; Dr. Ali Sarı'ya, Dr. Orcan Habib'e, Dr. İsmail Dikey'e, Dr. Recep Gökçe'ye, Dr. Aylin Fırıncıoğulları Gül'e, Dr. Mehmet Tunç'a, Dr. Filiz Şaşmaz'a, Dr. Sümeyra Yeşil'e, Dr. Taner Özdemir'e, Dr. Eren Polat'a, Dr. Pınar Tuncay'a, Dr. Sibel Tuğçe Aldık'a, Dr. Elif Zubari Kazan'a ve Dr. Akif Köse'ye teşekkür ederim.

Zorlu mesai sürecini paylaştığım, ameliyathanede ve yoğun bakımda görevli anestezi teknikeri ve hemşire arkadaşlarıma ve diğer kliniklerde görevli asistan arkadaşlarıma ve hocalarıma ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde gösterdikleri emek ve fedakârlıklar için canım annem Mümine Çaldır ve ilk öğretmenim canım babam Mustafa Nazım Çaldır'a, birer ağabey olmaktan öte arkadaş ve dost olan ağabeylerim; Hakan Çaldır ve Hasan Çaldır'a, hayatımın hemen her anında arkamda ve yanımda olan kuzenlerim; Handan Yılmaz ve Emine Ece Yılmaz Kara'ya, annem gibi sevdiğim, yetişmemde teyze değil de anne emeği gösteren, tez yazım sürecinde de desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Türkan Cengiz'e, hayatıma girdiği günden beri desteğini ve sevgisini her daim hissettiğim kıymetli eşim Uzm. Dr. Ömer Serkan Yıldız'a sonsuz teşekkür ve saygılarımla. Son olarak doğduğu günden beri hayatımızı anlamlandıran, evimizin neşesi canım oğlum İsmail Aras'a sevgilerimle.

ÖZET

MİDAZOLAM İLE PREMEDİKASYON PREOPERATİF ANKSİYETİYİ MENSTRÜEL SİKLÜS FAZLARI BOYUNCA AZALTIR MI?

Amaç: Çalışmamızda, anestezi öncesi premedikasyon amacıyla midazolam verilen hastalarda menstrüel siklus fazlarının preoperatif anksiyete ve postoperatif ağrı skorları üzerine etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Genel anestezi altında elektif operasyona alınacak, 21-45 yaş aralığında, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skoru I-II ve düzenli menstrüel siklusu olan kadın hastalar çalışmaya dâhil edildi. Olguların; Son Adet Tarihi'ne(SAT) göre menstrüel siklusun hangi fazında olduğu kaydedildi ve buna göre hastalar 3 gruba ayrıldı. (Grup 1: Foliküler faz: Menstrüel siklusun 1-8. Günleri; Grup 2: Ovulatuvar faz: 9-15. Günler; Grup 3: Luteal faz: 16. gün- Siklus sonu aralığı)

Anksiyete değerlendirmesi için 20 ifadeden oluşan State-Trait Anxiety Inventory(STAI FORM)testi yapıldı. İntravenöz(IV) 0,02 mg/kg dozunda uygulanan midazolam'dan 3 dk. Önce ve midazolam'dan 1 saat sonra preoperatif test yapılarak anksiyete değerlendirildi.

Postoperatif 15. Dakikada, 1. Saat, 2. Saat, 4. Saat ve 6. Saatlerde hastaların postoperatif ağrıları Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi.

Bulgular: Midazolamın, STAI FORM skorlarını, menstrüel siklusun ovulatuvar fazında en fazla azalttığı görüldü fakat VAS skorları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Septorinoplasti, guatr operasyonu ve laparoskopik kolesistektomi yapılacak olan reproduktif çağıdaki kadınlarda midazolam ile premedikasyonun menstrüel siklusun tüm fazlarında preoperatif anksiyeteyi azaltmakla birlikte en fazla ovulatuvar fazda etkin olduğu gözlemlenmiştir. Midazolam ile premedikasyonun postoperatif ağrı üzerine etkisi menstrüel siklus fazlarına göre değişmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Midazolam, Premedikasyon, Preoperatif anksiyete, Postoperatif ağrı

ABSTRACT

DOES PREMEDICATION WITH MIDAZOLAM REDUCE PREOPERATIVE ANXIETY DURING MENSTRUAL CYCLE PHASES?

Aim: In our study, we aimed to investigate effect of menstrual cycle phases on preoperative anxiety and post-operative pain scores in patients who have been given midazolam for premedication before anesthesia.

Methods: Female patients with American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I or II, aged 21-45, having a regular menstrual cycle and planned to have a surgery under general anesthesia were enrolled in the study. Current menstrual cycle phases were recorded as calculated due to first day of the last menstrual period and patients were divided into three groups accordingly. (group 1:follicular phase: days 1-8 of the cycle; group 2: Ovulatory phase: days 9-15; group 3:Luteal phase: day 16-last day of cycle) State-Trait Anxiety Inventory (STAI) form which consists of 20 statements was used to assess anxiety. Anxiety was valued by applying the test 3 minutes prior and 1 hour after intravenous(iv) midazolam have been given in a dose of 0.02 mg/kg.

Post-operative pain was evaluated using visual analogue scale (VAS) at post-operative minute 15, hour one, hour two, hour 4 and hour 6.

Results: STAI form scores of midazolam given for premedication was found to be lowest in ovulatory phase, however no significant difference was determined in pain scores among study groups.

Conclusion: In female patients at reproductive age, who are planned to have an elective septorhinoplasty, goiter surgery and laparoscopic cholecystectomy, premedication with midazolam is observed to decrease preoperative anxiety on every phase of menstrual cycle, yet to be most effective at ovulatory phase.

Key words: Midazolam, premedication, preoperative anxiety, postoperative pain

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi girişim uygulanacak hastalar hastaneye birçok endişe ve korku taşıyarak gelirler. Bunlardan en sık rastlanılanları; anestezi ve anestezi doktorunun tecrübesi ile ilgili kaygılar, ölüm riskine ilişkin endişeler, özürlü olacağı endişesi, ağrıdan korkma, bedeni üzerinde denetimini kaybedeceği, cinsel yeterliliğin kaybı korkusu, çalışma gücünü kaybedeceği endişeleridir. Anksiyete düzeyi hastanın cinsiyetine, yaşına, ailesi ve arkadaşlarının ilgilerine, yapılacak ameliyatın çeşidine ve lokalizasyonuna göre farklı olup, kötü anestezi deneyimi olanlarda olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur.(1-3) Daha önce yapılan çalışmalarda preoperatif dönemde hastaların % 60- 80'inin anksiyöz olduğu bildirilmiştir.(4,5) Ayrıca, anestezi ve cerrahi uygulamalar da vücut için stres ve travma kaynağıdır.(6)

Preoperatif değerlendirme;

1. Hastanın fizik ve psikolojik durumunun belirlenmesi,
2. Farmakolojik ve terapötik hikâyesinin alınması,
3. Laboratuvar incelemeleri ve anestezi risk belirlemesini içerir.

Bunu hastanın bilgilendirilmesi ile farmakolojik ve non farmakolojik yöntemlerle preoperatif hazırlık takip eder.

Preoperatif hazırlığın en önemli amacı; cerrahi, anesteziyi ve postoperatif iyileşmeyi olumsuz etkileyen, anestezi indüksiyonu sırasında daha yüksek doz anestezi ilaca ihtiyaç duyulmasına neden olan preoperatif anksiyeteyi azaltmaktır.(2,6-8) Bunun yanısıra anesteziyi başarılı kılan intraoperatif ağrıyı da ortadan kaldırmaktır. Bazı çalışmalarda preoperatif dönemde detaylı bilgilendirilen hastaların preoperatif ve postoperatif anksiyete düzeylerinin ve postoperatif ağrının daha düşük olduğu, iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir.(6) Bu amaçla hastaların preoperatif korku ve anksiyetesini azaltmak için, preoperatif bilgilendirmenin yanısıra birtakım farmakolojik ajanlar premedikasyon için kullanılmaktadır.(1-3,9,10)

Çalışmamızda, anestezi öncesi premedikasyon için midazolam verilen hastalarda; menstrüel siklus fazlarının, preoperatif anksiyete ve postoperatif ağrı skorları üzerine etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.



2-GENEL BİLGİLER

2.1.Geçmişten Günümüze Anksiyete Kavramı

Anksiyete, yaşamı tehdit eden ya da tehdit şeklinde algılanan, rahatsız edici bir endişe ve korku duygusudur. İçsel ya da dış dünyadan kaynaklanan bir tehlike, tehlike olasılığı ya da kişi tarafından tehlikeli olarak algılanıp yorumlanan herhangi bir durum karşısında yaşanan bir duygu durumudur.

Anksiyete belirtileri, çok eski zamanlardan beri birçok hekimin ve yazarın dikkatini çekmiş ve çeşitli yazılarda dile getirilmiş ve anksiyeteyi açıklayan birtakım kuramlar ortaya atılmıştır.(11-13)

2.1.1. Anksiyete ve Anksiyeteyi Açıklayan Kuramlar

2.1.1.1 Psikanalitik Kuram

Mani, histeri ve paronaya gibi terimleri psikiyatriye kazandırmış olan Hipokrat'a göre, her türlü psikiyatrik belirtinin kaynağı beyindir.(13) Hipokrat'ın ruhsal bozukluklarla ilgili metinlerinde korkudan ve "amaçsız anksiyete"(aimless anxiety) olarak adlandırdığı bir durumdan söz ettiği bilinir. 17. yüzyılda dilbilimciler tarafından da paroksizmal olarak ortaya çıkan şiddetli huzursuzluk, yerinde duramama ve endişe durumları için farklı terimler kullanılmıştır. Benzer durumlar için, aralarında bazı anlam farklılıkları olmakla birlikte Fransızlar angoisie, Almanlar angst ve İspanyollar ise angustia sözcüklerini kullanmışlardır.(14)

Anksiyete ile birlikte anılan diğer kavram ise korkudur. Korku (Fair) Almancadan gelen bir terimdir. Bu dilde köken aldığı kelime beklemek, pusuda yatmak veya saldırma anlamına gelmektedir. 18. yüzyıldan sonra anksiyeteye ilişkin oldukça ciddi tanımlamalara ve açıklamalara rastlanmaktadır. 1800'lü yılların ortalarında Heinrich Neumann'ın anksiyetenin, cinsel dürtülerin (ve diğer dürtülerin) doyurulmaması durumunda ortaya çıktığına ilişkin görüşü psikanalitik dönem açıklamaları dikkate

alındığında oldukça ilginçtir.(13) Bu görüşü, aynı dönemde Karl Ideler de, doyurulmamış cinsel arzuların ruhsal rahatsızlıklara kaynak teşkil edeceğine olan inancı doğrultusunda tekrarlamıştır.(14) Morel, 1866’da otonomik sinir sistemindeki değişikliklerin emosyonel belirtilere yol açtığından söz etmiştir.(13) 1890’larda anksiyete belirtilerinin birçok başka hastalıklarda görülmekle birlikte, adına anksiyete denilen fiziksel ve ruhsal belirtilerin aynı, tek bir klinik durumun unsurları olduğu düşüncesi yavaş yavaş gelişmiştir.(12) 1894’te Freud, anksiyetenin fiziksel ve ruhsal belirtilerini bir araya getirerek “anksiyete nevrozu”nu tanımlamıştır. Bu dönemde Freud, yazılarında histeri ve hipokondriazis gibi geleneksel nevrozların psikolojik kökenli olduğunu söylerken, buna karşı anksiyete nevrozunun organik kökenli olduğunu öne sürmüştür.(13) Bu gelişmelere karşın yine de anksiyete kapsamına giren çeşitli klinik durumların birbirinden ayrılarak farklı klinik durumlar olarak tanımlanması 1960’lardan sonra elde edilen veriler sonucu gerçekleşebilmiştir. Öztürk “Anxiety, anxiety” karşılığında daha çok psikologlarca ve kimi psikiyatristlerce kullanılan “kaygı” sözcüğünü uygun bulmamaktadır.(14) Kaygı, genellikle nesnesi bilinen bir duruma ya da kişiye karşı duyulan merak, endişe, tasa duygusudur. Örneğin “çocuğumun okul durumu beni kaygılandırıyor, Türkiye’nin ekonomik durumu kaygı verici” gibi. Ayrıca kaygı sözcüğü, klinik düzeyde şiddetli bunaltıyı karşılamamaktadır. Örneğin panik bozukluğundaki bunaltıya kaygı demek klinik durumun fenomenolojisini yansıtmamaktadır. “Bunaltı” sözcüğü hem kavramsal, hem klinik açıdan uygun görülmektedir.(14) Bir insanın yaşayabileceği en acılı duygu olarak tanımlanabilen anksiyete, psikanalizin ilk döneminde biyolojik kökenli bir olgu olarak kabul edilmiştir. Ancak topografik kuramın yerine yapısal kişilik kuramını geliştirdikten bir süre sonra anksiyete kavramının yorumuna da bir değişiklik getiren Freud, 1926’da yayımlanan “ketlenmeler, Belirtiler Anksiyete” adlı yapıtıyla, anksiyeteyi egonun bir işlevi olarak tanımlayarak bu duygunun psikolojik bir olgu olduğunu ortaya koymuştur.(15) Yalom ise varolmanın getirileriyle yüzleşmeden kaynaklanan çatışmanın kaygıya neden olduğunu bildirmektedir.(16)

Anksiyete hem psikolojik hem de fizyolojik değişikliklere neden olan bir durumdur. Kişi belli bir tehlike algıladığında ya da öngördüğünde beyin sinir sisteminin otonom sinir sistemi denilen kısmına mesaj yollar. Otonom sinir sistemi sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olarak iki alt bölümden oluşur. Sinir sisteminin bu

iki kısmı vücudun genel enerji düzeyinden ve harekete hazırlanmasından sorumludur. Sempatik sinir sistemi vücudun enerjisini arttıran ve harekete hazırlayan kaçma-savaşma tepkisinden sorumludur; parasempatik sinir sistemi de vücudu tekrar normal haline geri döndüren ve dinlenme haline geçiren sinir sistemidir. Otonom sinir sisteminin uyarılması ile kan basıncı, kalp atımı, solunum sayısı artar. Mide- barsak hareketleri hızlanır. Tükürük salgısı azalır, ağız kuruluğu gelişir. Kan şekeri yükselir. Gözbebekleri genişler. Çizgili kasların gerginliği artar. Titreme olur. Dişler ve yumruklar sıkılır. Terleme olur. Derinin direnci artar. Bütün bu değişmeler, merkezi sinir sisteminde adrenalin ve ona benzer başka kimyasal ileticilerin kan düzeyinin arttığını gösterir. Bu yükselişin oluşturduğu değişmelerin kişi tarafından hissedilmesi kaygı yaratır. Psikanalitik kuramın gelişiminde anksiyete temel bir öneme sahip olup, yalnız hastalıklı veya nahoş bir duygu olmayıp, bilinçdışı bir tehlikeye işaret eden, bazen uyuma yönelik bir sinyal olarak tanımlandı. Nitekim Freud tarafından anksiyete, hem nevrotik anksiyetenin dışavurumu (belirti), hem de nevrotik çatışmayı bertaraf eden uyuma yönelik bir işaret olarak tanımlanır. Freud'a göre anksiyete, fiziksel ya da toplumsal çevreden gelen tehlikelere karşı bireyi uyarma, gerekli uyumu sağlama ve yaşamı sürdürebilme işlevlerine katkıda bulunur.(15) Ne var ki anksiyete, “nevrotik anksiyete” de olduğu gibi, gerçek dışı ve mantığa aykırı bir nitelik alırsa, uyum sağlamaya yardımcı olan işlevini yitirir ve normal dışı davranışların kaynağı olur.¹⁶ Gerçekte, her insan arada bir anksiyete duyarsa da Freud, nevrotiklerde bu duygunun daha sık ve daha yoğun yaşandığını gözlemlemiştir. Normal insanın yaşadığı anksiyete, nevrotik anksiyeteden niteliği yönünden de farklıdır. Günlük yaşamda herkesin arada bir yaşadığı anksiyete “gerçekçi” anksiyetedir. Dış dünyadaki nesnelere kaynaklanan bu duygu, “korku” duygusuyla eş anlam taşır. Gerçekçi anksiyete, mantıklı ve anlaşılır olmasıyla nevrotik anksiyeteden ayrılır. Bu tür anksiyete, beklenen ya da yaklaşan bir dış tehlikenin algılanması sonucu geliştirilen bir tepkidir. Çoğu kez kaçma refleksiyle birlikte oluşan bu tepki, yaşamı sürdürme ve korunma içgüdülerinin bir belirtisi de sayılabilir.(14) Adler, anksiyetenin sebebi olarak aşağılık duyguları üzerinde durur. Aşağılık duygularından acı çeken kişi, bundan kurtulmak için emniyet ve üstünlük kurma amacını güder; bunu elde etmek için de anksiyeteyi başkalarını kontrol etme aracı olarak kullanır. Adler'e göre kişi toplumla bağlantılarını kaybetmiş hissettiği zaman anksiyete duyar.(15) Jung'a göre, anksiyete kolektif bilinçaltından gelen

irrasyonel güçlerin ve imajların insanın bilincini kaplamasına karşı kişinin reaksiyonudur. Anksiyete, kolektif bilinçaltının hakim özelliklerine karşı duyulan korkudur. Otto Rank, her çeşit anksiyetenin ve nevrozun başlangıcını doğum travmasına bağlar. Esası anneden ayrılma olan doğum travması, insanın ileriki hayatında karşılaştığı bütün ayrılmalarda tekrarlanır ve anksiyetenin temel ve evrensel sebebini oluşturur. Çocuk hayatın kendisinden korkar ve bu korku ortada bunu gerektirecek hiç bir objektif sebep olmasa da, belli insanlardan veya şeylerden korku ve anksiyete duymaya kadar gider.(14) Karen Horney'e göre, anksiyete de, tıpkı korku gibi tehlikeye karşı bir cevap olup, anksiyetede olan şey, kişinin emniyetidir. Bu emniyet korkusu çocukluktan itibaren temel anksiyete olarak başlar, kişi potansiyel düşmana karşı dünyada emniyeti sağlamak için bir takım nevrotik savunma eğilimleri oluşturur. Bu savunma eğilimleri bir gün zayıflarsa veya yıkılırsa anksiyete ortaya çıkar.(15) Harry Stack Sullivan, kişiliğin oluşumunda temel nokta olarak kişiler arası ilişkiyi görür ve anksiyetenin de bu ilişkilerdeki bozukluklardan doğduğunu düşünür. Erich Fromm'a göre, hem normal kişilik gelişiminde, hem de nevrozların özünde, hürriyet ve bağımsızlık için mücadeleyi görürüz. Fromm'un düşüncesine göre insan toplumdaki koptuğu zaman kendisini yalnız hisseder. İşte bu hürriyetin yükünden kurtulmak için iki seçeneği vardır; ya diğer insanlarla sevgi ve iş bölümü temelinde tekrar kaynaşacak ya da otoriteye ve topluma boyun eğerek kendisine emniyet sağlayacaktır. Bizim "normal insan" gözü ile baktığımız ve insanların çoğunluğunu teşkil eden bölümü, Fromm'a göre bu ideal olanı yapmamış, hürriyet ve bağımsızlık mücadelesini terk ederek kendi spontan kişiliklerini geliştirmekten vazgeçip otoriteye boyun eğmişlerdir; böylece bu kişiler normal ve topluma uyumlu sayılırlar. Nevrotik dediğimiz insanlar ise, tam bir boyun eğişe razı olamayan, hürriyet ve bağımsızlık mücadelesini terk etmeyen kişilerdir; ama bunlar da, bağımsızlığın getirdiği yalnızlık ve emniyetsizlik ile hürriyet arayışı arasında çatışmayı çözememiş, bu ikilemin arasında sıkışıp kalmışlardır.(15)

2.1.1.2. Öğrenme Kuramı

Korku ve anksiyetenin koşullanma aracılığı ile öğrenilmesi sürecinin temelleri Pavlov'a kadar gider. Klasik uyarın- tepki kuramında, yansız uyarın başka bir deyişle doğal olarak korkutucu olmayan uyarın (koşullu uyarın), doğal olarak korkutucu bir

uyaranla (koşulsuz uyarın) eşleştirildiğinde; koşullu uyarın yansız olma özelliğini kaybederek itici- korkutucu bir uyarın (koşullu uyarın) özelliğini kazanır. Klasik koşullanma ilkelerine göre özünde korkutucu olmayan her türlü yansız uyarının (basit veya karmaşık) korkutucu bir uyarınla eşleştirilerek yansız olma özelliğini kaybedip, itici- anksiyete uyandırıcı bir özellik kazanabileceğini belirtilmiştir.(10) Mowrer'in iki basamaklı öğrenme kuramı klasik ve edimsel koşullanma kuramlarını bir araya getirerek anksiyete bozukluklarının oluşumunu açıklar. Bu kurama göre klasik koşullanma ile edinilen korku, kaçınma davranışları ile edimsel olarak koşullanmaya devam ederek pekişir. Yani kaçınma davranışları anksiyetenin azalmasına ve böylelikle korkunun pekişmesine neden olmaktadır.(17)

2.1.1.3. Davranışçı ve Bilimsel Kuram

Davranışçı kuram öğrenme kuramları üzerine kurulmuş yaklaşımlardır. Davranışçı kurama göre, hem fobiler hem de obsesif-kompulsif bozukluk bir koşullanma sonucu oluşmaktadır. Fobilerde hastalığın devam etmesinde en önemli etkenin korkulan uyarandan kaçma ve kaçınma davranışları olduğu düşünülmüş ve kaçınma davranışlarının söndürülmesi ve alışma döneminin ortaya çıkmasını sağlamaya yönelik, "alıştırma tedavileri (exposure) " olarak bilinen yaklaşım geliştirilmiştir.(18) Watson, uyarılara karşı verilen öğrenilmemiş duygusal tepkilerin başlangıçta üç tipi olduğunu ifade etmektedir. Bu tepkiler korku, öfke ve sevgidir. Bu duygusal tepkiler koşullanmamış tepkiler olarak görülebilirler. Watson ve Raynor 11 aylık Albert adlı bir çocukta bir dizi deney yapmışlardır.(19) Bu deneyler sonucunda psikopatolojideki birçok fobinin büyük olasılıkla koşullanmış tepkilerin doğrudan veya transfer edilen tipleri oldukları düşünülmektedir.(19) Davey bu teoriyi yeni bir yaklaşımla ortaya koymuştur. Davey'e göre, koşullu bir refleks sonucunda bir beklenti vardır; koşullanmamış refleksle birlikte bilimsel kavramlar ortaya çıkar ve bir değerlendirme sürecinden sonra koşullu yanıt verilir. Bandura ve Rosenthal ise "korku, korkulu insanlar izlenerek öğrenilebilir" şeklinde bir ifade kullanmıştır. "Ebeveynin uçağa binmek veya fırtınadan korkmak gibi bir korkusu varsa çocuk da bu korkuyu taşıyacak ve bu nesilden nesile aktarılacaktır" şeklinde görüş bildirmiştir. Bilimsel kavramların "anormal psikoloji" içine girmesi anksiyetenin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Beck'in klasik bilimsel kuramı Salkovskis tarafından şu şekilde yeniden düzenlenmiştir:

“Olayların ne biçimde yorumlandığı ve algılandığı, duygularımızı belirler. Başka bir deyişle, duygularımızı tetikleyen olayların kendisinden çok, onlara verilen anlam olmaktadır. Bu anlamlandırma; olayın olduğu ortamın özellikleri, olayın olduğu andaki duygu durum ve bireyin geçmiş deneyimlerine bağlıdır. Sonuç olarak, aynı olay farklı kişilerde farklı duygulara neden olabileceği gibi, aynı kişide farklı zamanlarda farklı duygulara neden olabilir.(14)

2.1.1.4. Varoluşçu Kuram

Varoluşçu kuram farklı türde bir temel çatışmayı vurgulamaktadır: Ne bastırılmış içgüdüsel çekişmelerle ne de içselleştirilmiş önemli yetişkinlerle olan çatışmayı önemsemektedir, onun yerine bireyin varolmanın getirileriyle yüzleşmesinden kaynaklanan çatışma üzerinde durmaktadır. Bireyin aşağıda sıralanmış hayat gerçeklerinden biriyle karşı karşıya kalması varoluşçu dinamik çatışmanın içeriğini oluşturmaktadır. Varoluşçu kuramda anksiyetenin en önemli nedenleri ölüm, özgürlük, yalnızlık ve anlamsızlıktır. Böylelikle “varoluşçu dinamikler” bu dört getiriye, bu nihai kaygılara ve her birinin neden olduğu bilinçli ve bilinçdışı korku ve güdülere gönderme yapmaktadır. Dinamik varoluşçu yaklaşım Freud tarafından ana hatları çizilen temel dinamik yapıyı korumakta, fakat içeriği temelden değiştirmektedir.(13)

<<Dürtü, Anksiyete, Savunma mekanizması>> şeklindeki eski formül; <<Temel kaygıların farkına varma, Anksiyete, Savunma mekanizması>> halini almıştır. Her iki formül de anksiyetenin, psikopatolojinin yakıtı olduğunu; bazıları bilinçli bazıları bilinçdışı olan psikik işlemlerin anksiyeteye baş etmek üzere ortaya çıktığını; bu ruhsal işlemlerin (savunma mekanizmalarının) psikopatolojiyi oluşturduğunu; bu mekanizmaların güven vermelerine rağmen kaçınılmaz bir şekilde gelişmeyi ve deneyimi sınırladıklarını varsaymaktadır.(13)

2.1.1.5. Anksiyetenin Nöropsikolojik Yönü

Gary, beyindeki cezalandırma ve ödüllendirme sistemlerinin anksiyete üzerindeki rolünü araştırmıştır. Bu araştırmacılara göre anksiyete davranışsal baskılayıcı (Behavioural Inhibition System= BIS) sistemin etkinleşmesi ile oluşur. Bu sistem cezalandırma, ödüksüzleştirme ve sıra dışı uyarılara davranışsal yanıtı baskılar. Bu sistem, gelen uyarının gerçekte karşılaştırılmasını yaparak değerlendirir. Eğer beklenen

uyarı gerçekte benzeşmiyorsa derhal davranışı engeller. BIS, uyarılar üzerinde bir tür gözlemlenir. Bu kontroller sırasında tehdit edici veya umulmadık durumlar ortaya çıkarsa anksiyete belirtilerinin ortaya çıkması (otonom aktivitenin artışı, davranıştan kaçınma ve öznel deneyimler) tehdit edici nitelikteki davranışa karşı BIS'in durdurucu etkisi kaçınılmazdır. Ancak kuram tek başına anksiyete durumunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bu görüşün, bilimsel kuramla birlikte ele alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

2.1.1.6. Anksiyeteyi Açıklayan Biyolojik Kuramlar

Anksiyete hakkındaki biyolojik kuramlar, anksiyetenin hayvan modellerindeki prelinik çalışmaları, biyolojik faktörlerin araştırıldığı hasta çalışmaları, temel nörolojik bilimler hakkındaki büyüyen birikim ve psikotrop ilaçların etkileri ile gelişmiştir. Düşüncenin bir kutbu anksiyete bozukluğu olan hastanın ölçülebilir biyolojik değişikliklerinin psikolojik çatışmalarının sonucunu yansıttığını kabul eder, karşı kutup biyolojik olayların psikolojik çatışmalara öncülük ettiğini kabul eder. Her iki durum da özgün kişilerde bir dizi biyolojik esaslı hassaslıklar anksiyete belirtileri olan kişiler arasında var olabilirler.

