



T. C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**C / S'LARDA PROPOFOL ve THİOPENTALİN ETKİ
BAŞLANGIÇ SÜRELERİNİN ENTROPY MODÜLÜ
KULLANILARAK ANESTEZİ DERİNLİĞİ VE BEBEK
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Leyla KEKEÇ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Işıl DAVARCI

HATAY, 2013

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**C / S'LARDA PROPOFOL ve THIOPENTALİN ETKİ
BAŞLANGIÇ SÜRELERİNİN ENTROPY MODÜLÜ
KULLANILARAK ANESTEZİ DERİNLİĞİ VE BEBEK
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Leyla KEKEÇ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Işıl DAVARCI

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

C / S'LARDA PROPOFOL VE THİOPENTALİN ETKİ BAŞLANGIÇ SÜRELERİNİN ENTROPY MODÜLÜ KULLANILARAK ANESTEZİ DERİNLİĞİ VE BEBEK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Leyla KEKEÇ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....

Dr.....

Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....

Dr.....

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....

2.(İsim ve imza).....

3.(İsim ve imza).....

4.(İsim ve imza).....

5.(İsim ve imza).....

İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLOLAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	ix
TEŞEKKÜR.....	x
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Maternal Fizyoloji.....	3
2.2. Gebelikte Görülen Fizyolojik Değişiklikler.....	3
2.2.1. Kardiyovasküler Sistem.....	4
2.2.2. Hematolojik Sistem.....	4
2.2.3. Respiratuar Sistem.....	4
2.2.4. Gastrointestinal Sistem.....	4
2.2.5. Renal Sistem.....	4
2.2.6. Santral Sinir Sistemi.....	5
2.3. Uteroplasental Dolaşım.....	5
2.3.1. Uterin Kan Akımı.....	6
2.3.2. Plasenta Fonksiyonu.....	6
2.3.3. Anestezik İlaçların Plasental Geçişleri.....	6
2.4. Fetal Fizyoloji.....	7
2.5. Doğumda Fetusun Fizyolojik Değişimi.....	9
2.6. Obstetrik Anestezi.....	9
2.7. Sezaryen.....	10

2.8. İV Anestezi Ajanları	10
2.8.1. Propofol	10
2.8.2. Tiyopental	18
2.9. Anestezi Derinliği	25
2.9.1. Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu	26
2.9.2. Entropy	28
2.10. Anestezi Altında Farkındalık (Awareness)	32
2.10.1. Farkındalığın Tipleri	34
2.10.2. Farkındalığın Nedenleri	35
2.10.3. Farkındalığın İnsidansı	36
2.10.4. Anestezi Altında Farkındalığın Olumsuz Etkileri	36
2.10.5. Farkındalığın Önlenmesi	38
2.10.6. Anestezi Esnasında Rüya Görme	39
2.11. Anestezinin Kognitif Fonksiyonlara Etkisi	40
2.11.1. Mini Mental Test	41
2.12. Yenidoğanın Değerlendirilmesi	42
2.12.1. Apgar Skorlaması	42
2.12.2. Umbilikal Kordon Kan Gazları Takibi	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
4. BULGULAR	48
4.1. Demografik Veriler	48
4.2. İntraoperatif Hemodinamik Değişiklikler	49
4.2.1. Sistolik Kan Basıncı	49
4.2.2. Diyastolik Kan Basıncı	51
4.2.3. Ortalama Kan Basıncı	52
4.2.4. Kalp Atım Hızı	53
4.2.5. OKB ve KAH' nın Giriş ve İndüksiyon Sonrası Değişimi	54
4.3. Etki Başlangıç Süresi (Onset- Time)	54

4.4. Entropy.....	55
4.5. Mini Mental Test.....	59
4.6. Anestezi Esnasında Farkındalık ve Rüya Görme.....	60
4.7. Apgar Skoru.....	60
4.8. Umblikal Kord Kan Gazı.....	62
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR.....	73
8. ÖZGEÇMİŞ.....	85

TABLolar

Tablo 1: Propofolün kullanımı ve dozları.....	16
Tablo 2: Normal Entropy değerleri ve EEG yansıması.....	32
Tablo 3: Anestezi esnasında farkındalığın sınıflandırılması.....	33
Tablo 4: Modifiye Brice Anketi.....	34
Tablo 5: Anestezi esnasında farkında olmanın önlenmesi için JCAHO kriterleri	39
Tablo 6: Apgar skorları değerlendirilmesi.....	43
Tablo 7: Normal term yenidoğanda umbilikal ven kan gazı değerleri.....	44
Tablo 8: Hastaların gruplara göre demografik özellikleri, anestezi ve operasyon süreleri.....	48
Tablo 9: Bebek çıkım süresi ve umbilikal kord klemplenme süresi.....	49
Tablo 10: Göz kapama, silier refleksin kaybı ve top düşürme süreleri.....	49
Tablo 11: Gruplar arası sistolik kan basıncı (SKB) karşılaştırmalı tablosu.....	50
Tablo 12: Gruplar arası diyastolik kan basıncı (DKB) karşılaştırmalı tablosu...	51
Tablo 13: Gruplar arası ortalama kan basıncı (OKB) karşılaştırmalı tablosu...	52
Tablo 14: Gruplar arası kalp atım hızı (KAH) karşılaştırmalı tablosu.....	53
Tablo 15: OKB ve KAH' nın giriş ve indüksiyon sonrası gruplar arası değişimi	54
Tablo 16: Etki Başlangıç Süresi (Onset- Time).....	55
Tablo 17: Tanımlanmış zamanlarda RE için tanımlayıcı istatistikler.....	55
Tablo 18: Tanımlanmış zamanlarda SE için tanımlayıcı istatistikler.....	56
Tablo 19: Gruplar arası preoperatif, postoperative 1. gün ve 1. hafta MMT skorları karşılaştırılması.....	59
Tablo 20: Gruplar arası farkındalık ve rüya görme.....	60
Tablo 21: Gruplar arası 1. ve 5. dk Apgar skorunun > 7 olma durumu.....	61
Tablo 22: Gruplara ait 1. ve 5. dk Apgar skorları.....	61

Tablo 23: Doğum sonrası umblikal ven kan gazları.....	62
--	----

ŞEKİLLER

Şekil 1: Fetal dolaşım.....	8
Şekil 2: Propofolün kimyasal yapısı.....	11
Şekil 3: Tiyopentalin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 4: Barbuturik asidin keto ve enol tautomerik formları, hipnotik aktif barbitüratlar.....	19
Şekil 5: Entropynin klinik kullanımı – 1.....	29
Şekil 6: Entropynin klinik kullanımı – 2.....	30
Şekil 7: Entropynin klinik kullanımı – 3.....	30
Şekil 8: Entropynin klinik kullanımı – 4.....	31
Şekil 9: Entropynin klinik kullanımı – 5.....	31
Şekil 10: Entropynin klinik kullanımı – 6.....	31
Şekil 11: Gruplar arası sistolik kan basıncı (SKB) dağılımı.....	50
Şekil 12: Gruplar arası diyastolik kan basıncı (DKB) dağılımı.....	51
Şekil 13: Gruplar arası ortalama kan basıncı (OKB) dağılımı.....	52
Şekil 14: Gruplar arası kalp atım hızı (KAH) dağılımı.....	53
Şekil 15: Tanımlanmış zamanlarda gruplar arası RE dağılımı.....	56
Şekil 16: Tanımlanmış zamanlarda gruplar arası SE dağılımı.....	57
Şekil 17: Operasyon süresince gruplar arası RE dağılımı.....	58
Şekil 18: Operasyon süresince gruplar arası SE dağılımı.....	59
Şekil 19: Gruplara ait 1. ve 5. dakika Apgar skorları.....	61

KISALTMALAR VE SİMGELER

C/S	: Sezaryen seksiyö
ASA	: American Society of Anesthesiologists
SE	: State Entropy
RE	: Response Entropy
EEG	: Elektroensefalogram
BIS	: Bispektral İndeks
EKG	: Elektrokardiyogram
PaCO₂	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
MAC	: Minumum Alveoler Konsantrasyon
UKA	: Uterin Kan Akımı
CO₂	: Karbondioksit
O₂	: Oksijen
UV	: Umblikal Ven
MV	: Maternal Ven
PO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
HbF	: Fetal Hemoglobin
PaO₂	: Parsiyel Arteryel Oksijen Basıncı
GABA	: Gama Amino Bitürük Asit
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat

ED₅₀	: % 50 hastada etkili olan medyan doz
CMRO₂	: Serebral Metabolik Oksijen Tüketim Hızı
ATP	: Adenozin Trifosfat
µg	: Mikrogram
Kg	: Kilogram
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ED₉₅	: Hastaların % 95' inde etkin olan doz
N₂O	: Nitröz Oksit
EMG	: Elektromiyografi
FEMG	: Frontal elektromiyografi
BSR	: Burst Supresyon Ratio
IV	: İntravenöz
Dk	: Dakika
Mg	: Miligram
NMDA	: N- Metil - D - Aspartat
mL	: Mililitre
SKA	: Serebral Kan Akımı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
sn	: Saniye
POKD	: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
nAchRs	: Nikotinerjik Asetilkolin Reseptörleri

mAChRs	: Muskarinik Asetilkolin Reseptörleri
MMT	: Mini Mental Test
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
JCAHO	: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, her konuda desteğini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı hocam, Sayın Prof.Dr Selim TURHANOĞLU' na;

Tezimin hazırlanması aşamasında her kademedede desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle bizi yönlendiren, tez danışmanı hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Işıl DAVARCI' ya;

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Doç. Dr. Çağla Ö. AKKURT' a, Doç. Dr. Kerem İNANOĞLU' na, Yrd. Doç. Dr. Kasım TUZCU' ya, Yrd. Doç. Dr. Onur KOYUNCU'ya, Yrd. Doç. Dr. Sedat HAKİMOĞLU' na ve Yrd. Doç. Dr. Menekşe OKŞAR' a; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında görevli tüm asistan, teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Tez çalışmasının istatistiksel olarak planlanması ve analizinde katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Murat KARCIOĞLU' na;

Tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi ve araştırma görevlilerine;

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Leyla KEKEÇ

2013, HATAY

ÖZET

Amaç: C / S operasyonlarında bebeğin çıkımına kadar geçen süre boyunca sınırlı anestezi ajan kullanımını nedeniyle yeterli anestezi derinliğinin entropy modülü kullanılarak saptanması ve operasyondan sonra anestezi altında farkındalık ve kognitif fonksiyonlardaki değişimin değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya, elektif, genel anestezi altında günübirlik sezaryen uygulanacak, ASA I-II risk grubuna giren, 18 - 45 yaş arası 60 hasta dahil edildi. Hastalar induksiyonda verilmek üzere Grup P: 1 mg / kg propofol, Grup T: 2.5 mg / kg tiyopental olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Bütün hastalarda Entropy (The GE Datex - Ohmeda Entropy™ Module) ile anestezi derinliğinin monitorizasyonu sağlandı. Her iki gruptaki hastaların intraoperatif ortalama kan basınçları (OKB), kalp atım hızları (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2) kaydedildi. Her iki ilacın etki başlangıç süreleri (Onset time) belirlendikten sonra RE ve SE değerleri girişte, induksiyonda, induksiyon sonrası 1. dakikada, entübasyon sonrasında ve 5 dakika ara ile kaydedildi. Bebek çıkımından sonra göbek kordonundan kan gazı alındı. Anestezi ve cerrahi süre, bebeğin çıkış süresi ve göbek kordonunun klemplenme süresi kaydedildi. Hastaların göz kapama, silier refleks kaybı ve top düşürme süreleri kaydedildi. Hastalar postoperatif 1. saatte anestezi altında farkındalık ve rüya görme açısından sorgulandı. Preoperatif ve postoperatif kognitif fonksiyonlar Mini Mental Test ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Her iki grup arasında demografik veriler, operasyon süresi, anestezi süresi ve vital bulgular açısından farklılık saptanmadı. Bebek çıkış süresi ve göbek kordonunun klemplenme süresi arasında her iki grupta da fark bulunmadı. İndüksiyon sırasında kullanılan anestezi ajanlarının etki başlangıç süreleri arasında anlamlı fark bulundu. Tiyopental grubunda daha kısa onset time saptandı. İndüksiyon sonrası 1. dakika ve 5. dakika SE değerlerinde ve 5. dakika RE değerlerinde propofol grubunda daha fazla düşüş olduğu saptandı. Vital bulguların operasyon süresince stabil olmasına karşılık propofolün tiyopentale göre hemodinamik cevabı daha az arttırdığı ve daha derin anestezi sağladı bulundu. Hiçbir hastada anestezi altında farkındalık tespit edilmedi.

Tartışma ve Sonuç: C / S operasyonlarında genel anestezi altında farkındalığın değerlendirilmesinde Entropy modülünün faydalı olduğu, tiyopentalin propofole göre daha hızlı etki başlangıç süresine sahip olsa da propofolün anestezi derinliğini sağlamada daha etkili olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Onset - time, Genel anestezi, sezaryen, Entropy, anestezi altında farkındalık

ABSTRACT

Aim: We aimed to detection to adequate anesthetic depth using entropy module due to the limited use of anesthetic agent during the period until the baby outlet in C / S operations and evaluate changes in awareness and cognitive functions under anesthesia after surgery.

Methods: Between the ages of 18 - 45, 60 patients were included to this study who were in ASA I - II risk group to be applied caesarean section under elective general anesthesia. Patients were randomly divided into two groups, were to be given for induction as Group P: 1 mg / kg propofol, Group T: 2.5 mg / kg thiopental. The monitorization of the depth of anesthesia was achieved with Entropy (The GE Datex-Ohmeda Entropy TM Module) in all patients. In both groups intraoperative mean blood pressure (MBP), heart rate (HR) and peripheral oxygen saturation (SPo₂) of patients were recorded. After determining the onset times of action of the two drugs, values of RE and SE were recorded baseline, induction and 1st min after induction, post intubation and at 5 - min interval during the operation. Umbilical cord blood gas were taken after delivery of the baby. Times of anesthesia and surgery, clamping time of the the baby's umbilical cord and output time were recorded. Patients' eye closing, loss of ciliary reflexes and ball dropping were recorded. At the time of postoperative 1st hour in terms of awareness and dreaming under anesthesia patients were questioned. Preoperative and postoperative cognitive function was assessed with the Mini - Mental State Examination.

Results: There was no difference in demographic data between the two groups. There was no difference in terms of the duration of operation, HR, MBP between the groups. There was no difference in terms of the times of babys' output and clamping of the umbilical cord. There was significant difference between the onset times of action of agents that used at induction. Group T has a shorter onset time of action. After induction, 1 and 5 min SE values and 5 min RE values in propofol group were found to be more decreased than thiopental group. Although stable vital signs during the operation in the two groups, were provide the deeper

anaesthesia and vital signs were suppressed higher rate in the propofol group. There was no awareness in any patient under anesthesia.

Conclusion and Result: We observed that Entropy module is useful in the evaluation of awareness under general anesthesia in the C / S operations. Propofol is more effective in ensuring that the depth of the anesthesia, even though thiopental has faster onset time of action than propofol anesthesia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi altında uyanıklık, sık görülmeyen ancak ciddi psikolojik sonuçları olabilen bir deneyimdir. Anestezi sırasında uyanıklık veya anımsama deneyimi yaşayan hastalar bu deneyimi sık olarak işitsel algılama, anksiyete, panik, yardım alamama, paralizi hissi ve anesteziste ağrı duyduğunu söyleyememe şeklinde tanımlamaktadır (1). İntraoperatif uyanıklık yaşayan olguların bir kısmında daha sonra geceleri uyku bozukluğu, rüya ve kabuslar, gündüzleri ise geçmişe dönük anımsamalar ve anksiyete yakınmaları olmaktadır. Çok küçük bir grupta ise anksiyete, irritabilite ve ölüm kaygısının eşlik ettiği posttravmatik stres sendromu gelişmektedir.

Günümüzde genel anestezi altında uyanıklık sıklığının non - obstetrik ve non - kardiyak cerrahide % 0.1 - 0.2 olduğu kabul edilmektedir. Sezaryen, kardiyak cerrahi ve major travma cerrahisi bu riski artırmaktadır. Sezaryen operasyonlarında bebeğin çıkımına kadar geçen süre boyunca genel anesteziklerin düşük dozlarda kullanılması anestezi altında farkındalık için predispozan bir faktördür.

Entropy, anestezinin hipnotik komponentini ölçmek üzere geliştirilmiş elektroensefalografik bir monitorizasyon yöntemidir. Hastanın frontotemporal bölgesine yerleştirilen elektrodlardan kaydedilen elektroensefalografi (EEG) ve elektromyografi (EMG)' den elde edilen sinyalleri yükselten, dijitalize eden ve sonrasında işleyen bu yöntem analiz sonuçlarını iki farklı değer şeklinde verir: State entropy (SE) ve response entropy (RE). SE, EEG aktivitesini gösterirken RE; hem EEG hem de frontal EMG aktivitesini gösterir. BIS monitorü ile karşılaştırıldığında, entropy modülünün elektrocerrahi birimi kullanımı sırasında anlamlı ölçüde daha az interferans gösterdiği deneyimlenmiştir (1, 2).

Klinik çalışmalarda entropi monitorizasyonu ile operasyon bitiminde göz açma süresi, emirlere yanıt verme süresi ve intraoperatif anestezi tüketiminin azaldığı belirtilmektedir (3). Görülme sıklığı çok düşük olmasına karşın intraoperatif

uyanıklık, ciddi psikolojik sonuçlara yol açabilmekte ve bu bozukluklar uzun dönem sürebilmektedir. Bu nedenle herhangi bir intraoperatif uyanıklık deneyimi anestezi tarafından ciddi bir şekilde irdelenmelidir. Biz de bu çalışmada sezaryen operasyonlarında bebeğin çıkımına kadar geçen süre boyunca sınırlı anestezi ajan kullanımını nedeniyle yeterli anestezi derinliğini entropy modülü kullanarak saptamak ve operasyondan sonra anestezi altında farkındalığı ve kognitif fonksiyonlardaki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Maternal Fizyoloji

Doğumda anestezi ve analjezi gereksinimi obstetrik anestezistin rolünün önemini arttırır. Gebelikte anestezi ve analjezi uygulamaları hem gebelik fizyolojisindeki değişikliklerin beraberinde getirdiği durumlar hem de uygulanacak yöntemlerin anne ile beraber fetüsü da etkilemesi nedeniyle oldukça dikkat, tecrübe ve bilgi gerektirmektedir.

2.2. Gebelikte Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Obstetrik anestezide gebelikte oluşan hormonal ve fizyolojik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Gebelik bütün organ sistemlerini etkileyen bir durumdur. Artmış metabolizma ve oksijen gereksinimi, uterusun mekanik etkileri, fetoplasental ünitenin metabolik gereksinimleri ve plasental dolaşım ile ilgili hemodinamik değişiklikler sonucu gebelikte fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler gebelik ilerledikçe belirginleşir ve özellikle yüksek riskli gebeliklerde anestezik yaklaşımda büyük önem arz eder.

2.2.1. Kardiyovasküler Sistem

- 2. ve 3. trimesterde gebelik öncesi döneme göre % 40 oranında kardiyak debide artış
- Kalp atım hacmi ve kalp hızında artış
- Plazma volümünün eritrosit kütesinden daha fazla artması nedeniyle dilüsyonel anemi (4)
- Sistemik vasküler dirençte azalma
- Pulmoner vasküler rezistansta azalma
- Vena kava inferiora bası sonucu supin pozisyonda hipotansif şoka eğilim

- EKG’de sol aks deviasyonu (5, 6).

2.2.2. Hematolojik Sistem

- Maternal kan volümünde artış
- Sodyum retansiyonu
- Hemoglobin ve hematokritte rölatif azalma sonucu fizyolojik anemi
- Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X ve XII düzeylerinde artma, hiperkoagülabiliteye yatkınlık ve Faktör XI düzeyinde azalma
- 3.trimesterde lökositoz (21.000 / mL’ ye kadar), % 10 oranında benign trombotopeni (4), (7), (8).

2.2.3. Respiratuar Sistem

- Artmış oksijen gereksinimi ve karbondioksit eliminasyonunu karşılayabilmek için solunum dakika volümü ve solunum işinde artma
- Fonksiyonel Rezidüel Kapasitede azalma (termde gebelik öncesi döneme göre % 20 oranında)
- Havayolu rezistansında azalma
- Tidal volümde % 50’ lik azalma
- Göğüs duvar hareket kısıtlılığı ve uterusun basısı nedeniyle diafragmatik solunum paterni
- Progesteronun solunum merkezini karbondioksite karşı duyarlı hale getirmesi nedeniyle PaCO₂’de azalma (9).

2.2.4. Gastrointestinal Sistem

- Gatrik motilitede yavaşlama ve özefageal sfinkter basıncında düşme
- Gebelik sırasında gastroözefageal reflü ve özefajit riskinde artma
- İnce ve kalın bağırsaktan geçiş süresinde uzama nedeniyle konstipasyon sıklığında artma (10).

2.2.5. Renal Sistem

- Üre, kreatinin ve ürik asit klirensleri artar.
- Renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon oranlarında kardiyak debi artışına bağlı olarak % 50 oranında artış
- Serum kreatinin ve üre düzeylerinde düşme
- Glükozüri ve aminoasidüri (11).

2.2.6. Santral Sinir Sistemi

- Artmış progesteron sekresyonu nedeniyle genel ve rejyonel anestezi gereksiniminde azalma
- Lokal anesteziye karşı duyarlılıkta artma
- Minimum alveolar konsantrasyonda (MAC) azalma
- İntraabdominal basınç ve kan volümünde artma sonucu epidural venlerde genişleme ve epidural aralık serebrospinal sıvı volümünde azalma (9), (12).

2.3. Uteroplazental Dolaşım

Sağlıklı bir fetusün gelişimi için uteroplazental dolaşımın normal işleyişte olması gereklidir. Uteroplazental yetmezlik fetal gelişme geriliğinin önemli bir sebebi olup ciddi boyutlarda olduğu takdirde fetal ölümle sonuçlanabilir. Uteroplazental dolaşımın bütünlüğü için yeterli uterin kan akımı ve normal plasental fonksiyon şarttır.

2.3.1. Uterin Kan Akımı

Uterin kan akımı (UKA) termde ortalama 500 - 700 ml / dk olup kardiyak debinin % 10' unu oluşturur. Hamilelik boyunca giderek artış gösterir. Normal şartlarda uterus kan akımının % 80' i plasentaya, % 20' si miyometriyuma gitmektedir (4). Uterin damarlarda kan akımı hızlı ve direnç düşüktür. Direnç düşüşü en fazla gebeliğin 20. haftasından sonra gerçekleşir (13). Uterin damarlar maksimum olarak dilate durumdadır ve otoregülasyona sahip değildir ancak α - adrenerjik agonistlere duyarlıdır. UKA, annenin kan basıncı ve kardiyak debisine bağlıdır. Şu şekilde formülize edilebilir:

$$UKA = \frac{\text{Uterin arteriyel basınç} - \text{Uterin venöz basınç}}$$

Uterin vasküler direnç

Hipovolemi, hemoraji, sempatik blokaj, aortokaval kompresyon ve uterusun aşırı kontraksiyonu maternal hipotansiyona yol açarak uterin kan akımını azaltabilir.

Anestezi, perfüzyon basıncında değişiklik ve vasküler direnç değişiklikleri sonucu uterin kan akımında dramatik etkiler oluşturur. Nöroaksiyel teknikler sonucu oluşan sempatik blok maternal kan basıncını düşürerek uterin kan akımını azaltır. Nöroaksiyel anestezi öncesi sıvı yüklemesi maternal hipotansiyonu tam olarak önleyemese de kardiyak debiyi arttırarak uteroplental kan akımını koruyabilir (14).

Volatil anestezik ajanlar, genel anestezi esnasında yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında sistemik vazodilatasyona ve myokard depresyonuna yol açabilirler. Aortokaval kompresyon durumunda bu etkiler daha da ağırlaşır (9).

2.3.2. Plasenta Fonksiyonu

Plasenta, fetusun respiratuar gaz değişimi, beslenmesi ve atıklarının eliminasyonundan sorumlu olan organdır. Plasenta maternal ve fetal dokulardan oluşur ve her ikisinden de kan alır.

2.3.3. Anestezik İlaçların Plasental Geçişleri

Gebe hastaya uygulanan birçok ilaç plasentadan geçer ve fetus üzerinde önemli etkiler oluşturur. Bir ilacın plasentadan transferi, fetal umbilikal vendeki konsantrasyonunun, maternal venöz konsantrasyonuna oranı ile (UV / MV) ifade edilir. Fetal dokulara alınımı ise, fetal umbilikal arter konsantrasyonunun umbilikal ven konsantrasyonuna (UA / UV) oranıyla bağlantılıdır.

