



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

**DESFLURAN VE PROPOFOL - REMİFENTANİL
ANESTEZİSİNİN ERKEN POSTOPERATİF NÖROKOGNİTİF
FONKSİYONLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ceyda SUCULARLI
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr. Murat KARCIOĞLU**

HATAY - 2012

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

**DESFLURAN VE PROPOFOL - REMİFENTANİL
ANESTEZİSİNİN ERKEN POSTOPERATİF NÖROKOGNİTİF
FONKSİYONLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ceyda SUCULARLI
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Murat KARCIOĞLU**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**Tez Adı : DESFLURAN VE PROPOFOL – REMİFENTANİL
ANESTEZİSİNİN ERKEN POSTOPERATİF NÖROKOGNİTİF
FONKSİYONLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Ceyda SUCULARLI

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

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

.....Dr.....
(İmza).....
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

TABLolar VE ŞEKİLLER	v
ŞEKİLLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kognitif (Bilişsel) Fonksiyonlar	3
2.1.1.Anatomi-Fizyoloji	3
2.1.2.Anestezi ile Kognitif Fonksiyonların İlişkisi.....	4
2.1.3.Kognitif Fonksiyonların Komponentleri.....	5
2.1.4.Postoperatif Kognitif Yetersizlik.....	7
2.1.5.Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	8
2.2.Bispektral İndeks.....	15
2.3.İnhalasyon Anestezikleri.....	16
2.3.1.Tarihçe.....	17
2.3.2.İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetik Prensipleri.....	18
2.3.3.İnhalasyon Anesteziklerinin Fiziksel Özellikleri.....	18
2.3.4.Desfluran.....	23

2.4.Total İntrevenöz Anestezi	26
2.4.1.Tarihçe.....	27
2.4.2.Total İntrevenöz Anesteziklerin Farmakolojik Özellikleri.....	28
2.4.3.Propofol.....	28
2.4.4.Opioidler.....	30
2.4.4.1.Remifentanil.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	45
7.KAYNAKLAR.....	46
8.ÖZGEÇMİŞ.....	53

TABLÖLAR

Tablo I: Kognitif Fonksiyon Bozukluğunun Değerlendirilmesi.....	9
Tablo II: Standardize Minimental Test.....	10
Tablo III: Modifiye Aldrete Derlenme Skorları.....	14
Tablo IV: Bispektral İndeks.....	16
Tablo V: Desfluranın Fizikokimyasal Özellikleri.....	24
Tablo VI: Gruplara göre demografik özellikler ve operasyon süreleri.....	37
Tablo VII: Eğitim düzeyi.....	38
Tablo VIII: Hastaların anestezi gruplarına göre erken derlenme özellikleri.....	38
Tablo IX: Anestezi gruplarına göre Mini Mental Test skorları.....	40

ŞEKİLLER

Şekil 1: Anestezi gruplarına göre ortalama arter basınçları.....	39
Şekil 2: Anestezi gruplarına göre kalp atım hızları.....	39
Şekil 3: Anestezi gruplarına göre bispektral indeks.....	40

KISALTMALAR ve SİMGELER

- Ach:** Asetil kolin
nAchRs: Asetilkolin reseptörü
ASA: American Sociological Society
BİS: Bis pectral indeks
CO2: Karbondioksit
DAB: Diastolik arter basıncı
EEG: Elektroensefalografi
EKG: Elektrokardiyografi
FA: Alveolar konsantrasyon
Fİ: İspiratuar konsantrasyon
GABA: Gama aminobütirik asit
HKİ: Hedef kontrollü infüzyon
KAH: Kalp atım hızı
MAC: Minimum alveolar konsantrasyon
MADS: Modifiye Aldret Derlenme Skorları
MMT: Mini Mental Test
N2O: Nitröz oksit
OAB: Ortalama arter basıncı
PaCO2: Arteryel karbondioksit basıncı
RİVA: Rejyonel intravenöz anestezi

SAB: Sistolik arter basıncı

TİVA: Total intravenöz anestezi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde bŸyŸk emeği geçen, bilgi ve tecrŸbelerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman sevgi, Őfkat ve anlayiŐ gŸsteren değerli hocalarım Prof.Dr.Selim TURHANOğLU'na, Doç.Dr. Buket ağla ŐZBAKIŐ AKKURT'a, Doç.Dr.Kerem İNANOğLU'na, Yrd.Doç.Dr. Murat KARCIOğLU'na ve diğer hocalarıma teŐekkŸrŸ bir borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanması aŐamasında benden emek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımdan Yrd.Doç.Dr.Murat KARCIOğLU'na mŸteŐekkirim.