2.1.1.6.1- Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sisteminin uyarılması kardiyovasküler, musküler, gastrointestinal ve respiratuar sistemde belli belirtilere neden olur. Anksiyetenin bu çevresel belirtileri ne anksiyete bozukluğuna özeldir, ne de anksiyetenin deneyimi ile birlikteliği gereklidir. 20. yy'ın ilk üçte birlik diliminde, Walter Cannon havlayan köpeklere maruz kalan kedilerin, adrenal epinefrin salınımı ile birlikte olan korkunun davranışçı ve fizyolojik işaretlerini gösterdiklerini ortaya koymuştur. James- Lange kuramı öznel anksiyetenin çevresel fenomene yanıt olduğunu ifade eder. Şu anda genel olarak Merkezi Sinir Sistemi (MSS) anksiyetesinin, feokromasitoma gibi organik bir hastalığı olması dışında, anksiyetenin çevresel belirtilerine öncüllük ettiği düşünülmektedir. Bazı anksiyete bozukluğu hastalarının, özellikle panik bozukluğu olanların, artmış sempatik tonusa sahip olan, tekrarlayan uyarana yavaş uyum sağlayan ve orta derecede uyarana aşırı yanıt veren otonomik sinir sistemleri bulunmaktadır.(17)

2.1.1.6.2. Nörotransmitterler

Hayvan çalışmaları ve ilaç tedavisine yanıt esas alındığında anksiyete ile ilişkili bulunan üç ana nörotransmitter norepinefrin (NE) , serotonin (5HT) ve Gama-aminobutirik asit (GABA)'tir.(19) Anksiyete hakkındaki temel nörobilimsel bilginin çoğu davranışçı örnekler ve psikoaktif ajanları kapsayan hayvan deneylerinden gelmektedir. Anksiyetenin böyle bir hayvan modeli çatışma testidir, bu testte hayvan aynı anda birisi pozitif (örn. Yiyecek), diğeri negatif (örn. Elektrik şoku) olan iki ayrı uyaranla karşılaştırılır. Anksiyolitik ilaçlar (örn. Benzodiazepinler) hayvanın o duruma adaptasyonunu kolaylaştırma eğiliminde olurken, diğeri ilaçlar (örn. Amfetaminler) hayvanın yanıtını daha da bozarlar. Hayvan çalışmaları ve ilaç tedavisine yanıt esas alındığında anksiyete ile ilişkili bulunan üç ana nörotransmitter norepinefrin (NE) , serotonin (5HT) ve Gama-aminobutirik asit (GABA) olduğu gösterilmiştir.(17)

2.1.1.6.2. 1. Norepinefrin (NE)

Anksiyetede NE rolünden bahseden genel kurama göre etkilenen hastaların zaman zaman aktivite patlamaları ile seyreden, noradrenerjik sistem regülasyon sorunları olabilmektedir. Noradrenerjik sistemin hücre gövdeleri birincil olarak rostral ponsta lokus seruleusta yerleşmişlerdir ve aksonları serebral korteks, limbik sistem, beyin sapı ve spiral korda projekte olurlar. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda locus seruleusta uyarılmanın hayvanlarda korku yanıtına neden olduğu ve aynı alanın yakılmasının hayvanların korku yanıtı oluşturmasını inhibe ettiği ya da tamamen bloke ettiği gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında panik bozukluğu olan hastalarda β -adrenerjik agonistlerin (örn. soproterenol) ve 2- adrenerjik antagonistlerin (örn. Yohimbin) panik atakların sıklığını ve şiddetini provoke ettiği bulundu.(18) Aksine, 2- adrenerjik agonist olan klonidin bazı deneysel çalışmalar ve terapötik durumlarda anksiyete semptomlarını azaltmıştır. Daha az uyumlu bir bulgu olarak özellikle anksiyete bozukluğu olan hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) veya idrarında noradrenerjik metabolit olan 4- metoksi-4-hidroksifenil glikol (MHPG) miktarının yükseldiği saptanmıştır.(18)

2.1.1.6.2. 2. Serotonin (5HT)

Çeşitli serotonin reseptör tiplerinin tanımlanması, anksiyete patogenezinde serotonin rolü konusunda araştırmaları hızlandırmıştır. Bu ilişki ilk olarak serotonerjik antidepresan ilaçların bazı anksiyete bozukluklarında teropötik etkilerinin gözlenmesinden sonra olmuştur. Bir serotonerjik tip 1a reseptör agonisti olan buspironun anksiyete bozukluklarındaki etkinliği de anksiyete ile serotonin arasındaki ilişki olasılığını gösterir. Serotonerjik nöronların hücre gövdelerinin çoğu beyin sapında raphe çekirdeklerinden köken alırlar ve serebral korteks, limbik sistem ve hipotalamusa projekte olurlar. Hayvanlara serotonerjik ajan uygulanması anksiyete benzeri davranışlarla sonuçlanırken, insanlarda benzer etki ile ilgili bilgi daha azdır. Çeşitli raporlarda serotonerjik etkili bir ilaç olan m-klorofenil piperazin (mCPP) ve serotonin salınımına neden olan fenfluramin'in anksiyete bozukluğu olan hastalarda anksiyeteyi arttırdığı gösterilmiştir ve birçok anektodal raporlarda liserjik asit dietilamid (LSD) ve 3,4-metilen dioksine amfetamin (NDMA) gibi serotonerjik halüsinojenler ve uyarıcıların hem akut, hem de kronik anksiyete bozukluklarına neden oldukları gösterilmiştir.(18)

2.1.1.6.2.3. GABA

Anksiyete bozukluklarında GABA'nın rolü, bazı anksiyete bozukluklarının tedavisinde GABA-A reseptörleri üzerinden GABA etkisini arttıran benzodiazepinlerin tartışılmaz etkinliği ile güçlü şekilde desteklenmektedir.

2.1.1.7. Genetik Çalışmalar

Genetik çalışmalar anksiyete oluşumuna en azından bazı genetik komponentin katıldığı yönünde sabit bilgi üretmiştir. Panik bozukluğu olan hastaların hemen hemen yarısının etkilenmiş en az bir akrabası bulunmaktadır. Anksiyete bozuklukları ile ilgili evlat edinme çalışmaları bildirilmemiş olmakla beraber, ikiz kayıtlarında edinilen bilgiler anksiyete bozukluklarının en azından kısmen genetik olarak belirlendiği varsayımını desteklemektedir.

2.1.1.8. Nöroanatomik Görüşler

Lokus seruleus ve raphe çekirdekleri birincil olarak limbik sistem ve serebral kortekse projekte olurlar. Beyin görüntüleme çalışmalarından elde edinilen bilgi ile beraber, bu alanlar anksiyetenin nöroanatomik gelişimi ile ilgili birçok varsayımın odağı haline gelmişlerdir.

2.1.1.8. 1. Limbik Sistem

Noradrenerjik ve serotonerjik innervasyon alanının yanı sıra, limbik sistem yüksek yoğunlukta GABA-A reseptörü içermektedir. İnsan olmayan primatlar (maymunlar) üzerindeki ablasyon ve uyarma çalışmaları limbik sistemin anksiyete ve korku yanıtının oluşumunda rolü olduğunu göstermiştir. Özellikle sempatohipokampal yolaktaki artmış aktivitenin anksiyete oluşumunda daha önemli olduğu düşünülmektedir.

2.1.1.8.2. Serebral Korteks

Frontal serebral korteks parahipokampal bölge, singulat girus ve hipotalamus ile bağlantılıdır, o nedenle anksiyete oluşumunda rol oynayabilir. Temporal korteksde anksiyetenin patofizyolojik alanı olarak görülmektedir.

2.1.2.1. Preoperatif Anksiyete

Preoperatif anksiyete, hastadaki hastalığa, hastanede yatmaya, anesteziye ve cerrahiye veya bilinmeyen bir nedene karşı gelişen hoş olmayan huzursuzluk durumu veya gerilim olarak tanımlanır.(20) Cerrahi girişimler ciddi psikiyatrik ve psikososyal sorunlara yol açma potansiyelindedir. Hastada, hastalığından kurtulma umut ve beklentisi yanında psikolojik açıdan kendi bedenini, yaşantısını denetleyemeyeceği endişesine, organ ve doku kaybı korkusuna neden olabilir. Bu kaygı, alttaki hastalığın niteliğine, kaybedilecek organa, kişi için bu durumun anlam ve önemine göre değişik düzeyde olur. Cerrahi girişim uygulanacak hastalarda genel olarak anestezi kaygısı, ölüm riskine ilişkin endişeler, özürlü olacağı endişesi, ağrıdan korkma, bedeni üzerinde denetimini kaybedeceği endişesi, cinsel yeterliliğin kaybı korkusu, çalışabilirliğini kaybedeceği endişeleri gelişir. Preoperatif dönemde hastaların psikolojik olarak hazırlanmasında, hastalığın niteliği, anestezi uygulaması, cerrahi girişim, postoperatif

dönemle ilgili konularda kaygısını arttırmayacak şekilde yeterli düzeyde bilgilendirme çok önemli ve yararlıdır.(6,20) Hastanın kaygı ve endişelerinin dinlenmesi kaygı ile başa çıkma yeteneğini güçlendirmektedir. Sheffer ve Greifenstein'e göre hastaların anesteziye karşı duydukları anksiyetenin nedeni kısmen anestezist-hasta ilişkisindeki eksiklikten kaynaklanmaktadır.(19) Preoperatif dönemde hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi psikolojik açıdan ameliyata hazırlamada ilk basamaktır. Bilgilendirmenin kaygı, korku ve depresyon gelişimini, ameliyat sonrası analjezik gereksinimini azalttığı, hastanede yatış süresini kısalttığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.(1) Ayrıca bilgilendirme ve psikolojik olarak ameliyata hazırlama, bulantı-kusma gibi postoperatif komplikasyonları da azaltmaktadır.(1,2) Psikolojik hazırlamada hastanın emosyonel yaşantısı, içsel endişe, korku ve çatışmalarını ifade edebilmesinin sağlanması, bilgilendirme ve gerçekçi güvence verilmesi önemlidir. Hasta için önemli olan kaygı kaynakları araştırılmalı ve endişeleri giderilmelidir. Anksiyete düzeyi hastaneye yatış ile operasyona kadar geçen sürede ve operasyonu takip eden ilk iki günde daha yüksektir. Şekerci ve ark. çalışmalarında ameliyattan hemen önce anestezist tarafından görülen hastanın anksiyete derecesinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir.(21) Anksiyöz hastalar anestezi indüksiyonu sırasında daha yüksek doz anestezi ilaca ihtiyaç duyarlar.(2) Bazı çalışmalarda preoperatif dönemde detaylı bilgilendirilen hastaların hem preoperatif anksiyete düzeylerinin hemde postoperatif dönemde ağrı ve anksiyete düzeylerinin daha düşük olduğu, iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir.(3)

Anksiyete çeşitli metabolik ve hormonal değişime neden olur. Pituitar-hipotalamik ve adrenal-kortikal sistemi olduğu kadar, sempatik-adrenal yolu da aktive eder. Bunun sonucu olarak da mukus ve tükürük gibi sekresyonlarda, gastrik asiditede, gastrointestinal tonus ve motilitede ve katekolamin salınımında artışlar görülür. Anestezi indüksiyonu öncesi adrenalın miktarı % 40 artar ve bu anksiyetenin artışı ile orantılıdır. Operasyondan önceki gece rahat uyuyan hastalarda plazma kortizol düzeyi 16 mmg/ 100 ml iken rahat uyumayan hastalarda 20 mmg/ 100 ml civarındadır.²⁰ Preoperatif anksiyete laringoskopi ve entübasyon sırasında refleks sempatik aktivasyon artışı ile taşikardi, aritmi ve hipertansiyona neden olur.(22)

2.1.2.2. Preoperatif Anksiyete Nedenleri

Preoperatif dönemde hastada mevcut olan anksiyete nedenleri arasında anesteziye bağılı endişeler önemli yer tutar. Bu endişeler anesteziistler ve anestezi uygulamalarından, personelin problem çıkarmasına, ölüm korkusundan, iğne korkusuna kadar pek çok nedene bağılıdır. Literatürde değışik oranlarda olmak üzere bu endişeler; anesteziistin bilgi ve deneyim eksikliğı, anesteziistin ameliyat odasında bulunmaması, anesteziistin tavırları, ameliyat sonrası uyanamamak, ameliyat sırasında uyanmak, ameliyat sonrası bulantı-kusma, yoğun bakımda kalmak, ölmek, anestezi sırasında anlamsız konuşmak, ameliyat sırasında ve sonrasında ağrı duymak olarak bildirilmiştir.(2,23)

2.1.2.3. Preoperatif Anksiyetenin Etkileri

Preoperatif anksiyete cerrahiye, anesteziyi ve postoperatif iyileşmeyi olumsuz etkiler.(1-3) Ameliyat olması gerektiğı kendisine bildirilen hasta, artık bir stres durumuyla karşı karşıyadır ve bu stres yıllar boyunca gelişmiş olan başa çıkma mekanizmalarını zorlamaktadır. Duygusal açıdan güçlü olan bir birey için bile cerrahi; acı, ağrı, güç kaybı veya ölüm olasılıklarıyla yüzleşmek zorunda kaldığı ciddi bir yaşamsal streştir.(2)

Psikodinamik kuramcılarının preoperatif anksiyeteyi açıklayan varsayımlarının bazıları şunlardır;

1. Bazı hastaların bilinçdışı nedenlerle cerrahiye bir tür cezalandırılma, cerrahı da bir tür agresör olarak algılaması,
2. Tutulan organ ve sistemin birey için sembolik önemi,
3. Hastanın daha önce benzer işlem uygulanan bir başkasıyla özdeşim yapması.

Bilişsel kuramcılar preoperatif anksiyeteyi bazı hatalı bilişsel şemalarla açıklarlar.(12)

1. Postoperatif kazanç/kayıp dengesinin hatalı algılanması,
2. Olası kayıplar üzerinde aşırı durulması,
3. Önceki deneyimler konusunda bellek çarpıtılması.(23)

Preoperatif dönemde hastaların % 60-80'inin anksiyöz olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.(4,5) Anksiyete düzeyi kadınlarda erkeklere, ailesi ve

arkadaşları tarafından ameliyata getirilen hastalarda yalnız gelenlere, kardiyak ve vertebra cerrahisi uygulanacak hastalarda diğerlerine göre, gençlerde yaşlılara göre ve kötü anestezi deneyimi olanlarda olmayanlara göre daha fazla bulunduğu bildirilmiştir.(9)

Cerrahi hastaların iyileşmeleri üzerine anksiyetenin etkileri araştırılmış ve orta düzeyde yaşanan anksiyetenin yararlı olduğu çünkü hastayı cerrahi ile ilişkili sıkıntıya hazırladığı gözlemlenmiştir. Ancak, bu düzeyin üstündeki veya altındaki anksiyete uyumsuz olabilir ve hastanın iyileşmesi üzerinde olumsuz etki yaratabilir. Hastanın anksiyeteye dair deneyimleri subjektiftir, yalnızca hasta tarafından algılanır. Anksiyete vücudu birçok yönden etkiler. Fizyolojik düzeyde, hastanın vital bulguları etkilenir. Örneğin; nabız, kan basıncı ve terleme artar.(1) Preoperatif anksiyete, hastada katekolaminlerin salgılanmasını artırır, katekolaminler taşikardi, hipertansiyon ve aritmiye neden olur. (24) Ayrıca artmış anksiyete; laringoskopi ve entübasyon sırasında refleks aşırı sempatik aktivite artışına neden olduğu gibi intraoperatif dönemde de hastaları etkileyerek.(1,22) anestezi ilaç gereksinimini önemli derecede artırır, Postoperatif bulantı kusmayı artırır.(25) Postoperatif hissedilen ağrıyı ve analjezik gereksinimini artırır(24),Bağışıklık sistemini etkileyerek yara iyileşmesini uzatabilir.(1,25) ve hastanede kalış süresini uzatır(24), hasta memnuniyetini azaltır.(5,25) İleri yaş grubunda, anestezi indüksiyonu sırasındaki hemodinamik değişikliklerin öngörülmesinde durumluk anksiyetenin değerli olduğu kanıtlanmıştır.

2.1.2.4. Preoperatif Anksiyetenin seviyesinin belirlenmesi

Preoperatif anksiyete düzeyini belirlemek ve anestezinin kalitesini doğrulamak için çeşitli anket araştırmaları son otuz beş yıldan daha uzun süredir kullanılmaktadır. Sanal olarak tüm çalışmalarda anestezi tatmini yüksek olarak bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmalar, hastaların ortaya çıkabilecek ihtiyaçları, beklentileri ve algılamaları ile ilgili bilgi sağlamaları açısından önemli olmakla birlikte çoğu çalışmada araştırmacılar tarafından kullanılan anketlerin güvenilirliği ve geçerliliği ispatlanmamış olarak kalmış ve önemli metodolojik problemler olduğu saptanmıştır. Anketlerin ölçüm elemanları haline gelebilmeleri için dikkatlice yapılandırılmaları, arındırılmaları ve standardize edilmeleri gerekmektedir. Çalışmamızda kullandığımız STAI FORM anket yöntemi

altın standart kabul edilmekte olup, Türkçe güvenilirliği ve geçerliliği Öner ve ark. tarafından çalışılmıştır.(26)

2.1.2.5. Preoperatif Anksiyetenin Azaltılması

2.1.2.5.1.Preoperatif olarak hastanın anesteziist tarafından değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesi:

Bazı çalışmalarda preoperatif dönemde detaylı bilgilendirilen hastaların hem preoperatif anksiyete düzeylerinin hem de postoperatif anksiyete düzeylerinin ve ağrılarının düşük olduğu, iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir.(3)

2.1.2.5.2.Gevşeme egzersizleri

Farmakolojik olmayan gevşeme egzersizleri gibi bazı yöntemlerin anksiyeteyi azaltmak için etkili olduğu gözlenmiştir. Bu teknikte kişi pozitif veya nötr bir tema veya subje üzerinde dikkatini odaklamasıyla pasif bir şekilde anksiyeteyi yaratan durumu uzaklaştırır. Bu yöntemler ile hipertansif hastalarda oksijen tüketimi ve arterial kan basıncının azaldığı gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı ve prematüre ventriküler atımı olan ve gevşeme tekniği kullanan hastalarda uyanıklık ve uyku durumunda prematür ventriküler aritmi insidansının azaldığı görülmüştür.

2.1.2.5.3.Psikolojik destek

Yapılan çeşitli çalışmalarda psikolojik destek ile santral sinir sisteminin aktivitesi azaltılarak mental ve emosyonel rahatlama sağlanabileceği gösterilmiştir. Hastanın anksiyetesi genellikle ameliyathaneye girmeden önce mevcuttur. Bazı hastalarda ise sadece ameliyattan sonra anksiyete en yüksek seviyeye çıkar.(25) Lichtor ve ark. Yaptıkları çalışmada hastaların anksiyetelerini ameliyattan bir önceki gün öğleden sonra ve ameliyattan bir saat önce değerlendirmişlerdir. Ameliyathanede ölçülen anksiyete nisbeten yüksek bulunmasına karşın önceki gün ölçülen anksiyete ile farklı olmadığını saptamışlardır. Miller'in yaptığı çalışmada ise hastaların hastaneye yatmadan dört gün öncesinden başlayarak ameliyattan birkaç gün sonrasına kadar anksiyete düzeyleri ölçülmüş, sonuç olarak hastaların yatışından önce, yatıştan operasyona kadar ve operasyondan iki gün sonra anksiyete seviyeleri yüksek bulunmuştur.(25)

2.1.2.5.4. Uygun Ortamın sağlanması

Mümkün olduğunca hastanın bulunduğu ortamın rahat ve uyarıcı etkenlerin minimal düzeyde olması sağlanmalıdır.

2.1.2.5.5. Operasyon öncesi uykuyu düzenleme

Gece anestezi uzmanının viziti ve uykuyu düzenlemeye yönelik verilen sedatif ilaçlar istenilen etkinliği elde etmek için yararlıdır.

2.1.2.5.6. Premedikasyon

Premedikasyon terimi ilk kez 1920 yılında Amerikalı Mc Meckan tarafından kullanılmıştır. Premedikasyon, ameliyat öncesi, özellikle korku ve heyecanı gidermek için gerekli ilaçların uygun yollardan hastaya uygulanması ve istenen etkinin elde edilmesi olarak tanımlanır.

Premedikasyon, ilaçların emilim ve etki süreleri göz önünde bulundurularak ameliyattan ortalama 1–2 saat önce yapılmalıdır. Farmakolojik premedikasyon konusunda günümüzdeki yaklaşım; rutin ilaç uygulamasından kaçınılması, ilaç seçimi ve doz tayinine hastanın yaşına, genel durumuna, anksiyete derecesine ve cerrahinin tipine göre karar verilmesi şeklindedir. Premedikasyon intravenöz, intramüsküler, subkütan, oral ve rektal yolla uygulanabilir.(27)

Premedikasyonun en önemli amacı hastadaki anksiyeteyi ve post-operatif ağrıyı azaltmaktır. Bunun dışında post-operatif bulantı ve kusmaya karşı etkin profilaksi sağlamak, post-operatif ateşi ve kaşıntıyı azaltmak, mide sekresyonunu azaltmak, alerjik reaksiyonları önlemek, cerrahi uyaranlara refleks cevapları baskılamak ve cerrahi işlem için anestezi gereksinimini azaltmak da premedikasyonun diğer amaçları içerisinde sayılabilir.(28)

2.1.2.5.6.1. Premedikasyonda kullanılan ilaçlar(29)

Premedikasyonun amaçlarını gerçekleştirmek için en çok kullanılan ilaç grupları şunlardır;

- Sedatif ve hipnotikler (trankilizanlar, benzodiazepinler, barbitüratlar ve opioidler)
- Antikolinergikler (atropin, skopolamin, glikoprolat)

- Antihistaminikler (H1 reseptör antagonistleri)
- Mide asidi ve volümünü azaltan ilaçlar (antiasitler, H2 reseptör antagonistleri, metoklopramid)

2.1.2.5.6.1.1.Sedatif ve Hipnotikler

Premedikasyonda sedatif ve hipnotik amaçla sıklıkla tercih edilen ve kullanılan ilaçlar trankilizanlar, benzodiazepinler, barbitüratlar ve opioidlerdir.

2.1.2.5.6.1.1.1.Trankilizanlar

Bu grup ilaçlar anksiyolitik etkiye sahiptir. Anksiyete ve aşırı heyecan durumlarının tedavisinde kullanılır. Antikonvülzan ve kas gevşetici etkileri de mevcuttur. Fenotiazinler ve butirofenonlar trankilizan ilaçlardır.

2.1.2.5.6.1.1.2.Barbitüratlar

Sedatif, hipnotik ve antikonvülsan olarak kullanılır. Küçük dozlarda sedatif etki gösterirken büyük dozlarda hipnoz oluştururlar. Barbitüratların emniyet aralıkları oldukça dardır. Analjezik etkileri yoktur. Doza bağlı solunum depresyonu yapar. Barbitüratlar etki sürelerine göre farklılık gösterir. Etki süresi çok kısa olan tiyopental anestezi indüksiyonunda intravenöz olarak kullanılır. Pentobarbital, butabarbital ve sekobarbitalin etki süresi 6 saatten azdır ve hipnotik olarak kullanılır. Barbitüratlar uyuşukluk, ataksi, konfüzyon, bağımlılık, REM uykusunda azalma, rebound uykusuzluk, solunum depresyonu, reflekslerde zayıflama, histamin salınımına bağlı alerjik reaksiyonlara neden olur.

2.1.2.5.6.1.1.3.Opioidler

Opioid, vücutta morfin gibi etki gösteren kimyasal maddelerdir. Bu ajanlar merkezi sinir sistemindeki ve gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Premedikasyon amacıyla en çok tercih edilen opioidler; morfin, dolantin ve fentanildir.