İlaçlar plasentayı 3 ana şekilde geçer:

1 - basit difüzyon

2 - aktif transport

3 - pinositoz

Solunum gazları, küçük iyonlar ve anestezide kullanılan ilaçların çoğu plasentayı difüzyon yoluyla geçerler. Su kütle akımı ile hareket eder. Aminoasitler,

vitaminler ve kalsiyum ve demir gibi bazı iyonlar aktif transport yöntemiyle, immünglobülinler gibi büyük moleküller ise pinositoz yoluyla geçerler.

Geçen ilaç miktarı moleküler ağırlık, proteine bağlanma, yağda çözünürlük, maternal ilaç konsantrasyonu ve maternal ve fetal pH gibi bir çok faktöre bağlıdır.

Yağda çözünürlüğü yüksek olan ve moleküler ağırlığı 500 daltondan küçük olan ilaçlar plasentayı rahatlıkla geçerler. Plasentayı geçen ilacın davranışı fetal pH ve proteine bağlanma oranıyla ilişkilidir (15). İyonizasyon derecesi arttıkça plasentadan geçiş azalır sadece ilacın iyonize olmayan bölümü plasentadan geçer.

Maternal ve fetal kan pH değerlerindeki değişiklikler ilacın iyonizasyon derecesini ve plasental geçiş oranını etkiler. Düşük pH, lokal anesteziklerin iyonizasyonu arttırarak bu ilaçların fetusta birikimine neden olur.

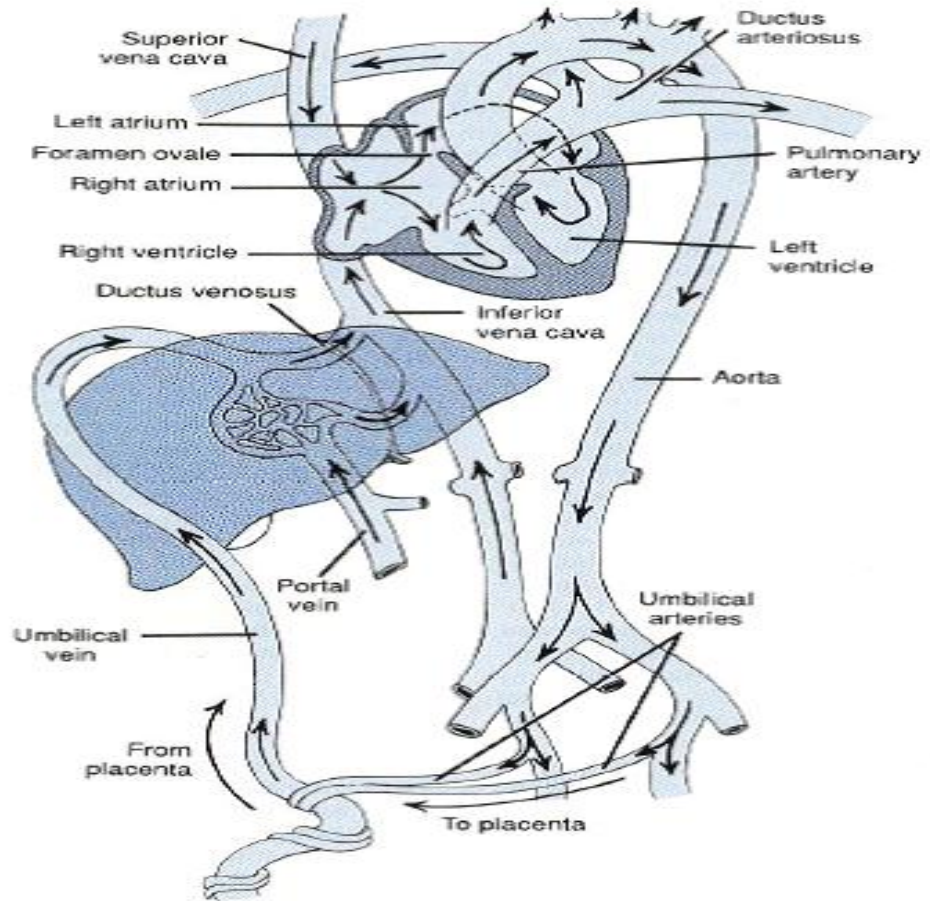
Fetal dolaşımın kendine özgü yapısı ilacın fetustaki dağılımında önemli etkilere sahiptir. Plasentayı geçen ilaç fetal dolaşıma umblikal ven aracılığıyla gelir. Karaciğer umblikal ven tarafından kanlandırılan ilk fetal organdır ve bir çok ilaç bu aşamada tutulmaktadır. Ancak venöz kanın % 40' ı karaciğere uğramadan geçer (16). Hepatik ilaç tutulumu sonucu fetusun santral sinir sistemi bazı ilaçların zarar verici etkilerinden korunabilir (17). Umblikal venöz kanın foramen ovale ve duktus arteriozusta dilüsyona uğraması da fetal ilaç dağılımını etkiler.

2.4. Fetal Fizyoloji

Fetusun dolaşımı ve respiratuar gaz değişimi plasenta yolu ile olur. Fetüstaki respiratuar gaz değişimi iki kardiak şant aracılığıyla sağlanır: foramen ovale ve duktus arteriosus;

1. Plasentadan iyi oksijenlenen kan (yaklaşık % 80 oksijen satürasyonu) vücudun alt kısmından dönen venöz kanla (% 25 oksijen satürasyonu) karışır ve inferior vena kavayla sağ atriuma gider.
2. Sağ atrial anatomi inferior vena kavadan gelen kanı (% 67 oksijen satürasyon) foramen ovale aracılığı ile sol atriuma verir.

3. Daha sonra sol atrial kan sol ventrikülle vücudun üst kısmına (başlıca beyin ve kalp) pompalanır.
4. Vücudun üst kısmında az oksijenize olan kan superior vena kava ile sağ atriuma döner.
5. Sağ atrial anatomi, akımı superior vena kavadan sağ ventriküle yönlendirir.
6. Sağ ventrikül kanı pulmoner artere pompalar.
7. Pulmoner vasküler rezistans yüksek olduğu için, sağ ventrikülden atılan kanın % 95' i (% 60 saturasyon) duktus arteriosusta şantlaşarak desenden aorta, tekrar plasentaya ve vücudun alt kısmına gider (4), (Şekil 1).



Şekil 1: Fetal Dolaşım (Morgan-Mikhail'in Klinik Anesteziyoloji isimli kitabından)

2.5. Doğumda Fetusun Fizyolojik Değişimi

Umblikal kordonun ligasyonu sonucu, plazma CO₂ artışı ve O₂ düzeyinde azalma nedeniyle yenidoğan solumaya başlar ve fetal hemodinami değişir. Doğumdan hemen sonra pulmoner vasküler direnç ani olarak düşer. Yenidoğanın solunumu ile akciğerler genişler ve sağ ventriküldeki kanın büyük bir kısmı pulmoner arter yolu ile pulmoner yatakta basıncı düşmüş olan akciğerlere yönelir. Bu sırada sistemik kan basıncındaki artış, duktus arteriozusta kan akımını da tersine çevirir. İntrauterin hayatta akciğerler kollabe olduğundan, kanın büyük kısmı duktus arteriozus vasıtası ile inen aortaya ve oradan da umblikal arterler ile plasentaya geçer.

Foramen ovale anatomik yapısından dolayı sol atriumdaki basıncın artmasıyla kapanır. Duktus arteriozus ve foramen ovalenin kapanmasıyla yenidoğan dolaşımı başlamış olur. Vena umblikalıs yolu ile gelen oksijenize kanın büyük bir bölümü, vena kava inferior yolu ile sağ atriuma ve buradan da foramen ovale yolu ile sol atriuma taşınır.

Kan sol atriumdan sol ventriküle ve oradan da aortaya pompalanır. Pompalanan kanın büyük bir kısmı fetusun beynine ve koroner dolaşıma gider. Superior vena kavadan gelen oksijenlenmemiş kan, sağ atrium, sağ ventrikül ve buradan da pulmoner artere atılır.

2.6. Obstetrik Anestezi

Sezaryen ile doğumlarda genel anestezi uygulaması; maternal kanama, belirgin koagülopati, hayatı tehdit eden fetal distress veya hastanın rejyonel anestezi yöntemlerini reddetmesi durumunda endikedir. Genel anestezi hızlı indüksiyon, hava yolu kontrolü ve iyi bir hemodinami sağlama gibi avantajlara sahiptir. Genel anestezinin olası komplikasyonları ise entübasyonun yapılamaması, mide içeriğinin akciğerlere aspire edilmesi, neonatal depresyon ve annenin genel anestezi altında farkındalık yaşama riskidir.

2.7. Sezaryen

Sezaryen latince kesmek anlamına gelen “caedere” fiilinden türetilmiştir. M.Ö. 700’ lü yıllarda Romalılar döneminde gebeliğin ileri döneminde ölmüş olan anneden bebeği çıkarmak amacıyla uygulanmıştır.

Günümüzde sezaryen oranları giderek artış göstermekte olup çeşitli kuruluşlara bağlı değişmekle beraber hastanede gerçekleştirilen ameliyatlarda içinde ilk sıradadır ve tüm canlı doğumların % 10 - 25’ ini kapsamaktadır (4). Sezaryen operasyonlarındaki artışın nedeni fetal distres ve endikasyonlarının genişlemesi ve elektif mükerrer sezaryenlerdir. Sezaryenin başlıca endikasyonları doğum eyleminin durması, fetal distres, sefalopelvik uyumsuzluk, prezantasyon bozukluğu, prematürite ve daha önceden geçirilmiş uterus cerrahisidir. Sezaryende anestezi yönteminin seçimi cerrahi endikasyona, aciliyetin derecesine, annenin durumuna ve hastanın isteğine bağlıdır.

2.8. IV Anestezik Ajanlar

2.8.1. Propofol

Propofol 1970 yıllarında yapılan çalışmalar neticesinde hipnotik özellikleri olan fenol derivelerinden elde edilmiş olan ve anestezi indüksiyonunda yaygın olarak kullanılan intravenöz anestezik ajandır (9). Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanıldığı gibi ameliyathane içi ve dışında sedasyon amacı ile de kullanılmaktadır.

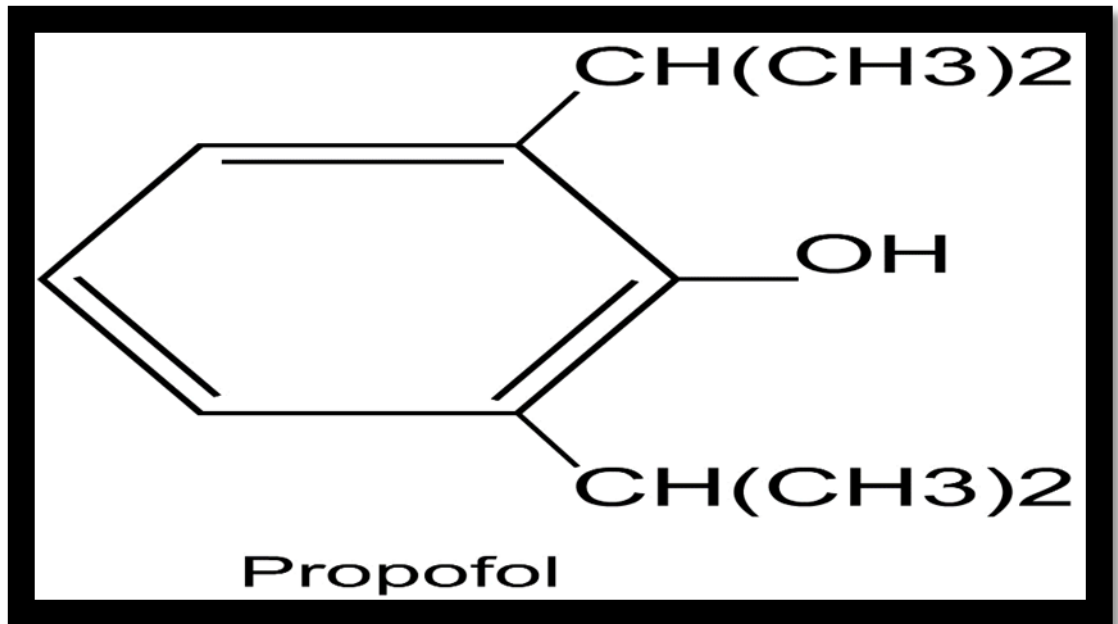
Fizikokimyasal Özellikleri

Kimyasal ismi 2,6 - di - isopropilfenoldür. İçeriğinde % 1 propofol, % 10 soya fasulyesi yağı, % 2.25 gliserol ve % 1.2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi bulunan bir intralipid emülsiyonudur. Propofol iki isopropilfenol grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur ve oda ısısında yağ şeklinde bulunur. Bu alkilfenolün yan zincir uzunluğunun değiştirilmesi potens, indüksiyon ve derlenme özelliklerini etkiler.

Propofol hidrofobik olup lipitte yüksek oranda çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle ilk olarak Cremophor EL ile hazırlanmıştır ancak bu formda anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir (15). Bu nedenle klinik kullanımdan çekilmiş ve ajan tekrar emülsiyon halinde hazırlanmıştır. Yumurta allerjisi hikayesi propofol kullanımına kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Yumurta lesitini yumurta sarısında mevcuttur ve yumurta allerjisi yumurtanın beyazına karşı gelişmektedir.

Propofol formülasyonları bakterilerin üremesini desteklediğinden hazırlanması ve kullanılması sırasında tam bir steril teknik uygulanmalı, lastik kapaklar veya ampüllerin boyun kısmı açılmadan önce alkol ile silinmelidir. Solüsyon açıldıktan sonra 6 saat içerisinde kullanılmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı olarak sepsis ve ölüm bildirilmiştir.

Mevcut propofol formülasyonları içerisine mikrobiyal çoğalmayı geciktirmek amacıyla % 0.005 oranında disodyum edetat veya % 0.025 sodyum metabisülfid eklenmiş olup bu formun pH'sı 7 dir. Hafif visköz yapıda ve süt kıvamında olup beyaz renktedir. Avrupa' da % 2' lik bir formu ve ek olarak orta ve uzun zincirli trigliseridler içeren bir başka formu da mevcuttur. Bütün formlar oda ısısında stabildir ve ışıktan etkilenmez. Propofolün düşük konsantrasyonlu bir çözeltisi hazırlanmak istendiğinde % 5 dekstroza seyreltilmesi mümkündür.



Şekil 2: Propofolün kimyasal yapısı

Propofolün Metabolizması

Propofol, karaciğer tarafından konjugasyon yoluyla hızlı bir şekilde glukronid ve sülfata parçalanarak suda çözünen ve böbrekten atılan bileşikleri oluşturulur ancak metabolitleri aktif değildir.

Propofolün klirensi hepatic kan akımından daha fazladır. Bunun nedeni karaciğer dışı bir metabolizmaya ve böbrek dışı eliminasyona sahip olmasıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda, anhepatik dönemde ekstrahepatik bir metabolizma varlığı saptanmıştır (18). Akciğerler, ekstrahepatik metabolizma kapsamında propofolün bolus bir dozunu takiben ilk geçiş eliminasyonunun % 30' undan sorumludur (19). Propofolün, yapılan in vitro çalışmalarda, insan böbreği ve ince barsak mikrozomlarında metabolize edildiği saptanmıştır (20). Propofol doz bağımlı olarak sitokrom P450' yi inhibe eder. Metabolizasyon açısından bu enzim sistemine bağlı ajanların konsantrasyonunda değişikliğe neden olabilir (21).

Farmakokinetik

Kan propofol düzeyleri tek bolus enjeksiyonu takiben redistribüsyon ve eliminasyon yoluyla hızla azalma gösterir. Üç kompartman modeline dayanılarak yapılan çalışmalarda başlangıç dağılım yarı ömrü 1 - 8 dakika, yavaş dağılım yarı ömrü ise 30 - 70 dakika ve eliminasyon yarı ömrü ise 4 - 23.5 saat olarak saptanmıştır (9).

8 saate kadar infüzyon süreleri sonlandırıldığında plazma konsantrasyonun % 50 azalması için gerekli süre 40 dakikadan daha azdır (22). Bu nedenle uzun süreli infüzyonlardan sonra da propofolden derlenme hızlı olmaktadır.

Şuur kaybı ile yüksek oranda korelasyon gösteren ve EEG baskılanması esasına dayanan ekulibrium sabiti propofol için 0.3 - 1 dk' dır (23). Propofolün pik etkisi 90 - 100 saniye içerisinde ortaya çıkmaktadır (24, 25). EEG üzerindeki etkisinin ortaya çıkışı yaştan bağımsızdır. Propofolün yaşlılarda artan konsantrasyonları hem EEG üzerindeki etkileri hem de hemodinamik hedefler açısından daha fazla hassasiyet gösterilmesi gereken bir durumdur.

Propofolün farmakokinetiği cins, vücut ağırlığı, önceden var olan hastalıklar, yaş ve eş zamanlı ilaç alımı gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişir (26). Propofol karaciğer kan akımını bozarak kendi klirensini bozabilir (27). Ayrıca kalp debisi üzerine etki ederek kendi kompartmanlar arası klirensini değiştirir. Debide artış olması propofolün plazma konsantrasyonunda azalmaya yol açar.

Propofolün dağılım hacmi kadınlarda daha fazla, klirens hızı ise daha yüksektir. Ancak eliminasyon yarı ömürleri erkek ve kadınlarda benzerlik gösterir (28). Yaşlılarda klirens hızları ve santral kompartman hacmi daha da azalmıştır (29). Çocuklarda ise santral kompartman hacmi daha fazladır ve klirens de daha hızlıdır. 3 yaşından büyük çocuklarda hacim ve klirensin vücut ağırlığına göre ayarlanması gerekir. 3 yaşından küçük çocuklar farmakokinetik olarak vücut ağırlığıyla orantılıdır ancak santral kompartmanları ve sistemik klirens değerleri erişkinler ve daha büyük çocuklardan daha fazladır (30). Bu nedenle bu yaş grubunda daha yüksek doz gereksinimi görülür (31).

Karaciğer hastalıklarında propofolün klirensi değişmez ancak eliminasyon yarı ömrü bir miktar uzar. Propofolün farmakokinetiği böbrek hastalığından etkilenmemektedir.

Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkiler

Propofolün hipnotik etkisi GABA_A reseptöründeki β - alt ünitesine bağlanarak oluşturduğu klor akışını arttırmasına bağlıdır. Bu etkisi için β_1 (M286), β_2 (M286) ve β_3 alt üniteleri önem arzeder (32).

Propofol GABA_A reseptörleri üzerindeki bu etki ile hipokampüste ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe eder (33). Asetilkolin inhibisyonu propofolün sedasyon yapıcı özelliği açısından önemlidir (34). Ayrıca glutamat reseptörlerinin subtipi olan N - metil - D - aspartat (NMDA) da yaygın inhibisyon oluşturarak SSS üzerindeki etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar (35). Propofol ayrıca spinal kord nöronları üzerine direkt etkisi ile dorsal boynuz nöronlarında hem GABA_A hem de glisin reseptörlerine depresan etki gösterir (36). Barbitüratların

aksine anti - analjezik etkiye sahip değildir. Subhipnotik dozları santral kaynaklı ağrının tanı ve tedavisinde kullanılmıştır. Nöropatik ağrı üzerinde ise etkisizdir.

Propofol, GABA reseptörleri aracılığıyla area postrema'da serotonin miktarını azaltarak antiemetik olarak etki eder. Nükleus akkumbens'teki dopamin konsantrasyonunu arttırarak bağımlılık yapıcı etki ortaya çıkarabilir.

Hipnoz oluşturma etkisi 2.5 mg / kg'lık dozdan sonra bir kol - beyin dolaşımı süresindedir. Pik etki 90 - 100 saniyede elde edilir. Bilinç kaybı oluşması için gerekli propofolün medyan etkili dozu (ED₅₀) 1 - 1.5 mg / kg' dır. Hipnoz süresi doz bağımlı olup 2 - 2.5 mg / kg'dan sonra 5 - 10 dakika kadar sürer. İndüksiyon dozu yaştan belirgin bir şekilde etkilenir. 2 yaşın altında en yüksek olup, yaş ilerledikçe azalır (37). Subhipnotik dozlarda ise amnezi ve sedasyon oluşturur. Amnezi oluşturmak için gereken propofol infüzyon hızı 2 mg / kg / saat olarak saptanmıştır (38). Yüksek infüzyon hızlarında bile cerrahi işlem sırasında farkında olma durumu bildirilmiştir (39). Propofol uygulamasını takiben halusinasyonlar ve opistotonus görülebilir. Propofol doza bağlı olarak direk antikonvülzan etkili bir hipnotik ajandır. Epileptik atakları tedavi etmede kullanılmıştır.

Propofol kafa içi basıncını, serebral perfüzyon basıncını ve göz içi basıncını azaltır. Tiyoental ile karşılaştırıldığında göz içi basıncındaki azalma propofolde daha belirgindir (40).

Propofol serebral metabolik oksijen tüketim hızını (CMRO₂) azaltarak nöronal protektif etki gösterir. Beyin koruyucu etkileri hipoksik hasarla oluşan ATP, kalsiyum, sodyum ve potasyumdaki değişikliklerin baskılanmasına ve lipid peroksidasyonunu önleyerek oluşturduğu antioksidan etkisine bağlıdır (41, 42).

2. Solunum Sistemi Üzerine Etkiler

Propofol indüksiyonu sonrası apne gelişim insidansı ve süresi doza, uygulama hızına ve eş zamanlı premedikasyona bağlıdır. Apne oluşumundan önce tidal volümde belirgin azalma ve takipne gelişir (43). 50 - 120 µg / kg / dk hızında hipoksiye solunum yanıtını baskılar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyon oluşturur (44). Ancak bu etkisi halotan kadar potent değildir (45).

Propofol hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun şiddetini azaltır. Propofolün pulmoner vazomotor tonus üzerindeki etkisi; nitrik oksit aracılığıyla asetilkolin ile indüklenen pulmoner vazodilatasyonun inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (46).

3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkiler

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine en belirgin etkisi arteryel kan basıncında azalmadır. Arteryel basınçtaki azalma sistemik vasküler dirençte, kalp debisi / kardiyak indekste ve atım hacmi indeksinde azalma ile birlikte. Kalp kapak hastalığı olanlarda pulmoner arter ve pulmoner kapiller kama basıncını azaltır. Bu etki hem ön yük hem de ard yükteki basınç azalmasından kaynaklanmaktadır.

Propofol, vazodilatasyon ve kardiyovasküler depresyon yaparak sistemik vasküler basınçta azalma oluşturur. Bu etki propofolün dozuna ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır (47). Propofolün vazodilatatör etkisi sempatik aktivitede azalma, endotel hücrelerinde prostasiklin inhibisyonu ve nitrik oksit stimülasyonuna bağlıdır (9).

Propofol bir indüksiyon dozundan sonra kalp hızında belirgin değişiklik oluşturmaz. Hipotansiyona taşikardik yanıtı inhibe eder. Oluşturduğu sedasyon etkisi ile orantılı olarak kardiyak sempatik tonus azalır (48). Atriyovenriküler ve aksesuar yolak iletimi ile sinoatriyal nod fonksiyonu üzerinde direk etkisi çok azdır. Supraventriküler taşikardileri baskılaması nedeniyle elektrofizyolojik çalışmalarda kullanılmamalıdır (49).

Diğer Etkiler

Propofolün kas gevşetici ajanlarla oluşan nöromusküler bloğu potansiyalize edici etkisi yoktur. Malign hipertermiyi tetiklemez aksine malign hipertermide tercih edilmesi gereken bir ajandır. Kortikosteroid sentezini etkilemez ve adrenokortikotropik hormona (ACTH) yanıtı değiştirmez (50).

Propofol ile anafilaktoid reaksiyonlar gelişebilir. Bu reaksiyonlar lipid emulsiyondan bağımsız olarak propofolün kendisiyle ilişkili olarak ortaya çıkar. İlaç

allerjisi anamnezi bulunan hastalarda propofolün dikkatli kullanılması gerekir. İntralipid içindeki propofol tek başına histamin salınımını tetiklemez (51). Subhipnotik dozlarda antiemetik etki gösterir.

Kullanım Şekilleri; Anestezi İndüksiyon ve İdamesi

Propofol hem anestezi indüksiyonu hem de idamesi amacıyla kullanılır. İndüksiyon dozu 1 - 2.5 mg / kg arasında değişir. Premedikasyon uygulanmamış erişkin hastalarda ED95' i 2.25 - 2.5 mg / kg' dır (9).

Tablo 1: Propofolün kullanımı ve dozları (Miller Anestezi 10. baskı sayfa 325' ten alınmıştır.)

Genel anestezi indüksiyonu	1 - 2.5 mg / kg IV; yaş arttıkça doz azaltılır
Genel anestezi idamesinde	50 - 150 µg / kg / dk IV N ₂ O veya bir opioidle kombine
Sedasyon	25 - 75 µg / kg/dk IV
Antiemetik	10 - 20 mg IV; 5-10 dk da bir tekrar 10 µg / kg / dk infüzyon başlanabilir.