Birlikte çalıŐmaktan bŸyŸk mutluluk duyduğum asistan, anestezi teknisyeni ve hemŐire arkadaŐlarıma teŐekkŸr ederim.

İŐ dışında da her zaman yanımda olan ve her zaman bana destek olan sevgili aileme teŐekkŸrŸ borç bilirim.

Dr. Ceyda SUCULARLI

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, elektif şartlarda timpanomastoidektomi ve septoplasti cerrahisi geçirecek hastalarda desfluran anestezisi ve propofol-remifentanil intravenöz anestezisinin intraoperatif hemodinamik bulgular, uyanma ve derlenme ile postoperatif nörokognitif fonksiyonları üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Etik onay, hasta veya hasta yakınlarının yazılı onamı alındıktan sonra elektif timpanomastoidektomi ve septoplasti planlanan Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) I-II grubu 18-65 yaş arası 60 hasta dahil edildi. Hastalara ameliyattan 1 gün önce Mini Mental Test uygulandı. Hastalar ameliyat odasına alındığında elektrokardiyografi, pulse- oksimetre ve non-invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Anestezi induksiyonu her iki grupta intravenöz 2 mg/kg propofol, 1µg/kg remifentanil ve 0,6 mg/kg rokuronyum uygulanıp 3 dakika sonra entübasyon yapıldı. İdame desfluran grubunda %40 O₂ %60 N₂O ve %4-6 desfluran ile sağlandı. Propofol- remifentanil grubunda ise 100 µg/kg/dk propofol ile başlanıp, Bis spektral indeks (BİS) 40-60 arasında olacak şekilde sağlandı, remifentanil 0,25 µg/kg/dk infüzyon hızı ve % 50 O₂ % 50 hava ile idame sağlandı. Ameliyat bitiminde desfluran ve propofol kesilirken, bitimden 10 dakika önce remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Nöromusküler blok 0,01 mg/kg atropin ve 0,05 mg/kg neostigmin ile döndürüldü. Ekstübasyon saati, göz açma zamanı, Modifiye Aldrete Derlenme Skorları (MADS) hesaplanarak kaydedildi. Postoperatif 1. Saat ve postoperatif 24. Saat Mini Mental Test uygulandı.

Bulgular: Desfluran ve propofol- remifentanil grupları arasında demografik özellikler ile eğitim durumu arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında kalp atım hızı, ortalama arter basıncı arasında fark yoktu. Her iki grupta ekstübasyon, göz açma, adını söyleme zamanı ile Aldrete skorları arasında anlamlı fark bulunmadı. Desfluran ve propofol- remifentanil grupları arasında postoperatif 1. Saat Mini Mental Test değerleri anlamlı olarak düşük bulunurken postoperatif 24. Saatte normal değerlere döndü.

Sonuçlar: Desfluran anestezisi ve propofol-remifentanil intravenöz anestezisinin intraoperatif hemodinami, ekstübasyon, göz açma, adını söyleme zamanı, derlenme ve erken postoperatif nörokognitif fonksiyonlar açısından birbirlerine üstünlükleri bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, Propofol-Remifentanil, Derlenme, Kognitif.

ABSTRACT

Background and Aim: In our research in elective conditions, we aimed to compare desflurane and propofol-remifentanyl in patients undergoing elective septoplasty and tympanomastoidectomy surgical procedures, their effects on intraoperative haemodynamic parameters, recovery and how they affect cognitive functions in early stages.