2.1.2.5.6.1.1.4. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler premedikasyon amacıyla en çok tercih edilen ilaçlardır. Midazolam, diazepam, nitrazepam, temazepam, okzazepam, lorazepam, flunitrazepam bu grupta yer alır. Sedatif, anksiyolitik, hipnotik, antiepileptik, amnezik, antikonvülsan ve kas gevşetici etkileri mevcuttur. Heyecan ve endişenin giderilmesinde en etkili ilaç olma özelliklerini günümüzde de sürdürmektedir. Benzodiazepinlerin sedasyon etkisinin flumazenil ile antagonize edilebilmesi önemli üstünlükleridir. Benzodiazepinler premedikasyonda kullanımının yanı sıra, anestezi induksiyonu ve idamesinde, yoğun bakımda uzun süreli sedasyon sağlamak için, hasta kontrollü sedasyon, diş hekimliği, obstetrik, endoskopi, kardiyoversiyon ve kardiyak kateterizasyon, radyodiyagnostik girişimlerde sedasyon ve uyku sağlamak üzere kullanılır. Uyku bozuklukları ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde de kullanılır.

Benzodiazepinlerin yan etkileri; uzun süreli olarak ve yüksek dozlarda kullanıldığında benzodiazepinlere fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişir, uyku hali, konfüzyon, amnezi, ince motor koordinasyon gerektiren faaliyetleri engelleme ve anksiyetedir.

2.1.2.5.6.1.1.4.1. Diazepam

Yarılanma ömrüne göre uzun etki süreli bir benzodiazepin olup anksiyolitik ve hipnotik etkilidir. Antikonvülsan ve kas gevşetici etkiye de sahiptir. Antikonvülsan etkisi diğer benzodiazepinlerden daha fazladır. Premedikasyon için 5–10 mg doz yeterlidir. Oral, intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanabilir, ancak oral yol tercih edilir.⁶ Diazepamın yan etkileri; uyuşukluk, bulanık görme, baş ağrısı, baş dönmesi, bağımlılık, ataksi, kabızlık, hipotansiyon, rebound uykusuzluktur.

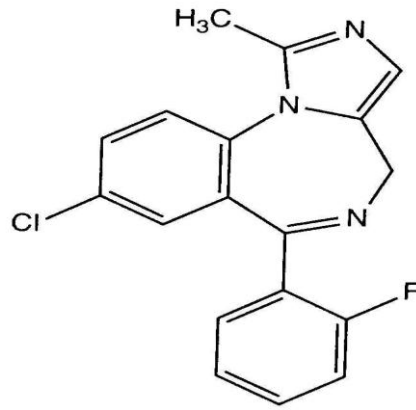
2.1.2.5.6.1.1.4.2. Midazolam

2.1.2.5.6.1.1.4.2.1. Kimyasal yapısı: Midazolam, 1976'da Fryer ve Walser tarafından sentezlenen kısa etkili bir benzodiazepindir. Midazolam *invivo* diazepam ve lorazepam göre en çok yağda çözünebilen ajandır. Molekül ağırlığı 362, pKa'sı 6.2, proteinlere bağlanma oranı % 96-98 olan yüksek lipofilik ajandır. Midazolam, imidazo-benzodiazepin ailesine ait olup, klasik benzodiazepinlerden imidazol halkası taşımasıyla ayrılır.³⁰ Kimyasal yapısı, 8-kloro-6-(2-florofenil) 1-metil 4 H imidazol- (1,5-a)(1,4)

benzodiazepin olarak adlandırılmıştır.(31) Kimyasal yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.(30)

Midazolam diğer benzodiazepinler gibi, SSS'nde GABA reseptörlerine olan affiniteyi etkiler. Hücre membranında GABA-A reseptöründen ayrı, fakat buraya komşu olan spesifik noktalara bağlanır. Bu bağlanma sonucunda inhibitör nörotransmitter GABA'nın aktivitesini artırır. GABA-A reseptör aktivasyonu, reseptördeki protein yapısında değişim yaparak bir iyon kanalı oluşturur. Klor iyonunun hücre içine girişi, eksitator uyarılara cevabı azaltır. Midazolamın reseptör affinitesi, diazepamdan 2 kat daha fazladır

Farmakolojik etkileri diazepamdan daha kısa süreli ve spesifik çözücü gerektirmeyen, suda çözünen bir benzodiazepindir. Diazepamdan bir diğer farklılığı venöz irritasyon, ağrı ve tromboflebit yapmamasıdır.(32-34) Midazolamın maleat tuzu renksiz bir kristaldir. Ticari preparatında pH:3,5 olacak şekilde tamponlanmıştır ve bir hidrojen iyonunun eklenmesine olanak sağlar. Bu şekilde benzodiazepin halkası açık kalır ve suda 19 eriyebilirliği devam eder. İlaç verildikten sonra, plazmanın 7,7'lik pH'ı halkanın kapanmasına neden olur. Böylece yüksek oranda lipofilik hale gelir ve aktif yapısına kavuşur, kan-beyin bariyerini kolayca geçer.



Şekil 1. Midazolamın kimyasal yapısı

Midazolam anksiyolitik, hipnotik, antikonvülzan, kas gevşetici ve anterograd amnezik etkileri olan bir benzodiazepindir.(31-34) Tiyopentalden daha yavaş, diazepamdan daha hızlı ve daha kısa etkili olup amnezik etkisi daha fazladır.

Diazepamdan 1,5 -2 kat daha güçlüdür. Midazolam tahminen diğer benzodiazepinler gibi glisine benzer nörotransmitteri artırarak anksiyolitik etki yapar. Anksiyolitik etki gücü, beyin sapındaki glisin reseptörlerine olan affinitesiyle ilişkilidir.(31)

2.1.2.5.6.1.1.4.2. 2. Metabolizma ve Farmakokinetik Özellikleri

Midazolam diğer benzodiazepinlerden, etkisinin hızlı başlaması ve etkisinin daha kısa sürmesi ile ayrılır. Oral uygulandığında mide ve barsak kanalından hızla absorbe olur, 0,5-1 h sonra maksimum plazma düzeyine ulaşır ve karaciğerde %50'lik ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. İntramusküler (im) uygulamadan sonra sedatif etki 15 dk içinde ortaya çıkar, maksimum etki 45 dk'da görülür. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer, genel anestezi etki iv enjeksiyondan hemen sonra (30-100 sn) başlar. Eliminasyon yarı ömrü 1,5-3 h'tir. Proteinlere bağlanma oranı %96'dır. Distribüsyon yarılanma hızı 25-30 dk'dır. Farmakokinetik özellikleri, uygulanma yolu ve yöntemine bağlı olup hasta grupları arasında da farklılıklar gösterir.(35,37) Midazolamın eliminasyon hızı, uygulama yoluna bağlı olmaksızın yaklaşık olarak aynıdır. Eliminasyon hızı çocuklarda daha hızlı; yaşlılarda, hepatik ve renal disfonksiyonu olan hastalarda daha yavaştır. Midazolamın imidazol halkası, ilacın karaciğerde sitokrom P-450 3A4 enzimi aracılığı ile hızla inaktif metabolite yıkılmasını sağlar. Bu iki basamaktan oluşur:

- hidroksi metabolizması ve
- glukoronid formasyonu.

Hidroksi metabolizması üç farklı ürüne yol açar.

1. α -hidroksi-metil-midazolam(aktif)
2. 4-hidroksi-midazolam(inaktif)
3. $\alpha,4$ -dihidroksi-midazolam(inaktif)

Plazmadaki ana metabolit, α - hidroksi – metil - midazolam'dır. Bu metabolit bazı farmakolojik aktivitelere sahiptir. Ancak idrarla atılmadan önce hızla glukoronidizasyona uğraması nedeniyle midazolamın klinik etkilerine katkıda bulunmaz. Temel atılım ürünü midazolam glukronittir. Midazolamın ekstrahepatik

metabolizması da vardır ve bu metabolitlerin anestezi etkisi önemsizdir.(32,33,37,38) Diğer benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında midazolamın yarı ömrünün kısa olmasının sebebi, ilacın metabolizmasının hızlı olmasıdır.(34,35) Midazolamın hızlı uygulanması sonrasında plazma konsantrasyonu 15 dk içinde bir pikten, başlangıç değerinin %10-20'sine düşer. Detaylı incelemeler plazma düzeylerinde bu hızlı düşüşün trifazik bir patern izlediğini ortaya koymaktadır. İlacın metabolizma ve eliminasyonuna karşılık gelen 21 üçüncü fazın yarı ömrü, normalde 1,5 -2,5 h olan ilacın etki süresini belirlediğinden, özel bir klinik öneme sahiptir.(35,38) İstenen kararlı durum düzeyine ulaşmak için başlangıçta bir bolus enjeksiyonu uygulanıp, ardından bu düzey sürekli midazolam infüzyonu ile sürdürülebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda bolus infüzyon tekniği ile hafif sedasyondan hipnoza kadar tüm klinik etki aralığını kapsayan kararlı durumun plazma konsantrasyonuna, dk'lar içinde ulaşılabilir.(35,38) Midazolamın, cerrahi girişim sırasında uygulanan infüzyonunun kesilmesinden sonraki yarı ömrü de sağlıklı kişilerle benzer olup, bu da farmakokinetik özelliklerinin cerrahi prosedürlerden etkilenmediğine işaret etmektedir.(31,32,38) %1'den az miktarı böbreklerden değişmeden atılır. Oral uygulamada biyoyararlanımı %44'tür. Klirensi hepatic kan akımına bağlıdır.(31,33,39) Midazolam büyük oranda (%94) plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest kısmında büyük değişimlere yol açabilir. Obez kişilerde dağılım volümünde önemli bir artış olur.(36,37)

2.1.2.5.6.1.1.4.2. 3. Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi

Midazolamın etkileri nitel olarak diğer benzodiazepinlerle aynıdır. Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. EEG'de beyin sapının ve retiküler sistemin aktivitesini bloke eder. İv verildiğinde antegrad amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur. Midazolamın anksiyeteyi azaltabilirliği çeşitli çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Böyle bir çalışmada 1 mg, 2 mg, 3 mg im midazolamın anksiyolitik etkisi elektif ameliyat olacak 100 yaşlı hastada plaseboyla kıyaslanmıştır. Anksiyete hastalarda VAS ile ölçülmüş; üç doz midazolamda yaklaşık 22 derece anksiyete azalırken, plasebo grubunda hiçbir değişiklik olmamıştır.(41) Doza bağlı olarak serebral kan akımını ve oksijen kullanımını düşürür.(33,34)

2.1.2.5.6.1.1.4.2.4. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi

Hafif respiratuvar depresyon oluşturur. Kronik akciğer hastalığı olanlarda solunum depresyonu daha sık görülmekle birlikte, görüldüğü zaman daha da ciddi seyretmektedir. İndüksiyonda apne meydana gelebilir, fakat bu tiyopental veya diazepamın neden olduğu apneden daha kısa sürelidir. Sedatif dozlarda hipoksik ventilatör cevabı inhibe eder.(32,33,43) Hipoksiye solunumsal cevabı deprese eder. Bu depresyon, ilaç İV kullanılmadığı veya diğer solunum depresanları ile kombine edilmediği zaman belirgin değildir.

2.1.2.5.6.1.1.4.2.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkisi

Midazolam anestezi dozlarında hafif derecede sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyal basınçta düşmeye neden olurken, nabız basıncında belirgin bir değişikliğe yol açmaz. Kardiyak outputu ve atım volümünü azaltır. Kardiyak indeksi %10 oranında azaltır. SVR'ı etkilemez. Miyokardın O₂ ihtiyacını %34 oranında azaltır. Koroner vasküler rezistansta değişiklik yapmaz.(32,33,43) Midazolam diğer anestezi ajanlarla kıyaslandığında KVS'i daha az deprese eder.

2.1.2.5.6.1.1.4.2.6. Diğer Etkileri

Strese bağlı oluşan endokrin yanıtları azaltır. Nöromusküler kavşakta etkisi yoktur.(32,33,43) Alerjik reaksiyonlara sebep olmaz, steroid yapımını baskılar ve plasentayı geçer.(33,34)

2.1.2.5.6.1.1.4.2.7. Kullanımı

Midazolam; anksiyolitik, sedatif ve amnezik özelliklere sahiptir.(44) Diazepamdan daha fazla amnestik özellikte olması premedikasyonda tercih edilmesinin nedenidir.(45) Etkisinin çabuk başlaması ve eliminasyon yarı ömrünün kısa olması, sedasyonun süresinin ayarlanmasını mümkün kılar.(44) Hastaların %80-90'ında antegrad amnezi gerçekleşir. İm uygulama lokal irritasyon yapmaz. Anksiyolitik ve sedatif etki 10 dk sonra başlar ve maksimum etkiye 30- 40 dk'da ulaşır. Yetişkin hastalarda, yaş ve genel durumlarına bağlı olarak anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 0,07- 0,1mg/kg iv olarak uygulanabilir. Çocuklarda iv, rektal veya nazal yolla

uygulanabilir.(24) Premedikasyon için 0.15-0.2 mg/kg iv, 0.35-0.4 mg/kg rektal yolla kullanımını mevcuttur.(34)

2.1.2.5.6.1.1.4.3. Antikolinergikler

Antikolinergik ilaçlar esas olarak iki amaçla kullanılır:

- Bazı inhalasyon anesteziğinin ve süksinil kolinin solunum yollarının mukoza bezlerinde ve tükürük bezlerinde yaptıkları aşırı salgıyı önleyip solunum yollarının açıklığını sağlamak;
- Peritonun, organların ve sinirlerin ellenmesine bağlı, refleks mekanizmayla oluşan ve bazı genel anesteziğiler ya da süksinil kolin tarafından oluşturulan bradikardiyi, hipotansiyonu ve olası aritmileri önlemek.

En sık kullanılanları atropin ve skopolamin'dir. Skopolamin, atropinden farklı olarak belirgin sedasyon yapar ve birlikte verilen narkotik analjeziklerin veya barbitürat ya da anksiyolitik ilaçların yaptığı sedasyonu artırır.

2.1.2.5.6.1.1.4.4. Antihistaminikler

Bu grupta H1 ve H2 reseptör antagonistleri ve mide asidi düzenleyiciler (proton pompa inhibitörleri, antiasidler) yer alır. Mide asid salgısını inhibe ederek mide asidini azaltan ilaçlardan H2 reseptör antagonistleri, elektif ameliyatlardan önceki akşam ağızdan verilerek kullanılır. Ancak mide asiditesini belirgin şekilde azalttıkları halde, mide hacmini fazla azaltmazlar ve bu etkileri deşışkendir. Mide içeriğinin hacminin azaltılması; anestezi ve ameliyat sırasında mide içeriğinin özefagus ve boğaza geçmesini önlemek ve akciğer ve havayoluna aspirasyonunu azaltmak açısından önem taşır. Ancak bu amaç, ilaçtan ziyade yiyecek alımını kısıtlamak ile sağlanır. H2 reseptör blokerleri mide içeriğinin ph'sının 2,5-3' ün üzerine çıkartarak etki eder. Çünkü bu sayede içerik aspire edilse bile akciğer dokusundaki zararlı etkileri azaltılmış olur. Aynı amaçla proton pompa inhibitörleri ve antiasid ilaçlar da kullanılabilir. Gastrokinetik ilaçlardan metoklopramid ise mide motilitesini arttırarak ve piloru gevşeterek mide boşalmasını çabuklaştırır. Böylece mide içeriğinin geri kaçmasını ve ona bağlı komplikasyonları önlemek için kullanılabilir.(29)

2.2. Menstrüel Siklus

Midazolamın preoperatif anksiyeteyi azaltma etkinliği üzerinde menstrüel siklus fazlarının önemi var mıdır? Bunu açıklayabilmek için menstrüel siklusun nöroendokrin mekanizmasını kısaca gözden geçirmemiz gerekir.

Menstrüel siklus, kadınlarda reproduktif aksı oluşturan organlar arasındaki dinamik ilişki sonucu oluşan siklik döngüdür. İnsanlarda menstrüel siklus foliküler, ovulatuvar ve luteal olmak üzere 3 fonksiyonel faza ayrılarak incelenir.

2.2.1. Foliküler faz:

Foliküler faz yaklaşık 10-14 gün sürer ve hormonların etkisiyle ovüle olacak folikülün primordial folikülden ayrılarak preantral, antral ve preovulatuvar foliküle kadar gelişimini ifade eder.(46) Siklüsün ilk yarısı foliküler faz olarak adlandırılmakta ise de folikülogenez önceki siklusun geç luteal fazında başlar ve menstrual siklus fazları boyunca devam eder. Overdeki foliküllerin sadece bir kısmı büyümeye devam eder. Bu büyümenin devamlılığı ise gonadotropinlerin uyarıcı etkisine bağlıdır. Menstrüel siklusun başlangıcında kısa bir dönem gonadotropin oranı foliküler stimule edici hormon (FSH) lehine artar ve bu daha sonra büyümeye devam edecek foliküllerin seçilmesini sağlar. Büyümeye devam eden foliküllerden sadece bir tanesi dominant folikül olarak ovulasyona hazır hale getirilir.(47) Dominant folikülün seçimi erken foliküler fazda ve siklüsün 5-6. günlerinde tamamlanır. FSH düzeylerindeki artış luteinleştirici hormon (LH) pulse frekansının ise düşükten yükseğe dönüşü ile foliküler fazın ilk 4-5 günü foliküler seçilmeyi başlatır. Bunu tek bir folikülün seçimi (5-7.günler) izler.

2.2.2. Ovulatuvar Faz

Ovulatuvar faz, seçilmiş folikül ile oositin maturasyonunun ve salınımının gerçekleştiği (8-15 günler) fazı ifade eder.

Dominant folikülün maturasyonu (8-12. günler) ve sonunda ovulasyon (13-15. günler) izler. Ovulasyon için seçilen bu dominant folikül yüksek androjen, östrojen, progesteron ve inhibin B biyosentez ve sekresyon kapasitesine sahiptir. Östrojenin negatif feedback etkisi ile periferal FSH sekresyonunu baskılaması sonucu dominant

folikül dışındaki diğer foliküller atreziye gitmektedir.(47) Foliküler fazın sonuna doğru FSH düzeyleri azalırken, LH düzeylerinde ise progresif artış görülmektedir. Foliküler gelişmenin gonadotropin regülatörleri yalnızca seks steroidleri değildir. İki granuloza hücre kökenli peptidin hipofiz üzerinde feedback etkisi yaptığı gösterilmiştir.(48) Bunlardan ilki olan inhibin iki formda salgılanır. Bunlardan İnhibin –B foliküler fazda salgılanır, FSH tarafından salınımı stimüle edilir.(49) İnhibin-A ise luteal fazda aktif olmaktadır. Her iki formda FSH sentezi ve salgılanmasını inhibe etmektedir.(50) FSH salgısını ve overler üzerinde etkisini artıran peptid ise Aktivin'dir.(36,52) Bunlarla birlikte inhibin ve aktivin benzeri ovulasyonda rol oynayan birçok intraovaryal regülatörler de mevcuttur.(53)

Midsikluskdaki hormonal referansları noktası olarak LH salınımının başlangıcı kabul edilmektedir. Graaf folikülünün maturasyonu ile yüksek estradiol konsantrasyonuna ulaşılır. Eşik değerlere ulaşıldığında ise estradiol pozitif feedback etki ile hipotalamus ve hipofize folikülün ovulasyon için hazır olduğu sinyali verir. Bunun sonucunda Gonadotropin relasing hormon (GnRH) ile meydana gelen gonadotropin salınımı, graaf folikülde önemli yapısal değişiklikler oluşturur.(54) Bu arada büyüyen foliküller İnhibin-B salgılayarak FSH suprese etmektedir.(55) Artan estradiol sekresyonu ise LH salgısını uyarır. LH pikinin oluşması ile ovulasyon gerçekleşir.

2.2.3.Luteal Faz

Ovulasyon sonrası graaf folikülü korpus luteuma dönüşür. Ovulasyondan sonra progesteron düzeyleri hızlı bir şekilde yükselmektedir. Progesteron, estradiol ve İnhibin–A, merkezi etkiyle gonadotropin salgısını ve yeni folikül büyümesini suprese etmektedir.(47) Bu hormonlar ovulasyon sonrası graaf folikülünün korpus luteuma dönüşmesiyle ve varlığı devam ettiği sürece yüksek kalmakta, korpus luteumun kaybolmasıyla düşmekte ve böylece yeni sıklusa uygun ortam sağlamaktadır.(48-52,56,57)

Menstruel siklus boyunca düzeyleri değişen endojen morfin benzeri endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler gonadotropin düzeylerini regüle ederler. Bu maddeler hipotalamusta bulunan prekürsör maddelerden kaynaklanmakta ve ısı iştah mood ve davranış regülasyonunda rol oynamaktadırlar.(56,57)

2.3.AĞRI:

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır.(58)

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Ağrı kişiden kişiye değiştiği için hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

Ağrıyı değişik parametrelere göre şöyle sınıflandırmak mümkündür:(59)

- 1) Tipine göre; fizyolojik veya klinik (fizyopatolojik) ağrı
- 2) Süresine göre; akut veya kronik
- 3) Kaynaklandığı bölgeye göre; somatik, visseral, sempatik ağrı
- 4) Mekanizmalarına göre; nosiseptif, reaktif, deafferantasyon, nöropatik, psikosomatik ağrı.

Özellikle dokulara zarar veren aşırı şiddetteki doğal uyaranlar ağrı uyandırmaktadır. Bunları 3 grupta toplayabiliriz;

- 1) Fizik hasara neden olan mekanik ya da termal uyaranlar
- 2) Laktik asit birikimine neden olan iskemi
- 3) Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon

Son yıllarda hem ağrılı uyaranları algılayan reseptörlerin (nosiseptör) hem de ağrı oluşturarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır.(20)

Nosisepsiyon; ağrıyı tetikleyen, impulsları hazırlayan duyuşal süreçtir. Doku hasarı hakkında bilgi sağlayan özelleşmiş duyuş reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır.(60,61)

2.3.1. Endojen analjezik sistem:

İlk kez 1973'de gösterilen opioid reseptörleri beyin sapı, talamus, nukleus amygdalus, arka hipofiz ve medulla spinalis (MS) substansiya gelatinosa (SG) yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opioidler bu reseptörlere spesifik bir şekilde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opioidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki antagonistler ile ortadan kaldırılmaktadır. Bu reseptörlere bağlanan endojen peptitlerin varlığı da ortaya konmuştur.

2.3.2. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi:

Ağrı subjektif bir şikâyet olduğu ve algılanması kişilere göre farklılık gösterdiği için şiddetini değerlendirmek oldukça güçtür. Bu amaçla klinikte kullanılan birçok skala geliştirilmiştir. Sayısal dereceleme skalası, ifadelerle dereceleme skalası, Vizüel Analog Skala (VAS) ve McGill Ağrı Soru Formu (MPQ) klinikte en sık kullanılanlardır.

2.3.3. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle son bulan akut bir ağrıdır.

Postoperatif ağrı nedeniyle çeşitli fizyopatolojik değişiklikler olur. Bunları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

2.3.3.1. Solunum sistemi üzerine etkileri:

Hastalarda vital kapasitede azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, akciğer enfeksiyonları, atelettazi sıklığında artma.

2.3.3.2. Kardiyovasküler sistem (KVS)

Potansiyel KVS hastalığı olanlarda Postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı sempatik nöronların stimüle olması ve artmış katekolaminler nedeniyle taşikardi, atım hacminde ve kardiyak outputta azalma olur. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlara da risk teşkil eder.(63,64)

2.3.3.3. Koagülasyon Sistemi

Ağrı, hem stres yanıtı yoluyla hem de immobilizasyona yol açarak tromboembolik komplikasyonlar da önemli rol oynar. Postoperatif mortalite ve morbiditeyi artırır.(63)

2.3.3.4. Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoniye neden olabilir. Diğer taraftan üretra ve mesanede motilite azalmasına bağlı idrar yapmak güçleşebilir.

2.3.3.5. İmmun Sistem

Sebebi kesin bilinmemekle beraber muhtemelen stres ve genel anesteziye bağlı olarak hücrel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmaktadır. Bu durum immünyüpresif hastalarda daha uzun sürebilir.(6)

2.3.3.6. Nöroendokrin sistem üzerine etkileri

Vücut sıvılarındaki değişiklikler, doku ve kandaki hidrojen peroksit, karbondioksit iyon konsantrasyonundaki değişiklikler, infeksiyon, vücut ve çevre ısısındaki değişiklikler, ruhsal gerginlik ve ağrı nöroendokrin sistemi uyarır.(34,64)

2.3.3.7. İmmobilizasyon nedeni ile gelişen komplikasyonlar

Trombüs, pulmoner emboli, dekübitüs ülserleri gelişme sıklığında artmalar olur.(64)

2.3.3.8. Psikolojik etkiler

Sıkıntı, anksiyete ve depresyon gelişebilir.(64)

2.3.4. Ağrı tedavi yöntemleri:

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın rahatsızlığını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, derlenmeyi kolaylaştırmak, komplikasyonlardan korumak veya etkili bir şekilde önlemek ve tedaviyi ekonomik kılmak önemlidir. Postoperatif ağrı tedavisi, operasyon yerine, ağrının şiddetine ve kişiden kişiye değişebilir ve 2-5 gün sürebilir.