Propofolün indüksiyon dozunu belirleyen faktörler yaş, yağsız vücut kitlesi ve kan volümüdür. Yaşlılarda doz azaltılmalıdır. Propofole bağlı oluşan hipotansiyonun önlenmesi için alınacak önlemler arasında önden sıvı yüklemesi yapılması ve propofolün hasta şuurunu kaybedene kadar azar azar dozlarda uygulanması yer almaktadır.

Kısa süreli işlemlerde kullanıldığında propofol, tiyopental ve methohexitalden daha hızlı derlenme ve psikomotor fonksiyonlarda geri dönüş sağlamaktadır. İndüksiyon ajanı olarak kullanıldığında antiemetik özelliğinden dolayı diğer ajanlara göre daha az bulantı - kusma oluşturur. Hızlı derlenme sağlaması nedeniyle barbitüratlardan daha üstündür. Propofol aralıklı bolus şeklinde veya idame amaçlı infüzyon olarak uygulanabilir. İndüksiyon dozunu takiben 100 -

200 µg / kg / dk dozunda infüzyon gerekmektedir. Yaşın artması propofol infüzyon gereksiniminde azalma ile birlikte dir.

Sedasyon

Propofolün kısa süreli cerrahi işlemlerde ve yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağı hastalarda sedasyon amacıyla kullanım endikasyonu vardır. Uzun süreli infüzyondan sonra dahi ajan kesildiğinde infüzyon süresinden bağımsız olarak derlenme erken olmaktadır (52).

Yan Etkiler ve Kontrendikasyonları

Propofol ile anestezi indüksiyonunda enjeksiyon sırasında ağrı oluşması sık gözlenen yan etkilerdendir (53). Bunun yanısıra miyoklonus, apne, arteryel kan basıncında düşme ve propofolün uygulandığı vende tromboflebit gelişmesi gibi yan etkiler de görülebilir. Propofolün en belirgin yan etkisi sistemik kan basıncındaki düşmedir. İndüksiyondan önce bir opioid ajan kullanılması kan basıncındaki düşmeyi arttırıcı etki gösterir. Ancak laringoskopi ve entübasyona yanıt olarak oluşan kalp hızı, arteryel kan basıncı ve sistemik vasküler dirençteki artma propofol ile tiyopental indüksiyonuna göre daha az görülür.

Enjeksiyon sırasındaki ağrı oluşumu propofolde tiyopentalden daha fazla oranda görülür. Bu yan etki propofol içine lidokain eklenmesi veya propofolün kalın bir intravenöz yoldan verilmesi ile önlenabilir. Miyoklonus ise tiyopentalle karşılaştırıldığında propofol ile indüksiyondan sonra daha sık görülür fakat etomidat ve metohexitalden daha nadirdir (9).

Propofol infüzyon sendromu propofolün 48 saat veya daha uzun süre 5 mg / kg / saat veya daha üzeri dozlarda infüzyonu ile ortaya çıkan nadir görülen ancak fatal olabilen bir sendromdur. Ölümler ilk olarak 1990' larda çocuklarda rapor edilmiştir ve bu antite 1998' de Bray tarafından propofol infüzyon sendromu olarak adlandırılmıştır (54). Genel durumu kötü olan yetişkin hastalarda da ortaya çıkabilir. Klinik bulgular arasında; metabolik asidoz, rabdomiyoliz, hiperkalemi, hepatomegali ve hiperlipidemi komplikasyonlarından bir veya birkaçına sekonder dirençli

bradikardi vardır. Kardiyak ve renal yetmezlik gelişebilir. Mitokondri içine serbest yağ asitlerinin girişinin inhibe olması sonucu serebest yağ asidi metabolizmasında ve solunum zincirinde bozulma meydana gelmektedir.

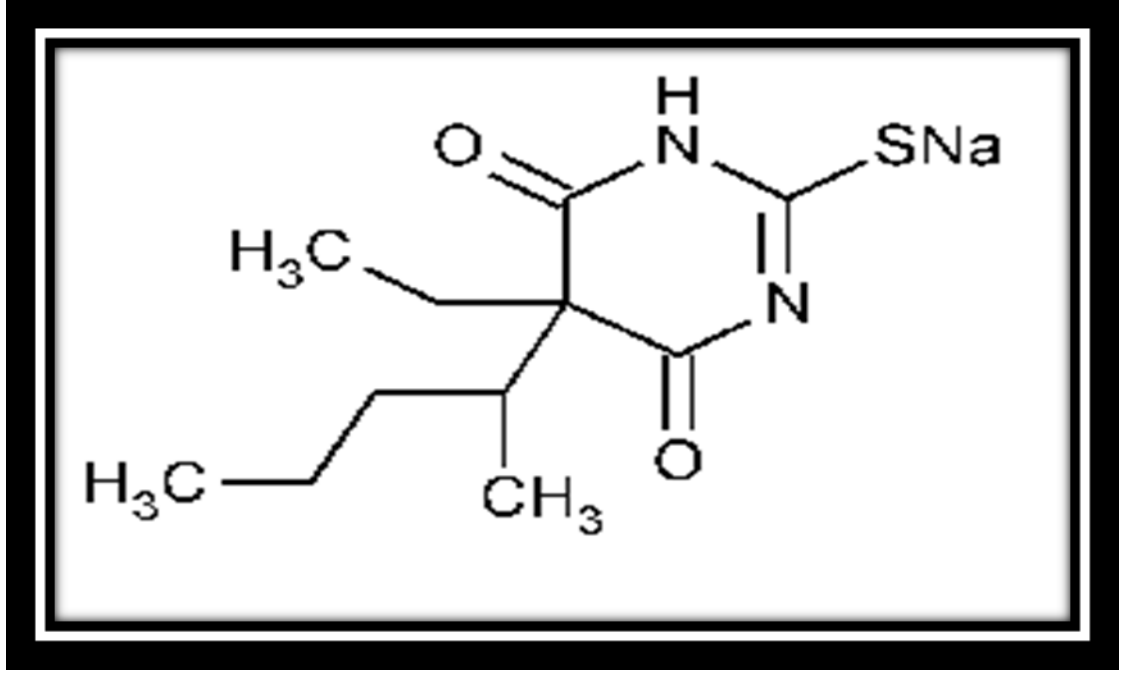
2.8.2. Tiyopental

Tiyopental, sedatif özelliği olmayan ve üre ile malonik asitin kombinasyonundan oluşan barbitürik asittir. İlk kez 1864 yılında Nobel Ödüllü organik kimyacı Adolf von Baeyer tarafından sentezlenmiştir. Sedatif özelliklere sahip ilk barbitürat olan barbital oral formda olup uzun etkili bir ajandır. Somnifen ise ilk kez 1920’de Redonnet tarafından klinik kullanıma sunulmuş olan intravenöz barbitürat formudur. 1929’da amobarbital (Amytal), 1932’de ilk çok kısa etkili barbitürat olan heksobarbital klinik uygulamaya konulmuştur.

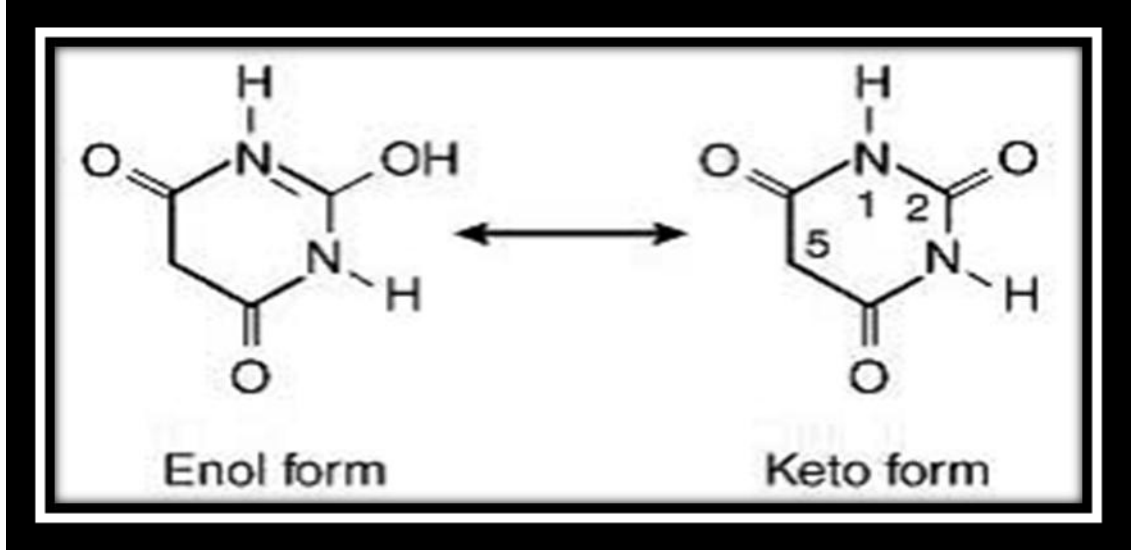
1935 yılında sülfür içeren barbitürat olan tiyopental Tabern ve Volwier tarafından sentezlenmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. Tiyopental hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresine sahip olması ve heksobarbital ile görülen eksitatör etkileri taşımaması nedeniyle klinikte daha çok tercih edilmiştir (55).

Fizikokimyasal Özellikleri, Yapısı ve Formülü

Barbitüratlar; barbitürik asit (2, 4, 6 - trioksoheksahidropirimidin) ve hipnotik etkisi olmayan malonik asit ve ürenin birleşmesinden oluşan pirimidin nükleusundan oluşur. 2 pozisyonunda oksijen bulunduranlar oksibarbitüratlar, sülfür bulunduranlar tiyobarbitüratlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Oksijen ve sülfürün enol formunun oluşmasıyla reaktif ürün meydana gelir ve suda çözünen barbitürat tuzları oluşur. Çözünürlük özelliği barbitüratların IV kullanımına olanak sağlar. Barbitüratlar hipnotik aktivitelerini ise 5 pozisyonundaki karbon atomuna tutunan hidrojenin aril veya alkil grubu ile yer değiştirmesi ile kazanırlar.



Şekil 3: Tiyopentalin kimyasal yapısı



Şekil 4: Barbitürik asidin keto ve enol tautomerik formları, hipnotik aktif barbitüratlar 1, 2 ve 5. bölgedeki yerleşimle belirleniyor (Miller Anestezi 2010 basım sayfa 328'den alınmıştır)

Barbitüratlar % 6 anhidroz sodyum karbonat tuzları ile hazırlandıktan sonra su veya salin ile tiyopental % 2.5, metohexital % 1' lik solüsyonları elde edilir.

Hazırlandıktan sonra tiyobarbitüratlar buzdolabında 1 hafta, metoheksital ise 6 hafta boyunca bozulmadan stabil olarak kalır. İndüksiyon sırasında damar yolunda tıkanıklık oluşturabilen presipitat oluşumuna sebep olabildiklerinden dolayı veküronyum veya panküronyum ile karıştırılmamalıdır.

Yapı - Aktivite İlişkisi

Barbitüratlar farklı farmakolojik özellikleri 5, 2 ve 1. pozisyonundaki ekler aracılığıyla kazanır. Pozisyon 5' teki aril veya alkil grubu hipnotik ve sedatif etkiden sorumludur. C₅' teki fenil grubu antikonvülzan aktiviteye yol açar. 2. pozisyonda sülfür olması ise hızlı etki başlangıcı oluşturur.

Metabolizma

Fenobarbital dışındaki bütün barbitüratlar karaciğerde metabolize edilirler. Metabolitleri inaktif olup suda çözünür ve idrar yoluyla atılır. Fenobarbital ise daha çok böbrekler yoluyla atılım gösterir.

Barbitüratlar 4 basamakta biyotransformasyona uğrarlar;

1. C₅' teki alkil veya fenol grubunun oksidasyonu
2. N - dealkilasyon
3. Tiyobarbitüratların C₂' den desülfürasyonu
4. Barbitürik asit halkasının yıkılması (9)

Barbitüratların metabolizasyonunda en önemli yol oksidasyondur. Sonuçta idrar veya glukoronik asit konjugatları olarak safra ile atılan polar alkoller, ketonlar, fenoller veya karboksilik asit gibi metabolitler oluşur. Barbitürat metabolizması oksidatif mikrozomları indükleyen ilaçlar tarafından artırılır. Kronik barbitürat kullanımı da enzim indüksiyonuna katkı sağlar. Bu nedenle akut intermittan porfirili hastalarda barbitürat kullanılmamalıdır. Porfirin yapımında kullanılan delta - aminolevülinik asit sentetaz enzimini stimüle ederek atak oluşumuna sebep olabilirler.

Tiyopentalin plazmadan temizlenme ve eliminasyon yarı ömrü 12 saat olup % 15' i karaciğerden atılmaktadır.

Farmakokinetik

Barbitüratların farmakokinetiği hem fizyolojik ve hem de daha ağırlıklı olmak üzere kompartman modellerine dayandırılarak açıklanır (56). Fizyolojik modeller; barbitüratların santral dolaşıma hızlı bir şekilde karışmasını, sonrasında beyin gibi düşük volümlü ve iyi kanlanan dokulara ve kaslar gibi diğer dokulara yavaş dağılımı sebebiyle hızlı etkileme süresini açıklayan modellerdir. İndüksiyon dozunun sonlandırılmasında bu modellere göre yağ doku tarafından alım ve metabolik klirens küçük bir role sahiptir. Ancak her iki farmakokinetik model de primer mekanizmanın hızlı redistribüsyon olduğunu belirtir (57).

Kompartman modeli, tiyopentalin etkisinin sonlanmasının yağ dokusuna yavaş alınımı ve hepatik metabolizmadaki klirens veya eliminasyona bağlı olmasını açıklamaktadır. Tiyopental geniş dağılım hacmi, düşük hepatik klirensi ve yağ dokusuna afinitesi nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanıldığında dokularda birikici etki gösterir. Bu nedenle obez hastalarda tiyopentalin yarı ömrü uzar. Kadınlarda dağılım hacmi biraz daha fazla olması nedeniyle eliminasyon yarı ömrü daha uzundur. Gebelik de tiyopentalin dağılım hacmini arttırarak eliminasyon ömrünü uzatır (58).

Etki Mekanizması

Barbitüratlar santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini, inhibitör nörotransmitterlerin sinaptik etkilerini attırarak ve eksitatör nörotransmitterlerin etkilerini ise bloke ederek gösterirler.

GABA_A reseptörüne bağlanan barbitüratlar iyon kanalına klor akımını arttırarak hiperpolarizasyona sebep olur. Barbitüratların hipnotik ve sedatif etkisi, GABA' nın etkisini arttırarak postsinaptik membranda eksitabiliteyi arttırma mekanizmasına bağlıdır. Yüksek dozlarda kullanıldığında ise barbitüratların kendisi agonist etki göstererek direk olarak GABA' ya bağlanmadan klor kanallarını aktive ederler. Ayrıca glutamat ve asetilkolin gibi eksitatuvar nörotransmitterlerin sinaptik geçişini inhibe ederler (59).

Tiyopental santral sinir sistemi anestezinde önemli bir yer tutar. Serebral kan akımını ve serebral metabolik oksijen tüketim hızını ($CMRO_2$) birbirine paralel olarak azaltır. $CMRO_2$ de azalma sonucu serebral vasküler rezistans artar ve serebral kan akımı azalır. Yeterli dozda tiyopental verildiğinde EEG' de yavaşlama oluşur. Ayrıca ATP yapımını azaltarak inkomplet serebral iskemiden koruyucu etki gösterirler (60). $CMRO_2$ de azalmanın yanı sıra serebral perfüzyon basıncı da azalır. Sonuç olarak serebral kan akımı ve intrakranial basınç da azalır. Barbitüratların kullanımını intrakranial basıçta azalmaya yol açar.

Barbitüratların SSS etkilerinin ortaya çıkması için kan beyin bariyerini geçmesi gerekir. İlacın BOS' a ve beyin dokusuna geçişini etkileyen faktörler lipid çözünürlüğü, iyonizasyon derecesi, proteine bağlanma derecesi ve ilacın plazma konsantrasyonu olarak ifade edilebilir.

Yüksek lipid çözünürlüğü ve düşük iyonizasyon derecesi kan beyin bariyerini geçişi hızlandırır ve etki daha çabuk başlar. Tiyopental ve metoheksital pentobarbitalden daha fazla lipid çözünürlüğüne sahiptir. Pentobarbitalden daha hızlı etki başlangıcı gösterirler.

Tiyopentalin pKa ' sı 7.6 dır. % 50' si noniyonize formda bulunur. IV uygulamadan kısa bir süre sonra BOS' ta birikim gösterir. Asidoz arttıkça perfüzyonun kötüleşmesi nedeniyle barbitüratların kan - beyin bariyerini geçen oranları artar (61). Asidozlu hastalarda barbitürat ihtiyacı azalırken, alkalozda yeterli düzeyde anestezi oluşturabilmek için gereken ilaç dozu artış gösterir.

SSS' de etki başlangıcını etkileyen faktörlerden biri de proteine bağlanma derecesidir. Barbitüratlar yüksek oranda albümin ve plazma proteinlerine bağlanırlar. İlacın sadece serbest olan kısmı kan beyin bariyerini geçebildiğinden dolayı proteine bağlanma derecesi ile geçiş hızı arasında ters orantı vardır (57). Tiyobarbitüratlar oksibarbitüratlardan daha fazla oranda proteine bağlanırlar.

Barbitüratların IV uygulanmasında doz ve enjeksiyon hızı da SSS etkilerinin başlamasında etkili olan faktörlerdendir. Plazma ilaç konsantrasyonu kan - beyin bariyerinin ilaç geçirgenliğini etkiler.

Etkinin Sonlanması

İlacın BOS' tan plazmaya geçerek etkinin sonlanmasında etkili olan faktörler BOS ilaç konsantrasyonu, lipid çözünürlüğü ve iyonizasyon derecesidir. Proteine bağlanma ise daha az etkilidir. İlacın etkisinin sonlanmasında en önemli faktörler plazma düzeyinin azalmasını sağlayan hızlı redistribüsyon fazı, yavaş metabolik faz ve ikinci redistribüsyon fazı olarak sayılabilir. Tiyopentalden uyanmada etkili mekanizma, ilacın beyne göre daha az kanlanan yağ ve kas gibi dokulara redistribüsyonu sonucu plazma seviyesindeki hızlı düşüştür.

Kullanım Şekilleri

Barbitüratlar anestezi uygulamalarında induksiyon, idame ve premedikasyon amaçlı kullanılan ajanlardır. İnkomplet iskemide beyin koruyucu olarak kullanımı da vardır. En sık kullanılan üç barbitürat tiyopental, tiyamilal ve metoheksitaldir.

Tiyopental hızlı etki başlangıcı olan IV hipnotik ajandır. Anesteziden derlenme hızlıdır. Analjezik özelliği yoktur. Bu nedenle diğer analjezik ajanlarla kombine edilmesi gerekmektedir.

Klinik uygulamada sık kullanılan dozu 4 - 5 mg / kg' dır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada induksiyon dozu 2.8 - 9.7 mg / kg arasında değiştiği saptanmıştır (62). Hemorajik şok mevcudiyeti, kardiyak output düzeyi, yaş, yağsız vücut kitlesi ve cinsiyet hastalar arası doz farklılığını belirleyen faktörlerdendir. Kan hacminde azalmaya sebep olan şok ve dehidratasyon durumlarında, yağsız vücut kitlesinde azalmayla birlikte olan obezitede, yaşlılarda ve kadın hastalarda ilacın çözüneceği hacim ve yeniden dağılma hacminin azalması nedeniyle induksiyonda kullanılan barbitürat dozu azaltılmalıdır.

Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Barbitüratların kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine olan etkileri doz bağımlı olarak gelişir. Barbitürat enjeksiyonu sonrası % 40 hastada ağızda sarımsak veya soğan tadı oluşur (9). Bunun dışında allerjik reaksiyonlar, lokal doku irritasyonu veya nadiren de olsa doku nekrozu gelişebilir. Ürtikeryal reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Yüzde ödem, bronkospazm, düküntü ve anafaksi gibi ciddi

reaksiyonlar oluşabilir. Tedavisinde 1 ml 1:10.000 epinefrin ve IV sıvı tedavisi uygulanır.

İndüksiyonda öksürük, hıçkırık, tremor ve seğirme gibi eksitatör semptomlar görülebilir. Kazara barbitüratların intraarteryel enjeksiyonu sonucu çok ciddi doku nekrozu gelişebilir. Tedavide ilacın verildiği arter içerisine salın verilerek ilaç konsantrasyonu seyreltilmeli, trombozisi önlemek amacıyla heparinizasyon yapılmalıdır. Brakiyal pleksus bloğu da tedavi seçenekleri arasındadır.

Organ Sistemlerine Etkileri

1. Kardiyovasküler Sistem

Barbitüratlar kardiyovasküler sistemde periferik vazodilatasyon yaparak venöz göllenmeye sebep olurlar. Kalsiyumun miyofibrillere ulaşma hızını azaltarak kontraktilitede azalma oluştururlar. Kalp hızında artış görülür. Direk negatif inotropik etki, SSS' den geçici olarak sempatik çıkışın azalması ve kapasitans artışından dolayı ventriküler dolumun azalması kardiyak outputta görülen düşüşten sorumlu olan mekanizmalardır (63).

Tiyopental kardiyak output ve vasküler basınçtaki düşmeye bağlı olarak baroreseptör refleks mekanizmada stimülasyon yaparak kalp hızını artırır. Hücrelere kalsiyum girişini azaltarak sarkolemmadaki kalsiyum miktarını azaltır ve doz ilişkili olarak negatif inotropik etki ortaya çıkarır.

Koroner arter hastalığı olanlarda tiyopental ile indüksiyon sonrası meydana gelen kalp hızında artma miyokardial oksijen tüketiminde artışa sebep olur. Hipovolemik hastalara verildiği zaman ise kardiyak outputta ve kan basıncında belirgin düşme görülür (64). Yeterli kompensasyon mekanizması olmayan hastalarda tiyopental indüksiyonu sonrası ciddi hemodinamik depresyon olabilir.

2. Solunum Sistemi

Barbitüratlar santral solunum sistemi depresanıdır. Aynı zamanda EEG' de baskılanma ve dakika ventilasyonunda azalma oluşturur. Tiyopental ile indüksiyon sırasında % 20 hastada apne gelişir. Apnenin süresi kısadır ve paterni 'double apne'

olarak adlandırılmıştır. İlk oluşan apne ilaç uygulaması sırasında oluşur ve birkaç saniyede sonlanır. Yeterli tidal volüm oluşturan birkaç nefes sonrasında daha uzun bir apne periyodu oluşur. Bu nedenle tiyopental ile induksiyon sırasında solunum desteklenmeli veya kontrol altında tutulmalıdır. Kronik akciğer hastalığı bulunan hastalar tiyopentale bağlı solunum depresyonuna daha yatkındırlar.

Kontredikasyonlar

Tiyopental solunum yolu obstrüksiyonu veya yetersiz havayolu olan hastalarda, ciddi kardiyovasküler sistem insitabilitesi veya şok durumunda kullanımı kısıtlıdır. Tiyopental uygulanması status astmatikusta kontrendikedir, porfiriye tetikleyebilir veya akut atakları ortaya çıkarabilir.

2.9. Anestezi Derinliği

Genel anestezi veya sedasyon uygulamaları sırasında amaç, hastada farkındalık riski, hemodinamik insitabilite ve respiratuar depresyon oluşturmaksızın yeterli anestezi derinliğini sağlamaktır (65). Anestezi derinliği, hipnoz oluşturulması, amnezi sağlanması ve ağrılı uyaranlara karşı refleks cevabın baskılanması olarak tanımlanır.

1847 yılında anestezi derinliği ilk kez Plomley tarafından entoksikasyon, uyarı ve narkozun derin seviyeleri olmak üzere 3 evrede tanımlanmıştır. 1937 de Guedel eter anestezinin klasik 4 klinik evresini tanımlamıştır. Birinci evre analjezi, düzenli solunum ve göz kapağı refleksinin varlığı ile karakterizedir. Hastada tam amnezi, analjezi ve sedasyon mevcuttur. İkinci evre deliryum evresidir. Hastada ajitasyon, bilinçsizlik, düzensiz solunum ve rüya görme durumu vardır. Üçüncü evre cerrahi anestezi evresidir. Diafragmatik solunum belirgin ve göz kapağı refleksi inaktiftir. Guedel'in dördüncü evresinde respiratuar paralizi, kardiyovasküler ve respiratuar arrest görülür.

1987 yılına geldiği zaman Pyrs - Roberts, anesteziyi, hastanın ilaca bağlı bilinç kaybının sonucu olarak hoş olmayan uyarıları algılayamama ve hatırlayamaması olarak tanımlamıştır (66). Hoş olmayan uyarılar ise mekanik, kimyasal, termal ve radyasyon uyarıları olarak sınıflandırılmıştır. Anestezi derinliği

yeterli olmayan hastalarda bu uyarılara yanıt olarak somatik ve otonomik cevaplar gelişir. Somatik cevaplar hem duyuşsal hem de motor aktiviteyi içerir. Hoş olmayan uyarıya motor cevap tipik olarak uyarılan kısmın çekilmesidir. Bunun dışında kan basıncı ve kalp hızında, tidal hacim ve solunum sıklığında artış görülebilir.