Methods: We studied 60 ASA I and II physical status, between 18 to 65 years old patient undergoing elective septoplasty and tympanomastoidectomy surgical procedures. All the patients examining and recording the age, body weight, education status one day before the surgical procedures. Intraoperative monitoring included electrocardiogram, pulse oximetry and non-invasive blood pressure. Anesthesia was induced with 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanyl and 0,6 mg/kg rocuronium. Tracheal intubation was performed 3 minutes later. Desflurane group and propofol remifentanyl group to achieved % 40 O₂ and % 60 N₂O with % 4-6 desflurane and 25 µg/kg/min infusion and % 50 O₂ and % 50 fresh gas respectively during maintenance. 10 minutes before the end of operation remifentanyl discontinued, desflurane and propofol discontinued at the end of surgery. Residual neuromuscular blockade was reversed using 0,01 mg/kg atropine and 0,05 mg/kg neostigmine. When regular spontaneous breathing pattern was reestablished, the trachea was extubated and recorded haemodynamic and anesthetic variables simultaneously. The times to extubation, eye opening, Aldrete scores also were recorded. Each patient postoperative 1 th and 24 th hour were asked Mini Mental State Examination and recorded.

Results: There is no significant differences in educational status and demographic variables among groups. The two groups had similar HR, MAP and SPO₂. There is no significant differences in time to extubation, eye opening and Aldrete scores in both groups. Minimal state test scores was significantly low postoperative 1 th hour in both groups. Postoperative 24 th hour Minimal state test scores was normalized in both groups.

Conclusion: Between desflurane and propofol-remifentanyl iv anesthesia no significant differences for the intraoperative haemodynamic and anesthetic variables, as well as BIS, time to extubation, eye opening, early recovery and postoperative early cognitive functions.

Keywords: Desflurane, Propofol-remifentanyl, Recovery, Cognitive

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif kognitif yetersizlik, konsantrasyon bozukluğu ve hafıza kaybı ile tanımlanan bir durumdur (1). Kognitif bozukluklar, hafif olumsuz değişikliklerden belirgin nörolojik bozukluklara kadar uzanan bir yelpaze içinde yer alabilir (2). Kişilik değişiklikleri, hafıza kaybı, anksiyete bozuklukları gelişebilir ve bunlar morbiditeye neden olabilir (3).

Kognitif fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi için tam bir nörofizyolojik inceleme yapılmalıdır. Bazı mini testlerle hem operasyon öncesi kognitif fonksiyonlar değerlendirilebilir hem de operasyon sonrası kognitif disfonksiyon gelişme olasılığı belirlenebilir (4).

Yapılan nöroanatomik ve nörofizyolojik çalışmalarda kognitif fonksiyonların bazı beyin bölgeleri ile ilişkisinden söz edilmekle birlikte yalnızca belirli anatomik yerleşim yerleri ile sınırlı olmayıp aynı zamanda bu bölgeleri birleştiren asosiyasyon alanları ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Günümüzde gelişmiş monitörizasyon yöntemlerine, uygulanan daha modern anestezi tekniklerine rağmen postoperatif kognitif yetersizlikten etkilenen hastaların oranının azalmadığı bilinmektedir (6). Bu nedenle anestezi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki yoğun araştırmalara konu olmaktadır (7).

Anestezik ajanların akut bilinç kaybının dışında santral sinir sisteminin farklı bölgelerini değişik derece ve sürelerde etkilediği bilinmektedir. Ameliyat sonrası görülen psikomotor fonksiyon bozukluğu postoperatif kognitif disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Klirensi hızlı ve metabolizması ihmal edilebilen anestezik

ajanların rahat ve hızlı derlenmeye, erken nörolojik değerlendirmeye olanak sağlayabildiğinden morbiditeyi ve postoperatif kognitif disfonksiyon insidansını azaltabilir (8,9). Anesteziye erken derlenme ve kognitif fonksiyonların kısa sürede geri dönmesi, ilaç seçimlerinde önemli kriterdir. Propofol gününbirlik girişimlerde sık kullanılan bir genel anesteziktir. Remifentanil ile kombine edilerek kullanıldığında hızlı uyanma sağladığı bildirilmektedir (10,11). Desfluranın yüksek buhar basıncı, düşük erirliği ve minimal metabolizasyonu ile vücuttan atılması ve anesteziden derlenme daha hızlı olur. Bilinç daha hızlı döner (12). Literatürde propofol-remifentanil kombinasyonu ile desfluran anestezisi karşılaştırılmış ve bazı çalışmalarda uyanma süreleri arasında fark olmadığı bildirilirken (13,14) diğer bazı çalışmalarda bu uygulamanın desfluran anestezisine göre kognitif fonksiyonlarda daha hızlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (15).