Ağrı çeşitli şekillerde tedavi edilebilir. Özellikle preoperatif veya intraoperatif analjezikler verilerek postoperatif ağrı geciktirilebilir, analjezik tüketimi azaltılabilir.(65)

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan temel ilaçlar; NSAİ'leri, lokal anestezipler ve opioidlerdir.(41,42)

2.4. Genel Anestezi

Genel anestezi; uygun cerrahi koşullar sağlamak amacıyla, yaşamsal fonksiyonlarda bir değişiklik olmaksızın, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma hali olarak adlandırılmaktadır.(1,6) Genel anestezi uygulaması; bilinç kaybına yol açarak, hastanın ameliyat sırasındaki farkındalığını önler, ağrıyı ortadan kaldırarak hastaya ameliyat sırasında konfor sağlar ve refleks aktiviteyi baskılayıp kas gevşemesi sağlayarak cerrahi müdahalenin yapılmasını kolaylaştırır.(6) Genel anestezi, nörolojik fonksiyonlardaki geçici değişiklikler farklı komponentlerden oluşur. Bunlar:

- Bilinç kaybı
- Duyu kaybı
- Analjezi
- Hareketsizlik
- Amnezi
- Cerrahi uyaranlara karşı oluşan otonomik ve somatosensoryal reflekslerin baskılanmasıdır.(17,18)

Anestezi ilaçları farmakolojik olarak spesifik yapıda değildir ve etkileri SSS dışındaki organlarda da gözlenir. Kesin agonist ve antagonistlerinin bulunmaması temel etki mekanizmasının ortaya konmasını zorlaştırmaktadır.(19)

Makroskopik olarak bakıldığında bahsedilen etkilerin oluştuğu bölgelerin dışında başlıca;

- Serebral korteks
- Beyin sapı (özellikle RAS=Retiküler Aktive Edici Sistem)
- Medulla spinaliste olduğu düşünülmektedir.

Anestezik ilaçlar (özelikle inhalasyon anestezikleri) etkilerini esas olarak nöronal membranlar üzerinde gösterirler. Hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelen bu değişiklikler SSS'de nöronal transmisyonu etkilemektedir.

Mikroskopik açıdan ele aldığımızda anestezikler sinaptik fonksiyonu etkileyerek;

- Nörotransmitter salıverilmesi
- Sinaptik kanallardaki iyon akımını değiştirmektedirler.(19,20)

Genel anestezikler; eksitatör (uyarıcı özellikte) sinaptik transmisyonun bir bölümünü baskılamakta, inhibitör (baskılayıcı özellikte) sinaptik transmisyonun bir bölümünü uyarmaktadır.(18)

2.4.1.Genel anestezinin temel dört amacı vardır.

2.4.1.1.Analjezi: Genel anestezikler analjeziyi bilinç kaybı ile birlikte oluştururlar. Omuriliğin arka boynuzunda bulunan substantia gelatinosa'sındaki birinci ağrı nöronunun akson uçları ile spinotalamik nöronlar arasındaki sinaps ile ilgili nöronların inhibisyonu ile analjezi meydana gelir.

2.4.1.2.Hipnoz: Sedasyondan bilinç kaybına kadar artan derinlikte ve yaygın merkezi sinir sistemi depresyonudur.

2.4.1.3.Çizgili kasların gevşemesi: Cerrahi çalışmaya kolaylık sağlar ve somatomotor reflekslere neden olmadan insizyon yapılmasını sağlar. Ayrıca nöromusküler blokerlerin kullanılması sayesinde kas gevşemesi için yüksek dozda genel anestezik ilaç kullanımı zorunluluğu ortadan kalkmıştır.

2.4.1.4.Hiporefleksi veya arefleksi: Genel anestezikler, santral etkileri ile somatik reflekslerin yanında otonomik refleksleri de azaltır (hiporefleksi) veya ortadan kaldırırlar (arefleksi). Bu sayede cerrahi girişim sırasında, derin dokulara yapılan girişimlerde kalp, solunum yolu ve damarlar gibi yapılarda otonomik refleks ve çizgili kaslarda somatik refleks yanıtı azalır.(29)

2.4.2. İdeal Genel Anestezik İlaçlarda Aranılan Özellikler

- Güvenlik aralığı geniş olmalı,
- İlacın toksisitesi olmamalı,
- Hızlı ve sorunsuz bir indüksiyona olanak vermeli,
- İlaç kesildikten sonra hastanın bilincine kavuşması sorunsuz olmalı,
- Metabolik olaylara dayanıklı olmalı,
- Yeterli kas gevşemesi sağlamalı,
- Anestezi sırasında kalp damar ve solunum sistemi üzerinde depresan etkisi olmamalı,
- Etkisini çabuk göstermeli ve bu etki doza bağlı olarak geri dönüşlü olmalı,
- Oksijenle karışabilmeli ve alev almamalı,
- Ucuz olmalıdır.(68)

2.4.3. Genel Anestezinin Evreleri

2.4.3.1. Analjezi ve amnezi evresi

- Bilinç kaybı yoktur.
- Amnezi gelişebilir.
- Refleksler kaybolmaz.
- Görme ve işitme fonksiyonları bozulmaz.
- Hasta hiç ağrı duymaz.

2.4.3.2. Eksitasyon veya deliryum evresi

- Analjezi evresinin arkasından gelişir. Bilinç kaybı ile başlar ve göz kapağı refleksi kaybolana kadar devam eder.
- Kortikal merkezler deprese edildiği için kontrolsüz ve koordinasyonsuz hareketler ortaya çıkar.
- Çizgili kas tonusu arttığı için uyarılara karşı aşırı reaksiyon gözlenir.
- Kişi bilinçsiz şekilde konuşabilir.
- Solunum derinliği artmış ve düzensizdir.
- Aşırı sempatik aktivite nedeniyle taşikardi ve aritmi gelişir.

- Göz küresi hareketli ve pupillalar genişlemiştir.
- Kusma ve yutkunma refleksi vardır.

2.4.3.3. Cerrahi Analjezi evresi

Cerrahi müdahale için en uygun evredir. Bu evre anestezinin derinliğine göre 4 kısımda incelenir:

- Birinci Dönem: Solunum düzenlidir. Fakat bu evrenin sonuna doğru solunum yavaşlamıştır. Göz kapağı refleksi kaybolmuştur. Pupillalar küçülmüştür. Bu dönem boyunca göz küresi hareketlidir ve bu hareketlerin kaybolması ikinci döneme girildiğini gösterir. Kusma ve öksürük merkezleri deprese edilmiştir. Yutma refleksi bu dönemin başlarında vardır ancak sonra kaybolur. Hasta hareketsizdir fakat cilt refleksi kaybolmamıştır.

- İkinci Dönem: Gözler hareketsizdir. Pupillalar genişlemiştir. Çizgili kaslar gevşemeye başlar. Periton ve derin refleksi dışında diğer refleksi ortadan kalkar. Kürarizan İlaçlar verilerek cerrahi müdahaleye devam edilebilir.

- Üçüncü Dönem: Solunum çok yavaşlamıştır. İnterkostal kaslarda felç gelişir. Pupilla refleksi yoktur ve ışığa cevap vermez.

- Dördüncü Dönem: Solunum yavaş ve düzensizdir. İnterkostal kaslar tümüyle felç olur. Pupillalar ileri derecede genişlemiştir. Nabız hızlı fakat zayıftır. Kan basıncı düşmüştür.

2.4.3.4. Bulber paralizi evresi

Solunum ve vazomotor merkezler tümüyle felç olur. Kan basıncı çok düşer.⁶⁸

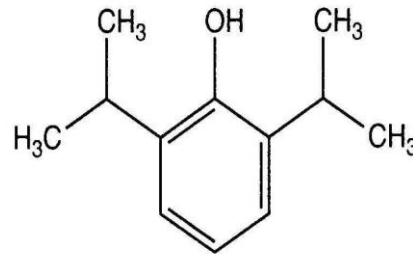
2.4.4. Propofol

Propofol iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur (bkz. Şekil-1). Propofol kısa süreli cerrahi girişimlerde çabuk derlenme sağlaması ve birçok üstün özelliğiyle günümüzde tercih edilen bir anesteziktir. Propofolun diğer hipnotiklerle yapısal benzerliği yoktur, 1970'li yıllarda fenol türevleri üzerinde yapılan

çalışmalarla geliştirilmiştir. Kay ve Rolly tarafından 1977'de yapılan klinik çalışmalarla propofol anestezi indüksiyonunda kullanılmaya başlanmıştır.(69) Propofol suda az erir, bu nedenle % 10 soya yağı içindeki %1'lik emülsiyonu kullanılır. Bu %1'lik emülsiyon; %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içerir.(70) Solüsyon nötral pH'dadır. İlaç dondurulmamalı, oda ısısında saklanmalı ve kullanmadan önce çalkalanmalıdır.

Anestezi indüksiyonu, anestezi idamesinde diğer ajanlarla kombine şekilde ya da tek ajan olarak, yoğun bakım ve bölgesel anestezi sırasında ve ameliyathane dışı diyagnostik ve girişimsel uygulamalar sırasında sedasyon amacıyla kullanılır.

Propofolde uyuma ve uyanma hızlıdır. İlacın verilmesini takiben bir kol beyin zamanında bilinç kaybı oluşur ve dozun etkisi 3–10 dakika sürer. %98 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde metabolitlerine ayrılır. Metabolitleri idrarla atılır. Propofol infüzyonu kesildikten sonra 30 dakika içinde hasta yardımsız ayakta durabilir. Büyük miktarlarda ve uzun süreli infüzyondan sonra ayılma gecikebilir ve çekilme sendromu görülebilir. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerinin çok nadir olması, uyuma ve uyanmanın hızlı ve sorunsuz olması, histamin salımına neden olmaması gibi özellikleri tercih edilmesini sağlayan özellikleridir.⁷¹



Şekil 2: Propofolun Kimyasal Yapısı

İndüksiyon dozu; premedikasyon yapılmamış erişkin hastada 2 -2.5 mg/kg'dır. 25– 50 mg'lık dozlarda tekrarlanabilir. Doz gereksinimi altmış yaş üzerinde azalır. Çocuklarda indüksiyon dozu; 2,5–3,5 mg/kg'dır. Premedikasyonun yapılmadığı durumlarda doz 4mg/kg'a kadar çıkabilir. Başlangıç dozu 1/3-1/4'ü oranında tekrarlanabilir. Tekrarlanan dozlar yerine infüzyon şeklinde de uygulanabilir.

Yenidoğan ve küçük bebeklerde kullanımı konusunda yeterli veri olmaması nedeniyle 3 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. İnfüzyon için %1'lik solüsyonu, cerrahinin tipi ve hastanın özellikleri de göz önünde bulundurularak 3-15mg/kg/saat hızda verilebilir. İlaç sadece %5 Dextroz ile ve 1/5'ten fazla olmamak kaydıyla dilüe edilebilir. Solüsyon 8 saatten daha uzun bir süre bekletilmemelidir.(68)

2.4.4.1. Farmakokinetik Özellikleri

Propofol, ileri derecede lipofiliktir ve ilacın % 97-98'i proteine bağlanır. Propofol farmakokinetiği, her bir kompartmanın plazma, hızla dengeye giren dokular ve yavaş yavaş dengeye giren dokular olarak temsil edildiği 3-kompartmanlı lineer bir modelle tanımlanabilir.

İntravenöz bolus verilmesinden sonra plazma düzeyleri, ilacın hızla dokulara dağılması (yarı ömrü 2-4 dakika) ve vücuttan hızla uzaklaştırılması (eliminasyon yarı ömrü 30-60 dakika) sonucu hızla azalır. Bu azalmanın yaklaşık yarısından ilacın vücutta dağılması sorumludur. Daha uzun süreli infüzyonlardan sonra, dokularda birikmiş olan ilacın plazmaya geri dönmesi, plazma düzeylerinin daha yavaş azalmasını sağlar. Böylece plazma düzeylerinin maksimal değerlerin yarısına inmesi; 5-10 saatlik bir infüzyondan sonra yaklaşık 7 dakikada gerçekleşir.(71)

Propofol, vücutta geniş kapsamlı olarak dağılır ve vücuttan hızla uzaklaştırılır (total vücut klirensi 1,5-2 litre/dakika). Klirens öncelikle, propofolün inaktif glukuronid konjugasyon ürünleri şeklinde karaciğer üzerinden ve bu ürünlerin idrara çıkan kinol türevleri şeklindedir. Önerilen infüzyon hızlarındaki propofol farmakokinetiği lineerdir. Normal idame hızlarında vücutta propofol biriktiği görülmemiştir.(68)

2.4.4.2. Farmakodinamik Özellikleri

Terapötik dozdaki propofolun intravenöz enjeksiyonu, minimal eksitasyonla birlikte, genellikle injeksiyon başlangıcını izleyen 40 saniye (kol-beyin dolaşım süresi) içerisinde ortaya çıkan, çabuk ve rahat hipnoz sağlar. Çabuk etki eden diğer intravenöz

anestezikler gibi kan-beyin eşitliğinin yarılanma süresi 1-3 dakikadır ve bu sayede hızla anestezi indüksiyonu sağlanır.

Propofolün farmakodinamik özellikleri, kandaki terapötik propofol konsantrasyonuna bağlıdır. Kandaki kararlı düzey propofol konsantrasyonları genellikle infüzyon hızıyla orantılıdır ve aynı hastada farklı infüzyon hızlarıyla farklı kararlı düzey konsantrasyonları elde edilir.(68)

2.4.4.2.1. Dolaşım sistemine etkileri:

Kardiovasküler depresyon sonucu kan basıncında ve nabız sayısında düşmeye neden olur. Bu düşüş 1 dakika içinde belirginleşir ve 5 dakika sürer. Kan basıncındaki düşüş, tekrarlanan dozlarda ve yaşlı hastalarda belirgindir. Hipotansiyon; vasküler dirençte (sempatik vazokonstriktör aktivitenin inhibisyonu), kardiyak kontraktilite ve preloaddaki azalma nedeniyle ortaya çıkar. İndüksiyonu izleyen hipotansiyon genelde laringoskopi ve entübasyona eşlik eden stimülasyon ile tersine çevrilir.(71)

2.4.4.2.2. Solunum sistemine etkileri:

Tidal volüm azalır, apne gelişebilir. Çene ve farenks kaslarını gevşetir, laringeal refleksleri deprese eder; böylece laringospazm, öksürük, hıçkırık görülmez. Entübasyona hemodinamik yanıtı deprese eder. Histamin salınımına neden olmaz. Kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize etmez; ancak kas gevşetici ajanların yapılamadığı durumlarda entübasyon veya laringeal maske yerleştirilmesine izin verir.(72)

2.4.4.2.3. Merkezi sinir sistemine etkileri:

Propofol hipnotik etkisini GABA-A reseptörlerinin beta alt ünitesine bağlanarak gerçekleştirir. Serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Deneysel fokal iskemi sırasında serebral koruma sağlar. Antipruritik özelliktedir. Antiemetik etkileri (200 ng/mL kan konsantrasyonu gerekir), propofolün gününbirlik anestezide tercih edilmesinin diğer bir nedenidir. Propofol antikonvülzan özelliklere sahiptir ve status epileptikusun sonlandırılmasında başarı ile kullanılmaktadır. İntraoküler basıncı

düşürür. Uzun süreli propofol infüzyonlarını takiben tolerans gelişmez. Propofol fiziksel bağımlılık ve alışkanlık için sık kullanılan bir ilaç değildir.(71)

2.4.4.3. Endikasyonları

Propofol, erişkinlerde ve en az 3 yaşında olan çocuklarda, hastalar hastaneye yatırılarak veya yatırılmadan yapılan ameliyatlarda uygulanan dengeli anestezi tekniğinin bir bölümü olarak anestezi indüksiyonunda ve/veya idamesinde kullanılabilen, intravenöz bir anesteziktir. Yoğun bakım biriminde propofol sadece, sürekli sedasyon sağlamak ve stres reaksiyonlarını kontrol altında tutmak üzere entübe edilmiş, mekanik ventilasyon uygulanmakta olan erişkin hastalarda kullanılmalıdır. Bu vakalarda propofol yalnızca, kritik hastaların tıbbi tedavisinde beceri sahibi olan, kardiyovasküler reanimasyon ve hava yolunun açık tutulması bakımından gerekli eğitimi görmüş personel tarafından uygulanabilir.(70)

2.4.4.4 Kontrendikasyonları

Propofol enjeksiyonu propofole veya preparatın komponentlerine veya preparatın komponentlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda ya da genel anestezinin veya sedasyonun sakıncalı olduğu hastalarda kontrendikedir. Propofol enjeksiyonu ayrıca 3 yaşından küçük çocuklarda, hamilelikte, obstetrik anestezide ve 16 yaşından küçük çocuklardaki sedasyonda kontrendikedir. Yaşlı, düşkün ve ASA III veya IV hastalardaki genel anestezi sırasında, istenmeyen kardiyovasküler depresyon ve bu arada hipotansiyon, apne, hava yolu obstrüksiyonu ve/veya oksijen desatürasyonu gelişme olasılığını en aza indirmek için, hızlı (bir defa veya tekrarlanan) bolus uygulamaları yapılmamalıdır. Propofol kullanımıyla aralarında zaman bağlantısı olan, nadiren konvülsiyonlar ve opistotonus dahil perioperatif miyoklonus görülmüştür. Propofol enjeksiyonu uygulamasından sonra bronkospazm, eritem ve hipotansiyon dahil klinik anafilaksi belirtileri nadiren görülür. İndüksiyon sırasında sıklıkla apne gelişir ve 60 saniyeden daha uzun süre devam edebilir; ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulabilir. Propofol kullanımıyla aralarında zaman bağlantısı olan akciğer ödemi ve dolaşım durması nadiren bildirilmiştir ama arada bir sebep-sonuç ilişkisinin mevcut olduğu bilinmemektedir. Epilepsili bir hastaya propofol verildiğinde, derlenme fazında konvülsiyon görülme riski söz konusu olabilir. Propofol enjeksiyonu, vagolitik etkiye

sahip değildir. Bu ilacın kullanımına, derecesi hafifle çok şiddetli (asistol) arasında değişebilen bradikardinin eşlik ettiği bildirilmiştir. Vagal tonusun yüksek olduğu veya propofolün bradikardiye yol açabilecek diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı durumlarda indüksiyon öncesinde veya anestezi idamesi sırasında bir antikolinergik ilaç kullanılması düşünülebilir. Hastalar, hipotansiyon ve/veya bradikardi belirtileri açısından izlenmelidir. Propofol enjeksiyonu, elektrokonvülsif tedavi uygulamalarında kullanılmaz.(71)

2.4.4.5. Klinik Kullanımı

Gebelik Kategorisi B: Gebelik sırasında kullanılması önerilmez. Doğum Eylemi ve Doğum: Propofol, plasentadan geçtiği için ve neonatal depresyona neden olabileceğinden, doğum hekimliğinde ve sezaryen ameliyatlarında kullanılmamalıdır.

Bebeğini Emziren Anneler: Propofolün anne sütüne geçtiği bildirildiğinden ve az miktarda propofolün oral absorpsiyonunun etkileri bilinmediğinden bu ilacın bebeğini emziren anneler tarafından kullanılması kontrendikedir.

Pediyatri: İlaç emniyeti ve etkinliği değerlendirilmemiş olduğundan propofol anestezisi, 3 yaşından küçük çocuklarda önerilmez. Yoğun bakım biriminde sedasyon sağlamak amacıyla propofol kullanımı, çocuklarda ilaç emniyeti ve etkinliği değerlendirilmemiş olduğundan önerilmez.

Böbrek ve Karaciğer Bozukluğu: Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzun süreli propofol kullanımı değerlendirilmemiştir.

Nöroşirürji Anestezisi: Propofol, kafa-içi basıncı artmış veya beyin dolaşımı bozulmuş olan hastalarda kullanıldığında; arter basıncının önemli ölçüde düşmesi önlenmelidir; aksi takdirde beyin perfüzyon basıncı da azalır. Bu hasta popülasyonunda çabuk ve büyük boluslar şeklinde propofol kullanılmamalıdır. İntraserebral basınç artışından şüphe ediliyorsa, propofol enjeksiyonuyla birlikte hiperventilasyon ve hipokarbi uygulanması gerekir.(68,71)

2.4.4.6. Yan etkiler

Propofol kullanımında karşılaşılan advers olayların hemen hepsi, hafif ve geçici türdendir. Enjeksiyon yerinde hissedilebilecek ağrı, birlikte lidokain verilerek ve koldaki geniş venlerden enjeksiyon yapılarak azaltılabilir. Tromboz ve flebit enderdir. Kazaen propofolün damar dışına çıkması, minimal doku reaksiyonuna neden olmuştur. Anestezi indüksiyonu genellikle rahat bir şekilde ve pek az eksitasyon yanıtıyla birlikte cereyan eder; ancak bazı hastalarda spontan hareketler, hıçkırık ve öksürük görülebilir. Diğer intravenöz anesteziklerde olduğu gibi indüksiyon sırasında, dozaja ve premedikasyon kullanılıp kullanılmamasına bağlı olarak hipotansiyon ve geçici apne görülebilir. Bazen hipotansiyon, intravenöz sıvı tedavisi gerektirecek kadar şiddetli olabilir; gerektiğinde vazokonstriktörler kullanılabilir ve/veya propofolün verilme hızı azaltılabilir. Az sayıda hastada öksürük, regürjitasyon ve kusma; kullanım sonrası çok ender olarak bronkospazm, eritem ve hipotansiyon dâhil anafilâksi bildirilmiş olduğundan, hava yolu her zaman için yakından izlenmelidir. Bradikardi, taşikardi ve ekstrasistol, propofolün dolaşım üzerindeki daha seyrek karşılaşılan etkilerindendir. Akciğer ödemi de bildirilmiştir. Propofol kullanımının sona ermesinden sonra ve bazen de daha geç dönemde ender olarak konvülsiyonlar, miyoklonus ve opistotonus ve uzun süre propofol kullanılmasından sonra ender olarak idrarda renk değişikliği bildirilmiştir. Propofol ile derlenme döneminde hastaların küçük bir bölümünde bulantı, kusma ve baş ağrısı görülebilir ve derlenme sonunda cinsel disinhibisyona yol açabilir. Ayrıca, ameliyat sonrası ateş yükselmesi bildirilmiştir.(71,72)

2.4.5.Roküronyum Bromür:

Roküronyum Bromür, monokuaterner aminosteroid yapısında nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 °C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. ED 95 dozu 0,3 mg/kg'dır. Otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta, uyanma ve eliminasyon hızlıdır. Bir aminosteroid nöromüsküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür.(73,74)

Vekuronyumun bir türevi olup farkı steroid nukleuslarının 3'lü pozisyonlarından. Vekuronyum ve pankuranyumda A-halkasında bulunan steroid nukleusların asetilkoline(Ach) benzer kısmın olmayışıdır.

A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, rekuronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar.(75,76)

2.4.5.1. Etki mekanizması ve etkileşimler

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışır. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşturmasını engellemektedir.(76)

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Roküronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Roküronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir.(76)

Enfluran ve isofluran, roküronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anesteziğine göre daha azdır.

Bazı intravenöz anestezikler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün roküronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder.(76)

Tek doz antibiyotiklerin (metranidazol, netilmisin, sefuroksim, aminoglikozitler) roküronyumun yaptığı nöromüsküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir.(77)

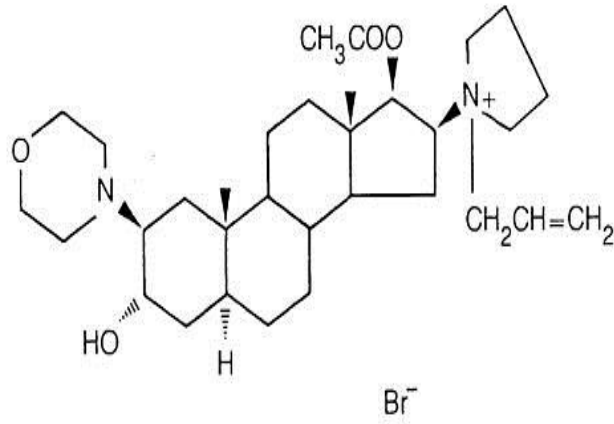
2.4.5.2. Kardiovasküler etkiler ve histamin salınması

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir.(79)

Pankuronyumda A- halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve roküronyumda bu bölge modifiye

edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır.(77,78)

Klinik dozlarda roküronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur.(77-79)



Şekil 3: Roküronyumun kimyasal yapısı

Roküronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz.(73,76)

2.4.5.3.Farmakokinetik ve Farmakodinami

Vekuronyum ve roküronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç benzerlik gösterirler. Roküronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır.(72,76-78) Roküronyumun eliminasyonu hepatobiliyer yoldan olduğu için karaciğer yetmezliği olanlarda eliminasyon uzamaktadır. Roküronyumun farmakokinetiğini; Anestezik teknik etkilememekte, fakat yaş etkili olmaktadır.(79)

Roküronyumun potensi vekuronyumdan 6-8 kat daha az fakat etki başlama zamanı iki kat daha fazladır. Roküronyum ile 0,6 mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir.(72,76)

İnhalasyon anestezikleri ile birlikte kullanıldığında İntravenöz anesteziklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu

gösterilmiştir. İntraokuler ve intrakraniyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.(72,78,80)

Değişik anestezi tekniklerde roküronyumun farmakokinetiği farklılık göstermemektedir.(79,81,82)

İsofluran ve roküronyumun nöromüsküler blok etkisinin artırılması, kasın gevşeticiye sensitivitesini arttırmak esasına dayanır.(78)

2.4.5.4. Eliminasyon ve Birikim

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. Önce plazmadan distribüsyon (dağılım) ve eliminasyon (atılım) ile temizlenir. Birikici özelliği yoktur. Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır. Büyük bölümü hepatobiliyer yolla elimine olur. Böbrek atılımı %10 kadardır. Roküronyumun metabolitleri inaktif olup, böbrek fonksiyon bozukluğunda, roküronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir.(79)

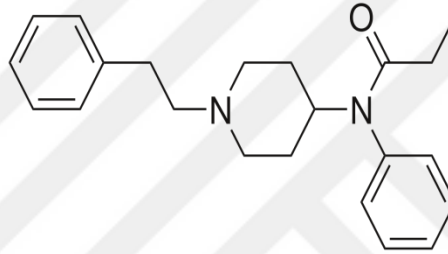
2.4.6. Fentanil Sitrat

Fentanil, klinikte en sık kullanılan opioiddir ve sentetik fenilpiperidin türevi opioid analjezik ajandır. Molekül ağırlığı düşük ve lipid çözünürlüğü fazladır, bu nedenle dağılım volümü yüksektir (3-6 L/kg). Plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve %40 kadar önemli bir miktarı kırmızı kan hücreleri tarafından alınır. Fentanilin pKa değeri fizyolojik pH'da 8.4 gibi yüksek olduğu için çoğunlukla iyonize formdadır. Fentanil, vücutta geniş olarak dağıldığı için kana tekrar döner ve karaciğerde metabolize edilir. Karaciğerde primer olarak N-dealkilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize olur. Fentanil, yüksek hepatik klirens ve yüksek atılım hızına (10-20 mL/dk) sahiptir. Metabolitleri fentanilin enjeksiyonundan 1.5 dakika sonra plazmada tespit edilebilir. 17 Norfentanil primer metabolitidir ve insanlarda intravenöz enjeksiyondan sonra 48 saate kadar idrarda tespit edilmiştir. Metabolitlerinin etkileri tam anlaşılammıştır, ancak minimal etkilerinin olduğu düşünülür. Az miktarda fentanil idrarda değişmeden atılır. Dağılım volümünün yüksek olması nedeniyle uzun etki sürelidir.(60)

Fentanil sitrat kimyasal olarak, molekül ağırlığı 528.60 olan “N- (1- phenethyl-4- piperidyl) propionanilide citrate” (1:1) olarak tanımlanır. Deneysel formülü $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$ 'dir.(60)

2.4.6.1. Farmakokinetik Özellikleri ve Farmakodinamik Özellikleri

Fentanil, 1,7 dakikada dağılım, 13 dakikada yeniden dağılım süresi ve 219 dakika yarılanma ömrü ile üç-kompartman modeli olarak tanımlanır. Fentanilin lipid çözünürlüğü yüksek olduğundan etkisi hızlı başlar; yani hızla kan beyin bariyerini geçer ve 30 saniyede etkisini gösterir. Ancak maksimum analjezik ve respiratuar depresan etkisi, birkaç dakika içinde gözlenmeyebilir.