1993 yılında ise Kissin anestezi tanımını genişletmiş ve bir takım katkılarda bulunmuştur. Kissin' e göre genel anestezi, anestezinin üniter hipotezine nazaran daha spesifik bir moleküler mekanizmaya sahiptir ve genel anestezi tek bir komponentten değil, farklı ilaçların geniş farmakolojik etki mekanizmaları ile oluşmaktadır. Kissin bu sebeple anestezi ajanlarının genel anestezinin amacı doğrultusunda değişebilen farklı farmakolojik etki spektrumları anlaşılabilirse, anestezi potansiyel ve anestezi derinliği ölçümü konusunda bazı sonuçlara varılabileceğini iddia etmiştir (67).

Genel anestezi şu dört farklı komponentin birlikte bloke edilmesini içerir;

1. Mental blok (hipnoz, algı blokajı, bilinç ve hafıza kaybı)
2. Duyusal blok (analjezi, ağrı algısının bloke edilmesi)
3. Motor blok (kas gerilmesi ve uyarılara karşı tetiklenen motor cevabın baskılanması)
4. Refleks yanıtın blokajı (otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler aktivitenin baskılanması, kan basıncı artışlarının ve kardiyak aritmilerin engellenmesi) (68).

Yeterli anestezi derinliğinin sağlanması; hastanın intraoperatif farkındalık ve hatırlama riskini en aza indirmek, hem yüzeysel anestezi hem de aşırı derin anestezinin yan etki ve komplikasyonlarından korunmak adına oldukça önemlidir. Bu nedenle anestezi derinliğinin tespiti ve monitorizasyonuna yönelik çalışmalar hız kazanmıştır.

2.9.1. Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu

a) Klinik belirtiler: Anestezi derinliği klinik belirtiler ve geleneksel yöntemler kullanılarak izlenebilir. Hastanın hareket etmesi, kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupilin büyüklüğü ve ışığa karşı reaksiyonu, emirlere itaat, göz açma, terleme ve göz yaşarması, göz küresinin hareketleri klinik belirtiler arasındadır.

Geleneksel izleme yöntemleri ise, ASA' nın takip standartları ve end - tidal anestezi gaz konsantrasyonu takibini kapsamaktadır. Anestezi derinliğini saptamada klinik belirtilerle birlikte kan basıncı, kalp atım hızı, end - tidal anestezi ajan analizi ve kapnografi gibi temel izleme yöntemleri kullanılabilir.

b) İzole ön kol tekniği: İzole ön kol tekniği ilk kez Tunstall tarafından 1977 yılında sezaryen operasyonlarında kullanılmıştır. Bu teknikte, kas gevşetici ajan verilmeden önce, uyuyan hastanın bir koluna pnömatik turnike bağlanıp sistolik basıncın üzerine çıkılacak şekilde şişirilir. Böylece kas gevşeticilerin hastanın ön koluna ulaşması engellenmiş olur. Hastadan kolunu hareket ettirmesi istenir. Hastanın sözlü emirleri yerine getirmesi intraoperatif farkındalık ve uyanıklığı hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Ancak hasta kolunu hareket ettirdiği halde uyandıktan sonra hatırlamayabilir ya da hareket ettirmediği halde operasyon sırasındaki olayların farkında olabilir. Bu nedenle güvenilirliği sınırlıdır. Bazı hastalarda peteşiyel döküntüler oluşabilir. Ön kol, dolaşımı kesildikten sonra 20 dk süreyle motor kuvvetini koruyabilmektedir (69).

c) Spontan alt özefageal kontraktilete: Özefagusun alt 1 / 3' ü düz kaslardan, üst 1 / 3' ü çizgili kaslardan, orta 1 / 3 ise mikst kaslardan oluşmaktadır. Cerrahi girişim esnasında kas gevşetici ajana rağmen alt 1 / 3'ün kontraktiletesi devam eder. Anestezi ajanın konsantrasyonu arttıkça bu kontraksiyon hızı ve amplitüdü azalır. Cerrahi uyarılara cevap olarak özefageal kontraktilete artışı anestezi derinliğini anlamada güvenilir bir indeks olarak kabul edilmemektedir. Hastanın bilinç durumu hakkında bilgi vermemesi de sınırlayıcı faktörlerdendir.

d) Elektroensefalografi: EEG, alna yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla kortikal hücrelerin oluşturduğu elektroensefalografik aktivitenin kaydedilmesi işlemidir. 1937 yılında Gibbs ve arkadaşları, anesteziğin EEG'de düşük voltajlı hızlı dalgaları yüksek voltajlı yavaş dalgalara çevirdiğini bildirmiştir. Böylece EEG' nin anestezinin etkilerinin ölçümünde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Beynin elektriksel aktivitesi gri maddenin eksitator ve inhibitör postsinaptik aktivitesinin

bileşiminden meydana gelir. EEG, subkortikal talamus tarafından kontrol edilen bu elektriksel aktivitenin bir yansımasıdır ve anestezi derinliği ile direkt olarak fizyolojik korelasyona sahiptir.

EEG bazlı monitörler, anestezi ajanına maruz kalmış beynin aktivitesindeki değişikliklerin temelini anlaşılmasında önemli katkı sağlamışlardır. Tüm monitörler hastaların alınlarından ölçülen EEG sinyallerinin potansiyel dalgalanmalarını analiz eden cihazlardır. Elektroensefalik analog sinyal, dijital değere dönüştürülüp yükseltilir. Ham EEG ve işitsel uyarılmış potansiyellerden elde edilen frekans, amplitüd, latans veya faz ile ilişkili veriler tek bir sayı oluşturmak üzere işleme tabi tutulur. Sıklıkla 'index' olarak sunulan bu sayı 0 ile 100 arasında derecelendirilmiştir (70). Fourier dönüşüm, filtreleme ve spektral analiz gibi çeşitli dijital sinyallerin işlenmesinde merkezi role sahiptir. Bu bilgiler Fourier dönüşüm yöntemi ile bilgisayar tarafından yeniden kullanılmaya uygun bir veri formatına çevrilir (71).

Serebral kan akımı, serebral metabolizma ve anestezi ilaçları EEG'nin aktivitesini etkileyen faktörlerdir. Yüzeysel anestezi EEG'de aktivite artışına sebep olur.

EEG serebral fizyolojiyi yansıması, sürekli ve noninvaziv bir ölçüm olması bakımından değerli bir yöntemdir. Ancak anestezi derinliğini ölçen altın standart bir yöntem olmaması, anestezi ilaçlarının beynin farklı bölgelerini etkileyerek EEG dalgaları üzerinde farklı etkiler oluşturması ve birçok ham EEG parametresi içerisinde hangisinin seçilip kullanılacağı ile ilgili bir standart bulunmaması nedeniyle klinik pratiğe girmesi gecikmiştir (72).

2.9.2. Entropy

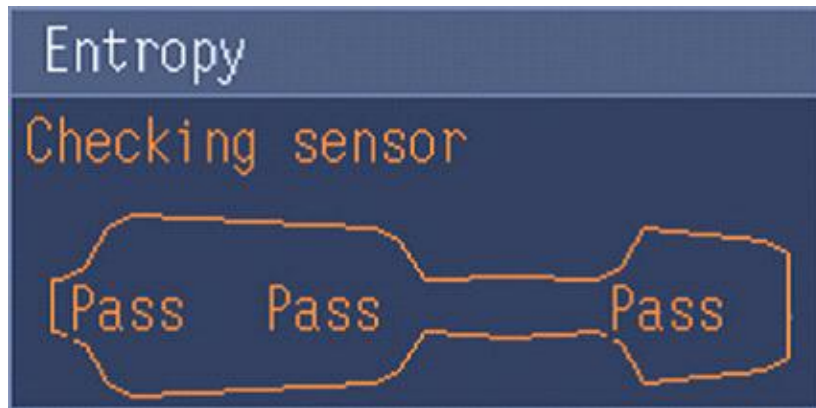
S/5 Entropy Modül, M - ENTROPY (GE Healthcare, Helsinki, Finlandiya) 2003 yılında anestezi derinliğini ölçmek üzere klinik kullanıma sunulmuş EEG derivasyonu bir aygıttır (73). M - ENTROPY™ modülü, State Entropy ve Response Entropy olmak üzere iki farklı rakamsal parametreyi hesaplar. Spektral entropy kavramı Shannon entropy olarak adlandırılan bilginin ölçülmesinden orjin alır. RE, 0 - 47 Hz frekans aralığını hesaplar ve hem EEG hem de EMG aktivitesini içerir. SE

ise 0 - 32 Hz frekans aralığını hesaplar ve sadece EEG aktivitesini içerir (65). Sonuç olarak, RE' nin SE' den farkı üst fasyal elektromiyografik aktivitesinin bir indikatörü olarak kullanılabilir. SE değeri 0 - 91 arasında, RE ise 0 - 100 arasında rakamsal sonuçlar verir.

Entropy, herhangi bir sinyaldeki düzensizliğin bir ölçüsüdür. Genel anestezi sırasında anestezi derinleştikçe, EEG düzensizden daha düzenli bir paterne değişir. Benzer şekilde, anestezi konsantrasyonu arttıkça FEMG dalgaları beyin derin parçalarında olduğu gibi giderek yatıştır. Entropy modülü EEG ve FEMG sinyallerindeki düzensizlik olarak sınıflandırılan bu değişiklikleri ölçer.

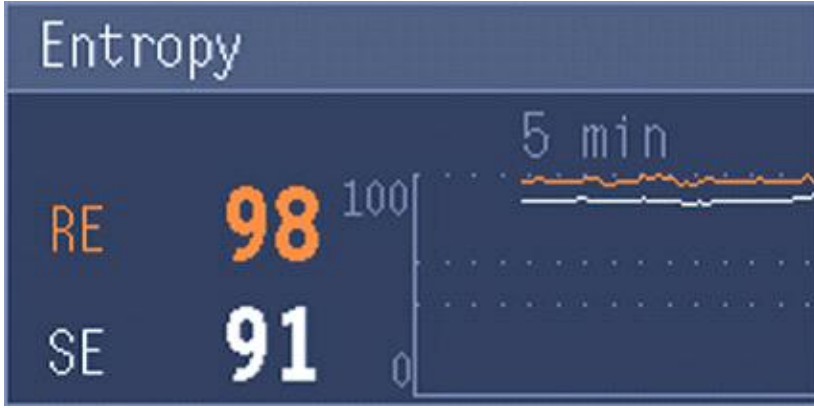
Klasik EEG frekansları ile yüz kaslarının EMG' si birbiriyle örtüşme gösterdiğinden dolayı kortikal aktivitenin analizinde problemler meydana gelir. Bu karışıklığı gidermede Entropy modülü faydalıdır. EEG dalgaları SE tarafından, EMG dalgaları ise RE tarafından ölçülür. Hasta kas gevşetici etkisi altında iken RE değeri düşük olur bu durumda SE hipnozun derecesini gösterir. Hasta kas gevşeticinin etkisinden kurtulup derlenmeye başladığında hem SE hem de RE değerleri artar. SE değerinin 0 olması izoelektrik EEG, 91 olması ise tam uyanıklığı gösterir. Yeterli anestezi derinliğinin sağlandığı aralık 40 - 60 arası kabul edilmektedir (74). SE değeri bu aralığın dışındaysa hipnotik ajanın dozunun değiştirilmesi gerekmektedir. SE değeri 40 - 60 arasında iken RE değeri SE değerinden 10 birimden fazla yüksek ise hastada artmış müsküler aktiviteden bahsedilir (75).

Sensör hastanın alnına yerleştirildikten sonra sensör bütünlüğü ve empedans seviyesi kontrol edilerek monitör ölçümü başlatılır (Şekil 5).



Şekil 5: Entropy'nin klinik kullanımı - 1

Uyanık durumda ve induksiyon esnasında yüzdeki müsküler aktiviteyi belirleyen her iki Entropy değeri arasında fark vardır (Şekil 6).



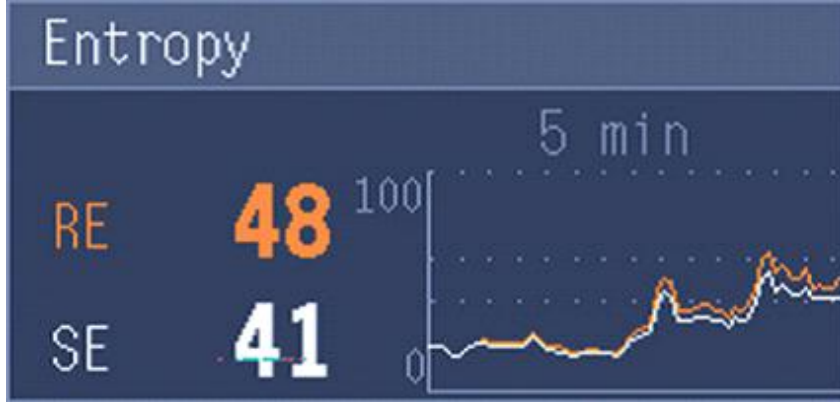
Şekil 6: Entropy'nin klinik kullanımı - 2

Entropy ölçümlerindeki düşüş hastanın uyarılara cevap verebilirliğindeki azalmanın gözlemlenmesine olanak tanır (Şekil 7).



Şekil 7: Entropy'nin klinik kullanımı - 3

Her iki Entropy değeri operasyon boyunca dengededir. RE' deki ani yükselmeler primer olarak FEMG aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Entropynin klinik kullanımı - 4

Burst Suppression Ratio (BSR), ham EEG dalgalarındaki sessiz periyotların miktarını belirtmek amacıyla ekranda seçilebilir (Şekil 9).



Şekil 9: Entropynin klinik kullanımı - 5

Vaka bitiminde Entropy değerlerinde artış görülür (Şekil 10).



Şekil 10: Entropynin klinik kullanımı - 6

Tablo 2: Normal Entropy değerleri ve EEG yansıması

RE	SE	EEG
100	90	Uyanık
60	60	Düşük hatırlama ihtimali
40	40	Birçok operasyon için yeterli klinik seviye Derin anestezi
0	0	Baskılanmış EEG

2.10. Anestezi Altında Farkında Olma (Awareness)

Anestezi altında farkındalık (awareness) deyimi, genel anestezi sırasında yaşanan bir olayın postoperatif dönemde spontan bir şekilde hatırlanması olarak tanımlanır (76). Anestezi altında farkında olma anestezinin kendisi kadar eskiye dayanır. 1846 yılında William Morton eter anestezisini başarılı bir şekilde uygulamış ancak cerrahi sırasında yarı bilinçli durumda olan hasta daha sonra operasyon sırasında bir ara ağrı duyduğunu ifade etmiştir. Genel anestezinin ilk uygulaması olan bu durum aynı zamanda anestezi esnasında ilk farkında olma vakasıdır.

1942 yılında kürarın klinik uygulamaya girmesiyle kas gevşeticilerin yaygın olarak kullanılması hastanın ameliyat esnasında hareketsiz kalmasını sağlamıştır. Bu durum operasyonların daha yüzeysel anestezi altında yapılmasına yol açarak anestezi altında farkındalığın artmasına sebep olmuştur (77).

Hastalar olayların bir kısmının veya tamamının farkında olabilir. Sıklıkla sesler (% 85 - 100), görsel duyuşsal izlenimler (% 27 - 46), korku (% 78 - 92), çaresizlik (% 46), operasyon hakkında detaylar (% 64), paralizi (% 69 - 89) ve ağrı (% 41) hissettiklerini hatırlarlar (68).

Genel anestezi sırasında olayların eksplisit geri çağırılması doğrudan hastalara sorularak araştırılabilir. Hastalar özellikle sorgulanmadığı takdirde farkındalıktan bahsetmeyebilirler. Birçok faktör anestezi altında farkındalık riskinde artış ile birlikte. Bunlar; yüzeysel anestezi, bazı cerrahi tipleri, daha önce farkındalık öyküsü olması, kronik santral sinir sistemi depresanı kullanımı, genç yaş, obezite, awareness hakkında yetersiz bilgi ve elektroensefalografik monitörlerin kullanımının ihmal edilmesidir (78).

Son 40 yılda tüm dünyada awareness insidansı azalma göstermiş olup günümüzde % 0.1- 0.2 civarındadır (78). Major travma, obstetrik ve kardiyak cerrahide bu oran daha yüksektir. Yapılan birçok çalışmaya göre farkındalığın en sık sebebi yüzeysel anestezidir. Farkında olmanın önemi ise genel anestezi altında farkındalık yaşayan hastaların % 33 - 56' sında posttravmatik stres bozukluğu görülmesidir. Modifiye Brice anketi farkındalık konusunda anesteziste yardımcı olan bir testtir. Sorgulama birden fazla kez yapılmalıdır.

Anestezi altında farkındalık Tablo 4' te görüldüğü üzere 4 şekilde sınıflandırılabilir;

Tablo 3: Anestezi esnasında farkındalığın sınıflandırılması (F. Tüzüner Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı sayfa 1160' dan alınmıştır)

1. Anestezi altında farkında olma yok; müzik, konuşmalar, yaranın kapatılması gibi farkedilen olaylar veya belirsiz tanımlamalar yok
2. Rüya görme; uyanıklıkla ilgili olması muhtemel
3. Anestezi esnasında farkında olma olasılığı; Anestezi altında farkında olmayı gösterecek olayları kesin hatırlama yok
4. Anestezi esnasında farkında olma; hatırlanan olayların hazır bulunan personel tarafından onaylanması, araştırmacıların anıların gerçek olduğuna inanması

Tablo 4: Modifiye Brice Anketi (F. Tüzüner Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı sayfa 1160’ dan alınmıştır)

1. Uyumadan önce hatırladığınız en son şey nedir?
2. Uyanırken hatırladığınız ilk şey nedir?
3. Uyumaya başlama ve uyanma arasında herhangi bir şey hatırlıyor musunuz?
4. Girişim esnasında rüya gördünüz mü?
5. Ameliyatınıza dair en kötü şey neydi?

2.10.1. Farkındalığın Tipleri

Farkında olma, hastanın operasyon esnasında durumunun farkında, kendisinden haberdar ve bilinçli olma durumudur. Bellek ise yeni bilgiler öğrenme, bunların depolanması ve hatırlanması gibi fonksiyonları içerir. Eksplicit ve implicit olmak üzere iki çeşit bellek vardır. Eksplicit bellek önceki deneyimlerin birikimi olan bilinçli bellektir. İmpilisit bellek ise herhangi bir bilinçli birikim olmaksızın önceki deneyimler tarafından oluşturulan, insan davranışındaki değişimlerle ortaya çıkan bilinçsiz bellektir. Eksplicit bellek ‘hatırlama’ ile eş anlamda kullanılır. Hastaya ameliyat esnasında herhangi bir ses veya gürültü duyup duymadığı sorulduğu zaman alınan cevaptır. İmplicit bellek ise, anestezi esnasında hastaya tekrarlanarak söylenen bir söz; örneğin abajur, ameliyattan sonra hastanın, aba- kökü başlayan kelime söylemesi istendiğinde abaküs, abartı, abanoz gibi bir kelime yerine abajur kelimesini seçmesidir. Bu bize hastanın ameliyat esnasında farkında olduğunu ancak bunu hatırlamadığını gösterir (79).

İnsanlarda hem explicit hem de implicit belleği inhibe ederek intraoperatif farkındalığı önleyen tek bir anatomik bölge bulunmamaktadır. Hipokampus lezyonlarının derin amneziye yol açtığı bilinmektedir. Hipokampusun önünde yer alan amigdalanın, emosyonel ve otonomik fonksiyonlar aracılığı ile bellek üzerinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

2.10.2. Farkındalığın Nedenleri

Anestezi altında farkında olma nedenleri bazı klinik durumlarla yakın ilişki gösterir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

1. Yüzeysel anestezi / anestezinin yeterli olmaması

- a. Hipovolemik, hipotansif hastalar ve travma hastalarında
- b. Kardiyak rezervi kısıtlı olan hastalarda hemodinamik stabiliteyi sürdürmek amacıyla anestezi ajanlarının en az miktarda kullanılması
- c. Sezaryen ameliyatlarında bebeğe geçecek anestezi madde miktarını azaltmak ve uterus atonisi oluşturmamak için yüzeysel anestezi tercih edilmesi
- d. Kas gevşeticilerin kullanılması sonucu ağrıya cevap olarak oluşan motor yanıtın baskılanması ile istenmeyen bir yüzeysel anestezi oluşur. Yetersiz anestezi verilmiş hasta hareket ederek 'farkında' olduğunu anlatır.
- e. ASA III - IV sınıfına giren hastalarda vital parametreleri etkilememek için daha az anestezi ajan kullanılması
- f. Ameliyatın sonunda anestezi ajanlarının zamanından daha erken kapatılması hastaların intraoperatif farkındalık yaşamasına sebep olabilir.

2. Bazı hastalarda anestezi madde gereksiniminin artması;

- a. Genç yaş,
- b. Tütün kullanımı,
- c. Alkol, opiyat, kokain ve amfetamin gibi maddelerin kullanımı,
- d. Aşırı anksiyöz hastalar,
- e. Daha önce intraoperatif farkındalık yaşamış hastalar,

3. Makina arızaları, anestezi tekniklerinin yanlış kullanılması;

- a. Donanımın önceden kontrol edilmemesi,
- b. Vaporizatörlerin boş olması,
- c. Devrede kaçakların olması,
- d. İntravenöz pompaların arızalı olması,

e. Opioid bazlı anestezi uygulanması gibi sebepler olabilir (80).

2.10.3. Farkındalığın İnsidansı

Anestezi altında farkındalık hakkında ilk çalışma 1961 yılında yayınlanmış ve insidans % 1.2 olarak bulunmuştur (81). Giderek azalma gösteren farkındalık insidansı günümüzde % 0.1 ila 0.2 arasındadır. Sandin ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada 11785 hastanın 18 tanesinde (% 0.15) genel anestezi altında farkındalık bulunmuştur. Nöromusküler bloke edici ilaçların kullanıldığı vakalarda farkındalık insidansı % 0.18 iken, bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda insidans % 0.1 olarak bulunmuştur (82). Farkındalık insidansını geriye doğru tarayacak olursak ilk başlarda, hastaların büyük oranda sadece tiyopental veya nitroz oksit ile anestesinin sağlandığı zamanlarda % 26 iken, % 0.5' lik halotanın (0.66 MAC) eklenmesi ile birlikte % 1 civarına düşürülmüş ve 1970 lerde yaygın görüş bunun kabul edilebilir bir insidans olduğu yönündedir (83).

Farkındalık için özel bir öneme sahip olan sezaryen, kardiyak cerrahi ve majör travmalarda bu insidans daha yüksektir. Avustralya ve Yeni Zellanda Anestezi Çalışma Derneğinin 2008' de yapmış olduğu 1095 sezaryen doğum çalışmasında postoperatif 763 kadın hasta ile görüşülmüş ve hatırlama insidansı % 0.26 olarak bildirilmiştir (83). Kalp cerrahisinde % 1.14 - 1.5 ve travma olgularında ise insidans % 11 - 43 arasında bulunmuştur (80).

2.10.4. Farkındalığın Olumsuz Etkileri

Genel anestezi ajanları, bilinç ve beynin bir işlevi olan kognitif fonksiyonlar üzerine doza ve süreye bağlı olarak etki gösterirler. Kognitif fonksiyon; bilinç düzeyi, hafıza, oryantasyon, konsantrasyon, genel bilgi, zeka, anlama ve yargı yeteneği gibi bileşenlerden oluşur. Konsantrasyon gücünden deliryuma kadar uzanan değişen süre ve derecelerde santral sinir sistemi etkilenmeleri sonrasında ortaya çıkan tablo postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlanır. Kognitif fonksiyonlar ile anestezi arasındaki ilişkiler yoğun araştırmalara konu olmuş ve yaş grupları ile farklı şiddette POKD bildirilmiştir. POKD hastaların % 0 – 25' inde kronikleşme

eğilimindedir. Birkaç ay veya birkaç yıl sürebilir. Erken teşhis ve tedavi iyilişme açısından önemlidir.

İntraoperatif farkındalık, genel anestezi altında opere olacak birçok hastanın ciddi olarak endişelendiği bir durumdur. Matthey ve ark.ları Kanada’ da yapmış oldukları bir araştırmada rastgele seçilmiş kişilere telefonla sorular sorarak genel anestezi ile ilişkili en çok korktukları komplikasyonları araştırmışlardır. Sonuçta intraoperatif uyanıklık endişesinin % 38.9 gibi yüksek bir oranda olduğunu bulmuşlardır. Klapa ve Roizen ise hastaların % 54’ nün cerrahi sırasında ağrı, paralizi ve mental rahatsızlık yaşama konusunda endişe duyduğunu belirtmiştir (83).

Anestezi esnasında farkındalık yaşayan ve bunları hatırlayan hastaların duyuları ile ilgili tanımlamalarının başında işitsel algılar ve paraliziden dolayı kıpırdamama ve soluk alamama gelmektedir. Bu durumda anksiyete ve panik ortaya çıkmaktadır. Hastalar çaresizlik ve yardım alamama duygusu içinde olduklarını ifade etmişlerdir. Hastaların önemli bir kısmı ağrı duyduklarından yakınmışlardır (84).