Şekil 4: Fentanilin Kimyasal Yapısı

Etki süresi, morfinden iki-üç kat daha kısadır (30-60 dakika). Etki süresinin kısa olmasının nedeni, beyinden redistribüsyon ile elimine edilmesidir. Respiratuar depresyon süresi, analjezik etkisinden daha uzun olabilir. Morfine göre 40 kat daha fazla lipid çözünürlüğü gösterir. Bu da santral sinir sistemine çok daha kolay geçişini ve aynı dozda, 100 kat daha güçlü analjezik etki yapmasını sağlar. 0.1 mg/kg morfin dozuna karşılık, 0.001 mg/kg fentanil eşit analjezik etki oluşturur. İskelet kası ve yağ dokuda birikir ve oradan yavaş yavaş kana salınır. Bu inaktif dokulardan fentanilin yavaş salınımı eliminasyonda hız sınırlayan basamaktır. Bu nedenle eliminasyon yarı ömrü 185-219 dk. arasındadır.(83) Yenidoğanlarda daha uzun sürer. Prematürelde 6-32 saat arasında değişebilir. Kan pH'sındaki değişiklikler, fentanilin plazma ile santral sinir sistemi arasındaki dağılımını etkileyebilir. Fentanil, genelde opioid mü reseptörleriyle etkileşir. Bu reseptörler(mü), insan beyni, spinal kord ve diğer dokularda farklı olarak dağılırlar. Esas farmakolojik etkisi santral sinir sistemi üzerinedir. Güvenlik aralığı geniş olduğundan hemodinamik stabilite üzerinde yararlı etkilerinden dolayı pediatrik anestezide sık olarak kullanılmaktadır. Özellikle kısa süreli girişimlerde

(kemik iliği aspirasyonu, sütur, endoskopi gibi) rahatlıkla kullanılabilir. Stabil olmayan ve hemodinamik fonksiyonları yetersiz hastalarda tercih edilecek analjezik ajandır. Ortalama arteriyel basıncını etkilemez.(84)

2.4.6.2. Eliminasyon:

Primer olarak karaciğerde N-dealkilasyon ile norfentanile ve diğer inaktif metabolitlere, metabolize edilir. İntravenöz uygulandıktan sonra yaklaşık % 75'i idrarla atılır. % 10 değişmemiş ilaç olarak atılır. % 9 feçesle, metabolit olarak atılır. Bilinen bir aktif metaboliti yoktur.(84)

2.4.6.3. Endikasyonları

- Premedikasyon, indüksiyon ve idame gibi anestezi dönemlerinde ve erken postoperatif dönemde gereksinim oldukça kısa süreli analjezik etki için.
- Genel veya rejyonel anestezide narkotik analjezik destek olarak kullanılmak için.
- Anestezik premedikasyon olarak, anestezi indüksiyonu için.
- Genel veya rejyonel anestezinin idamesine katkı olarak, droperidol gibi bir nöroleptik ile birlikte uygulamak için.
- Açık kalp ameliyatına veya belirli nörolojik veya ortopedik ameliyata girecek hastalar gibi seçilmiş ileri derecede riskli hastalarda oksijen ile birlikte anestezik bir ajan olarak kullanılmak için endikedir.(60)

2.4.6.4. Kullanım şekli ve dozu

Doz hastaya göre ayarlanmalıdır. Dozun belirlenmesinde gözönünde bulundurulması gerekli faktörlerden bazıları yaş, vücut ağırlığı, fiziksel durum, olayın altında yatan patolojik durum, başka ilaçların kullanılması, kullanılacak anestezi yöntemi ve yapılacak cerrahi girişimin niteliğidir. Yaşlı ve düşükün hastalarda doz azaltılmalıdır. Vital bulgular rutin olarak izlenmelidir.(85)

1. Premedikasyon olarak (yaşlı, düşükün ve başka depresan ilaç almış olanlarda uygun biçimde modifiye edilmelidir) 50-100 mikrogram (0.05-0.1 mg) (1-2 ml) ameliyattan 30-60 dakika önce intramüsküler yoldan uygulanabilir.
2. Genel anesteziye ilave olarak
3. Rejyonel Anesteziye ilave olarak analjezi gerektiğinde 50-100 mikrogram (0.05-0,1 mg) (1-2 ml) intramüsküler veya bir iki dakikada verilmek suretiyle yavaş olarak intravenöz yoldan uygulanabilir.
4. Postoperatif dönemde (derlenme odası) 50-100 mikrogram (0.05- 0.1 mg) (1-2 ml) ağrı, takipne ve uyanma hezeyanlarını önlemek amacı ile intramüsküler yoldan verilebilir. Bu doz gerekirse bir ile iki saat içinde tekrarlanabilir.(86)

Çocuklarda Kullanım: 2-12 yaşlar arasındaki çocuklarda anestezinin induksiyonu ve idamesinde 2- 3 mikrogram/kg gibi azaltılmış bir doz önerilir.(86)

Genel Anestezik Olarak Kullanım: Cerrahi strese karşı yanıtların azaltılması özellikle önemli olduğunda 50- 100 mikrogram/kg'lık (0.05- 0.1 mg/kg) (1.2 ml/kg) dozlar oksijen ve bir adale relaksanı ile birlikte uygulanabilir. Bu teknik ilave anestezik ajanlar kullanılmaksızın anestezi sağlamak amacı ile bildirilmiştir. Belirli olgularda bu anestezik etkiyi sağlamak için 150 mikrogram/kg'a (0.15 mg/kg) (3 ml/kg) kadar yükselen dozlar gerekli olabilir.(86)

Fentanil açık kalp cerrahisinde ve miyokardın oksijen gereksiniminin aşırı artmasından korunmasının özellikle gerekli olduğu hastalardaki diğer belirli büyük cerrahi girişimlerde ve bazı komplike nörolojik ve ortopedik girişimlerde kullanılmıştır. Yukarıda bildirildiği gibi, solunum depresyonunun tedavisi için nitelikli personel ve yeterli donanım mevcut olmalıdır.

2.4.6.4. Klinik Kullanımı

Akut ve kronik ağrıda sıklıkla kullanılmaktadır. Fentanil için güvenilir terapötik aralık, plazma seviyesinin 0,6-2,0 ng/mL olmasıdır.(86) Fentanil oral, parenteral, nöraksial, transdermal, transmukozal ve inhalasyon yollarıyla kullanılmasına rağmen en sık intravenöz ve nöraksial yol tercih edilir.(86) Fentanilin transdermal kullanımı akut ağrıda

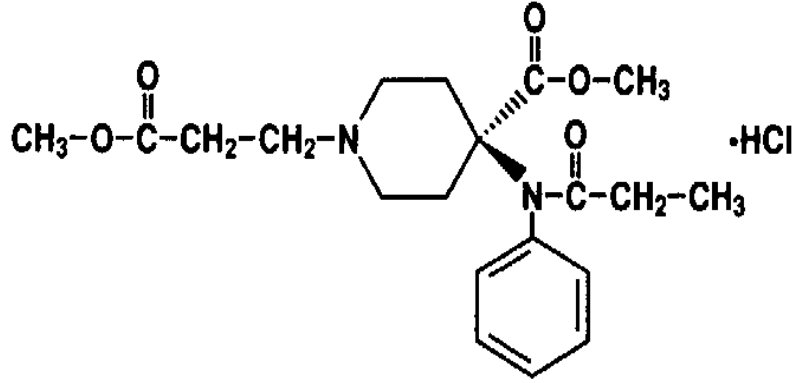
tercih edilmez. Bunun nedeni, etkisinin yavaş başlaması, ajanın titre edilememesi, sabit bir plazma konsantrasyonu oluşması ve yüksek insidansda solunum depresyonunun gözlenmesidir. İntravenöz olarak verilen fentanil 1-2 mcg/kg bolus ve 1,5-2,5 mcg/kg/saat dozlarında iyi düzeyde analjezi yapar. Epidural olarak verildiğinde sıklıkla 1 saat içinde pruritis gözlenirse de kısa sürede geçer. Epidural fentanil, epidural morfine göre daha lokalize etkiye sahiptir. İntratekal fentanil çok iyi analjezi sağlar ancak intratekal kateter nörotoksisiteye ve enfeksiyona neden olabilir.(86)

2.4.6.5. Yan Etkiler

Minimal kardiyovasküler etkisi vardır. Bazı hastalarda ortostatik hipotansiyon yapabilir. %1'den daha az oranında bradikardi yapabilir. Gastrointestinal düz kaslarda, propulsif kasılmalarda azalma ve tonusta artış yapar. Bu, fentanilin konstipasyon etkisine neden olur. Bulantı ve kusma yapabilir. Aslında fentanil diğer narkotiklerden daha az emetik aktivite gösterir. Opioidler genel olarak üriner sistem düz kaslarında da tonus artışı yapar. Ancak net etki değişkendir, bazı hastalarda üriner inkontinans yaparken, bazılarında miksiyon gücü yapar. Kaşıntı, eritem gibi alerjik reaksiyonlar yapabilese de nadirdir. Fentanile klinik olarak anlamlı histamin salınımı nadir oluşur. Öfori, disfori, sedasyon, respiratuar merkez depresyonu, öksürük refleksi depresyonu, pupil konstriksiyonu diğer yan etkileridir. Herhangi bir sedatif ilaçla beraber alınırsa solunum depresyonu etkisi artar, bu nedenle doz azaltılmalıdır. 0.005 mg/kg/dk'dan hızlı infüzyon ile verildiğinde göğüs duvarı rijiditesine neden olur. Bu durum ventilasyon zorluğuna yol açabilir, dikkatli olunmalıdır.(83)

2.4.7. Remifentanil:

Remifentanil ilk kez 1990 yılında insan üzerinde denemeler yapılmış ve 1996 yılında klinik kullanıma girmiş sentetik bir opioid ajandır.(87) Kimyasal yapı olarak fentanile benzese de ester bağlarına sahip olması onu fentanilden ayırır.



Şekil 5: Remifentalinin kimyasal yapısı

Ester bağları sayesinde remifentanil kandan ve dokulardan nonspesifik esterazlar ile hidrolize olurlar. Bu da metabolizmasının hızlı olmasını sağlar.(87) İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin hızlı olması ve dolayısıyla ilacın etkisi çok hızlı bir şekilde sonlanabilmektedir.(88)

2.4.7.1 Fizikokimyasal özellikleri

Remifentanil bir protein türevi,3-(4-metoksi karbonil-4((-akspopil)-fenilamina)-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak beyaz liyofilize toz şeklinde bulunur. Piyasadaki formülde glisin bulunmaktadır. Bu nedenle epidural ve intratekal kullanımı kontrendikedir. 1,2 ve 5 mg'lık flakonlar şeklinde piyasada bulunur, 25 veya 50 mmg/ml solüsyonlar halinde uygulanması önerilmektedir. Hazırlandıktan sonra solüsyonun ph'sı 3 olur. PKa'sı 7,7'dir. Kendiliğinden yıkılmakla beraber ph 4'ün altında 24 saat süreyle kararlı kalır. Plazma proteinlerine %92 gibi yüksek oranda bağlanır.(89) Oktanol su/partisyon katsayısı ph 7,4'de 17,9'dur. Bu durum remifentanilin yağda çok iyi çözüldüğünü gösterir.(89) Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ (mü)-opiod reseptörüne affinitesinin güçlü, delta ve kappa reseptörlerine affinitesinin ise daha zayıf olduğu görülmüştür.(90-91) Naloksan tarafından kompetitif olarak antagonize edilebilir. Cerrahi işlemler sırasında analjezi sağlanması amacıyla (mü) opiod reseptör agonistleri sık kullanılmaktadır.(92) Fentanil ailesinin üyeleri bu amaçla kullanılmaktaydı. Fakat kısa etkili opiod gerekli olduğu zamanlarda alfentanil tercih edilmekteydi. Literatürde

remifentanilin alfentanilden 5 kat, 10 kat ve 16 kat daha potent olduğunu iddia eden çalışmalar bulunmaktadır. Remifentanilin klinik üstünlüğü herhangi bir organın işlevine bağlı kalmaksızın klirensinin çok hızlı olması böylece etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır. Etkinin hızla ortadan kalkması postoperatif yeterli analjezi sağlanmasını gerektirir.(93)

Kanda yapılan invitro, köpeklerde yapılan invivo çalışmalar sonucunda remifentanilin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın bir şekilde mobilize edildiği gösterilmiştir. Remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redüstribyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8,8-40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk) belirtilmektedir.(93)

2.4.7.2. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanil propanoik asit metil esterinin hidroklorid tuzudur ve molekül ağırlığı 412,9 D olup 4 anilidopiperidin yapısal sınıfının üyesidir. Hazırlandıktan sonra ve pKa 7,07 iken pH 3,0 zayıf bazdır. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte <4 pH'da 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipitte çözünür. Toz halindedir ve sulandırılarak kullanılır. Plazma proteinlerine yaklaşık %70 gibi oranlarda bağlanır ve formülünde glisin içerir. Deney hayvanlarında intratekal olarak enjekte edildiğinde geri dönüşümlü bir motor zayıflığa neden olabilen inhibitör nörotransmitter olarak görülmesinden dolayı epidural ve spinal işlemlerde kullanılmaz.(93,94) Remifentanil solüsyonda anstabil olduğundan 24 saat içinde kullanılması gerekir.

Plasentadan kolayca geçebilen remifentanil diğer opioidlerin aksine fetüste hızla metabolize olmaya devam eder.(94)

Remifentanil vücutta yaygın bir biçimde nonspesifik kan ve doku esterazlarınca ekstrahepatik olarak hidrolize uğrar. Minör metaboliti N-dealkilasyon yolu ile oluşan G1-94219'dur. Majör metaboliti ise karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir. Majör metabolik ürün olan G1-90291, remifentanilden 1/2000-1/4000 oranında daha etkilidir. Spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadıkları için psödokolinesteraz aktivitesini azaldığı durumlarda bile doz ayarlaması gerekmeden güvenli bir şekilde kullanılabilir. Remifentanilin organdan bağımsız bir şekilde plazma ve doku esterazlarıyla

metabolize olması, hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda bile güvenle kullanımına imkân vermektedir.(93) Hepatik enzimlerle metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşiminin olmaması da kullanımını yaygınlaştırmaktadır.

Kas rijidite insidansı doza bağlıdır ama remifentanilin etkisi çabuk ortaya çıktığından başlangıç dozu, bu risk yüzünden bir dakika içinde 1mcg/kg'ı aşmamalıdır.(95) Bilinç kaybı için ED50 12 mcg/kg'dır.(93-96) İnfüzyon hızı 0,1-0,5 mcg/kg/dk olursa analjezinin idamesi sağlanır, sonlandırıldıktan sonra bile hızlı bir şekilde kooperasyon ve spontan solunum dönüşüne izin verir.(95)

2.4.7.3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri diğer opioid ilaçlara benzerdir. Yapılan çalışmalarda remifentanilin kalp atım hızını, kan basıncını ve kardiyak outputu doza bağımlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Meydana gelen bu hemodinamik değişiklikler atropin veya glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir.(95)

Sempatik reflekslerde azalma, venodilatasyon ve bradikardi sonucu arteriyel kan basıncında düşme gözlenir. Bu etkilerin santral olarak vagal sinir aktivitesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Remifentanilin kardiyak kontraktilite üzerine etkisi yoktur. Remifentanilin 1mcg/kg/dk'lık infüzyon hızı, sternotomi esnasında ortaya çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı plazma stres hormonları olarak kabul edilen adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarında değişiklik olmaması ile gösterilmiştir. Remifentanil 2mcg/kg'lık bolus dozlarına kadar, sistemik arter kan basıncı ve kalp atım hızında meydana gelen değişiklikleri tolere edilebilir.(93) Remifentanil 5 mcg/kg ve altında dozlarında histamin salınımına yol açmaz.(97)

2.4.6.4. Solunum sistemi üzerine etkileri

Diğer opioidler gibi remifentanil de doza bağlı solunum depresyonu yapabilmektedir. Sürekli infüzyon uygulandığında birikime neden olmadığından infüzyonun kesilmesini takiben 10-15 dk içinde bu etkinin sonlanması beklenir. Uygulanan remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesinin yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum, ağrı olası ve başka uyarılar gibi çok sayıda etkene bağlı olduğu

görülmektedir.(98) Genel anestezi alan hastalarda solunumsal iyileşmenin hızı, kullanılan diğer anestezi ajanlarla ilgilidir.

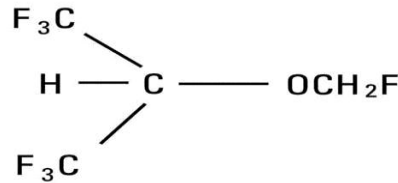
2.4.7.5. Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri

Remifentanil serebral kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ (mü) reseptör opioidlerine benzer. EEG'de doz bağımlı baskılanmaya sebep olabilir. Kafa içi basıncı yükselen hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır.(99)

Diğer opioidler gibi remifentanilde de kas rijiditesi insidansı doza bağımlıdır. Bir dakikada verilen 2 mcg/kg altındaki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir.(93) Remifentanil yapılmadan 30-60 sn önce bir hipnotik ajan verilip kas rijiditesi önlenemediği görülmüştür.(93) Ayrıca yüksek doz remifentanil uygulamalarında sistemik kan akımı depresyonuna bağlı olarak serebral perfüzyon basıncında düşüş gözlenebilir.

2.4.8. Sevofluran

Formülü Florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil) etil eter yapısındadır. Molekül ağırlığı: 200,05, kaynama noktası; 760 mmHg'da 58.5°C, su buharı basıncı; 24/25 ° C'de: 197 mmHg olup metallerle reaksiyona girmez.



Şekil 6: Sevofluranın Kimyasal Yapısı

Sevofluran 1960'lı yıllarda sentezlenen, ancak 1990'lı yıllarda klinik kullanıma giren kan/gaz eriyebilirlik katsayısı 0.65 olan bir inhalasyon anesteziğidir. Metil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevi sevoflurandır. Sevofluran [Florometil-2,2,2-trifloro-1- (triflorometil) etil eter] alev almayan, patlamayan, hoş kokulu bir sıvıdır. Hoş kokusu ile respiratuar komplikasyon insidansı düşüktür. Apne, nefes tutma, laringospazm ve öksürüğe sebep olmaması nedeni ile maskeyle indüksiyona olanak verir.(100)

2.4.8.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran, metil izopropil eterin florlanmış bir türevidir. Renksiz, oda sıcaklığında sıvı halde, yanıcı olmayan, hoş kokulu bir volatil anesteziiktir. Florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil)etileter yapısındadır.(101)

Sevofluranın kaynama noktası, halotan, izofluran ve enflurana denktir. Desflurandan yüksektir. Sevofluran, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda patlayıcı değildir. Buhar basıncı, halotan, izofluran ve enflurana denktir, desflurandan daha düşüktür. Konvansiyonel vaporizatör teknolojisi ile kullanılabilir. Sevofluran, katkı maddesi ve koruyucu madde gerektirmez. Kan/gaz çözünürlüğü yaşla değişmez. Sevofluran kimyasal olarak stabildir, güçlü asitler ve ısı varlığında alt gruplarına indirgenmez, ancak güçlü baz varlığında indirgenir.(102)

Tablo 1. Sevofluranın Fizikokimyasal Özellikleri:

Kaynama Noktası (°C)	58,6
Buhar Basıncı (mmHg) (20°C)	157
Molekül Ağırlığı (g)	200,05
Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı	47
Kan/Gaz Partisyon Katsayısı	0,63
Kan/Beyin Partisyon Katsayısı	1,7
Yanma Sınırları (%70 N2O / %30 O2)(%)	10

Sevofluran cam flakonda sodalaym varlığında 70° C'ye kadar ısıtıldığında, güçlü bazlar NaOH (Sodyum Hidroksit) ve KOH (Potasyum Hidroksit) ile asidik proton ekstraksiyonuyla Compound A ve eser miktarda Compound B gibi alkenler oluşmaktadır. Sevofluran, 120° C'ye ısıtıldığında Compound C-E oluşmaktadır. Compound A, sıçanlarda nefrotoksiktir. Bu sebeple insanlarda da nefrotoksik olabileceği düşünülmüştür.

Absorban kanisterindeki sıcaklık, CO2 ve sodalaym arasındaki ekzotermik reaksiyona bağlıdır. Kanisterdeki ısı ve devredeki taze gaz hızı CO2 absorbanının su içeriğini etkilemektedir. Nemli absorbanlar kuru absorbana göre daha az sevofluran

degrade ederler.(103) CO₂ absorbanlarının sevoflurana maruz kalma süresi de Compound A oluşumunda etkili faktördür.104 Morgan ve ark., Compound A birikiminin solunan gazın ısısının artması, düşük taze gaz akımlı anestezi uygulaması, kuru barolaym kullanılması, yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun süreli sevofluran kullanımı ile arttığını bildirmişlerdir.100 Osawa ve ark., çalışmalarında sevofluran anestezisi uygulanan uzamış cerrahi prosedürlerde, intercooler soğutma aparatı kullanarak yarı kapalı sistemde soğutma yapıldığında Compound A oluşumunun azaltılabileceğini gözlemişlerdir.(105)

Azot protoksid(N₂O), tüm inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi sevofluranın da hem yetişkinlerde hem de çocuklarda MAK (Minimum Alveolar Konsantrasyon) değerini azaltmaktadır (Tablo-2). Bununla birlikte; sevofluranın MAK değerini barbitüratlar, opioidler, benzodiazepinler, alkol, ısı, santral ve periferik katekolamin seviyesini etkileyen rezerpin, alfametildopa gibi ilaçlar da azaltırlar.

Tablo 2. Sevofluranın farklı yaş gruplarındaki MAK değerleri:

Yaş grubu	%100 O₂ içinde	% 50 N₂O-% 50 O₂
Yenidoğan	% 3,3	-
1-3 yaş	% 2,6	% 1,98
5-12 yaş	%2,4	% 2,0
25 yaş	%2,5	% 1,4
40 yaş	% 2,5	% 1,1
75 yaş üzeri	%1,4	% 0.78

2.4.8.2. Farmakokinetik Özellikleri

Düşük kan/gaz partision katsayıları; alveoler anestezi konsantrasyonunun hassas kontrolüne, indüksiyon sırasında alveoler anestezi konsantrasyonunun hızla yükselmesine ve anesteziden hızlı derlenmeye katkıda bulunur. (Tablo-3) Sevofluran, lastik ve plastiklerde daha az çözünür. Böylece anestezi devrelerinde daha az ekstraksiyona uğramaktadır.

Tablo 3. Sevofluran doku çözünürlük katsayıları

Doku	Doku/Gaz	Doku/Kan
Beyin	1.15±0.07	1.70±0.09
Kalp	1.21±0.13	1.78±0.20
Karaciğer	1.25±0.15	1.85±0.22
Böbrek	0.78±0.12	1.15±0.18
Kas	2.38±1.03	3.13±1.07
Yağ	34.0±6.0	47.5±6.1

İndüksiyon hızına etki eden primer faktörler; kan/gaz çözünürlüğü, alveoler ventilasyon, kalp atım hacmi (kardiyak output) ve inspire edilen ajan yüzdesidir. Kan gaz eriyebilirlik katsayısı düşük olduğu için indüksiyonu ve anesteziden derlenmesi izoflurana göre hızlıdır.(106,107) Alveoler anestezik konsantrasyonunun artış hızı (indüksiyon hızı) nitroz oksit ya da desflurandan yavaş, halotan ve izoflurandan hızlıdır.

Sevofluran hoş kokusu ile bilinci açık hastalarda kolay inhale edilebilmektedir. Alveoler inspire edilen konsantrasyondaki hızlı artış, hızlı bir anestezisi indüksiyonu sağlar. Salivasyon, nefes tutma, öksürük ve laringospazm insidansı halotandan daha düşüktür.

Sevofluran tek nefeslik indüksiyon tekniğine elverişlidir. Pediyatrik hastalarda maskeyle indüksiyon uygulanarak yapılan klinik çalışmada; konvansiyonel kademeli indüksiyon tekniği doldurulmuş devre ile karşılaştırılmıştır. Havayolu ve vital bulgulardaki komplikasyon sıklığında artış olmadığı, indüksiyonun anlamlı düzeyde kısaldığı gözlenmiştir. Sevofluran anestezisinde, düşük çözünürlüğü ve tahriş etmeyen özelliği nedeni ile anestezisi indüksiyonu kadar uyanma da respiratuvar komplikasyonlara neden olmaksızın hızlıdır. Meretoja ve ark, 3 ay-15 yas arasında 120 hastada premedikasyon uygulamadan yaptıkları çalışmada, sevoflurandan çabuk uyandıklarını, derlenme ünitesinden erken gönderildiğini bildirmişlerdir.(108)

2.4.8.3. Farmakodinamik Özellikleri

2.4.8.3. 1. Sevofluranın dolaşım sistemine etkileri:

Sevofluran, myokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder. Diğer inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi sevofluran da kalp ve damar düz kaslarına direkt etkisiyle; otonom sinir sistemi üzerine de indirekt etkileri nedeni ile kalp debisi ve vasküler rezistans üzerinden arter kan basıncını doza bağımlı olarak düşürürler. Kalp hızı genellikle sabittir. Sevofluran artan dozla kardiyak sempatik sinir iletisini azaltır. Parasempatik ileti ise değişmez. Endojen katekolaminleri yüksek olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Sevofluran, myokard perfüzyonunda azalmaya ve koroner çalma fenomenine neden olmamaktadır. Ancak QT intervalini uzatabilmektedir.(109)

2.4.8.3. 2. Sevofluranın hepatik etkileri:

Sevofluran, insanlarda ağırlıklı sitokrom P 450'nin 2E1 fraksiyonu ile deflorine edilir, 2A6 ve 3A izoformu da sevofluran defluronizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Sevofluran metabolizması, barbitüratlar tarafından indüklenmemektedir. İzoniazid ve etanolün uzun süreli kullanımıyla indüklenebilir. Sevofluran, trifloroasetik asit (TFA) bileşiklerine metabolize olmayan ilk florlu anesteziktir. Çapraz duyarlılaşma ve immunolojik kökenli hepatotoksisite riski yok denilecek kadar azdır.110 Eger ve ark. tarafından yapılan çalışmada, düşük taze gaz akım hızlarında sevofluran maruziyetinde karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliğin desfluran grubu ile benzediğini göstermişlerdir.(111)

2.4.8.3. 3. Sevofluranın merkezi sinir sistemine etkileri:

Anestezi santral sinir sisteminde (SSS) inhibitör merkezleri deprese eder, serotonin, asetilkolin veya dopamin gibi nörotransmitterlerde imbalansa neden olur. Pediatrik anestezistler sevofluran ile daha yüksek oranda ajitasyon ile karşılaştığını vurgulamaktadır. Sevofluranın postoperatif ajitasyonla ilişkilendirilmesinde düşük kan/doku çözünürlüğü ve yapmış olduğu elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri suçlanmaktadır. Ancak; sevofluran, epileptik aktiviteye neden olmayıp EEG bulgularının izoflurana benzediği belirtilmiştir. Ayrıca özellikle sevofluranın neden olduğu postoperatif erken çıkış ajitasyonundan, sevofluranın hızlı derlenme sağlaması

ve çocuğun yabancı bir ortamda aniden uyanması sorumlu tutulmaktadır. Kitaguchi ve ark., serebrovasküler hastalığı olanlarda 0.88 MAK (% 1.5 volüm) sevofluran ile serebral otonöregülasyonun korunduğunu bildirmişlerdir.(112) Bununla birlikte 1.2 MAK sevofluran anestezisinde dahi otonöregülasyonun sürdürüldüğü gösterilmiştir.(113)

2.4.8.3.4. Sevofluranın nöromuskuler etkileri:

Sevofluran, nöromusküler blokerlerin etkisini doza bağlı olarak potansiyalize eder. Farmakolojik yolla geri çevrilme mekanizmasını bozar. Tüm inhalasyon ajanları gibi nöromusküler bileşkeyi duyarlılaştırabilirler.

2.4.8.3.5. Sevofluranın renal etkileri:

Sevofluran, renal kan akımını önemsiz derecede düşürür. Konvansiyonel ölçüm araçları (serum kreatinin, BUN, kreatinin klirensi) kullanılarak sevofluranın cerrahi hastalar ve gönüllülerdeki renal etkilerinin diğer anesteziiklerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Sevofluranın renal etkilerine duyarlı markerlar ile yapılan çalışmalarda geçici yükselmeler olduğu görülmüştür.

Compound A; Sevofluran anestezisi sırasında, CO₂ absorbanları ile etkileşimi sonucunda yıkım ürünleri oluşmaktadır. Bu yıkım ürünleri arasında Compound A, çalışmalarda nefrotoksitesisi sebebi ile en fazla incelenmekte olan üründür.

Compound A, konsantrasyonunun artışında etkili olan faktörler;

- Düşük taze gaz akımı veya kapalı devre kullanımı,
- Baralaym kullanımı (sodalaymdan fazla oluşmaktadır),
- Anestezi sisteminde sevofluranın yüksek konsantrasyonda olması,
- Absorbanın yüksek ısısı,
- Dakika ventilasyonu,
- Absorbanın tipi (NaOH ve KOH içeriği),
- Absorbanın su içeriği (Sodalaym, ne kadar kuru olursa volatil anesteziikleri absorbe etmesi ve parçalanması o kadar fazladır).

Ratlarda yapılan çalışmalarda, 3 saat süre ile 50-100 ppm arası Compound A maruziyeti böbrek tübül epitelinde geri dönüşümlü hasar ve böbrek işlevinde hafif bozulmalar yapmaktadır. Compound A kendisi nefrotoksik değildir. Karaciğerde glutatyona bağlanır, ekstrahepatik sistein S-konjugatlarını yapar ve merkaptürik asitlere N-asetilasyon ile yıkılır, sonra böbrek yoluyla atılır (detoksifikasyon yolu). Bir başka metabolik yol sistein-S- konjugatlarının böbrekteki β -Liyaz ile reaktif nefrotoksik ara ürünlere metabolize olmasıdır.(toksikasyon yolu). Ratlarda böbrek dokusundaki β -Liyaz etkinliği 10 kat daha yüksektir. Bu durumda Compound A'nın insanlar için toksikasyonunun daha az olabileceği düşünülebilir. 0,5-1 lt/dk taze gaz akımları ile kullanılacaksa, potasyum içermeyen sodalaym veya en iyi seçenek kalsiyumhidroksitlaym kullanılmalıdır. Düşük taze gaz akımlı sevofluran anestezisinde hiçbir zaman baralaym kullanılmamalıdır.(114)

Kharash ve ark. çalışmalarında ratlarla insanları kıyasladıklarında düşük akımlı sevofluran anestezisinde, daha düşük Compound A meydana geldiğini gözlemişlerdir. Bunun nedenini Compound A'nın, ratlarda β -Liyaz yolu ile meydana gelir iken insanda N-Asetilasyon ile metabolize olmasına ve bu farklılığın türler arasında Compound A oluşumunu değiştirmesine bağlamışlardır.

Gonsowski ve ark. çalışmalarında 23 grup Wistar ratını, 0-12,5-25-50-75-100-125- 150-175-200-225-250 ppm Compound A'ya, oksijen içinde 6 ve 12 saat maruz bırakarak beyin, böbrek, akciğer, karaciğer, incebarsaktan doku örneği alıp incelemişlerdir. Compound A'nın letal dozunu 6 saat maruziyette 203 ± 4 ppm, 12 saat maruziyette 127 ± 9 ppm olarak tespit etmişlerdir. Kortikomedüller nekroz 25-50 ppm üzerinde 6-12 saat maruziyetlerde ortaya çıkmıştır. 25-50 ppm maruziyet doza bağımlı hücre rejenerasyonunu stimüle etmiştir.(115)

2.4.8.3. 6. Sevofluranın solunum sistemine etkileri:

Sevofluranın azot protoksit ile MAK değeri azalırken, MAK değerini düşüreceği düşünülen diğer ajanlar, barbituratlar, opioid analjezikler, benzodiazepinler, alkol, sıcaklık, merkezi ve periferik katekolamin düzeylerini değiştiren ilaçlardır (rezerpin, alfa-metildopa gibi).

Sevofluran, insanda doza bağımlı solunum depresyonuna neden olmaktadır. Anestezi sonrasında solunum depresyonundan çıkış hızlıdır. İndüksiyonda nefes tutma, apne, laringospazm, öksürük gibi solunum komplikasyonları görülme sıklığı azdır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu korumaktadır. Tek akciğer ventilasyonunda, kan gazı değerlerinde diğer anesteziiklerden farkı saptanmamıştır.¹¹⁶

2.4.9. Parasetamol (asetaminofen; para-asetil-amino-fenol)

Parasetamol (asetaminofen; para-asetil-amino-fenol), günümüzde analjezik ve antipiretik amaçlı en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Parasetamol ilk kez 1878 yılında sentezlenmiş ve 1893 yılında tıbbi kullanıma girmiştir.^{117,118} Güçlü bir analjezik ve antipiretik olarak kullanılan asetanilid ve fenasetinin aktif metabolitinin parasetamol olduğu 1950'li yıllarda anlaşılmıştır ve bu zamana kadar parasetamolün kullanımı sınırlı olmuştur. Bu yıllarda, fenasetinin nefrotoksik etkisi nedeniyle kullanımdan kalkması ile parasetamol analjezik, antipiretik olarak tıp literatüründeki yerini almıştır.

Aspirin ve Reye sendromu ilişkisinin ortaya konulmasından sonra parasetamolün tıbbi kullanımdaki yeri daha da kuvvetlenmiştir. Parasetamol özellikle çocuk, yaşlı, gebe gibi özel gruplar başta olmak üzere tıbbi kullanımdaki en güvenilir analjezik ve antipiretik ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Günümüzde kullanımı siktir.(119)

Enteral formülasyonlarıyla hafif ve orta şiddetteki ağrılarda kullanılan parasetamol, geliştirilen parenteral formunun kullanıma girmesiyle postoperatif şiddetli ağrıların tedavisinde de kullanılmaktadır.(119)

Parasetamolün etki mekanizması, sentezinin üzerinden yüz yılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle analjezi ve toksisite potansiyeli de tam olarak ortaya konamamıştır.(120)

Dozu:

- Erişkinlerde: 650-1000 mg/4-6 saat arayla (max günlük doz 4gr)
- Çocuklarda: 10-15 mg/kg 4-6 saat arayla olacak şekilde ayarlanır.(102)

2.4.9. 1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Parasetamol ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde pasif diffüzyon ile hızla emilmektedir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşmakta ve bütün dokulara hızla dağılmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. İdrarla, parasetamol'ün %1-3'ü değişmemiş olarak atılmaktadır. %80'i ise biyolojik olarak glukuronid veya sülfat bileşikleri olarak atılmaktadır.

Parasetamol özellikle çocuk, yaşlı, gebe gibi özel gruplar başta olmak üzere tıbbi kullanımdaki en güvenilir analjezik ve antipiretik ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Günümüzde kullanımı sıklıdır. Analjezik etkisi yeni nesil analjeziklere göre hafif kalmış olsa da gastrointestinal sistemde yan etkisinin hemen hemen olmaması, güvenilirliği ve de gebelerde kullanılabilmesi parasetamolün her zaman ön planda kalmasını ve klasik bir analjezik olmasını sağlamaktadır.

Parasetamolün analjezik ve antiinflamatuvar etki mekanizmasında periferik ve/veya santral yolların yer aldığı düşünülmektedir. Parasetamolün siklooksijenaz (COX) inhibitörleriyle farmakolojik olarak bazı ortak özellikler gösterdiği belirtilse de, zayıf antiinflamatuvar özellik göstermesi onun tipik COX inhibisyonundan farklı bir mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir.⁽¹²¹⁾ Ayrıca COX inhibitörlerinin etki göstermediği ağrı modellerinde parasetamolün analjezik etki göstermesi, parasetamolün COX inhibisyonundan farklı etki mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. Parasetamol için belirtilen potansiyel mekanizmalar arasında; COX enzim inhibisyonu, endojen opioid sistemle etkileşim, L-arjinin/nitrik oksit (NO) yolağının etkisi, P maddesi veya N-metil-D aspartat (NMDA) aracılı etkisi, inen inhibitör serotonerjik yolak üzerine etkisi, parasetamolün aktif metabolitlerinin beyinde kanabinoid (CB) ve vaniloid reseptörleri üzerine etkisi sayılabilir.¹¹⁵

2.4.9.2. Endikasyonları

Baş ağrısı, migren, dismenore, diş ağrısı, soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlara bağlı ağrı, nevralsi, nevrit, lumbalsi, kas ve eklem ağrıları, otitis media, sinüzit ve cerrahi operasyonlara veya yaralanmalara bağlı ağrılar ile adet

zorluklarından kaynaklanan ağrılarda endikedir. Asetilsalisilik asite duyarlılığı olan hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılır.(117)

2.4.9.3. Kontrendikasyonları

İleri derecede böbrek ve karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Parasetamole aşırı duyarlılığı olanlarda ve daha önce anemisi olanlarda kullanılması sakıncalıdır. Parasetamol kedilerde toksik özelliğe sahip olduğundan kullanılmamalıdır.(102)

2.4.9.4. Yan Etkiler

Deride püriritik makulopapüler döküntüler, ürtiker, methemoglobinemi ve bazı gastrointestinal belirtiler gibi yan etkiler görülebilir.(29)

2.4.10. Tramadol Hidroklorid

Tramadol hidroklorid ilk olarak 1973'te Almanya'da kayıtlanmış olup 1977 yılında kullanıma girmiştir. Solunum ve kalp-damar sistemleri üzerine ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle tüm dünyada ılımlı ve orta şiddetli ağrılı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.(126) İlaç ABD'de 1990'ların ortalarından sonra kullanılmaya başlamıştır. Tramadol, sentetik, santral etkili bir ağrı kesici olup SSS'de μ opioid reseptörlerine zayıf bağlanarak etki etmesi nedeniyle atipik opioid olarak da adlandırılır. Yan etkilerinin azlığı ve bağımlılık yapıcı etkisinin olmaması nedeniyle opioid ağrı kesicilere alternatif olarak kullanılabilir bir ağrı kesicidir.(127,128) Tramadol, yapısında sikloheksanol grubu içerir ve kodeinin 4-fenil piperidin analogudur. Açık kimyasal bileşimi (1RS,2RS)-2-(dimethylamine-methyl)-1-(3methoksyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride'dir.(129) Etkisini iki ayrı mekanizma üzerinden gösterir. Bunlar:

1. Tramadol ve karaciğerde demetilasyonla oluşan M1 metaboliti (mono o-desmetil tramadol), SSS'de μ opioid reseptörlerine zayıf olarak bağlanarak ağrı kesici etkisini gösterir. Tramadole göre morfinin bu reseptörlere bağlanma gücü 600 kat, kodeinin ise 10 kat daha fazladır.(130)

2. Monoaminerjik sistem üzerine etki ile spinal yollarda norepinefrin (NE) ve seratonin (5HT) geri alınımını zayıf olarak engeller.(38,39) İlacın bu etkisi spinal düzeyde nosiseptif tipteki ağırlı uyarınları baskılayarak ağırı kesici etkiye katkıda bulunur.(36) Tramadolün farmakolojik olarak benzer olan 2 alt tipi vardır. Bir tipte μ opioid reseptörlerine ilgi fazladır. Diğer tip tramadol temel olarak NA geri alınımını engellerken 5HT geri alınımını tercihen engeller. Bu iki alt tip eş zamanlı ve birbirini tamamlayıcı olarak ağırı kesici etkinin oluşmasına katkıda bulunurlar.(130)

Tramadol'ün antikolinergic etkileri de vardır. Shiraishi ve ark. adrenal meduller hücre kültürleri üzerinde yaptığı deneysel çalışma sonucunda tramadolün santral sinir sisteminde M1 muskarinik reseptör antagonist etkisi ile nöronal etkileri ve antikolinergic etkilerinden sorumlu olduğunu belirtmişlerdir.(130)

2.4.10.1. Farmakokinetik Özellikleri

Sağlıklı insanlarda PO yolla 100 mg Tramadol dozunun uygulanması sonrası elde edilen farmakokinetik özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir. Ağız yoluyla alınımında tramadolün biyoyararlanımı yüksek (% 75) olup bu değer santral etkili opioidlerin çoğundan fazladır. Bu oran morfinde % 15-65, meperidinde % 48-56 ve pentazosinde % 18-20'dir. Ağızdan alınan ilaç besinlerle etkileşmez ve dozun sık tekrarı ile oral biyoyararlanımı % 75'in üzerine çıkar.(127) Tramadolün dokulara bağlanma oranı yüksektir. Plazma proteinlerine ise % 20 oranında bağlanır. Bu nedenle warfarin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşime girmez.(42) Tramadolün sadece % 0,1'lik kısmı süte geçmektedir.(130) Ağız yolu ile verilmesi sonrası plazmada en yüksek konsantrasyona 2 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 6,3 saattir. Günde 4 kez verildiğinde sabit kan düzeyine 2 günde ulaşılır. M1, tramadolün tek aktif metabolitidir. Karaciğerde CYP2D6 P-450 izoenzimi aracılığı ile oluşur. Yarılanma ömrü tramadole göre daha uzun olup 7,4 saattir. M1'in tramadolün ağırı kesici etkisine katkıda bulunmadığı kabul edilmektedir.(130)

2.4.10.2. Doz Önerileri

Önerilen günlük dozu, 16 yaşın üzerindeki hastalarda 4-6 saatte bir 50-100 mg'dır. Günlük toplam doz 400 mg'ı geçmemelidir.(36) Tramadolün karaciğerde

yıkılması ve atılım yerinin böbrekler olması nedeniyle karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde uygulanma sıklığı 12 saatte bir olmalıdır. Yaşlı hastalarda kullanımında sakınca yoktur ancak karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle günlük toplam doz 300 mg'ı geçmemelidir. Tramadol için 16 yaş üzerinde önerilen doz kılavuzu hastalık grubu doz aralığı aşağıda belirtildiği gibidir:(130)

- Karaciğer ve böbrek fonksiyonu normal <75 yaş hastalar için 4-6 saatte bir, 50-100 mg (günlük doz 400 mg'ı geçmemeli)
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (CrCl<30 ml/dk) için 12 saatte bir, 50-100 mg (günlük doz 200 mg'ı geçmemeli)
- Karaciğer yetmezliği olanlar için 12 saatte bir, 50 mg (günlük doz 200 mg'ı geçmemeli (75 yaş üzerindeki hastalar 6-8 saatte bir, 50-100 mg olarak, günlük doz 400 mg'ı geçmeden)

Tramadolün 16 yaşından küçüklerde kullanımı önerilmemektedir. Hamilelerde kullanımı değerlendirilmediğinden, hamilelerde sadece eğer yararı risklerinden fazla ise reçete edilmelidir. Bebeklerde güvenilirliği henüz kanıtlanmadığından emziren kadınlarda kullanımı önerilmemektedir.(130)

2.4.10.3. Tramadolün Yan Etkileri: Günlük önerilen dozlarda tramadolün solunumu baskılayıcı etkisi görülmezken yüksek dozlarda (400-1000 mg/gün) solunumu baskılayabilir. Tramadol kan basıncı ve kalp atım sayısını artırabilir. Bu etkilerinin antikolinergik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Fakat bu etkisi sağlıklı bireylerde ve kalp hastalığı olanlarda klinik olarak anlamlı hemodinamik bozukluğa yol açmadığı belirtilmiştir. Tramadol düz kas ve sfinkter fonksiyonlarını etkilemez, bu nedenle opioid ağrı kesicilere göre idrar retansiyonu, safra kesesi ve pankreas fonksiyon bozukluğu gibi etkileri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda tramadolün uzun süre kullanımı ile ilacın etkilerine tolerans gelişmediği gösterilmiştir. Bağımlılık yapıcı etkileri ise yok denecek kadar azdır.(130)

Tramadolün yüksek dozlarda kullanımına bağlı oluşan yan etkiler arasında en sık görüleni SSS'nin aşırı uyarılmasına bağlı oluşan baş dönmesidir. Ağız kuruluğu ise ikinci sıklıkta görülen ve otonom sinir sistemi etkilenimi sonucu oluşan yan etkisidir.

Sedasyon yapma etkisi ilacı kullananların % 2,4'ünde görülür. Diğer yan etkileri arasında bulantı, kusma, halsizlik ve nöbet geçirme riskinde artıştır.(127,130)

2.4.10.4. Özel Hasta Gruplarında Tramadol Kullanımı: Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Yaşı 75'in üzerinde olan hastalarda ilacın değişen dağılım oranları ve atılımının azalması nedeniyle doz azaltılmalıdır. Tramadolün serumda proteinlere düşük oranda bağlanması ve moleküler ağırlığının düşük olması nedeniyle hemodiyaliz ile kandan uzaklaştırılması zordur. Dört saatlik hemodiyaliz ile verilen dozun sadece % 7'lik bölümü kandan uzaklaştırılabilir. Tramadol opioid ilaç bağımlısı veya madde bağımlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda kullanılması, fiziksel bağımlılığın tekrar oluşmasına neden olabilir.(38,42) Epilepsisi olanlar, geçmişte nöbet geçirme öyküsü bulunanlar veya nöbet için diğer risk faktörlerinin (kafa travması, alkol veya ilaç çekilmesi sendromları gibi) bulunduğu hastalarda tramadol kullanımı ile nöbet geçirme olasılığı artabilir.(35,38,44)

2.4.10.5. Tramadol Kullanımı Sırasında İlaç Etkileşimleri: Trisiklik antidepresan (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I), nöroleptikler veya nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla tramadolün beraber kullanılması nöbet riskini arttırır.(128,130) Karbamazepin, karaciğer enzimlerini uyarır. Bu nedenle uzun süre karbamazepin kullanan hastalarda tramadol dozunun arttırılması önerilir. Simetidin karaciğer enzimlerini baskılar fakat tramadolün metabolizmasında belirgin bir etkisi yoktur. Bu nedenle simetidin alan hastalarda tramadol dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Kinidin, karaciğerde CYP2D6 P-450 enziminin seçici engelleyicisidir. Tramadol ile beraber kullanılan kinidin bu enzimi baskılayarak tramadolün M1 metabolitine dönüşmesini engeller ve kan düzeylerinde artışa yol açar, bu nedenle kullanılan tramadol dozu azaltılmalıdır.(127)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Demografik Yöntemler

Çalışmamız için Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 26/05/2014 tarihinde 96 protokol sayılı onay alındı. Ocak 2015 ile Mart 2017 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesine ameliyat olmak üzere başvuran 21-45 yaş aralığında ve ASA skoru I-II olan okur-yazar kadın hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra katılmayı kabul eden hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Olguların; anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkik sonuçlarına göre; yaşları, boy ve kiloları, ASA skorları, (varsa) kullandığı ilaçlar, menstrüel siklus düzeni, son adet tarihi ve siklusun kaçınıcı gününde olduğu, geçireceği operasyonun türü, verilecek anestezi tipini kaydedildi. Olguların beden kitle indeksleri ağırlık/boy^2 (kg/m^2) formülüne göre hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ile beden kitle indeksleri (BKİ) Tablo: 4 'de görülmektedir. Ayrıca hastaların menstrüel fazlarını hesaplamak için son adet tarihi (SAT) kaydedildi. SAT kaydına göre menstrüel siklusun ilk 1-8 günleri içerisinde olan hastalar foliküler fazda, 9-15 günler arasında olanlar ovulatuvar fazda ve 16. gün- siklus sonu aralığında olanlar da luteal fazda olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede her hastaya kaygı düzeylerini ölçmek amacı ile Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (State- Trait Anxiety Inventory, STAI FORM TX-1), postoperatif ağrı değerlendirmesi için ise Vizüel Analog Skala (VAS) uygulandı .

STAI FORM TX-1 testi preoperatif bir saat önce yapıldı. Test yapıldıktan 3 dk. sonra tüm hastalara 0.02 mg/kg'dan midazolam IV verildi. Premedikasyondan bir saat sonra STAI FORM TX-1 testi tekrarlandı ve sonrasında hastalar operasyon odasına alındı.