% 0.1 - 0.2 arasında insidansa sahip olan anestezi altında farkındalık ve hatırlama vakaları her ne kadar nadir olarak görünüyor olsa da uzun dönem etkileri açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Bazı hastalarda uzun süreli nöropsikolojik bozukluklar, akut stres reaksiyonun bir formu veya daha ciddi olarak posttravmatik stres bozukluğu gelişebilir (68). Bu hastaların % 80’ ninde ilk 3 hafta içinde, % 50’ sinde ise 2 yıl içinde anksiyete bozukluğu ortaya çıkmaktadır (85). Konsantrasyon güçlüğünden deliryuma kadar uzanan değişen süre ve derecelerde santral sinir sistemi etkilenmeleri sonrasında ortaya çıkabilen bu tablo hastalarda anksiyete bozukluğu, uykusuzluk, geceleri kabus görme, huzursuzluk, depresyon ve suicidal düşünceler şeklinde kendini gösterebilir.

Sezaryen operasyonları artmış farkındalık riski taşıyan özellikli vakalardır. Bu vakalarda anestezi ajanlarının düşük dozda kullanılması; induksiyonda anesteziğin fazla yüklenmesinden ve fetusta oluşabilecek respiratuar depresan etkilerinden korkularak yüzeysel anestezi uygulanmasından kaynaklanmaktadır (68).

2.10.5. Farkındalığın Önlenmesi

Anestezi altında farkındalık yaşayan veya bu riskin yüksek olduğu bilinen hastalarda gelişebilecek postoperatif komplikasyonlar açısından tedbir alınması ve hatırlamanın önlenmesi anesteziistin primer görevlerinden biridir. Bu amaçla çeşitli önlemler alınabilir;

1. Amnezi oluşturan bir ajan ile premedikasyon: Benzodiazepinler yeni bilgilerin elde edilmesini ve kodlanmasını bozarak etki eder. Verilen doz arttıkça bellek bozulmasının süresi ve derecesi de artış gösterir. Midazolam anterograd amnezi yaparak eksplisit anımsamayı önler fakat retrograd amnezi oluşturamaz (86).

2. İndüksiyon ajanlarının ‘uyku dozu’ndan daha yüksek dozda verilmesi: Endotrakeal entübasyon ve laringoskopinin oluşturduğu güçlü uyarıyı bertaraf etmek için ilave dozlarda indüksiyon ajanı verilmesi gerekebilir.

3. Kesin olarak gerekmedikçe kas gevşeticilerin kullanımından ve total paraliziden sakınmak: Anestezi derinliğini en iyi gösteren belirtilerden biri hastanın hareket etmesidir. Tam paralizi gerektirmeyen ancak yeterli anestezinin sağlanması mümkün olan operasyonlarda hastanın uyanık olup olmadığını ve anestezi derinliğini takip etmek açısından kas gevşeticilerin kullanılmaması diğer bir seçenektir.

4. N₂O ve opioid eklenen volatil anestetiklerin MAK değerinin en az 0.6 olması: N₂O’ in SSS üzerindeki depresan etkisinin yanı sıra stimülan etkisinden de kaynaklanan, bellek ve kognitif yeteneklere, eşit konsantrasyondaki isoflurana göre daha az etkili olması nedeniyle operasyon sırasında MAC değeri 0.6 ve üzerinde tutulmalıdır. Opioidlerin ise öğrenme ve hafıza üzerine etkisi yoktur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı oluşturmazlar.

5. Uygulama ile ilgili önlemler: Anestezi cihazı, vaporizatörler ve diğer ekipmanların kullanılmadan önce kontrol edilmesi, düzenli olarak bakımlarının yapılması gerekmektedir.

6. Farkındalık olasılığı olan hastalarda işitsel maskeleme: İntraoperatif farkındalık ve uyanıklık yaşayan hastaların en sık şikayetçi olduğu konuların başında operasyon sırasında duydukları sesler gelmektedir. Sezaryen gibi farkındalık insidansı yüksek olan obstetrik olgularda intraoperatif kulaklıkla müzik yayını yapmak riski azaltabilir.

7. Anestezi derinliğinin monitorizasyonu: Bu amaçla üretilmiş Entropy, BIS ve Narkotrend gibi çeşitli cihazlar mevcuttur.

8. Hastanın farkında olmasının önemini anlama: Özellikle tıbbi personel anestezi altında farkındalığın önemi, tesbiti ve yönetimi ile ilgili yeterli eğitime tabi tutulmalıdır.

Tablo 5: Anestezi esnasında farkında olmanın önlenmesi için JCAHO kriterleri

<p>1. Anestezi altında farkında olmaya karşı önlemler geliştirilmeli ve uygulanmalıdır.</p> <p>a. Klinik ekibin eğitimi</p> <p>b. Ameliyattan önce yüksek riskli hastaların tanınması</p> <p>c. Uygun monitorizasyon tekniklerinin efektif uygulanması</p> <p>d. Daha önce farkındalık yaşamış hastaların postoperatif uygun takibi</p> <p>e. Daha önce farkındalık yaşamış hastaların tanımlanması, yönetimi ve havale edilmesi</p> <p>2. Posttravmatik stres bozukluğu veya mental sorunlar yaşayan hastalar desteklenmeli ve ilgili yerlere danışılmalıdır.</p>
JCAHO - Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

2.10.6. Anestezi Esnasında Rüya Görme

Anestezi uygulamalarından sonra sıklıkla bildirilen rüya görme fenomeni tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Yapılan birçok çalışmada rüya görmenin anestezi derinliği ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Anestezi esnasında rüya görmek, anestezinin zarar verici etkisi olmayan bir yan etkisidir. Rüya görme insidansı % 6 - 22 arasındadır. Çoğu zaman hastalar anestezi esnasında rüya gördüklerini bildirirler ancak ne zaman gördüklerini tam olarak saptayamazlar. Rüyalar çoğunlukla anesteziden uyanmaya yakın bir dönemde ortaya çıkar. Hastaların postoperatif derlenme döneminde sedasyon etkisinde olması ya da fizyolojik uyku rüya görmede etken faktörler arasındadır (87).

Leslie ve ark.ları anestezi esnasında görülen rüyaları iki grupta sınıflandırmışlardır. Birinci tip rüyalar ‘tam olmayan uyanıklık’ hali olduğunu, ikinci tipin ise anesteziden uyanma esnasında ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Birinci tip rüyalar nadir görülmektedir. 300 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada anestezi esnasında rüya görme oranını % 22 olarak bulmuşlardır (88).

Brandner ve ark.larının 1997 yılında 112 hastada yapmış olduğu çalışmada propofol ile yapılan anestezilerde, rüya görme oranının diğer inhalasyon ve intravenöz anestezi uygulamalarına göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Propofol ile daha yüksek oranda rüya görme mekanizması propofolün rüya oluşum fizyolojisinde majör rol oynayan bazal ön beyin kolinerjik liflerini aktive etmesine bağlıdır (89).

Sebel ve ark.larının 2004 yılında yapmış olduğu çalışmada rüya görme oranı % 6 bulunmuştur. Rüyaların daha çok genç, sağlıklı ve ayaktan tedavi edilebilir hastalarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (90).

2.11. Anestezinin Kognitif Fonksiyonlara Etkisi

Genel anestezi bilinc ve beyin bir işlevi olan kognitif fonksiyonlar üzerine doza ve süreye bağlı olarak etki etmektedirler (91). Genel anestezi uygulamalarında hedef, dışarıdan verilen ilaçlarla vital fonksiyonları normal sınırlarda idame ettirip aynı zamanda analjezi, amnezi ve kas gevşemesi sağlamaktır. Genel anestezi kognitif fonksiyonlar üzerine doza ve süreye bağlı olarak etki ederler. Genel anestezi altında yapılan operasyonlar sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmekteki amaç anestezi veya cerrahi girişimin neden olduğu kognitif fonksiyonlardaki bozulmayı araştırmak veya kullanılan anestezi ajanlarının artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamaktır.

Genel anestezi altında yapılan operasyonlar sonrasında kognitif fonksiyonları değerlendirmekteki amaç anestezi veya cerrahi girişimin neden olduğu kognitif fonksiyonlardaki bozulmayı araştırmak veya kullanılan anestezi ajanlarının artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamaktır.

Kognitif fonksiyonlar klinikte hafıza kaybı, psikomotor dengesizlik, demans, deliryum veya depresyon, ince motor koordinasyonda zorluk ve üst düzey kognitif fonksiyonlarda bozulma şeklinde görülür. Nöropsikolojik testlerle tanınan ve anestezinin bir komplikasyonu olarak kabul edilen bu durum postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlanır.

Bilinç, dikkat, yönelim, algı, bellek, yargılama ve iç görü olarak bilinen kognitif fonksiyonların anestezi sonlandırıldıktan sonra preoperatif seviyelere dönmesi zaman almaktadır (92). Kognitif fonksiyonlardan biri olan hafızanın anesteziden etkilendiğinin bildirilmesinden bu yana 200 yıldan fazla bir süre geçmiştir (93).

Genel anesteziğin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi nöronal membranlar, nikotinerjik asetilkolin reseptörleri (nAChRs), muskarinik asetilkolin reseptörleri (mAChRs), iyon kanalları, nörotransmitterler, beyin kan akımı ve metabolizma aracılığıyla olmaktadır. Nikotinerjik asetilkolin reseptörleri çeşitli tipte anesteziğe duyarlılık gösterir. Barbitüratlar, ketamin ve volatil anesteziğin nöronal nAChRs'lerini deprese ederler. Propofol supraklinik dozlarda nAChRs ve mAChRs üzerine etki göstermektedir.

POKD, gençlere nazaran yaşlılarda daha sık görülmektedir. Kognitif fonksiyonun değerlendirildiği çalışmalar yaşlılarda sık olmasına rağmen çocuklar ve gençlerde sınırlı sayıdadır. Deborah ve ark ilk kez anestezi sonrası hafıza işlevinin genç ratlarda arttığını, yaşlı ratlarda ise 3 haftaya kadar gerilediğini bildirmiştir. Blokland ise tekrarlayan pentobarbital anestezisinin kognitif yaşlanmayı etkileyen biyolojik bir faktör olduğunu bildirmiştir. Uygulanan testlere bağlı olarak değişmekle birlikte yapılan çalışmalarda gençlerde de postoperatif 2. gün kognitif disfonksiyon bildirilmiştir (94). POKD' nin sıklık ve süresinin cinsiyetle olan ilişkisi üzerinde de yeterli çalışma bulunmamaktadır. Anestezi derinliğinin BIS ile kontrol edildiği ve anestezi sonrası spontan göz açma ve sözel uyarıya cevap süresi ölçüldüğünde bu süre kadınlarda anlamlı ölçüde kısa bulunmuştur (95). Genel anestezi uygulamalarından sonra her yaş grubunda genel kabul görmüş testler aracılığıyla kognitif fonksiyonları değerlendirmek postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının erken tanı ve tedavisinde faydalı olmaktadır.

2.11.1. Mini Mental Test

Mini mental test (MMT); oryantasyon, dikkat, hesap yapma, kayıt belleği - yakın hafıza, dil ve görsel algının değerlendirildiği bir testtir. 24 sorudan oluşur.

Toplam puanı 30 dur ve 5 - 10 dk. gibi kısa sürede uygulanabilme özelliğine sahiptir (96). MMT ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yayınlanmıştır. Klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilir, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış olan kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Orjinal dili İngilizcedir. Mini Mental Test ile kraniyal BT anormallikleri arasında korelasyon gösterilmiştir (97).

2.12. Yenidoğanın Değerlendirilmesi

2.12.1. Apgar Skoru

Yenidoğan bebeğin mortalite ve morbiditesini değerlendirmek amacıyla kullanılan yöntemlerden biri olan Apgar skoru 1952 yılında **Virginia APGAR** tarafından geliştirilmiştir. Apgar skorlaması yenidoğanın klinik durumunu hızlıca değerlendirmek üzere sunulmuş, yaklaşık 50 yıldır kullanılan klasik bir yöntemdir (98). Ancak prematürite, konjenital anomaliler, gestasyonel yaş, anneye uygulanan medikasyon veya anestezi tipi, skorlamayı yapan kişi gibi nedenlerden dolayı subjektif bir yöntemdir.

Apgar skoru beş parametreden oluşur ve doğumdan sonra 1. ve 5. dakikalarda uygulanır. Bakılan parametreler arasında bebeğin deri rengi, kas tonusu, solunumu, refleks yanıtları ve kalp ritmi bulunmaktadır. İlk değerler düşük ise beşer dakika arayla tekrar değerlendirilir. Bu skorlama sistemine göre bebeğin acil müdahaleye ihtiyacı olup olmadığı ve yeniden canlandırma çabalarına nasıl yanıt verdiği saptanabilir. Her parametreye 0, 1, 2 puanları verilir. Total skor olarak 8 - 10 değerleri normal, 4 - 7 skorları orta derecede kötü, 0 - 3 puanları ise hemen resüsitasyon yapılmasını gerektirir. Değerlendirme sonucunda 10 puan alan bebeğin çok iyi durumda olduğu söylenebilir.

Düşük Apgar skoru tek başına perinatal asfiksiyi göstermezken, preterm bebeklerde, konjenital anomalilerde, nöromuskuler hastalıklarda, antenatal ilaç kullanımında, doğum sırasında yapılan bazı manipulasyonlara bağlı olarak Apgar skoru düşük olabilir. 1. dakika Apgar skoru; genellikle umbilikal kanın pH' sı ile

ilişkili olup, intrapartum asfiksisinin ve yardımcı solunum gereksiniminin bir göstergesidir. 5. dakika Apgar skoru; yenidoğan dönemindeki ölümlerin ve ilerdeki nörolojik gelişimin değerlendirilmesi açısından, birinciye göre daha doğru bir fikir verir.

Apgar skorları 7 ile 10 arasında olan infantlar güçlü durumdadır ve hafif taktik uyarı veya basit nazofaringeal aspirasyon dışında başka bir yardıma ihtiyaç duymaz (4). Hafif deprese olan bir bebek (Apgar skoru 5 - 7) taktik stimülasyon, oksijen verilmesi veya ambu ile ventilasyona ihtiyaç gösterebilir.

İleri derece deprese bebek (Apgar skoru 0 - 4) asfiktik olarak düşünülür, entübasyon ve resüsitasyon gerekebilir. Skorun komponentleri Virginia Apgar'ın soyadına ithafen şu şekilde kullanılmaktadır:

A = Appearance (Görünüm = renk),

P = Pulse (Kalp atımı),

G = Grimace (Refleks),

A = Activity (Adale tonusu),

R = Respiration (Solunum).

Tablo 6: Apgar skorları değerlendirilmesi

Parametreler	0 Puan	1 Puan	2 Puan
Kalp ritmi	Kalp sesleri yok	< 100 / dk	> 100 / dk
Solunum	Yok	Yüzeyel, düzensiz	Düzenli, kuvvetli
Kas tonusu	Genel hipotoni	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Hareketli, ekstremiteler fleksiyonda
Refleks irritabilite	Yok	Yüzde hafif mimik	Hareket, ağlama, öksürük
Deri rengi	Siyanoze veya soluk	Ekstremiteler siyanoze, gövde pembe	Ekstremiteler ve gövde pembe

- 0 - 3 puan çok düşük skor (şiddetli asfiksi),
- 4 - 6 puan düşük skor (orta şiddette asfiksi),
- 7 - 10 puan normal olarak kabul edilmektedir.

2.12.2. Umbilikal Kordon Kan Gazları Tayini

1958 yılında James ve arkadaşları umbilikal kord kan gazı analizinin fetal hipoksik stresin belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğunu bildirmiştir (99). Umbilikal kord kan gazı analizinin fetusun geçmiş, şimdi ve muhtemel gelecek genel durumu hakkında önemli bilgiler verdiğine dair yaygın bir inanç kabul edilegelmiştir. Bu yöntem yüksek riskli tüm doğumlarda önerilmekte olup bazı merkezler tarafından ise rutin kullanıma dahil edilmiştir.

Umbilikal kord kan gazı analizi kordun klempe edilerek umbilikal dolaşımın kesildiği zaman fetusun doğum anındaki asid - baz dengesi hakkında fikir veren objektif bir ölçüm yöntemidir.

Tablo 7: Normal term yenidoğanda umbilikal kord kan pH' sı ve kan gazı değerleri

	Victory ve ark (2004)	Helwig ve ark (1996)	Riley ve Johnson (1993)
Arteriyel Kan			
pH	7.24	7.26	7.27
pCO ₂ (mmHg)	-	52.8	50.1
pO ₂ (mmHg)	-	16.95	18.3
HCO ₃ (mmol)	-	-	22.0
Bazfazlası (mmol/l)	-5.6	-4.0	-2.7
Venöz Kan			
pH	7.33	7.34	7.34
pCO ₂ (mmHg)	-	40.8	40.5
pO ₂ (mmHg)	-	-	28.9
HCO ₃ (mmol)	-	-	21.4
Baz fazlası (mmol/l)	-4.5	-3.0	-2.4

Goldaber ve arkadaşlarının kord arteryel pH'sı 7.20' nin altında olan 3506 term bebekte umbilikal arteryel asidoz ve olumsuz nörolojik etkiler arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında $pH < 7.0$ olan infantlarda neonatal ölümlerin daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. Patolojik asidemini tanımlanmasında $pH < 7.0$ değerinin baz alınmasını önermişlerdir. Williams ve arkadaşları ise diğer indekslerle karşılaştırıldığında $pH < 7.0$ eşik değerinin neonatal inmelerde en iyi bağımsız belirteç olduğunu bulmuşlardır.

Plasenta fetus için gaz değişiminin yapıldığı organdır. Fetus anneden oksijeni ve besleyici maddeleri tek bir umbilikal ven aracılığıyla alır. Enerji aerobik metabolizma yoluyla fetal dokularda üretilir. Bu işlem sonucu üretilen karbondioksit iki adet arter aracılığıyla tekrar plasentaya taşınır. Arteryel kan venöz kana nazaran oksijenden fakir karbondioksitten zengindir. CO_2 zayıf bir asit formunda taşınır. Bu nedenle arteryel pH venöz pH' ya göre daha düşüktür. Arteryel kord kanı fetal asid - baz durumunu yansıtır ancak arteryel kanın bazı vakalarda elde edilmesi zordur. Aksine venöz kord kanı hem maternal asid - baz durumunu hem de plasental fonksiyonu yansıtır ve elde edilmesi daha kolaydır (100).

Umbilikal arter ve venöz kan gazı örneklerinin doğru bir şekilde yorumlanabilmesi için kan gazı örneklerinin, doğumdan hemen sonra çift klemp ile plasentayla bağlantısı kesilmiş olan kordun segmentinden alınması gerekmektedir (99).

Lu' nun 162 yenidoğanın Apgar skorları ve maternal arteryel, umbilikal arteryel ve venöz kan gazı sonucunun arasındaki korelasyonu incelediği çalışmasında yenidoğanın Apgar skoru düştükçe pH, PO_2 , HCO_3 , TCO_2 ve aktüel baz eksisi ölçümleri de belirgin düşüş göstermiştir. Ayrıca Apgar skoru 3 veya altında olanların yenidoğanların % 100' ü, 4 - 7 arasında olanların % 77.7' si ve Apgar skoru 8 - 10 arasında olanların % 56.1 inde umbilikal arteryel kan gazı pH' sı 7.2 eşit veya daha düşük olarak bulunmuştur (101).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra elektif şartlarda genel anestezi altında sezaryen operasyonu yapılacak ASA I - II grubu 18 - 45 yaş arası 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Gastrointestinal sistem, karaciğer ve böbrek hastalığı, psikiyatrik bozukluk hikayesi olanlar, vücut kitle indeksi 18 kg / m² altında veya 35 kg / m² üstünde olanlar, propofol, thiopental, fentanil ve lidokaine karşı allerjik reaksiyonu olduğu bilinen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar; Grup P indüksiyon sırasında verilmek üzere 1 mg / kg propofol, Grup T 2.5 mg / kg tiyopental olmak üzere randomize olarak iki gruba ayrıldı.

Her iki gruptaki hastalar operasyon odasına alınarak demografik verileri sorgulandı. Bütün hastaların yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (BMİ), ASA skoru ve eğitim düzeyleri kaydedildi. Preoperatif bütün hastalara minimal test uygulandı. Hastaların KAH, non-invaziv kan basıncı ölçümleri (NİKB), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) ve 3 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) ile monitörizasyonları yapıldı. 18 - 20 gauge intravenöz kanül ile periferik damar yolu açıldı. 8 - 10 ml / kg % 0.09 NaCl ile sıvı replasmanın ardından hastaların alınlarına S/5 Entropy Modül, M-ENTROPY™ (GE Healthcare, Helsinki, Finlandiya) sensörü yerleştirildi. Entropy modülü otomatik olarak elektrot impedansının kabul edilebilir bir aralıkta olduğunu kontrolünün ardından ölçümlere başlandı. Hastanın sol avuçiçine tenis topu yerleştirilip, avuçiçi yere bakacak şekilde masadan serbestleşmesi sağlanarak desteklendi ve topu kavraması istendi. Hastanın ağrı duymasını azaltmak amacıyla 2 ml (40 mg) lidokain 20 ml (10 mg / ml) propofole eklendi.

İndüksiyon 1 mg / kg propofol (propofol - lipuro®, Braun, Almanya) veya eşdeğer dozda 2.5 mg / kg tiyopentalin (Pentotal® Sodium 0.5 g, ABBOTT,

Campoverde di Aprilla, İtalya) 10 sn' den uzun bir sürede bolus enjeksiyonunu takiben başladı. Hastanın spontan ventilasyonu durduğunda maske ile ventilasyona geçildi.

İndüksiyondan sonra Entropy değerinin 50 nin altına düşme süresi her iki ilaç için de etki başlangıç süresi (onset time) olarak kabul edilerek kaydedildi. Yine her iki ilaç için indüksiyonun başlangıcından sonra topun yere düşme, gözlerin kapanma ve siliar reflekslerin kaybolma süreleri kaydedildi.

1 mg / kg süksinilkolin (Lysthenon Forte® % 2 Ampul, Fako) ile kas gevşemesi sağlandıktan sonra hasta entübe edilerek bebek çıkımına kadar MAC 0.6 olacak şekilde O₂ (2 L / dk) , N₂O (2 L / dk) ve desfluran (Suprane®, Baxter, ABD) inhalasyonuna başlandı. Hastanın spontan solunumu geldikten sonra kas gevşemesi 0.6 mg / kg roküronyum (Esmeron®, Organon, Hollanda) ile sağlandı.

Operasyon süresince KAH, NİKB, SpO₂, EndTidal CO₂, RE ve SE değerleri giriş, indüksiyon, indüksiyondan sonra 1.dakika, entübasyon sonrası ve operasyon bitimine kadar her 5 dakikada bir düzenli olarak ölçüldü.

Bebek çıkış süresi ve göbek kordonunun klemlenme süresi kaydedildi. Bebek çıkımından sonra 1 mcg / kg fentanil (Fentanyl®, Janssen-Cilag, Türkiye) i.v. puşe yapıldı. Plasentaya klemp konulduktan sonra göbek kordonu ven kanından kan gazı örneği alındı.

Son cilt sütüründen sonra 0.05 mg / kg neostigmin ve 0.015 mg / kg atropin ile kas gevşeticinin etkisi antagonize edilerek hastalar ekstübe edildi. Anestezi süresi ve operasyon süresi kaydedildi. Hastalar derlenme ünitesine alındıktan sonra Modifiye Brice testi kullanılarak anestezi altında farkındalık ve rüya görme sorgulandı. Postoperatif 1.gün ve 1. hafta minimal test uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışma, propofol grubunda 30 ve tiyopental grubunda 30 olmak üzere toplam 60 hastada gerçekleştirildi. Hastaların demografik verileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların gruplara göre demografik özellikleri, anestezi ve operasyon süreleri (ort \pm ss), (n = hasta sayısı)

	Propofol (n=30)	Tiyopental (n=30)	p
Yaş (yıl)	30,23 \pm 4,73	29,13 \pm 5,98	0.40
Ağırlık (kg)	74,13 \pm 10,91	74,70 \pm 10,79	1,00
Boy (cm)	160,60 \pm 7,99	160,93 \pm 6,43	1,00
BMI (kg/m ²)	28,60 \pm 2,72	29,07 \pm 3,99	0.60
ASA I / II	14 / 16 (% 46.7 / % 53.3)	13 / 17 (% 43.3 / % 56.7)	1.00
Anestezi Süresi (dk)	45,03 \pm 8,13	45,90 \pm 9,43	0.70
Operasyon Süresi (dk)	41,87 \pm 8,84	42,90 \pm 9,26	0.66

BMI: Vücut kitle indeksi

ASA yüzde olarak, yaş, anestezi süresi, operasyon süresi ve BMI ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

Gruplar arasında bebek çıkım süresi ve umbilikal kordun klemplenme süresi açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.005$), (Tablo 9).

Tablo 9: Bebek çıkım süresi ve umbilikal kord klemplenme süresi (ort ± ss), (n = hasta sayısı)

	Propofol (n = 30)	Tiyopental (n = 30)	p
Bebek çıkım süresi (sn)	303.57 ± 50.92	297.57 ± 37.07	0,60
Umbilikal kord klemplenme süresi (sn)	306.47 ± 50.76	301.13 ± 36.9	0,64

Propofol veya tiyopental ile indüksiyondan sonra hastaların göz kapama, silier refleks kaybı ve top düşürme süreleri kaydedildi. Gruplar arasında bu veriler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.005$), (Tablo 10).

Tablo 10: Göz kapama, silier refleksin kaybı ve top düşürme süreleri (ort ± ss), (n=hasta sayısı)

	Propofol (n = 30)	Tiyopental (n = 30)	p
Göz kapama (sn)	33,3 ± 11,8	32,1 ± 11,5	0,60
Silier refleksin kaybı (sn)	36,5 ± 11,0	36,7 ± 12,4	0,90
Topu düşürme (sn)	42,9 ± 13,1	44,2 ± 12,1	0,70

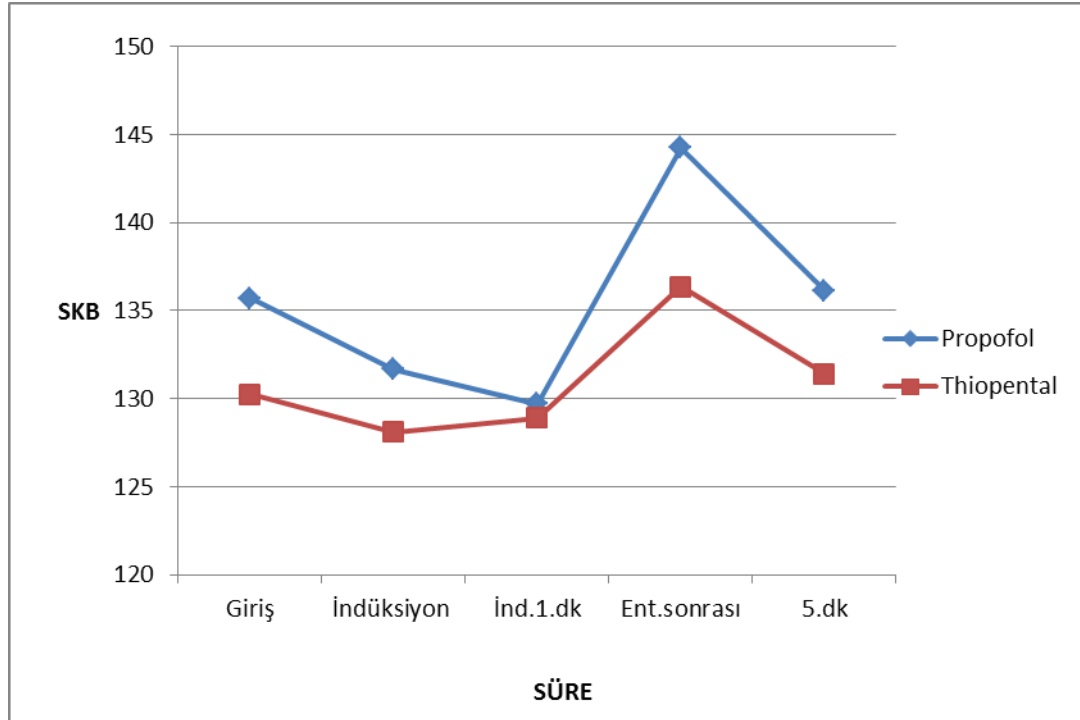
4.2.İntraoperatif Hemodinamik Değişiklikler

4.2.1. Sistolik Kan Basıncı

İntraoperatif sistolik kan basınçları grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$), (Tablo 11). Grupların operasyon öncesi giriş, indüksiyon, indüksiyon sonrası 1. dakika, entübasyon sonrası ve 5. dakikadaki SKB değişiklikleri Şekil 11' de verilmiştir.

Tablo 11: Gruplar arası SKB karşılaştırmalı tablosu

SKB	Propofol	Tiyopental	p
Giriş	135,70 ± 16,01	130,26 ± 15,59	0,18
İndüksiyon	131,66 ± 17,71	128,10 ± 18,23	0,44
İndüksiyon 1.dk	129,70 ± 27,51	128,90 ± 20,10	0,90
Entübasyon sonrası	144,26 ± 23,06	136,36 ± 36,67	0,32
5.dk	136,16 ± 22,47	131,43 ± 18,69	0,37



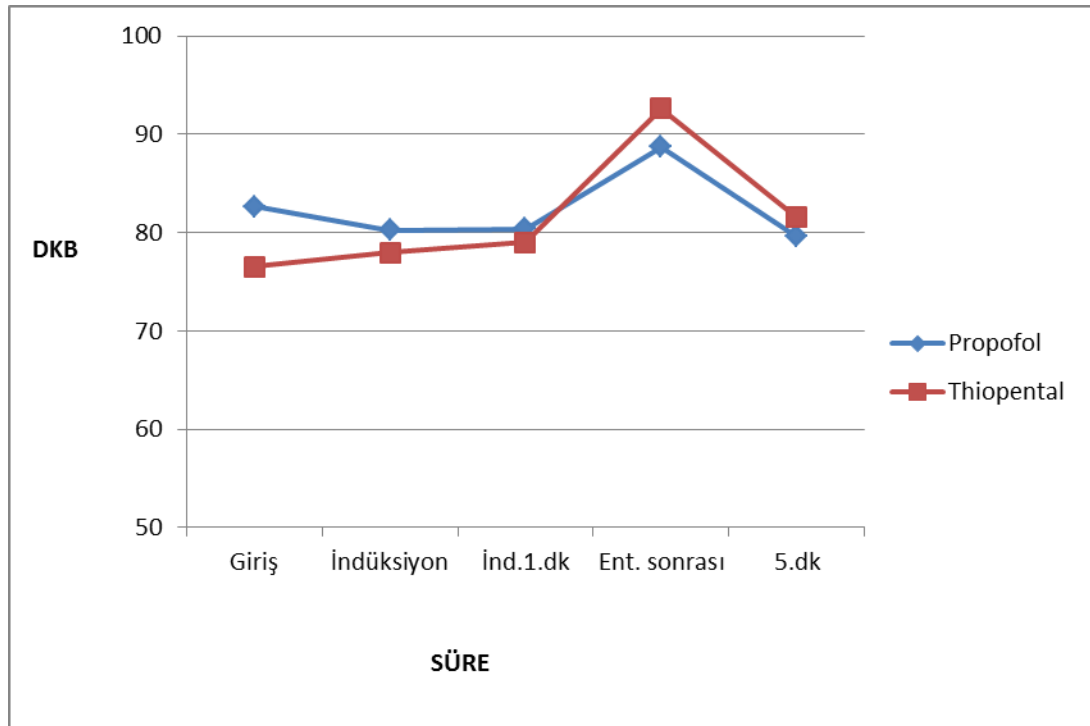
Şekil 11: Gruplar arası sistolik kan basıncı (SKB) dağılımı

4.2.2. Diastolik Kan Basıncı

İntraoperatif diyastolik kan basıncı değerleri grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo 12). Her iki grubun diyastolik kan basıncı giriş, indüksiyon, indüksiyon sonrası 1. dk, entübasyon sonrası ve 5. dk değerlerindeki değişiklik Şekil 12' de verilmiştir.

Tablo 12: Gruplar arası diastolik kan basıncı (DKB) karşılaştırmalı tablosu

DKB	Propofol	Tiyopental	p
Giriş	82,66 ± 10,35	76,50 ± 12,22	0,39
İndüksiyon	80,23 ± 11,12	77,96 ± 13,55	0,48
İnd.1.dk	80,36 ± 9,08	79,00 ± 13,79	0,65
Ent. sonrası	88,73 ± 16,11	92,60 ± 21,42	0,43
5.dk	79,56 ± 15,50	81,56 ± 15,67	0,62



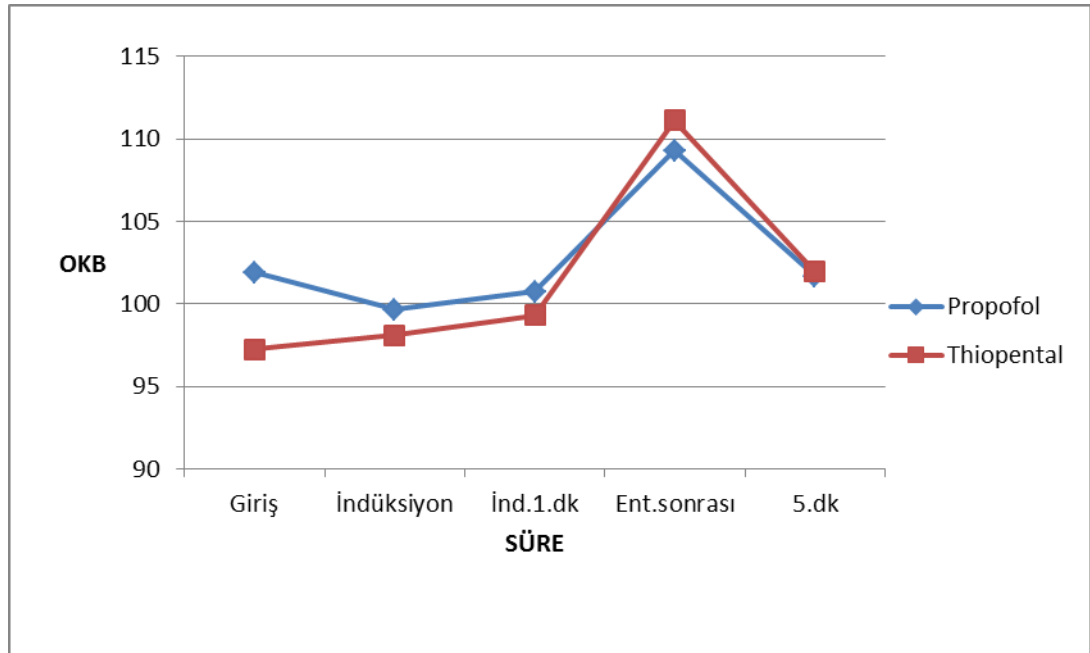
Şekil 12: Gruplar arası diastolik kan basıncı (DKB) dağılımı

4.2.3. Ortalama Kan Basıncı

Grupların intraoperatif ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo 13). Her iki grubun OKB giriş, indüksiyon, indüksiyon sonrası 1. dk, entübasyon sonrası ve 5. dk değerleri Şekil 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Gruplar arası ortalama kan basıncı (OKB) değerleri karşılaştırmalı tablosu

OKB	Propofol	Tiyopental	p
Giriş	101,90 ±11,68	97,23 ± 12,30	0,13
İndüksiyon	99,63 ± 12,38	98,10 ± 14,72	0,66
İnd.1.dk	100,73 ± 10,38	99,30 ± 14,16	0,65
Ent.sonrası	109,30 ± 16,48	111,13 ± 21,07	0,70
5.dk	101,66 ± 15,72	101,93 ± 16,39	0,94



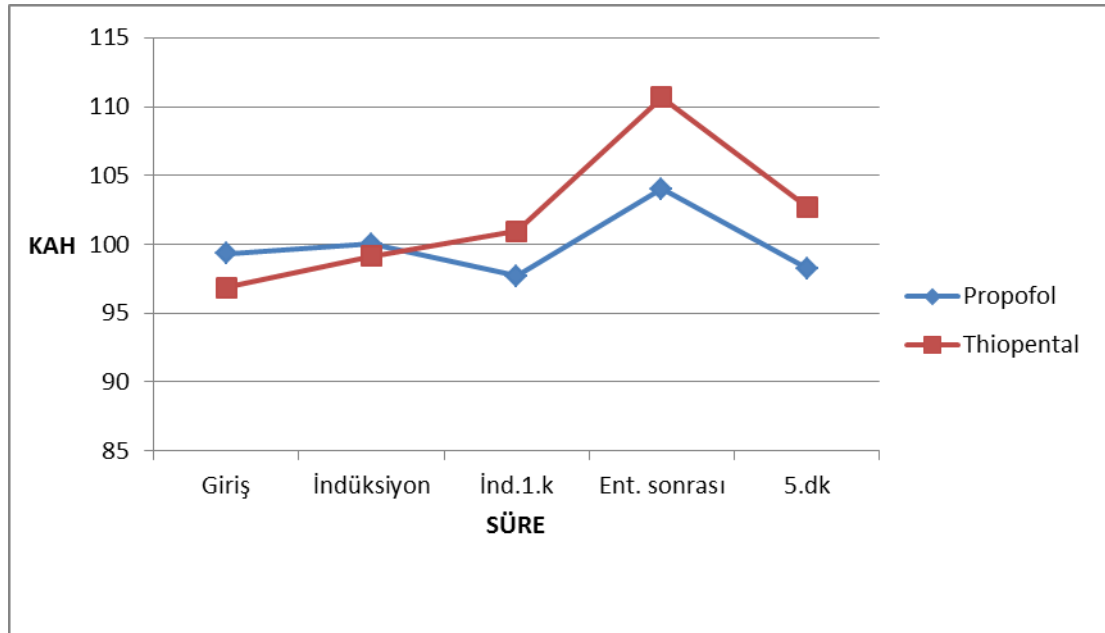
Şekil 13: Gruplar arası ortalama kan basıncı (OKB) dağılımı

4.2.4. Kalp Atım Hızı

İntraoperatif kalp atım hızı değerleri grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo 14). Her iki grubun kalp atım hızı giriş, indüksiyon, indüksiyondan sonra 1. dk, entübasyon sonrası ve 5. dk değerlerindeki değişiklik Şekil 14' te verilmiştir.

Tablo 14: Gruplar arası kalp atım hızı (KAH) karşılaştırmalı tablosu

KAH	Propofol	Tiyopental	p
Giriş	99,3 ± 15,7	96,8 ± 15,1	0,54
İndüksiyon	100,0 ± 14,7	99,1 ± 16,7	0,83
İndüksiyon 1.dk	97,7 ± 12,5	100,9 ± 21,9	0,48
Entübasyon sonrası	104,0 ± 14,5	110,6 ± 17,7	0,13
5.dk	98,2 ± 14,6	102,7 ± 16,9	0,27



Şekil 14: Gruplar arası kalp atım hızı (KAH) dağılımı

4.2.5. OKB ve KAH'nın giriş ve indüksiyon sonrası değişimi

Propofol ve thiopentalin OKB ve KAH'nın giriş ve indüksiyon sonrası 1. dk ile giriş ve entübasyon sonrası ölçümleri arasındaki değişimi Tablo 15' de verildi. Gruplar arasında bazal değerlere göre OKB' ı değişiminde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). KAH'nın bazal değere göre entübasyon sonrası

ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.04$).

Tablo 15: OKB ve KAH' nın giriş ve induksiyon sonrası gruplar arası değişimi

	Propofol	Tiyopental	p
OKB değişim (giriş – induksiyon 1.dk)	1,16 ± 9,45	-2,06 ± 9,93	0,20
KAH değişimi (giriş – induksiyon 1.dk)	1,60 ± 10,26	-4,06 ± 13,43	0,72
OKB değişimi (giriş – entübasyon sonrası)	-7,40 ± 13,37	-13,90 ± 16,82	0,10
KAH değişimi (giriş – entübasyon sonrası)	-4,70 ± 16,01	-13,80 ± 18,71	0,04*

4.3. Etki Başlangıç Süresi (Onset Time)

Çalışmaya konu olan induksiyon ajanının iv enjekte edilmesi ile birlikte başlatılan ve Entropy değerinin 50' nin altına düşme süresi olarak tanımlanan onset time propofol grubunda ortalama 52,26 saniye; tiyopental grubunda ortalama 40.36 saniye olarak saptanmıştır.

Gruplar arasında ilaçların etki başlangıç süreleri (Onset Time) karşılaştırıldığında her iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.004$), (Tablo 16).

Tablo 16: Onset Time (Etki Başlangıç Süresi)

	Propofol	Tiyopental	p
Onset time	52,26 ± 16,36	40,36 ± 16,65	0.004*

* $p < 0.004$

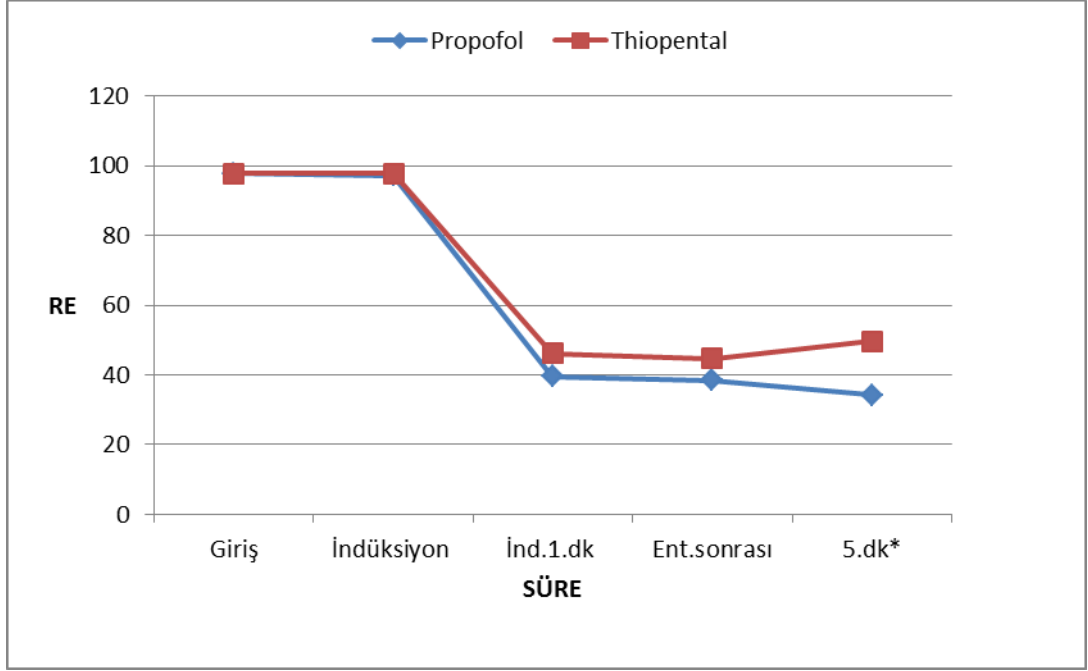
4.4.Entropy

İntraoperatif RE ve SE değerleri, operasyon öncesi giriş, indüksiyon, indüksiyondan sonra 1. dakika, entübasyon sonrası ve 5. dakika olarak belirlenmiş zamanlarda gruplar arasında karşılaştırıldı. RE değerlerinde her iki grup arasında 5. dakika ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$), (Tablo 17). SE değerlerinde ise her iki grup arasında indüksiyon sonrası 1. dakika ve 5. dakika ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,008$), ($p < 0,0001$), (Tablo 18). Her iki grubun indüksiyon, indüksiyondan sonra 1. dk, entübasyon sonrası ve 5. dk RE ve SE değerlerindeki değişiklik Şekil 15 ve 16' da verilmiştir.

Tablo 17: Belirlenmiş zamanlarda RE değeri için tanımlayıcı istatistikler

RE	Propofol	Tiyopental	p
Giriş	97,73 ± 1,01	97,73 ± 1,70	1,00
İndüksiyon	97,26 ± 2,66	97,83 ± 1,11	0,28
İnd.1.dk	39,60 ± 14,75	46,23 ± 14,02	0,08
Ent.sonrası	38,43 ± 14,00	44,60 ± 13,64	0,46
5.dk	34,20 ± 17,19	49,66 ± 15,42	0,001*

* $p < 0,001$

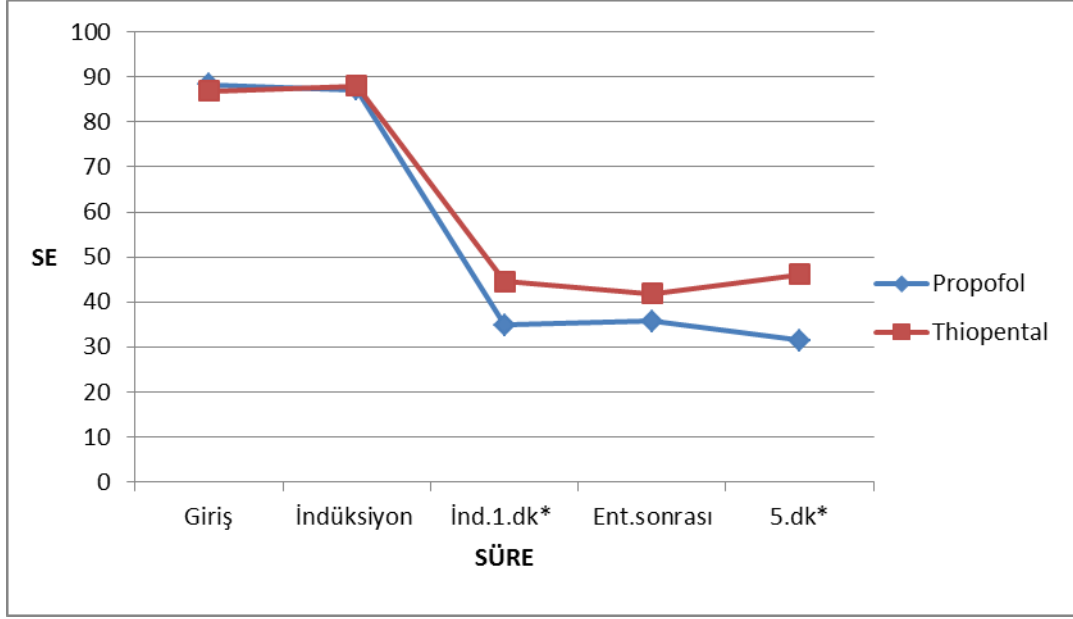


Şekil 15: Tanımlanmış zamanlarda gruplar arası RE değeri dağılımı

Tablo 18: Tanımlanmış zamanlarda SE değeri için tanımlayıcı istatistikler

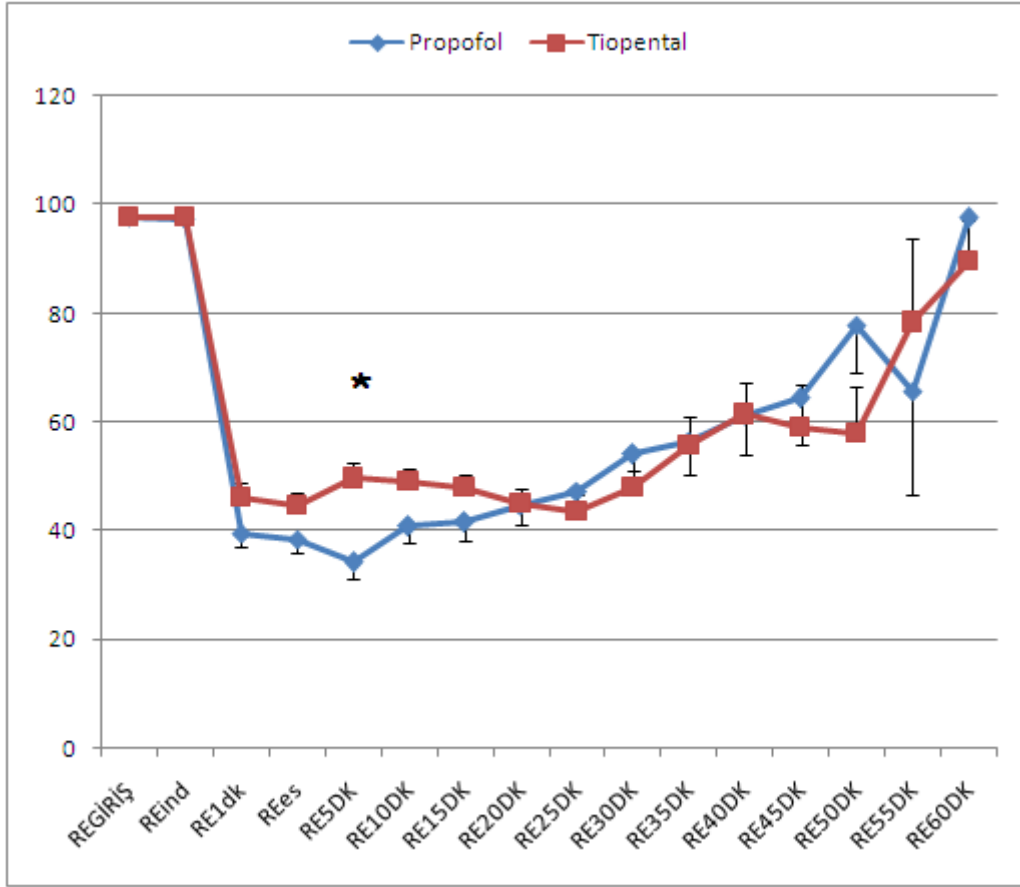
SE	Propofol	Tiyopental	p
Giriş	88,23 ± 3,53	86,83 ± 4,32	0,17
İndüksiyon	87,13 ± 4,01	88,06 ± 2,03	0,26
İnd.1.dk	34,86 ± 13,53	44,50 ± 13,63	0,008*
Ent.sonrası	35,66 ± 13,05	41,86 ± 12,65	0,06
5.dk	31,40 ± 15,57	46,06 ± 14,95	0,0001**