3.2 STAI FORM TX-1 ölçeği ve değerlendirilmesi

STAI FORM TX-1 ölçeği belirli bir durumdaki anksiyete düzeyini değerlendirir. Ölçek Spielberg tarafından geliştirilmiş ve Türkçeye çevrilmiş formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öner ve ark. tarafından yapılmıştır.(26) Testin tekrarı yöntemi ile testin durumluluk kaygıyı ölçen alt ölçeğinin güvenilirlik katsayısı 0.76 olarak bulunmuştur.(26) Ölçekte alınan puanlar 20 ile 80 arasında dağılır. Yüksek puanlar yüksek anksiyete seviyesini, düşük puanlar ise düşük anksiyete seviyesini gösterir. STAI FORM TX-1 ölçeğinde dört sınıfta toplanan cevap seçenekleri, << (1) Hiç, (2) Biraz, (3) Çok ve (4) Tamamıyla>> şeklindedir. Ölçeklerde iki türlü ifade bulunur. Bunlara (1) doğrudan ya da düz (direct) ve (2) tersine dönmüş (reverse) ifadelerdir. Doğrudan ifadeler, olumsuz duyguları; tersine dönmüş ifadeler ise olumlu duyguları dile getirir. Bu ikinci tür ifadeler puanlanırken 1 ağırlık değerinde olanlar 4 'e, 4 ağırlık değerinde olanlar ise 1'e dönüşür. Doğrudan ifadelerde 4 değerindeki cevaplar kaygının yüksek olduğunu gösterir. Tersine dönmüş ifadelerde ise 1 değerindeki cevaplar yüksek kaygıyı, 4 değerindekiler düşük kaygıyı gösterir. "Huzursuzum" ifadesi doğrudan, "kendimi sakin hissediyorum" ifadesi de tersine dönmüş ifadelere örnek olarak gösterilebilir. Bu durumda "huzursuzum" ifadesi için 4 ağırlıklı bir seçenek, "kendimi sakin hissediyorum" ifadesi için 1 ağırlıklı seçenek işaretlenmişse, bu cevaplar yüksek kaygıyı yansıtmış olur.²⁶ STAI FORM TX-1 ölçeğinde on tane tersine dönmüş ifade vardır. Bunlar 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 ve 20. maddelerdir. Puanlama yapılırken doğrudan ve tersine dönmüş ifadelerin her biri için iki ayrı anahtar hazırlanır. Böylece bir anahtarla doğrudan ifadelerin, ikinci anahtarla tersine dönmüş ifadelerin toplam ağırlıkları hesaplanır. Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam ağırlıklı puandan ters ifadelerin toplam ağırlıklı puanı çıkarılır. Bu sayıya önceden tespit edilmiş ve değişmeyen bir değer eklenir. STAI FORM TX-1 ölçeği için bu değer 50'dir. En son elde edilen değer bireyin kaygı puanıdır. Ölçekten elde edilen puanlar kuramsal olarak 20 ile 80 arasında değişir. Yüksek puan yüksek kaygı seviyesini, düşük puan düşük kaygı seviyesini ifade eder. Puanlar yüzdeler sırasına göre yorumlanırken de aynı durum geçerlidir. Yani düşük yüzdeler kaygının az olduğunu gösterir.(1,5,10,26) Anket formu hastaya okunup, verdiği cevaplar anketi yapan araştırmacı tarafından anket formundaki durumsal anksiyete düzeyine karşılık gelen yere uygun ifadeler ile işaretlendi. (Anket 1) Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar ameliyathaneye alınıp

preoperatif 1 saat önce 0,02 mg/kg dozundan intravenöz midazolam ile premedikasyon uygulandı. Premedikasyondan 1 saat sonra hastaların anksiyete düzeylerini belirlemek amacıyla yine birebir görüşme yöntemi kullanılarak STAI FORM TX-1 anket formuna tekrar cevap vermeleri istendi ve cevaplar anketi yapan araştırmacı tarafından anket formundaki durumsal anksiyete düzeyine karşılık gelen yere uygun ifade ile işaretlendi (Anket 2). STAI skalası anketinde üçten fazla ifadeye cevap verilmemişse, doldurulan form geçersiz sayıldı ve puanlanmadı. Anket sonunda yukarıda detaylı olarak anlatıldığı şekilde elle puanlama yapıp hastaların premedikasyon öncesinde ve sonrasında ayrı ayrı olmak üzere STAI skorları hesaplandı.

Tüm hastalara induksiyonda intravenöz anestezi olarak 2,5 mg/kg dozda Propofol, kas gevşetici olarak 0,6 mg/kg dozda Roküronyum Bromür, analjezik olarak 1 mcg/kg dozda Fentanil yapıldı. Kas gevşetici verilmesinden 120 saniye sonra hastalara uygun numaralı endotrakeal tüp ile entübasyon uygulandı. Anestezi idamesinde tüm hastalara %2 Sevofloran ile %50 hava ve %50 O₂ verilerek 0,1 mcg/kg/dk Remifentanil ile devam edildi. Tüm hastalara operasyon bitiminden yaklaşık 30 dakika önce postoperatif analjezi amacıyla 15 mg/kg Parasetamol ve 1 mg/kg Tramadol standart olarak IV uygulandı. Tüm hastalara kas gevşetici etkisini kaldırmak için 0,01 mg/kg Atropin ve 0,05 mg/kg Neostigmin IV yapıldı.

Postoperatif dönemde Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. VAS ağrının şiddetini belirlemede ve ağrının klinik takibinde sıklıkla kullanılan bir skaladır.(135) 10 cm 'lik yatay bir çizginin iki uç noktasına değerlendirmek istenen parametre olan ağrının iki uç tanımı “ ağrı yok” ve “çok şiddetli ağrı var” şeklinde yazıldı. Hastadan kendi durumunun bu çizgide nereye uygun olduğunu işaret koyarak belirlemesi istendi. Hastanın çizgiye koyduğu işaretin sol uca olan uzaklığı cm cinsinden ölçülerek VAS puanı olarak kaydedildi. VAS skorları her bir hasta için postoperatif 15. Dakikada, 1. Saat, 2. Saat, 4. Saat ve 6. Saatte olmak üzere toplam 5 defa hesaplandı.

Kullanılan ilaçlara karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan, kardiyak, pulmoner, hepatik veya renal yetmezliği bulunan, obez (BKI >35), gebe ve epileptik hastalarla çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca düzensiz menstrüel siklusu olanlar, psikiyatrik ve nörolojik bir hastalığı olanlar, preoperatif

kronik ağrısı olanlar, psikiyatrik ilaç ve kronik alkol kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3 İstatistiksel analiz

Örnekleme sayısının yeterliliği için GPower 3.1 versiyonu ile hesaplandı. Analiz sonuçlarına göre 2 tekrarlı STAI ölçümü için PartialEtaSquared değeri 0,124 ve N=126 için hesaplanan Post Power değerimiz %99,9 hesaplanmıştır. Değişkenlerin analizinde SPSS 22,0(IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve PAST 3(Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Paleontologicalstatistics) programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu Mardia (DornikandHansenomnibüs) testi ile varyans homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız çoklu grupların nicel verilere göre birbiriyle karşılaştırılmasında parametrik yöntemlerden One-Way Anova testi kullanılırken nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon tekniği sonuçları ile kullanıldı. Bağımlı nicel değişkenlerinin tekrarlı nicel ölçümlerinin gruplara göre etkileşimini incelemek için parametrik testlerden General Linear Model-Repeated Anova testi kullanılırken post hoc analizi için Fisher'sLeastSignificantDifference (LSD) testi kullanıldı. Nonparametrik testlerden ise Friedman'sTwo-Way testi (Monte Carlo) sonucuyla birlikte kullanırken post ad hoc analizi için Dunn's test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise PearsonChi-Squaretesti Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum/Minimum), kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Veriler

Çalışmada 126 hastaya ait veriler incelendi. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik veriler (yaş, kilo, boy, BKI), ASA grupları ve geçirdikleri operasyonların menstrüel siklusun foliküler, ovulatuvar ve luteal fazlara dağılımı ve total değerleri tablo 4.1 de gösterilmiştir.

ASA I grubundaki hasta sayısı, (87 hasta ,%69) , ASA II grubundaki hasta sayısından daha fazla idi (39 hasta ,%31).

Çalışmaya katılan hasta grubunun yaş ortalaması $28,87 \pm 7,99$ idi. BKI ortalaması ise $21,98 \pm 3,45$ olarak hesaplandı.

SAT hesaplamasına göre 44 hasta menstrüel siklusun foliküler fazında, 41 hasta ovulatuvar fazında, 41 hasta ise luteal fazında idi.

Hastaların alındığı operasyon türü çoğunlukla septorinoplasti iken (101 hasta, %80), bunu sırası ile guatr operasyonu (14 hasta,%11) ve laparoskopik kolesistektomi (11 hasta,%9) izledi.

Hastaların VAS 15 dk, 1. , 2. , 4. ve 6. Saat skorlarının menstrüel siklusun fazlarına göre dağılımı ve zaman içinde buna göre değişimi tablo 4.2 de gösterilmiştir. Buna göre, VAS skorları tüm gruplarda 15. dk'dan 6. Saat değerlerine ilerledikçe anlamlı azalma göstermiştir ($p < 0.001$). Ancak foliküler, ovulatuvar ve luteal faz gruplarındaki VAS değişimleri kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Midazolam ile premedikasyon öncesinde ve sonrasında uygulanan STAIFORM-TX-1 ölçeğine ait veriler ve foliküler, ovulatuvar ve luteal faz grupları arasındaki

dağılımına ait veriler tablo 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre, başlangıç STAIFORM-TX skoru en yüksek olan grup Luteal faz grubu, en düşük olan ise Foliküler faz grubudur.

Tablo 4.1. Demografik Veriler

	Faz				P Değeri
	Foliküler faz	Ovulatuvar faz	Luteal faz	Total	
	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	Ortalama±SS.	
Yaş	28,34±7,29	28,46±7,77	29,85±8,98	28,87±7,99	0,635
Boy	163,93±5,63	162,80±3,82	162,29±4,73	163,03±4,81	0,275
Kilo	57,91±7,05	59,22±8,95	57,66±9,72	58,25±8,57	0,677
BKI*	21,64±2,89	22,43±3,77	21,91±3,70	21,98±3,45	0,565
	Medyan(Max.	Medyan(Max./	Medyan(Max./	Medyan(Max./M	
Siklus süresi	28(30/24)	28(30/24)	28(30/24)	28(30/24)	0,280
ASA	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
I	31(70,45)	31(75,61)	25(60,98)	87(69,05)	0,354
II	13(29,55)	10(24,39)	16(39,02)	39(30,95)	
Operasyon					
Guatr operasyonu	3(6,82)	2(4,88)	9(21,95)	14(11,11)	-
Laparoskopik kolesistektomi	4(9,09)	2(4,88)	5(12,20)	11(8,73)	
Septorinoplasti	37(84,09)	37(90,24)	27(65,85)	101(80,16)	

OneWay ANOVA Test - Kruskal Wallis Test(Monte Carlo) - Pearson Chi Square

Test(Monte Carlo) / SS : Standart Sapma - Max. :Maximum - Min.:Minumum *BKİ:

Beden kitle indeksi

TABLO 4.2 Menstrüel siklus Faz gruplarına göre VAS skorlarının dağılımı

	Faz			P Değeri	
	Foliküler (I)	faz	Ovulatuvar faz(II)		
	Medyan (Max./Min.)		Medyan (Max./Min.)		
VAS15.dk =A	0,75(6/0)		1,10(5/0)	1,36(6/0)	0,303
VAS1.sa =B	0,38(6/0)		0,46(6/0)	0,88(6/0)	0,121
VAS2.sa =C	0,18(2/0)		0,25(4/0)	0,29(2/0)	0,174
VAS4.sa =D	0(0/0)		0(0/0)	0(0/0)	1
VAS6.sa =E	0(0/0)		0(0/0)	0(0/0)	1
Değişim					
15dk - 1s	0(4/-4)		1(3/-4)	1(3/-2)	0,704
15dk - 2s	0(6/-2)		1(4/-2)	1(5/-2)	0,457
15dk - 4s	0(6/0)		1(5/0)	1(6/0)	0,300
15dk - 6s	0(6/0)		1(5/0)	1(6/0)	0,300
1s - 2s	0(4/0)		0(2/0)	0(4/-1)	0,664
1s - 4s	0(6/0)		0(6/0)	1(6/0)	0,115
1s - 6s	0(6/0)		0(6/0)	1(6/0)	0,115
2s - 4s	0(2/0)		0(4/0)	0(2/0)	0,170
2s - 6s	0(2/0)		0(4/0)	0(2/0)	0,170
4s - 6s	0(0/0)		0(0/0)	0(0/0)	1
P Değeri	<0,001		<0,001	<0,001	
A – B	1		0,332	0,749	
A – C	0,010		0,001	0,001	
A – D	0,002		<0,001	<0,001	
A – E	0,002		<0,001	<0,001	
B – C	0,919		0,642	0,361	
B – D	0,310		0,098	0,006	
B – E	0,310		0,098	0,006	
C – D	1		1	1	
C – E	1		1	1	
D – E	1		1	1	

Friedman Test(Monte Carlo) Post Hoc Test : Dunn's Test - Kruskal Wallis Test(Monte Carlo) / - Max.:Maximum - Min.:Minumum

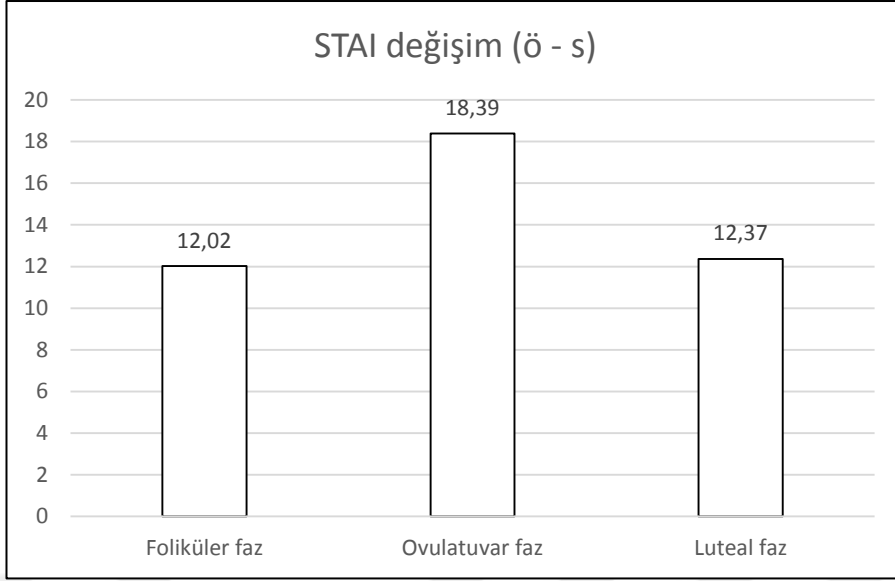
Premedikasyon öncesi STAIFORM-TX ölçeği toplam skorları ile premedikasyon sonrası STAIFORM-TX ölçeği skorları karşılaştırıldığında, değerler her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma göstermiştir. (p=0,001). Foliküler fazda premedikasyon öncesi ölçek skoru ortalama $46,84 \pm 10,13$ iken, premedikasyon

sonrası değerlendirmede ortalama $34,82 \pm 8,31$ değerine gerilemiş ve toplam % $24,30 \pm 14,70$ oranında azalmıştır. Ovulatuvar fazda ise premedikasyon öncesi skor $49,34 \pm 8,55$ değerinden, premedikasyon sonrası $30,95 \pm 5,44$ değerine gerilemiştir (toplam % $36,34 \pm 11,42$ oranında değişim). Luteal fazda ise $50,17 \pm 10,73$ değerinden $37,80 \pm 8,46$ değerine gerileyerek, toplamda % $23,52 \pm 13,49$ oranında bir azalma gözlenmiştir. Bu değerlere göre her 3 grupta da premedikasyon öncesi ve sonrası STAIFORM-TX değerleri arasında istatistiksel olarak en anlamlı fark ovulatuvar faz grubunda gözlenmiştir (grafik1 ve grafik 2).

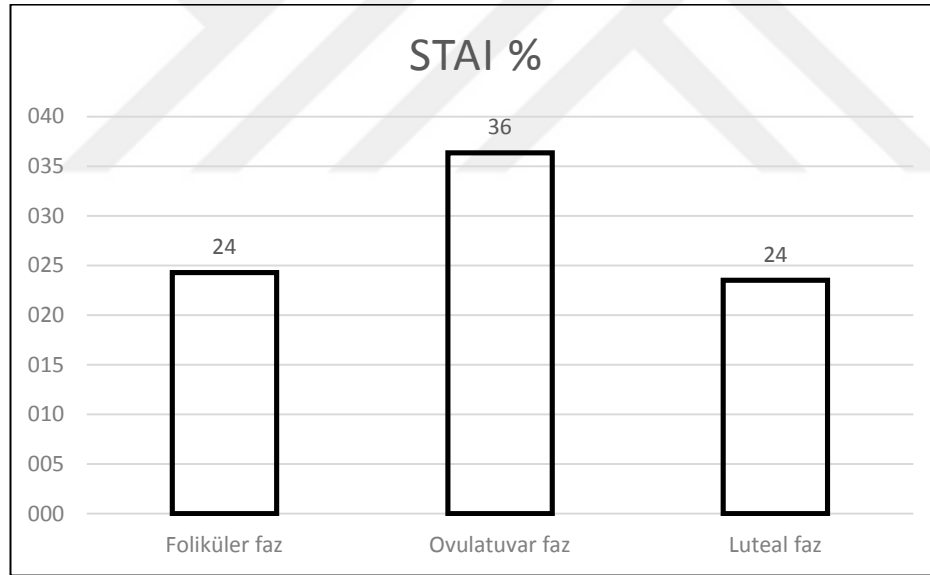
TABLO 4.3 Premedikasyon öncesi ve premedikasyon sonrası STAIFORM-TX değerleri ve Foliküler, Ovulatuvar ve Luteal Faz Grupları arasındaki dağılımı

		STAIFORMTX1 midazolam öncesi	STAIFORMTX 1 midazolam sonrası	STAI değişim (ö - s)	STAI % ($100*(\ddot{O} - S)/\ddot{O}$)	P Değeri
		Ortalama \pm SS.	Ortalama \pm SS.	Ortalama \pm SS.	Ortalama \pm SS.	
Foliküler faz	=I	$46,84 \pm 10,13$	$34,82 \pm 8,31$	$12,02 \pm 8,00$	$24,30 \pm 14,70$	0,001
Ovulatuvar faz	=II	$49,34 \pm 8,55$	$30,95 \pm 5,44$	$18,39 \pm 7,34$	$36,34 \pm 11,42$	0,001
Luteal faz	=III	$50,17 \pm 10,73$	$37,80 \pm 8,46$	$12,37 \pm 8,09$	$23,52 \pm 13,49$	0,001
P Değeri		0,269	<0,001	<0,001	<0,001	
I – II		0,733	0,060	<0,001	<0,001	
I – III		0,366	0,212	0,840	0,789	
II – III		1	<0,001	0,001	<0,001	

General Linear Model Repeated Anova Test - OneWay ANOVA Test - Post Hoc Test: Fisher's Least Significant Difference (LSD) / SS.:Standart Sapma



Şekil 7.1.Premedikasyon öncesi ve sonrası STAIFORM-TX skorlarında Foliküler, Ovulatuvar ve Luteal faz gruplarındaki değişim (sayısal değer)



Şekil 7.2.Premedikasyon öncesi ve sonrası STAIFORM-TX skorlarında Foliküler, Ovulatuvar ve Luteal faz gruplarındaki değişim (%)

5. TARTIŞMA

Preoperatif endişe ve kaygıların yanı sıra, anestezi ve cerrahi uygulamalar da vücut için stres ve travma kaynağıdır.(133) Premedikasyon için kullanılan midazolam, preoperatif anksiyetenin olumsuz etkilerini azaltmakta etkin bulunmuştur. Solunumsal ve hemodinamik parametrelere etkisinin minimal olduğu ve hasta konforu açısından güvenle kullanılabilceğini bildiren çalışmalar vardır, bu nedenle rutinde sıklıkla tercih edilmektedir.(134-136)

Biz çalışmamızda premedikasyon için uygulanan midazolamın menstrüel siklusun her fazında anksiyeteyi azalttığını özellikle ovulatuvar fazında daha etkin olduğunu saptadık. Premedikasyon öncesi ve sonrası STAIFORM-TX ölçeği toplam skorları karşılaştırıldığında, değerler her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma göstermiş ancak istatistiksel olarak en anlamlı fark premedikasyon öncesi ve sonrası skorlarında yaklaşık 1/3 oranında azalma (%49-%31) ile ovulatuvar faz grubunda gözlemlenmiştir.

Preovulatuvar ve postovulatuvar dönemde seviyesi yüksek olan estradiol, hipofiz ve hipotalamasun duyarlılık artışına neden olmaktadır.(138) Buna benzer şekilde estradiol ve progesteron dengesinde dalgalanmalar hipotalamus ve hipofiz duyarlılığında değişikliklere yol açmaktadır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda preovulatuvar fazda progesteronun kan düzeyleri immunoassay duyarlılığının alt sınırlarındadır (100ng/dl'den az). Oysa luteal faz sırasında progesteron seviyesi 500-2000 ng/dl arasında değişmektedir. Herhangi bir operasyon yapılmaya bile siklusun luteal fazında birçok kişide anksiyete, gerginlik, yorgunluk vs. semptomlarla seyreden premenstrüel sendrom görülür. Bu sendromun etiyopatogenezinde ileri sürülen tezlerden biri de düşen östrojen ve endojen opiat seviyeleridir.(139)

Midazolam, etki mekanizması GABA-A ve glisin reseptörleri üzerinden olan, proteinlere yüksek oranda bağlanan (%96-98) bir ajandır.(29) Bazı çalışmalarda, anksiyolitik etkisinin beyin sapındaki glisin reseptörlerine olan ilgisiyle ilişkili olduğu

bildirilmiştir.(50) Buna göre, midazolamın muhtemelen glisine benzer nörotransmitteri arttırarak anksiyolitik etki yaptığı ve etki gücünün glisin reseptörlerine olan ilgisi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu mekanizmaya göre ovulatuvar fazda yükselen estradiol seviyelerinin hipotalamustaki hassasiyeti ve reseptör affinitesini arttırıcı etkisinin katkısı olduğu kabul edilebilir.

Halbreich ve ark. , reproduktif çağıdaki kadınlarda siklusun premenstrüel fazında(luteal faz) görülen disforinin endojen opiatların azalmasına bağlı olduğunu bildirmiştir.(139) Biz de çalışmamızda ovulatuvar fazda midazolamın daha güçlü anksiyolitik etkinlikte olduğunu bulduk. Bunun nedeninin preovulatuvar ve postovulatuvar dönemdeki artmış estradiol seviyelerinin arttırmış olduğu endojen endorfinlerle midazolamın sinerjik etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar Halbreich ve ark.'nın çalışması sadece luteal fazı kapsamış olsa da bizim sonuçlarımızı endojen opiatlar ve estradiol ilişkisi açısından desteklemektedir.

Diğer taraftan hepatik enzimlerin sentezinin diğer siklus fazlarına göre ovulatuvar fazda baskılanmış olması midazolamın yıkımının gecikmesine ve yarılanma ömrünün uzamasını ve daha etkin olmasını sağlayabilir. Midazolamın oral uygulamada biyoyararlanımı %44'tür. Klirensi hepatik kan akımına bağlıdır.(43,44) Midazolam büyük oranda(%94) plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük bir değişiklik, midazolamın plazmadaki serbest kısmında büyük değişimlere yol açabilir. Foliküler fazdan ovulasyona kadar artmış olan estradiol seviyelerinin SHBG'lerinin seviyesini azaltması nedeniyle estradiolün serbest kısmı artar, bu da midazolamın serbest miktarını ve sonuç olarak anksiyolitik etkisini arttıracakını düşündürmektedir. Ancak bu hususun menstrüel siklus fazlarına göre midazolam yarılanma ömrünün ve plazmadaki serbest seviyelerinin ölçülerek kanıtlanmasına ilişkin daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Kharasch ve ark. , menstruel siklusun farklı fazlarında midazolamın farmakokinetiğini incelemişler ve midazolamın klirensinde menstrüel siklus fazlarına göre anlamlı fark bulamamışlardır.(140) Bu çalışmadaki kısıtlılık plazmadaki serbest midazolam miktarı ve midazolam yarı ömrünün göz önünde bulundurulmamış olmasıdır. Ayrıca bu çalışmada örneklem büyüklüğü (n:11) küçük olup, menstrüel siklusun sadece belli günlerinde hepatik CYP3A4 aktivitesi

değerlendirilmiştir. Oysa, midazolamın klirensi hepatic kan akımına bağlı(43,44) olduğu için menstrüel siklus fazlarında hepatic kan akımının ve serbest plazma protein seviyelerinin de ölçülmesine gereksinim vardır. Diğer taraftan ovulatuvar fazda hepatic enzimlerin sentezinin baskılanması, midazolamın yarılanma ömrünü ve etkinliğini arttırır.

Hem Yalınay ve ark. Hem de Güz ve ark. Yaptıkları çalışmalarda preoperatif anksiyete seviyesi yüksek olan hastalarda, postoperatif ağrı skorunun daha yüksek olduğu ve ağrı toleranslarının düştüğünü bildirmişlerdir.(141-143) Bu çalışmalarını göz önüne aldığımızda midazolamın anksiyolitik etkisinin ovulatuvar fazda daha fazla olacağını, buna bağlı olarak da hastalarda postoperatif ağrı skorlarının daha düşük olmasını beklerdik. Ancak farklı menstrüel siklus fazlarında ağrı skorları arasında anlamlı fark bulamadık. İlerleyen ölçüm değerlerinde(15. Dk'dan 6. Saate kadar) ise, postoperatif ağrı skorlarında tüm gruplarda azalma tespit ettik. Bize göre bunun muhtemel nedeni, kullanılan ağrı skorlamasının subjektif olması, hastalar arasında ağrı eşliğinin farklı olması ve ameliyatların aynı tip olmaması olabilir. Postoperatif beklenen ağrı düzeyinin yüksek olmaması ve yeterli analjezik kullanımı, gruplar arasındaki farklılığı gölgelemiş olabilir.

Son ve ark. ise midazolamın, liposakkaridlerde makrofajların aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki yaptığı ve bu etkinin sonucunda ağrıyı azaltmakta olduğunu bildirmişlerdir.(144) Ancak postoperatif ağrıyı etkileyen preoperatif faktörler birden çoktur. Bu yüzden postoperatif analjeziyi açıklamada sadece makrofajların aktivasyonu yeterli değildir.

Literatürde, farklı analjezikler ve anestezipler kullanılarak menstrüel siklusun postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacı üzerine etkisinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan Ahmed ve ark. 2012'de menstrüel siklus fazlarının postoperatif ağrıda analjezik ihtiyacı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, toplam 60 hasta üzerinde ve menstrüel siklus fazlarını foliküler ve luteal faz olarak ikiye ayırarak incelemişlerdir.(145) Postoperatif olarak tramadol ve intravenöz morfin ile analjezi sağladıktan sonra farklı zamanlarda postoperatif ağrıyı değerlendirmişler. 6. ve 24. saatte her iki grupta ağrı skorları ve analjezik ihtiyacı açısından bir fark bulamamışlardır, yalnızca 12.saatte anlamlı olarak ağrı skorlarını ve analjezik

ihtiyacının luteal fazda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Diğer skorlarda herhangi bir farklılık bulunmadığından, bu sonucun bir tesadüf olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu da bizim çalışmamızda olduğu gibi menstrüel siklus fazlarının postoperatif ağrı skoru ve analjezik ihtiyacı üzerinde etkisinin olmadığını desteklemektedir.