*p < 0,008, **p < 0,0001

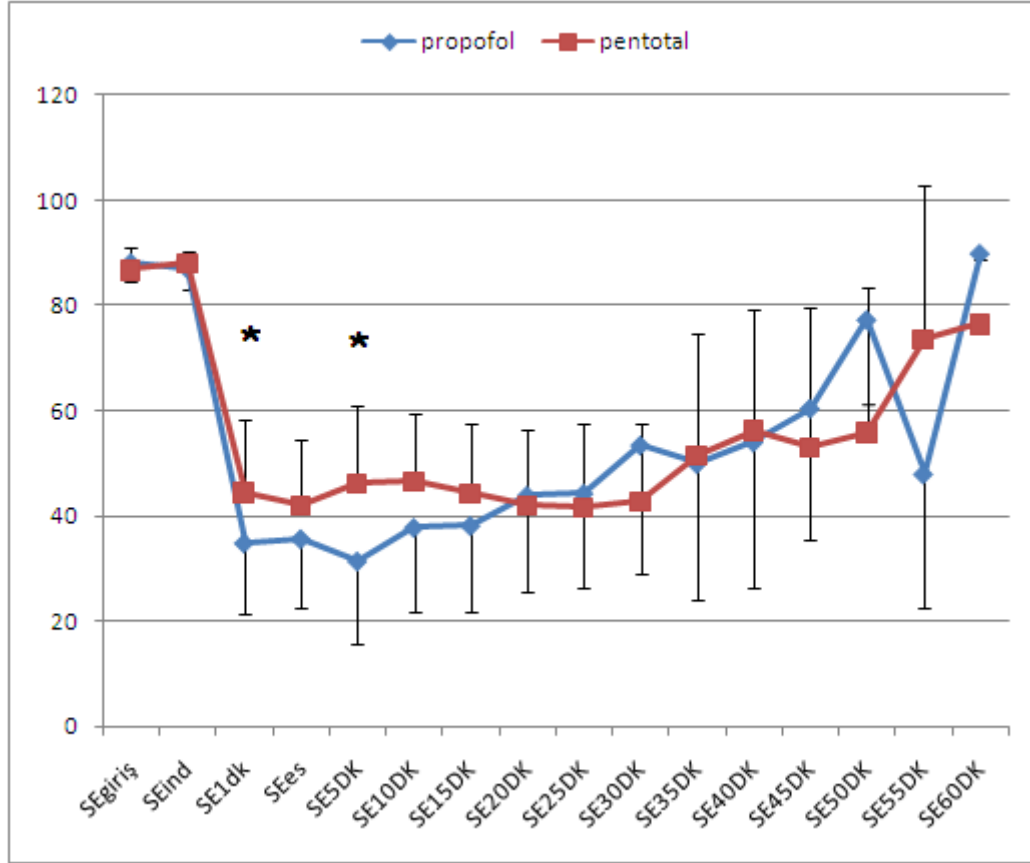


Şekil 16: Tanımlanmış zamanlarda gruplar arası SE değeri dağılımı

Operasyon süresi boyunca ölçülen RE ve SE değerleri Şekil 17 ve Şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 17: Operasyon süresince gruplar arası RE dağılımı



Şekil 18: Operasyon süresince gruplar arası SE dağılımı

4.5. Mini Mental Test (MMT)

Mini mental test sonuçları gruplar arasında normal dağılım göstermiyordu. Bu yüzden her iki grup karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. Propofol ve tiyopental grupları preoperatif, postoperatif 1.gün ve 1. hafta MMT değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19: Gruplar arası preoperatif , 1. gün ve 1. hafta MMT karşılaştırması

MMT	Propofol	Tiyopental	p
MMT preop	24 (21-30)	25 (17-30)	0.386
MMT 1.gün	23 (20-28)	24 (22-30)	0.262
MMT 1.hafta	24 (20-30)	25 (18-30)	0.384

4.6. Anestezi Esnasında Farkındalık ve Rüya Görme

Operasyon sonrası hastalar 1. saat sonunda Modifiye Brice Testi aracılığıyla aynı anestezi doktoru tarafından görüşmeler yapılarak anestezi altında farkındalık ve rüya görme deneyimleri sorgulanmıştır. Bu süreler sonunda yapılan görüşmelerde gruplar arasında hiçbir hastada anestezi esnasında farkındalık saptanmadı.

Ancak birinci saat sonundaki görüşmede propofol grubundan bir hasta rüya gördüğünü fakat ne olduğunu hatırlamadığını belirtmiştir. Tiyopental grubundan ise 3 hasta rüya gördüğünü, ne gördüklerini hatırlamadıklarını ancak rüyaların rahatsızlık verici olmadığını ifade etmişlerdir (Tablo 20).

Tablo 20: Gruplar arasında farkındalık ve rüya görme

	Propofol (n = 30)	Tiyopental (n = 30)
Farkındalık	Yok	Yok
Rüya görme 1.saat	1 (%3.3)	3 (%6.7)

4.7. Apgar Skoru

Gruplara ait 1. ve 5. dk Apgar skorlarının > 7 olma durumu Tablo 21’ de görülmektedir. Tüm gruplarda 1. dakika Apgar skoru 7’ nin üzerinde 51 kişi, 5. dakika Apgar skoru 7’ nin üzerinde olan 58 kişi olduğu saptandı. Propofol grubunda 1. dakika Apgar skoru > 7 olan hasta sayısı 27, 5. dakika Apgar skoru > 7 olan hasta sayısı 29 olarak bulundu. Tiyopental grubunda ise 1. dakika Apgar skoru > 7 olan hasta sayısı 24, 5. dakika Apgar skoru > 7 olan hasta sayısı 29 olarak bulundu.

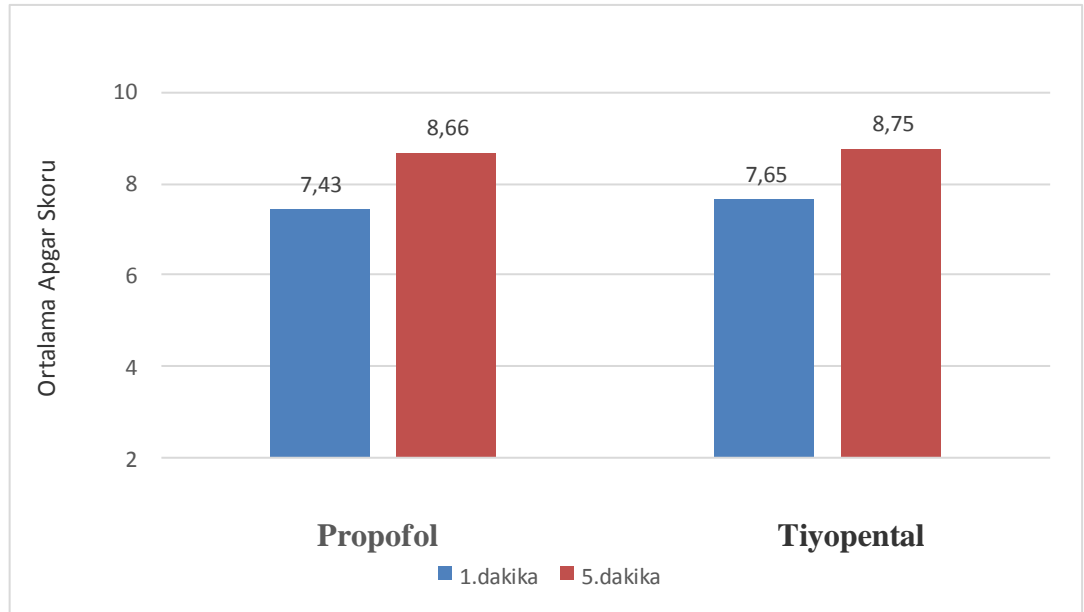
Propofol grubunda 1. dakika en düşük Apgar skoru 4, en yüksek Apgar skoru ise 10 olarak saptandı. Tiyopental grubunda ise 1. dakika en düşük Apgar skoru 3, en yüksek Apgar skoru ise 10 olarak saptandı (Tablo 22). Gruplar 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$), (Şekil 19).

Tablo 21: Gruplar arası 1. ve 5. dk Apgar Skoru > 7 olma durumu

Apgar Skoru >7	Propofol	Tiyopental
1. dk	27 (% 90)	24 (% 80)
5. dk	29 (%96.6)	29 (% 96.6)

Tablo 22: Gruplara ait 1. ve 5. dk Apgar skorları (ort ± ss)

	Propofol (n = 26)	Tiyopental (n = 26)
1. dk Apgar skoru	7,43 ± 1,43	7,86 ± 1,52
5. dk Apgar skoru	8,66 ± 1,49	8,83 ± 1,23



Şekil 19: Gruplara ait 1. ve 5. dakika Apgar skorları

2.8. Umblikal Kord Kan Gazı

Her iki grup için bebek çıkımından sonra alınan, umblikal kord venöz kandan çalışılan kan gazı değerleri Tablo 23' te verilmiştir.

Çalışmamızda, umblikal venden alınan kan örneklerinde propofol grubunda bakılan ortalama pH 7.34, ortalama PaCO₂ değeri 46 mmHg, ortalama PaO₂ 32 mmHg ve baz açığı -0.48 ± 1.36 idi. Tiyopental grubunda ise ortalama pH 7.33, ortalama PaCO₂ değeri 51 mmHg, ortalama PaO₂ 32.5 mmHg ve baz açığı 0,27 ± 2,22 idi. Gruplar umblikal ven kan gazı değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05).

Tablo 23: Doğumdan sonra umblikal ven kan gazları

Umblical ven kan gazı	Propofol	Tiyopental	p
Ph	7,34 (7,24-7,38)	7,33 (7,26-7,40)	0,95
PaCO ₂ (mmHg)	46 (42-65)	51 (37-64)	0,28
PaO ₂ (mmHg)	32 (9-56)	32,5 (12-58)	0,50
BE	-0,48 ± 1,36	0,27 ± 2,22	0,11

PaCO₂: Karbondioksit parsiyel basıncı,

PaO₂: Oksijen parsiyel basıncı,

SaO₂: Oksijen saturasyonu,

BE: Baz açığı.

* p < 0.005; gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Obstetrik cerrahide genel anestezi uygulaması, doğumda eterin kullanılmasıyla ilk kez 1847 yılında Dr. James Yong Simpson tarafından başlatılmıştır. Günümüzde tüm canlı doğumların yaklaşık % 25' i sezaryenle gerçekleştirilmekte olup, bu oran giderek artış göstermektedir. Sezeryan operasyonlarındaki artışın nedeni fetal distres ve endikasyonlarının genişlemesi ve elektif mükerrer sezaryen doğumlardır.

Sezaryen doğumlarda genel anestezi indüksiyonu ile bebek çıkım süresi arasındaki zamanın, fetusun anestezi ajanlara maruz kalması ve geçici hipotonin en az seviyeye indirilmesi amacıyla 10 dakika veya daha kısa olması gerekmektedir. Ayrıca genel anestezi sırasında fetal asidozu ve Apgar skorlarının düşük olmasını önlemek için, uterus insizyonu ile bebek çıkım zamanı arasındaki intervalin 90 saniye ve daha az olması tavsiye edilir (102). Bu nedenlerle anestezi indüksiyonunda kullanılan ilaçların hızlı etki başlangıç süresine sahip olması gerekmektedir. Ancak bu süreçte ideal olan hızlı etki başlangıcının yanı sıra yeterli anestezi derinliğinin sağlanması ve anestezi altında farkındalığın minimale indirilmesi olmalıdır.

Anestezi ajanların, fetusta oluşabilecek respiratuar depresan etkilerinden korkularak indüksiyon sırasında normalden daha düşük dozlarda kullanılması ve hastaların yüzeysel anestezi uygulanmasından kaynaklanan artmış farkındalık riski (68) sebebiyle anestezi derinliğinin ölçülmesinde BIS ve Entropy gibi EEGbağımlı göstergelerin kullanılması uygun bulunmuştur (103).

Sezaryen doğumlarda anestezi derinliğinin ölçülmesinde BIS ile ilgili yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen literatürde Entropy modülü ile yapılan çalışmalara rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız sezaryen doğumlarda propofol ve tiyopentalin etki başlangıç süresini Entropy modülü eşliğinde ölçen ilk çalışmadır.

Entropy, anestezi derinliğinin ölçümünde kullanılan EEG derivasyonu bir aygıttır ve herhangi bir sinyaldeki düzensizliğin ölçüsünü yansıtır. Genel anestezi sırasında anestezi derinleştikçe, EEG düzensizden daha düzenli bir paterne değişir ve

frontal EMG dalgaları giderek yatıştır. Klasik EEG frekansları ile yüz kaslarının EMG' si birbiriyle örtüşme gösterdiğinden dolayı kortikal aktivitenin analizinde meydana gelen problemlerin giderilmesinde Entropy modülü faydalıdır.

State entropy (SE); primer olarak EEG aktivitesini ve hastaların hipnotik seviyesini yansıtırken, RE; hem EEG hem de frontal EMG aktivitesini ve kas gevşetici altındaki hastaların dış uyaranlara karşı uyarılabilirliğini göstermektedir. Bu nedenle indüksiyondan sonra SE değerinin 50' nin altına düşmesi baz alınarak hastaların farkındalık durumu ve anestezi derinliğini değerlendirdik.

Çalışmamızda tiyopental grubunda (40.36 sn), propofol grubuna (52.26 sn) göre etki başlangıç süresinin daha kısa olduğunu ve thiopentalin propofolden daha hızlı etki başlangıcına sahip olduğunu saptadık. Çalışmamızda gruplar arası yapılan ölçümlerde intraoperatif RE ve SE değerleri karşılaştırıldığında ise propofol grubunda tiyopental grubuna göre ortalama RE ve SE değerlerinde anlamlı düşüş tespit edildi. Bu sonuçlarla propofolün tiyopentale göre daha geç etki başlangıç süresine sahip olmasına rağmen Entropy değerlerini daha fazla baskıladığı ve dolayısıyla anestezi derinliğini olumlu yönde etkilediği sonucuna vardık.

Anderson ve Jakobsson' ın anestezi indüksiyonu sırasında propofol veya nitroz oksitin tek ajan olarak kullanıldığı ve anestezi derinliğinin Entropy modülü ile takip edildiği çalışmalarında propofol indüksiyonu sırasında sedasyon arttıkça SE ve RE değerlerinde azalma olduğu görülmüş. Dış uyarılara karşı verilen yanıtın kaybında RE değeri ortalama 40, SE ise 34 olarak bulunmuş. Entropy monitorünün propofol ile birlikte başarılı bir düşüş gösterdiği saptanmıştır (104).

Anderson ve ark.larının 90 sağlıklı gönüllüde propofol ile sağlanan hipnozun derecesinin Entropy modülü ile değerlendirildiği çalışmalarında SE ile RE arasındaki ilişki araştırılmış. Her iki entropy değerinin sedasyonun derecesi arttıkça düşüş gösterdiği ve birbirleri ile yüksek korelesyon içerisinde oldukları saptanmış. Kısa süreli uyanıklık dönemlerinin olduğu çalışmada 90 gönüllüden 3 tanesi farkındalık deneyimlediğini bildirmiş. Entropy monitörünün klinik olarak hipnotik etkilerin evrenlenmesinde yararlı potansiyele sahip olduğu gözlemlenmiştir (105).

Mercan ve ark.larının 82 sezaryen vakasında tiyopental (5 mg / kg) ve propofolün (2.5 mg / kg) yenidoğanın çıkımına kadar olan sürede BIS üzerine

etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, propofolün tiyopentale göre daha düşük BIS değerlerine yol açtığı ek olarak kalp hızı ve kan basıncının daha düşük seviyelerde sürdürülmesini sağladığı bulunmuştur (106).

Flaishon ve ark.larının elektif cerrahi operasyon geçiren, 40 hastada yaptığı çalışmalarında hastalar 4 mg / kg tiyopental ve 2 mg / kg propofol verilmek üzere iki gruba ayrılmış. Hastaların anestezi derinliği BIS monitorizasyonu ile takip edilmiş. İndüksiyondan bilincin kaybolduğu an arasında geçen süre bizim çalışmamıza benzer şekilde tiyopental grubunda (43 ± 15 sn) propofol grubuna göre (46 ± 18 sn) daha kısa olduğu saptanmıştır (107).

Sorenson ve ark.larının 60 yaş üzerinde 78 hastada 1 mg / kg propofol ve 2.5 mg / kg tiyopentalin etki başlangıç süresi ve hemodinamik cevabı araştırdıkları çalışmalarında her iki ilacın BIS monitorizasyonu eşliğinde etki başlangıç süreleri (onset time) ve hemodinamik etki profiline bakılmış. Propofol grubunda BIS' in 50' nin altına düşme süresi olarak kabul edilen etki başlangıç süresi ortalama 65 sn, tiyopental grubunda ise ortalama 52 sn olarak bulunmuş olup ortalama arteriyel basınç ve kalp hızında propofol grubunda tiyopental grubuna göre daha fazla düşüş olduğu saptanmıştır (108). Bizim çalışmamızda etki başlangıç sürelerinin daha kısa bulunması çalışma grubumuzdaki hastaların daha genç yaş ortalamasına sahip olmasına bağlanmıştır.

Fleischmann ve arkadaşlarının kısa süreli jinekolojik operasyon geçiren 80 hastada indüksiyon için 3 mg / kg propofol ve 5 mg / kg tiyopental kullanarak göz kapağı refleksinin kaybolma ve etki başlangıç süresine baktıkları çalışmalarında propofol grubunda göz kapağı refleksinin kaybolma süresi ortalama 63 ± 36 sn, tiyopental grubunda ise ortalama 47 ± 18 sn olarak bulmuşlardır. Her iki ilacın etki başlangıç süreleri tiyopentalde biraz daha kısa olmakla birlikte hemen hemen birbirine yakın olarak bulunmuş ve propofolün tiyopentale göre hemodinamik cevabı daha fazla baskıladığı net olarak ortaya konmuştur (109).

Bizim çalışmamızda her iki grupta da göz kapama, silier refleksin kaybı ve top düşürme süreleri arasında anlamlı fark bulunmamış olup sonuçlar literatürle uyumludur (108, 109).

Sezaryen operasyonları anestezi altında farkındalık açısından risk taşıyan özellikli vakalardır (68).

Baraka ve ark.larının 20 sezaryen hastasında izole ön kol tekniği kullanarak yaptıkları farkındalık çalışmasında, indüksiyon süresi ile bebeğin doğumu arasındaki sürenin 10 dakikadan kısa veya uzun olmasına göre hastalar iki gruba ayrılmış. Bebek çıkımının 10 dakikadan uzun sürdüğü grupta bulunan 7 hastadan 3 tanesinde anestezi altında farkındalık saptanmıştır (110).

Sebel ve ark.larının postoperatif derlenme ünitesinde anestezi altında farkındalık ve rüya görme açısından sorgulanan 19.575 hastada yaptığı retrospektif çalışmalarında farkındalık insidansı % 0.13 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada rüya gören hastaların oranı ise % 6 olarak bulunmuştur (90).

Paech ve ark.larının yaptıkları 2005 - 2006 yılları arasındaki Avustralya ve Yeni Zellanda' da gerçekleşmiş olan ve genel anestezi uygulanan 49.500 sezaryen operasyonu ile ilişkili farkındalık çalışmasında, acil olarak operasyona alınan 1095 sezaryen vakasının % 32' sinde anestezi derinliği monitorize edilmiş. Bu vakaların 76 tanesinde (% 70) anestezi altında farkındalık veya rüya görmeyi sorgulayan en az bir görüşmenin sonucunda farkındalıkla ilişkili olabilecek iki vaka saptanmış ve farkındalık insidansı % 0.26 olarak bulunmuştur (111).

Gaitini ve ark.larının 50 elektif sezaryen vakasında EEG ile Tunstall izole ön kol tekniği kombine edilerek yaptıkları anestezi altında farkındalık çalışmasında indüksiyonda ketamin veya tiyopental verilen hastalarda, ketamin indüksiyonu uygulanan hasta grubunda tiyopental grubuna göre farkındalık insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır (76).

Famewo'nun 100 sezaryen vakasında indüksiyonun 250 mg tiyopental ve 0.6 mg atropin ile sağlandığı genel anestezi altında farkındalık ve rüya görmeyi araştırdığı çalışmasında hastaların 4 tanesinin (% 4' ü) intraoperatif dönemde farkındalık yaşadığını ve bu hastalardan 2 tanesinin ise ağrı hissettiğini tespit etmişlerdir. Hastaların 17 tanesi ise (% 17' si) operasyon sırasında rüya gördüğünü, 8 tanesi ise gördükleri rüyayı hatırladıklarını ifade etmiştir (112).

Wilson ve Turner' ın çoğunluğu sezaryen operasyonu olan 150 obstetrik hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada hastaların % 2' sinin farkındalık yaşadığı saptanmıştır (113).

Flashion ve ark.larının elektif cerrahi operasyon geçiren, 40 hastada yaptığı çalışmalarında 4 mg / kg tiyopental ve 2 mg / kg propofol verilmek üzere iki gruba ayrılan hastaların anestezi derinliği BIS monitorizasyonu ile takip edilerek, BIS değerleri operasyon başlangıcında, indüksiyonda ve bilincin kaybolduğu sırada kaydedilmiş. Operasyon sonunda hastalardan her 30 saniyede bir sözel olarak araştırmacının elini sıkması istenmiş. Hastaların anlamlı olarak iki kez el sıkması üzerine bilincin geri geldiğine karar verilerek anestezi sonlandırılmış. Bilincin kaybolması sırasında BIS' in her iki ilaç için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği ve BIS değerinin 58' in altında olan hiçbir hastada farkındalık yaşanmadığı saptanmıştır (107).

Çalışmamızda, hiçbir grupta genel anestezi altında farkındalığa rastlamadık. Anestezi altında farkındalıkla ilişkili olabileceği düşünülen rüya görme durumu, bu çalışmada propofol grubunda 1, tiyopental grubunda ise 3 hastada görülmüştür. Yapılan çalışmalarda rüyaların sıklıkla anesteziden uyanma dönemi ile hastaların derlenme ünitesine alınma zamanı arasında geçen sürede görüldüğünü ve tam olarak anestezi altında farkındalığı yansıtmayacağı bildirilmiştir (88). Çalışmamızda intraoperatif farkındalığa rastlamama sebebimizin hastalarda uygulanan anestezinin yeterli derinlikte olduğunu düşündürmektedir.

Sezaryen operasyonlarında tiyopental ve propofolün hemodinami üzerine olan etkileri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

Cellano ve ark. larının 90 elektif sezaryen vakasında yaptıkları çalışmada hastalar randomize olarak 30 kişiden oluşmak üzere 3 gruba ayrılmış ve her bir gruba tiyopental, propofol ve midazolam olmak üzere 3 farklı anestezi ajanı verilerek anestezi indüksiyonu sağlanmış. Propofol grubunda tiyopental ve midazolam grubuna göre indüksiyondan sonra önemli hipotansiyon geliştiği saptanmıştır (114).

Sorenson ve ark.larının yukarıda bahsedilen 60 yaş üzerinde 78 hastada 1 mg / kg propofol ve 2.5 mg / kg tiyopentalin etki başlangıç süresi ve hemodinamik cevabı araştırdıkları çalışmalarında her iki ilacın BIS monitorizasyonu eşliğinde etki başlangıç süreleri ve hemodinamik etki propofiline bakılmış. Hastaların giriş ile indüksiyondan sonraki 2 dakika içerisinde ölçülen ortalama arteriyel basınç ve kalp

hızı değerlerindeki değişime bakıldığında propofolün tiyopentale göre kalp hızı ve ortalama kan basıncında daha fazla düşüş gösterdiği saptanmıştır (108).

Capogna ve ark.larının 56 sezaryen vakasında yaptıkları çalışmalarında % 1 propofol veya % 2.5 tiyopental ile genel anestezi induksiyonu sağlanmış. Propofol grubunda induksiyondan sonra hipotansiyona yatkınlık görülürken, tiyopental grubunda trakeal entübasyondan ve cilt insizyonundan sonra kan basıncında artış olduğu saptanmıştır (115).

Gin ve ark.larının 40 elektif sezaryen vakasında 2 mg / kg propofol veya 4 mg / kg tiyopental ile genel anestezi induksiyonun sağlandığı çalışmalarında hastaların her 10 dakikada bir sistolik, diastolik, ortalama arter kan basınçları ile kalp atım hızları kaydedilmiş. Her iki grupta da induksiyon sonrası arteriyel basınçların induksiyon öncesi ile benzerlik gösterirken, gruplar arası karşılaştırıldığında induksiyon sonrası kan basıncındaki artışın tiyopental grubunda propofol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır (116).

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde her iki gruptaki hastalar operasyon boyunca hemodinamik açıdan stabil olmalarına karşın KAH ve OKB değerlerinin girişe göre entübasyon sonrası dönem arasındaki değişim değerlendirildiğinde propofolün tiyopentale göre daha az değişime yol açtığı ve daha derin anestezi oluşturduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız anestezi ajanlarının kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla hastaların preoperatif dönemde, postoperatif 1. saat ve 1. haftada minimal test ile kognitif fonksiyonlarındaki değişimleri incelendiğinde ise her iki ilaç grubunda da preoperatif, postoperatif 1. gün ve 1. hafta minimal test sonuçları arasında farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta da postoperatif 1. gün bakılan MMT sonuçlarında azalma saptanmasına rağmen postoperatif 1. hafta bakılan MMT sonuçlarının tekrar preoperatif değerlere ulaştığı gözlemlenmiştir.

Baysalman ve ark.larının total intravenöz ve desfluran anestezisinin derlenme ve kognitif fonksiyona etkisi üzerine yaptıkları çalışmada her iki gruptaki hastaların preoperatif 24. saat, postoperatif 1. saat ve 1. gün MMT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışlardır. Grup içi değerlendirmelerinde ise, her iki

grupta da postoperatif 1. saatteki skorlarda anlamlı olarak görülen düşmenin postoperatif 24. saatte normal değerlerine ulaştığı saptanmıştır (117).

Bauer ve ark.ları elektrokonvülsif tedavi uygulanan 62 hastada propofol ve tiyopentalin klinik etkileri ve kognitif fonksiyonlara olan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında ortalama MMT sonuçlarını propofol grubunda 26.8, tiyopental grubunda ortalama 28.6 olarak bulmuşlardır (118).

Kumar ve ark.larının 28 elektrokonvülsif tedavi uygulanan hastada propofol ve tiyopentali karşılaştırdıkları çalışmalarında ortalama MMT skorları propofol grubunda 29.57, tiyopental grubunda ortalama 29.14 olarak bulmuşlardır (119).

Apgar skorlaması yaklaşık 50 yıldır kullanılan ve yenidoğanın klinik durumunu hızlı bir şekilde belirlemek üzere geliştirilmiş klasik bir değerlendirme yöntemidir. Yaptığımız bu çalışmada propofol ve tiyopentalin Apgar skorları üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. 1. dakika Apgar skoru 7' nin üzerinde olan bebek sayısını propofol grubunda 27, tiyopental grubunda ise 24 olarak bulduk. 5. dakika Apgar skoru 7' nin üzerinde olan bebek sayısının ise her iki grupta da 29 olduğunu saptadık. Grupların 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından kendi arasında karşılaştırılmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Mercan ve ark.larının 82 sezaryen vakasında tiyopental ve propofolün yenidoğanın çıkımına kadar olan sürede BIS üzerinde yaptığı etkileri karşılaştırıldığı çalışmalarında 2.5 mg / kg propofol ile indüksiyonun sağlandığı propofol grubunda 1. dakika ortalama Apgar skoru değeri 8.4 ± 0.6 , 5 mg / kg dozunda tiyopental ile indüksiyonun sağlandığı tiyopental grubunda 1. dakika Apgar skoru ortalama 8.5 ± 0.5 olarak bulunmuştur. 5. dakika Apgar skorları propofol grubunda 9.9 ± 0.1 , tiyopental grubunda ise ortalama 9.5 ± 0.5 olarak bulunmuştur (106).

Djordjevic ve ark. larının elektif sezaryen operasyonu geçirecek 40 hastada propofol ve tiyopentalin anne ve bebek üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarında propofol grubunda tiyopental grubuna göre kan basıncı ve kalp hızında daha fazla düşüş olmasına rağmen propofol grubunda yenidoğanların 1. dakika (8.35) ve 5. dakika (9.25) Apgar skorlarının tiyopental grubuna göre 1. dakika (7.90) ve 5. dakika (8.90) Apgar skorlarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (120).

1958 yılında James ve arkadaşları tarafından umbilikal kord kan gazı analizinin fetal hipoksik stresin belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğunun bildirmesinden bu yana kord kanı analizi fetusun iyilik halinin bir göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (99). Arteriyel kord kanı fetal asid - baz durumunu yansıtırken bazı vakalarda elde edilmesinin zor olmasının yanı sıra venöz kord kanının hem maternal asid - baz durumunu hem de plasental fonksiyonu yansıtmaması ve elde edilmesi daha kolay olması (100) nedeniyle biz de çalışmamızda umbilikal kord venöz kan gazı analizini kullanmayı tercih ettik.

Çalışmamızda, umbilikal venden alınan kan örneklerinde grupların ortalama pH, ortalama PaCO₂, ortalama PaO₂ ve baz açığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Helwig ve ark.larının San Franciscoda 1977 ile 1993 yılları arasında California üniversitesinde gerçekleşmiş olan doğumlarda umbilikal kord kanında asid - baz durumu incelendiği çalışmada kan gazı ve obstetrik verileri uygun olan 16.060 yenidoğandan 5. dakika Apgar skoru 7' nin üzerinde olan 15.073 (% 94) yenidoğanın umbilikal arter kan gazı ortalama değerleri pH: 7.26, pCO₂: 52 mmHg, pO₂: 177 mmHg, baz fazlası -4 mEq / L olarak saptanmış olup bizim çalışmamızla benzer olarak gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (106).

Baraka ve ark.larının 20 elektif sezaryen vakasında izole ön kol tekniği ile induksiyonda 1.5 mg / kg ketamin kullandıkları çalışmalarında; induksiyondan doğuma kadar geçen sürenin 10 dakikadan, uterin insizyondan doğuma kadar geçen sürenin 90 saniyeden daha kısa veya daha uzun olmasına göre hastalar iki gruba ayrılmış ve bu sürenin yenidoğanların Apgar skoru ve kan gazı ile ilişkisi incelenmiş. İndüksiyondan bebeğin doğumuna kadar geçen sürenin 10 dakikanın altında, uterin insizyonundan doğuma kadar geçen sürenin 90 saniyenin altında olduğu grupta bebeğin doğumundan sonra alınan umbilikal ven kan gazında PO₂ değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (110).

Bizim çalışmamız da hem Apgar skorları hem de umbilikal ven kan gazı sonuçları literatürle uyumludur.

Sonuç olarak tiyopentalin propofolden daha hızlı etki başlangıcına sahip olduğu ancak propofolün tiyopentale göre entropi değerlerini daha fazla oranda

düşürerek anestezi derinliğini daha olumlu etkilediği ve hemodinamik açıdan daha iyi stabilite sağlayarak entübasyona refleks yanıtı tiyopentale göre daha etkin baskıladığı saptanmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sezaryen operasyonları bebek çıkımına kadar süre içerisinde fetusun anestezi ajanlarına maruziyetini en aza indirmek amacıyla daha az dozlarda kullanılmasından kaynaklanan farkındalık riskinin arttığı özellikli vakalardır. Bu nedenle induksiyonda kullanılan anestezi ajanının hızlı etki başlangıcına sahip olması ve hemodinamik stabiliteyi etkilememesi beklenmektedir.

Çalışmamızda sezaryen vakalarında genel anestezi induksiyonu amacıyla kullanılan propofol ve tiyopentalin, entropy değerinin 50' ye düştüğü zamanı baz alarak etki başlangıç süreleri, her iki ilacın operasyon süresince anestezi derinliği ve hemodinami üzerindeki etkileri, farkındalık ve rüya görme insidansı ile hastalarda operasyon öncesi, operasyon sonrası 1. gün ve 1 hafta sonrası kognitif fonksiyonlardaki değişim değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak tiyopentalin propofolden daha hızlı etki başlangıcına sahip olduğu ancak propofolün tiyopentale göre entropy değerlerini daha fazla oranda düşürerek anestezi derinliğini daha olumlu etkilediği ve hemodinamik açıdan daha iyi stabilite sağlayarak entübasyona refleks yanıtı tiyopentale göre daha etkin baskıladığı saptanmıştır. Bununla birlikte her iki grupta da anestezinin yeterli derinlikte olmadığını düşündüren belirtilerle karşılaşmadık.

Çalışmamızda; kullandığımız dozlarda tiyopental ve propofolün etki başlangıç zamanı ve yeterli anestezi derinliği oluşturma açısından aralarında fark olsa da anestezi altında farkındalık, kognitif fonksiyonlar ve yenidoğana etkileri açısından fark olmaması nedeniyle sezaryen operasyonlarında her iki ilacın da güvenle kullanılabilmesi sonucuna vardık. Genel anestezi altında özellikle C / S operasyonlarında farkındalığı saptamak ve anestezi derinliğini takip etmek için Entropy'nin etkin bir nöromonitorizasyon yöntemi olarak kullanılmasını tavsiye etmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Güler T. İntraoperatif uyanıklık. Türk Anest Rean Der Dergisi. 2009;37-5:265-79.
2. White PF, Tang J, Romero GF, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A, et al. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(1):160-7.
3. Barnard JP BC, Voss LJ, Sleight JW. Can anaesthetists be taught to interpret the effects of general anaesthesia on the electroencephalogram? Comparison of performance with the BIS and spectral entropy. *British journal of anaesthesia*. 2007 Oct;99(4): 532-7.
4. Morgan GE. Klinik Anesteziyoloji.4.Baskı. LangeTürkiye:Ankara Güneş Tıp Kitabevleri. 2008.
5. Mabie WC DT, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(3):849-56.
6. Gei AF, Hankins GD. Cardiac disease and pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2001;28(3):465-512.
7. Theunissen IM, Parer JT. Fluid and electrolytes in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1994;37(1):3-15. Epub 1994/03/01.
8. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, McRoyan CJ, Kitay DZ. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;154(4):883-7.
9. Miller RD. Miller Anestezi. Türkiye:İzmir Güven Kitapevi. 2010.
10. Attia RR, Ebeid AM, Fischer JE, Goudsouzian NG. Maternal fetal and placental gastrin concentrations. *Anaesthesia*. 1982;37(1):18-21.
11. Sibai BM, Frangieh A. Maternal adaptation to pregnancy. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 1995;7(6):420-6.
12. Palahniuk RJ, Shnider SM, Eger EI, 2nd. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology*. 1974;41(1):82-3.
13. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1985;92(1):39-45.

14. McKinlay J LG. Obstetric neuraxial anaesthesia: which pressor agents should we be using? *International journal of obstetric anaesthesia*. 2002 Apr;11(2):117-21.
15. Briggs LP, Clarke RS, Watkins J. An adverse reaction to the administration of disoprolol (Diprivan). *Anaesthesia*. 1982;37(11):1099-101.
16. Pang LM, Mellins RB. Neonatal cardiorespiratory physiology. *Anesthesiology*. 1975;43(2):171-96.
17. Finster M, Mark LC, Morishima HO, Moya F, Perel JM, James LS, et al. Plasma thiopental concentrations in the newborn following delivery under thiopental-nitrous oxide anesthesia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1966;95(5):621-9.
18. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *British journal of anaesthesia*. 1992;68(2):183-6.
19. Kuipers JA, Boer F, Olieman W, Burm AG, Bovill JG. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology*. 1999;91(6):1780-7.
20. Raof AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *European journal of clinical pharmacology*. 1996;50(1-2):91-6.
21. Chen TL, Ueng TH, Chen SH, Lee PH, Fan SZ, Liu CC. Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *British journal of anaesthesia*. 1995;74(5):558-62.
22. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76(3):334-41.
23. Lim TA. A novel method of deriving the effect compartment equilibrium rate constant for propofol. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(5):730-2.
24. Sepulveda PO, Mora X. [Reevaluation of the time course of the effect of propofol described with the Schnider pharmacokinetic model]. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*. 2012;59(10):542-8.
25. Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *British journal of anaesthesia*. 1985;57(8):743-6.

26. Servin F, Desmots JM, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C. Pharmacokinetics of propofol administered by continuous infusion in patients with cirrhosis. Preliminary results. *Anaesthesia*. 1988;43 Suppl:23-4.
27. Leslie K, Bjorksten AR, Ugoni A, Mitchell P. Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy. *Anesthesia and analgesia*. 2002;94(5):1298-303, table of contents.
28. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *British journal of anaesthesia*. 1986;58(10):1075-9.
29. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *British journal of anaesthesia*. 1988;60(2):146-50.
30. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*. 1994;80(1):104-22.
31. Murat I, Billard V, Vernois J, Zaouter M, Marsol P, Souron R, et al. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology*. 1996;84(3):526-32.
32. Krasowski MD, Nishikawa K, Nikolaeva N, Lin A, Harrison NL. Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABAA receptor beta subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology*. 2001;41(8):952-64.
33. Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F. In vivo effects of propofol on acetylcholine release from the frontal cortex, hippocampus and striatum studied by intracerebral microdialysis in freely moving rats. *British journal of anaesthesia*. 1998;80(5):644-8.
34. Pain L, Jeltsch H, Lehmann O, Lazarus C, Laalou FZ, Cassel JC. Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(6):869-73.
35. Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings HC, Jr. Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95(6):1460-6.
36. Dong XP, Xu TL. The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Anesthesia and analgesia*. 2002;95(4):907-14, table of contents. Epub 2002/09/28.

37. Aun CS, Short SM, Leung DH, Oh TE. Induction dose-response of propofol in unpremedicated children. *British journal of anaesthesia*. 1992;68(1):64-7.
38. Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW, Finn RS, Uitvlugt AM, Glosten B, et al. Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1992;76(5):696-702.
39. Kelly JS, Roy RC. Intraoperative awareness with propofol-oxygen total intravenous anesthesia for microlaryngeal surgery. *Anesthesiology*. 1992;77(1):207-9.
40. Hartung HJ. [Intracranial pressure in patients with craniocerebral trauma after administration of propofol and thiopental]. *Der Anaesthesist*. 1987;36(6):285-7.
41. Amorim P, Chambers G, Cottrell J, Kass IS. Propofol reduces neuronal transmission damage and attenuates the changes in calcium, potassium, and sodium during hyperthermic anoxia in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology*. 1995;83(6):1254-65.
42. Ergun R, Akdemir G, Sen S, Tasci A, Ergungor F. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurgical review*. 2002;25(1-2):95-8.
43. Goodman NW, Black AM, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *British journal of anaesthesia*. 1987;59(12):1497-503.
44. Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi RA, Pelaia P, Antonelli M, et al. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1993;37(1):105-9.
45. Mehr EH, Lindeman KS. Effects of halothane, propofol, and thiopental on peripheral airway reactivity. *Anesthesiology*. 1993;79(2):290-8.
46. Horibe M, Ogawa K, Sohn JT, Murray PA. Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: role of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Anesthesiology*. 2000;93(2):447-55.
47. Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1993;78(1):100-8.
48. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology*. 2003;98(1):34-40.
49. dos Santos JE. Propofol and the supraventricular tachydysrhythmias in children. *Anesthesia and analgesia*. 1998;86(4):914.

50. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesthesia and analgesia*. 1995;80(3):573-6.
51. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka T, Glen JB. Effects of propofol ('Diprivan') on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgraduate medical journal*. 1985;61 Suppl 3:15-20.
52. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6569):397-400.
53. Aldrete JA, Otero P, Alcover J, Parietti A, Johnson SC, Montpetit FH, et al. Pain on injection from propofol may be avoided by changing its formulation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54(4):442-6.
54. Imam TH. Propofol-related infusion syndrome: role of propofol in medical complications of sedated critical care patients. *The Permanente journal*. 2013;17(2):85-7.
55. Ball C WR. The history of intravenous anaesthesia: the barbiturates. Part 2. *Anaesthesia and intensive care*. 2001 Jun;29(3):219.
56. Price HL. A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology*. 1960;21:40-5.
57. Burch PG, Stanski DR. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology*. 1983;58(2):146-52.
58. Morgan DJ, Blackman GL, Paull JD, Wolf LJ. Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. II: Studies at cesarean section. *Anesthesiology*. 1981;54(6):474-80.
59. Tomlin S, Jenkins, A., Lieb, WR., Franks, NP. Preparation of barbiturate optical isomers and their effects on GABA(A) receptors. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1714-22.
60. Michenfelder JD, Theye RA. Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anesthesiology*. 1973;39(5):510-7.
61. Mark LC, Burns JJ, Campomanes CI, Ngai SH, Trousof N, Papper EM, et al. The passage of thiopental into brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1957;119(1):35-8.
62. Christensen JH, Andreasen F. Individual variation in response to thiopental. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1978;22(3):303-13.

63. Todd MM, Drummond JC, U HS. The hemodynamic consequences of high-dose thiopental anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1985;64(7):681-7.
64. Dundee JW. Comparison of side effects of methohexital and thiopental with propofol. *Acta anaesthesiologica Scandinavica Supplementum*. 1965;17:77-8.
65. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British journal of anaesthesia*. 2006;97(1):85-94.
66. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *British journal of anaesthesia*. 1987 Nov;59(11):1341-5.
67. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesthesia and analgesia*. 1993 Feb;76(2):215-8.
68. Bischoff P, Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(1-2):1-7.
69. Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *British medical journal*. 1977;1(6072):1321.
70. Rani D, Harsoor, S. Depth of general anaesthesia monitors. *Indian journal of anaesthesia*. 2012 Sep;56(5):437-41.
71. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors (Basel)*. 2010;10(12):10896-935.
72. Keçik Y. *Temel Anestezi*. Ankara/Türkiye:Güneş Tıp Kitabevleri. 2012.
73. Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, Jantti V. Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanyl anaesthesia without neuromuscular block. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(2):227-33.
74. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, Dumont L, Haller G, Combescure C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *British journal of anaesthesia*. 2009;103(3):387-93.
75. Viertiö-Oja H MV, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Meriläinen P. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004 Feb;48(2):154-61.
76. Gaitini L, Vaida S, Collins G, Somri M, Sabo E. Awareness detection during caesarean section under general anaesthesia using EEG spectrum analysis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 1995;42(5 Pt 1):377-81.

77. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*. 2000;355(9205):707-11.
78. Ghoneim MM. Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2007;21(3):327-43.
79. Ghoneim MM. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;92(2):597-602.
80. Tüzüner F. Anestezi YB, Ağrı: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
81. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology*. 2007;106(1):26-32.
82. Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Awareness during general anaesthesia: a review of 81 cases from the Anaesthetic Incident Monitoring Study. *Anaesthesia*. 2002;57(6):549-56.
83. Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(3):886-90.
84. Moerman A, Herregods L, Foubert L, Poelaert J, Jordaens L, D'Hont L, et al. Awareness during anaesthesia for implantable cardioverter defibrillator implantation. Recall of defibrillation shocks. *Anaesthesia*. 1995;50(8):733-5.
85. Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(3):229-31.
86. Bulach R MP, Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2005 Mar;94(3):300-5.
87. Ghoneim MM, Block RI, Dhanaraj VJ, Todd MM, Choi WW, Brown CK. Auditory evoked responses and learning and awareness during general anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2000;44(2):133-43.
88. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT, Swallow SK, Short TG. Dreaming during anaesthesia in patients at high risk of awareness. *Anaesthesia*. 2005;60(3):239-44.
89. Brandner B, Blagrove M, McCallum G, Bromley LM. Dreams, images and emotions associated with propofol anaesthesia. *Anaesthesia*. 1997;52(8):750-5.

90. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesthesia and analgesia*. 2004;99(3):833-9, table of contents.
91. Ünal Y, Arpacı,H. Torakotomi vakalarında torakal epidural analjezinin postoperatif kognitif fonksiyonlara etkileri *Gazi Medical Journal*. 2008;19(4):p. 163-7.
92. Arpacı H, Günaydın B, Özköse Z, Alkan, G Koç, C. Genç erkek hastada postoperatif erken dönemdeki ajitasyona yaklaşım. *Türk Anest Rean Der Dergisi*. 2008;36(2):p. 128-33.
93. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. [Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2000;48(5):459-72.
94. Smith RJ, Roberts NM, Rodgers RJ, Bennett S. Adverse cognitive effects of general anaesthesia in young and elderly patients. *International clinical psychopharmacology*. 1986;1(3):253-9.
95. Rasmussen LS CM, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *British journal of anaesthesia*. 2000 Feb;84(2):242-4.
96. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H. Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(4):428-36.
97. Tsai L, Tsuang MT. The Mini-Mental State Test and computerized tomography. *The American journal of psychiatry*. 1979;136(4A):436-8.
98. Duran BM, B.A. ; Güvenal,T. Yenidoğanda Umbilikal Arter Kan Gazları ile Apgar Skorlamasının Önemi ve Perinatal ve Obstetrik Faktörlerin Etkisi. *C Ü Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;25 (2):p. 51 – 4.
99. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2007;92(6):F430-4.
100. Harris M, Beckley SL, Garibaldi JM, Keith RD, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at the time of delivery. *Midwifery*. 1996;12(3):146-50.
101. Lu Y. [Correlation between neonatal Apgar scores and the results of maternal and umbilical cord blood gas analysis]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 1991;26(4):205-8, 50.

102. Şahin Ş, Owen, MD. Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi. Nobel&Güneş Tıp Kitabevi. 2006:p.115.
103. Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, Madhu S. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: A study with entropy analysis. *Indian journal of anaesthesia*. 2012;56(6):542-6.
104. Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *British journal of anaesthesia*. 2004;92(2):167-70.
105. Anderson RE, Barr G, Owall A, Jakobsson J. Entropy during propofol hypnosis, including an episode of wakefulness. *Anaesthesia*. 2004;59(1):52-6.
106. Mercan A, El-Kerdawy H, Khalil M, Al-Subaie H, Bakhamees HS. A prospective, randomized comparison of the effects of thiopental and propofol on bispectral index during caesarean section till delivery of newborn. *Middle East journal of anesthesiology*. 2012;21(5):699-704.
107. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology*. 1997;86(3):613-9.
108. Sorensen MK, Dolven TL, Rasmussen LS. Onset time and haemodynamic response after thiopental vs. propofol in the elderly: a randomized trial. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55(4):429-34.
109. Fleischmann E, Akca O, Wallner T, Arkilic CF, Kurz A, Hickie RS, et al. Onset time, recovery duration, and drug cost with four different methods of inducing general anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1999;88(4):930-5.
110. Baraka A, Louis F, Dalleh R. Maternal awareness and neonatal outcome after ketamine induction of anaesthesia for Caesarean section. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1990;37(6):641-4.
111. Paech MJ, Scott KL, Clavisi O, Chua S, McDonnell N. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section. *International journal of obstetric anaesthesia*. 2008;17(4):298-303.
112. Famewo CE. Awareness and dreams during general anaesthesia for Caesarian section a study of incidence. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1976;23(6):636-9.
113. Wilson J, Turner DJ. Awareness during caesarean section under general anaesthesia. *British medical journal*. 1969;1(5639):280-3.

114. Celleno D, Capogna G, Emanuelli M, Varrassi G, Muratori F, Costantino P, et al. Which induction drug for cesarean section? A comparison of thiopental sodium, propofol, and midazolam. *Journal of clinical anesthesia*. 1993;5(4):284-8.
115. Capogna G, Celleno D, Sebastiani M, Muratori F, Costantino P, Cipriani G, et al. Propofol and thiopentone for caesarean section revisited: maternal effects and neonatal outcome. *International journal of obstetric anesthesia*. 1991;1(1):19-23.
116. Gin T, Gregory MA, Oh TE. The haemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesthesia and intensive care*. 1990;18(2):175-9.
117. Baysalman HB OG, Şavlı S, Açıköz G, Aksakal FN. Total İntravenöz ve Desfluran Anestezilerinin Erken Derlenme ve Kognitif Fonksiyonlara Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi*. 2011;39(1):25-32.
118. Bauer J, Hageman I, Dam H, Baez A, Bolwig T, Roed J, et al. Comparison of propofol and thiopental as anesthetic agents for electroconvulsive therapy: a randomized, blinded comparison of seizure duration, stimulus charge, clinical effect, and cognitive side effects. *The journal of ECT*. 2009;25(2):85-90.
119. Kumar A, Sharma DK, Mani R. A comparison of propofol and thiopentone for electroconvulsive therapy. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2012;28(3):353-7.
120. Djordjevic B, Stojiljkovic MP, Mostic T, Vojvodic L, Loncar-Stojiljkovic D. [Propofol and thiopentone in elective cesarean section: effect on the mother and neonate]. *Vojnosanitetski pregled Military-medical and pharmaceutical review*. 1998;55(6):601-4.

8. ÖZGEÇMİŞ

Ad: Leyla

Soyad: KEKEÇ

Doğum Yeri ve Tarihi: HATAY/1983

1983 yılında Hatay'ın Kırıkhan ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi 1990 - 1998 yılları arasında Hatay'da, lise öğrenimimi 1998 - 2001 yılları arasında Ordu Fen Lisesinde tamamladım. 2001 - 2007 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimimi tamamlayarak mezun oldum. 2007 – 2009 yılları arasında Reyhanlı / Hatay'da Dr.Gani Bahadırlı Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2009 yılından itibaren Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım ve halen görevime devam etmekteyim.