Lenzmeier ve ark. ise 2008'de yaptıkları ve menstrüel siklus fazlarını progesteron seviyelerini ölçerek belirledikleri pilot çalışmalarında, luteal fazdaki kadınlarda plasebo grubuna göre ketamin uygulananlarda preoperatif VAS skorlarının daha düşük olduğunu ve ketamin grubunda hastalarda analjezik gereksiniminin daha az olduğunu bildirmişlerdir.(146) Erden ve ark. ise yaptıkları çalışmada menstrüel fazları preoperatif progesteron seviyesine göre belirleyerek, hastaları foliküler ve luteal faz olarak 20'şer kişiden oluşan iki gruba ayırmış ve progesteron seviyeleri ile anestezi ihtiyacı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır.(147) Sonuçta ise foliküler fazda olanlarda luteal faza göre minimal alveolar konsantrasyon (MAC) değerlerinin daha yüksek olduğu, dolayısıyla sevofluran ihtiyacının bu fazda daha fazla olduğunu ve foliküler fazda anestezi ihtiyacının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Luteal fazdaki artmış olan progesteron seviyelerinin anestezi ihtiyacını azaltabileceğini belirtmişlerdir. Erden ve ark. bu çalışmada menstrüel fazların anestezi gereksinimi üzerine etkisini araştırmış olup, postoperatif ağrı değerlendirmeyle ilgili bir veri bildirmemişlerdir.¹⁴⁷ Honca ve ark ise rokuronyumun enjeksiyon yerindeki ağrı üzerine menstrüel siklus fazlarının etkisini değerlendirmişler, ağrı skorunun luteal fazda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.(148) Bunun nedeninin de luteal fazdaki yüksek progesteron ve düşük beta endorfin seviyelerine bağlı olabileceği yorumunu yapmışlardır. Hancı ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada ise, propofolün enjeksiyon yeri ağrısına menstrüel siklus fazlarını etkisi değerlendirilmiş ve yine luteal fazdaki kadınlarda ağrı skorları daha yüksek bulunmuştur.(149) Bu iki çalışmada menstrüel siklus fazlarının farklı ilaçlar ve farklı ağrı tipleri üzerine etkileri değerlendirilmiş olsa da, luteal fazdaki ağrı skorları ortak olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise post-operatif ağrı skorları menstrüel siklus fazlarına göre değişmemektedir.

Çalışmamızda, hastalardan alınan bilgilere göre menstrüel siklus fazlarını belirledik. Eğer, menstrüel siklus fazları; estradiol, progesteron ve hipofizer gonadotropin sonuçlarına, ultrason folikülometri takiplerine göre belirlenmiş olsaydı

daha etkin sonuçlar elde edilebilirdi. Fazlara göre endojen opiat ve plazma protein seviyelerinin ölçülmesi ve midazolamın hepatik klirensi ile yarılanma ömrünün saptanması daha açıklayıcı olabilirdi. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, bu konuların göz önünde bulundurulmasının daha faydalı olacağı inancındayız.

Farklı ameliyat türlerinin, preoperatif anksiyete ve postoperatif ağrıyı farklı düzeyde etkilediği bilinmektedir.(150) Gelecekteki çalışmalarda bu faktörlerin de göz önüne alınarak tek tip operasyon grubunda yapılmasının daha faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma sonucuna göre reproduktif çağda operasyon planlanan kadınlarda anksiyolitik amaçlı kullanılan preoperatif midazolam dozu menstrüel siklus fazlarına göre ayarlanabilir. Tabii ki bu varsayımı desteklemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Elektif cerrahi uygulanacak olan reproduktif çağdaki kadınlarda midazolam ile premedikasyonun menstrüel siklusun tüm fazlarında preoperatif anksiyeteyi azaltmakla birlikte en fazla ovulatuvar fazı etkilediği gözlemlenmiştir. Midazolam ile premedikasyonun postoperatif ağrı üzerine etkisi menstrüel siklus fazlarına göre değişmemektedir.



7. KAYNAKLAR

- 1- Gönüllü M, Turan ED, Erdem LK ve ark. Anestezi uygulanacak hastalarda anksiyete düzeyinin araştırılması. Türk Anest ve Rean. Cem. 1986; 14: 110- 113.
- 2- Mackenzie JW. Daycase anaesthesia and anxiety: A study of anxiety profiles amongst patients attending a day bed unit. Anaesthesia. 1991; 44: 437.
- 3- Turhan Y, Avcı R, Özcengiz D., The relationship Between Preoperative and Postoperative Anxiety, and patient satisfaction in preparation for elective surgery. Anestzi Dergisi 2012;20(1):27-33.
- 4-Badner NH, Nielson WR, Munk S et al. Preoperative anxiety detection and contributing factors. Can Anaesth. 1990; 37: 444- 447.
- 5-Lichter LJ, Johanson CE, Mhoon D et al. Preoperative anxiety, does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? Anesthesiology. 1987; 67: 595-599.
- 6- Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M et al. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. Lancet. 1983; 1: 43.
- 7-Tükel R, Aklın T. Anksiyete Bozuklukları. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006
- 8-Noyes R, Hoehn- Saric R. Anksiyete Bozuklukları, _ar V(çeviri ed.). İstanbul: Medical & Paramedical Yayıncılık, 1998.12-25
- 9- Stone MH. Healing the Mind: A history of psychiatry from antiquity to the present. New York; W.W Norton & Company, 1997.
- 10- Boeke S, Jeletic M, Bonke B. Preoperative anxiety variables as possible predictors of postoperative stay in hospital. Br J Clin Psychol. 1992; 31-36.

- 11- Goldman L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and day case anaesthesia: a study to reduce preoperative anaesthetic requirement. *Anaesthesia*. 1988; 43: 466- 469.
- 12- Berrios GE. *The History of Mental Symptoms*. Cambridge; Cambridge University Pres, 1996.
- 13-Nutt D, Argyropoulos S, Forshall S. *Generalized Anxiety Disorder: Diagnosis, treatment and its relationship to other anxiety disorders*. London; Martin Dunitz, 1998.
- 14- Gençtan E. *Psikanaliz ve Sonrası*. 10. Baskı, İstanbul: Metis Yayıncılık, 2004.
- 15- Tükel R. *Anksiyete Bozuklukları Tedavi Kılavuzu*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2004; 285- 301.
- 16- Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* . 8. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi,2001
- 17- Marks IM. *Fears, Phobias and Rituals*. New York: Oxford University Pres, 1987.
- 18- Akkoyun F. *Danışma Psikolojisi Kuramları*. Ankara: Nobel Tıp Yayınevi, 1982.
- 19- Yalom I. *Varoluşçu psikoterapi*. İstanbul: Kabalcı Yayınevi, 2001.60
- 20- Hume MA, Kennedy B, Asbury AJ. Patient knowledge of anaesthesia and perioperative care. *Anaesthesia*. 1994; 49: 715- 718.
- 21- Şekerci S, Akpek E, Göktü_ A ve ark. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. *Anestezi*
- 22- Kubzansky LD, Kawachi I, Spiro A et al. Is Worry Bad For Your Heart? *Circulation*. 1997; 95(4): 818-814.
- 23- Domar AD, Everett LL, Keller. Preoperative anxiety: Is predictable entity? *Anesth Analg*. 1989; 69: 763-770.
- 24- Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety. *Anesth Analg*. 1991; 73: 633-640.

- 25- Miller RD. Anesthesia: Psychological Preparation and Preoperative Medication. New York: 1990; 895-928.
- 26- Öner, N. Le Compte, A. Süreksiz Durumluk / Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları; 1983.
- 27-Zinc B. Midazolam zur intramuscularen pramedication bei kindern. VII. European Congress of Anaesthesiology. 1986;91:A807.
- 28- J. Sheen , Fang-Lin Chang , Shung-Tai Ho. New horizons of an old Practice. Acta Anaesthesiologica Taiwanica 52 (2014) 134-142
- 29- Kayaalp S. Oğuz (Editör): Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe- Taş Kitapçılık Ltd. Şti. Ankara
- 30- Haefely W, PoleP, Pieri L, Schaffnor R, Laurent JP. Neuropharmacology of bezodiazepines synaptics and neural basis of action. Costa E. The benzodiazepines from molecular biology to clinical pratica. Raven press. New York. 1983;49-57.
- 31- Brunton L, Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temelleri. 1.baskı. Süzer Ö. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2009;402-412.
- 32- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam, Pharmacology and Uses. Anesthesiology. 1985;310-324.
- 33- Collins VJ. İntravenous Anesthesia. Nonbarbiturates-non narcotic. In Principles of Anesthesiology 3 rd ed. Lea&Febiger. Philadelphia. 1996; Vol 1: 756-762.
- 34- Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD. İntravenous anaesthetics, introduction of anaesthesia principles of safe pratice. 7 th ed. WB. Saunders Company. Philadelphia. 1988;152.
- 35- Avram M, Fragen R, Coldwell N. Dose-finding and pharmacokinetic study of intramusculer midazolam. J Ciin Pharmacol. 1987;27:3:14-17.

- 36- Braden TD, Conn PM. Activin –A stimulates the synthesis of gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocrinology* 1992;130:2101-2105.
- 37- Park GR, Manara AR, Dawling S. Extra-hepatic metabolism of midazolam. *Br J Clin Pharmacol.* 1989; 27:634.
- 38- Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzales FI, Meyer UA. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochromeP450. *Mol Pharmacol.* 1989; 36:89-96.
- 39- Allonen H, Ziegler G, Klotz D. Midazolam Kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1981;653-661.
- 40- Greenblat DJ, Locniskar A, Ocbs HR Lauven PM. Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics. *Anestbesiology.* 1981; 5 5:176-179.
- 41- Dawling S. Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology.* 1991; 74:675.
- 42- Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth.* 1988; 61:611.
- 43- Gauthier RA, Dyck B, Chung F, Romanelli J, Chapman KR. Respiratoy Interaction After Spinal Anesthesia and Sedation With Midazolam. *Anesthesiology.* 1992; 909-914.
- 44- Vinik HR, Reves JG, Wright D. Premedication with intramusculer midazolam: a prospective randomized double blind study. *Anesth Analg.* 1982; 61:933-937.
- 45- Forster A, Gardez JP, Suter PM. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology.* 1980; 53:494-497.
- 46- Erickson GF,. An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;46:55-59

- 47- Chabab A, Hedon B, Arnal F, et al. Follicular steroids in relation to oocyte development in human ovarian stimulation protocols. *Hum Reprod* 1986;1:449-454.
- 48- Demura R, Suzuki T, Tajima S, et al. Human plasma free activin and inhibin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1080-1082.
- 49- Groome NP, Illingworth PG, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1401-1405.
- 50- McLachlan RI, Robertson DM, Healy DI, et al. Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:954-961.
- 51- Buckler HM, Healy DI, Burger HG. Purified FSH stimulates inhibin production from the human ovary. *J Endocrinol* 1989;122:279-285.
- 52- Ling N, Ying S, Ueno N, et al. Pituitary FSH is released by heterodimer of the β -subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 1986;321:779-782
- 53- Adashi EY, Putative intraovarian regulators. *Semin Reprod Endocrinol* 1988;7:1-100
- 54- Kobayashi M, Nakano R, Ooshima A. Immunohistochemical localization of pituitary gonadotropin and gonadal steroids confirms the two cells two gonadotropins hypothesis of steroidogenesis in the human ovary. *J Endocrinol* 1990;126:483-488.
- 55- Hoff JD, Quigley NE, Yen SSC. Hormonal dynamics in mid-cycle: a re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:792-796.
- 56- Goldstein A. Endorphins; physiology and clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 1978; 311:49-58.
- 57- Gindoff PR, Ferin M. Brain opioid peptides and menstrual cyclicity. *Semin Reprod Endocrinol* 1987; 5:125-133.

- 58- Paige D, Cioffi AM: Pain assesment and measurement. In acute pain mechanisms and management. Sinatra RS, Hord AH, GinsbergB, Preble LM(ed.) Mosby year Book, Boston 1992:70-7.
- 59- Erdine S:Postoperatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. Nobel Matbaacılık. İstanbul 2003: 33-43.
- 60- Kayhan Z., Ağrı, Klinik Anestezi /2. Baskı) İstanbul 1997:759-69.
- 61- Jones SL: Anatomy of pain. In:Woolf CJ, Cheong M: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia Analgesia 1993;77:362-79.
- 62- Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM: Mosby year Book, Boston 1992:8-28.
- 63- Ready LB: Acute perioperative pain. 5th Edition, Miller RD(ed.)Churchill Livingstone 2000:232-50.
- 64- Concha M, Dagnino J, Cariaga,Aguilera J, Aparicio R, Guerrero M:Analgesia after thoracotomy:Epidural fentanyl/bupivacain compared with intercostal nevre block plus intravenous morphine, Churchill Livingstone 2004:322-6.
- 65-Royal Collage of Anaestesisists. Guidelines fort he use of non-steroidal anti-inflammatör drugs in the perioperative period. London: Royal Collage of Anaestesisists1998.
- 66- Keskin A, Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004;16(2):42-43.
- 67- Ronald D Miller RKS. Miller Temel Anestezi. Akkaya T, editor. Ankara2010.68-Kay B, Rolly G. ICI 35868, a new intravenous induction agent. Acta anaesthesiologica belgica. 1977;28(4):303
- 69- Collins V. Intravenous Anesthesia, Non Barbiturates Non Narcotics. Principles of Anesthesiology. 1993;3:756-62.
- 70- Vanlersberghe C, Camu F. Propofol. Modern Anesthetics. 2008:227-52.

- 71- Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. The Cochrane Library. 2008.
- 72- Edward M., Maged M., Michael M. Lange Clinical Anesthesiology. 4th ed. California. The McGraw-Hill Companies;2008.
- 73- Eamon P, Venkat R, et al. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. *Can J Anesth* 1993;40(8):703-5.
- 74- Meistelman D, et al. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth* 1992;39(7):665-8.
- 75- Naguib M, Samarkandi AH, et al. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995;75(1):11334.
- 76- Özatamer O. Anesteziye güncel konular. Nobel Tıp Kitapevi, 2002:105-23.
- 77- Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* 1994;72(1):214-23.
- 78- Cooper RA, Maddineneni VR, et al. Time Course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993;71(2):222-4.
- 79- Cooper Ra, Maddineneni VR, et al. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth* 1993;70(4):482-6.
- 80- Hull JM, Robertson EN, et al. Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 1992; 69(5): 534-6.53
- 81- Vuksanaj D, et al. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology*
- 82- Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxant. *Br J Anaesth* 1982;54:161-75.

- 83- Magorian T, Waad P, et al. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995;80(4):23-47.
- 84- Stoelting RK, Hillier SC. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- 85- Stanley TH, Webster LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesthesia & Analgesia*. 1978;57(4):411-6.
- 86- Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1999;90(2):576-99.
- 87--Buerkle H, yaksh TL. Comparison of thespinal actions of the mikroopioid remifentanil with alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1996;84:926-35.
- 88- Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anestheticdrugs,*Anesthesiology*.76,334-341,1992.
- 89- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999;89(4):S7-14.
- 90- James MK, Vuong A, Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultra short acting micro opioid analgesic, in anesthetised dogs, *J pharmacol Exp Ther*, 263, 84-91,1992.
- 91-James MK, Feldman PI, Shuster SV,. Opioid receptor activity of 6187084 B, a novel ultra short acting analgesic in isolated tissues, *Journalet Pharmacolgy and Exp Ther*, 259,712-718, 1991,
- 92- Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg* 1999;89:515-21.
- 93-Patel SS, Spencer CM:Remifentanil. *Drugs* 1996;52:411-27.

- 94- Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanil: ultra short acting opioid for obstetric anaesthesia *Anesthesiol* 1996;85:894.
- 95-Warner DS, Hindman BJ, Todd MM et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:348-53.
- 96-Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995;81:619-23.
- 97-Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Keit TM, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995;80(5): 990-93.
- 98- Amin HM, Sopchac AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM. Naloxane-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274(1):34-9.
- 99-Schülter J, Albrecht S, Breivic H. A Comparison of remifentanyl and alfentanyl in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesthesia* 1997;52:307-17.
- 100- Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Inhalation Anesthetics, Clinical Anesthesiology.* 3. Edition, Los Angeles, Appleton-Lange. 2002:127-51.
- 101- Esener Z. *Klinik anestezi: Logos;* 1991.
- 102- Strum DP, Eger EI. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesthesia & Analgesia.* 1987;66(7):654-6.
- 103- Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of the water content of soda lime on compound A concentration in the anesthesia circuit in sevoflurane anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 1998;88(1):66-71.

- 104- Bito H, Ikeda K. Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans. Effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. *Anesthesiology*. 1994;80(1):71-6.
- 105- Osawa M, Shinomura T. Compound A concentration is decreased by cooling anaesthetic circuit during low-flow sevoflurane anaesthesia. *Canadian journal of anaesthesia*. 1998;45(12):1215-8.
- 106- Rossignol B, Gueret G, Le Gall G, Arvieux CC. A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol, anesthesia in patients undergoing elective brain tumor surgery: costs and recovery profile. *Anesthesiology*. 2003;99(3).
- 107- Gauthier A, Girard F, Boudreault D, Ruel M, Todorov A. Sevoflurane provides faster recovery and postoperative neurological assessment than isoflurane in long-duration neurosurgical cases. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(5):1384-8.
- 108- Meretoja O, Taivainen T, Rähkä L, Korpela R, Wirtavuori K. Sevoflurane-Nitrous Oxide or Halothane-Nitrous Oxide for Paediatric Bronchoscopy and Gastroscopy. *Survey of Anesthesiology*. 1997;41(4):219-20.
- 109- Hermes M. Pharmakologisch induzierte Präkonditionierung beim Menschen: Klinisch experimentelle Untersuchung zur myokardialen Präkonditionierung durch das volatile Inhalationsanästhetikum Sevofluran bei Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypass-Operation: Dissertation, Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, 2016; 2016.
- 110- Frink EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;81(6S):46S-50S.
- 111- Eger EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;84(1):160-8.
- 112- Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology*. 1993;79(4):704-9.

- 113- Cho S, Fujigaki T, Uchiyama Y, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. Effects of Sevoflurane with and without Nitrous Oxide on Human Cerebral Circulation Transcranial Doppler Study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1996;85(4):755-60.
- 114- Baum J. Düşük akımlı anestezi, minimal akımlı ve kapalı sistemle anesteziye kuram ve uygulama. Tomatır E, Çev) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri(Orjinal Basım Tarihi 2000). 2002.
- 115- Gonsowski C, Laster M, Eger 2nd E, Ferrell L, Kerschmann R. Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*. 1994;80(3):566-73.
- 116- Shimizu T, Abe K, Kinouchi K, Yoshiya I. Arterial oxygenation during one lung ventilation.
- 117- Morse H. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 1878;11(1):232-3.
- 118- Zahn P, Sabatowski R, Schug S, Stamer U, Pogatzki-Zahn E. Paracetamol für die perioperative Analgesie. *Der Anaesthesist*. 2010;59(10):940-52.
- 119- Tablov B, Popov I, Tablov V, Radev R. Administration of Perfalgan (paracetamol) for postoperative analgesia in obstetrics and gynaecology. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2004;44(7):50-4.
- 120- İlkaya F, Yılmaz MZ. Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;30(1s).
- 121- Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol*. 2004;56(5):605-10.
- 122- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *American journal of therapeutics*. 2005;12(1):46-55.

- 123- Gartland K, Eason C, Bonner F, Nicholson J. (1) Department of Chemistry, Birkbeck College, University of London, Malet. Nephrotoxicity: In Vitro to In Vivo Animals to Man. 2013:423.
- 124-Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *European journal of pharmacology*. 2004;503(1):209-10.
- 125- Acar K, Acar H, Demir F, Eti Aslan F. Cerrahi Sonrası Ağrı İnsidansı ve Analjezik Kullanım Miktarının Belirlenmesi. 2016.
- 126-Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk assesment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf*, 1996; 15(1): 8-29.
- 127- Schug SA. Tramadol in acute pain. *Acute Pain*, 2003; 5:1-2.
- 128- Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, 1993; 46(2): 313-340.
- 129- Rojas-Corrales MO, Berrocoso E, Mico JA. Role of 5-HT 1A and 5-HT 1B receptors in the antinociceptive effect of tramadol. *European Journal of Pharmacology*, 2005; 511: 21-26.
- 130- Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 2000; 60(1): 139-76.
- 131- Valley RD, Freid EB, Bailey AG, Kopp VJ, Georges LS, Fletcher J, et al. Tracheal extubation of deeply anesthetized pediatric patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96(5):1320-4.
- 132- Kindler CH, Harms C, Amsler F. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and dedection of patients anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000; 90: 706-12

- 133- Patki A, Shelgaonkar VC. A Comparison of Equisedative Infusions of Propofol and Midazolam for Conscious Sedation During Spinal Anesthesia-A Prospective Randomized Study J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27:47-53.
- 134-Eminoğlu Ő, Ergüven N, Koçergür E ve Ark. İdazolam Ve Propofolün Sedasyon ve Hemodinami Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Haseki Tıp Bülteni 2015; 53:20-3
- 135-Sajedi P, Habibi B. Comparasion of the effects of Intravenous Premedication: Midazolam, Ketamine, and Combination of both on reducing anxiety in pediatric Patients before general anesthesias. J Res Pharm Pract 2015 Oct-Dec.;4(4):187-192
- 136-Bumin AG, Yüksel s, Ergil J et all.The effect of play distraction on anxiety before premedication administration:a randomized trial. Journal of Clinical Anesthesia 82017)36;:27-31.
- 137-Göksu S, Öner Ü, Tahtacı N ve ark. Pediatrik Anestezide Oral Midazolam ve Ketamin Premedikasyonunun Karşılaştırılması. Gaziantep Tıp Fakültesi Dergisi 1996;7:25-30.
- 138-Chang RJ, Mandel FP, LU JK, Judd HL., Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 54:490,1982.
- 139- Halbreich U, Endicott J. Possible involvement of endorphin withdrawal or imbalance in specific premenstrual syndromes and postpartum depression. Med Hypotheses 1981;7:1045-1058.
- 140- Kharasch E D, Mautz D, Senn T Et Al. Menstrual Cycle Variability İn Midazolam Farmocokinetics. Journal Of Clinical Pharmacology, 1999; 39:275-280.
- 141- Yalınay Dikmen P, Onur aysevever E, Ilgaz Aydınlar E et all. Relationship Between Pain and Emotional State in Patients Undergoing Electromyography. Archives of Neuropsychiatry 2012;49:48-52.

- 142-Güz H, Doğanay Z. Lomber Disk Hernisi Nedeniyle Ameliyat olan Hastalarda Ameliyat öncesi Anksiyete. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2003; 40:36-9.
- 143- Doering BG. Postoperatif Ağrı ve Psikolojik Faktörler. *Doktor Dergisi* 2009; 51: 94-6.
- 144- Son SC, Lee SM, Kim CS, Yoo DG, Lee SK, Hur GM, Park JB, Jeon BH. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology* 2006;105(1):105-10.
- 145-Ahmad A, Khan F, Ali M, Haqnawaz F, Hussain A, Azam SI. Effect of the menstrual cycle phase on post-operative pain perception and analgesic requirements. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012 May;56(5):629-35.
- 146-Lenzmeier B, Moore RL., Cordts P, Garrett N. Menstrual Cycle-Related Variations in Postoperative Analgesia With the Preemptive Use of N-Methyl D-Aspartate Antagonist Ketamine. *Dimensions of Critical Care Nursing*. November-December 2008.Vol.27/No.6, 271-6.
- 147-Erden V, Yangn Z, Erkalp K, Delatioğlu H, Bahçeci F, Seyhan A. Increased Progesterone Production During the Luteal Phase of Menstruation May Decrease Anesthetic Requirement. *Anesthesia & Analgesia*, 2005 Oct 101(4):1007-11,
- 148-Honca M, Purtuloglu T, Honca T, Sizlan A, Deniz S, Kose A, Ogur R, Horasanlı E. Effects of the menstrual cycle on injection pain due to rocuronium. *Journal of Clinical Anesthesia*. (2013)25-399-402.
- 149-Hancı V, Ayoğlu H, Yılmaz M, Yurtlu S, Okyay RD, Erdoğan G, Başaran M, Turan IO. Effects of the menstrual cycle on injection pain due to rocuronium. *J Clin Anesth*. 2013 Aug;25(5):399-402.
- 150- Bianchini C, Malagò M, Crema L, Aimoni C, Matarazzo T, Bortolazzi S, Ciorba A, Pelucchi S, Pastore A. Post-operative pain management in head and neck cancer patients: predictive factors and efficacy of therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016 Apr;36(2):91

8. EK-1 :

8.1 STAI-FORM TX ÖLÇEĞİ

		HIÇ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMIYLA
1.	Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3	Su anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)

12	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

ÖZGEÇMİŞ

15 Ekim 1984'te Feke/Adana'da doğdum. 1995'te Adana Kozan Şabanata İlkokulu'ndan, 2002 yılında Adana Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2009 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Tıp Fakültesi eğitimim sırasında Eylül 2008- Şubat 2009 tarihleri arasında İtalya'da Università Degli Studi Di Palermo'da Erasmus programı ile eğitim gördüm. 2009-2010 yılları arasında Adana Aladağ TSM'de zorunlu hizmet görevimi yaptım. 1 Temmuz 2013 tarihinde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon bölümünde Araştırma görevlisi olarak başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.