Çalışmamızın amacı; propofol ve remifentanil intravenöz anestezisi ile desfluran anestezisi uygulamalarının intraoperatif hemodinami, erken derlenme ve postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif terimi Latince “cognita” sözcüğünden gelmektedir. Kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal bir süreçtir. Bilinç; dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düş kurma, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar (16,17).

2.1.1 Anatomi – Fizyoloji

Dikkat, dil, algı, muhakeme, aritmetik, planlama, dizilendirme, yapılandırma ve praksi olarak bilinen kognitif fonksiyonlar beyindeki belli başlı mekansal dikkat, dil, bellek, emosyon, yönetici işlevler, yüz tanıma ve obje tanıma gibi ağlar üzerinde oluşmaktadır. Limbik kortikal bölgeler hipotalamus fonksiyonları ile uyumlu olarak bellek, motivasyon, hormonal denge ve otonom işlevlerde temel roller üstlenirler (18).

Kognitif fonksiyonların ortaya çıkmasında bazı beyin alanlarının önceliği olduğu labaratuvar çalışmaları ile ortaya konulmuştur. Hipokampus hafıza fonksiyonlarında önemli role sahiptir (19). Otoradyolojik çalışmalar hipokampusta alfa 7 (20) ve alfa-4 nikotinik reseptörlerin varlığını göstermiştir. Alfa-7 nikotinik asetil kolin reseptörleri (nAChRs) santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur ve sinaptik transmisyonunda presinaptik ve postsinaptik seviyede önemli rol

oyun (21). Ratlarda alfa-4, beta-2 ve alfa-7 nikotinik agonistler işleyen bellek üzerine etkilidir (22). Amigdale uzak bellek üzerine önemi bilinmektedir (23). Bazolateral amigdalanın korku belleği üzerine önemi bilinmektedir (24). Frontal korteks, talamik nukleus gibi diğer beyin alanlarının belleğe etkili nikotin içeriği de önemlidir (19).

Nikotinik sistemin öğrenme, hafıza ve kognisyon üzerine etkileri insan ve hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Nikotin, nikotinerjik asetilkolin reseptör agonistlerinin prototipidir. Dikkat üzerine direkt etkiyle, öğrenme ve hafıza üzerine etkilerini ise presinaptik nAChRs'den asetilkolin (Ach), glutamat, dopamin, norepinefrin, serotonin ve gama amino butirik asit (GABA) salınımını kolaylaştırarak gösterir (25,26).

Genel anestezi beyin fonksiyonlarını nöral membranlar, reseptörler, iyon kanalları, nörotransmitterler, beyin kan akımı ve metabolizması üzerinde her seviyede etkiler.

Nikotinerjik asetilkolin reseptörleri de çeşitli tipte anesteziye duyarlıdır. Barbitüratlar, ketamin ve volatil anestezi nöronal nAChRs'lerin üzerindeki bu sekonder etki hafıza veya kognitif yetersizliğin nedeni olabilir (27).

2.1.2. Anestezi İle Kognitif Fonksiyonların İlişkisi

Anestezi ile kognitif fonksiyonlar arası ilişkiler yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Literatürde anestezi sonrası kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testlerin hasta grubunun, cerrahinin ve sunumun yapıldığı zaman dilimlerinin farklı olması nedeniyle farklı sonuçlar bildirilmektedir. Postoperatif dönemde özellikle yaşlılarda ve kardiyak operasyon geçirenlerde olumsuz yönde etkilenme olmaktadır.

Genel anestezi sonrası kognitif fonksiyonlarda bozulma yapan faktörlerin ve değerlendirme yöntemlerinin bilinmesi postoperatif kognitif bozukluklar konusunda daha güvenli bilgilere ulaşmamızı ve alınacak tedbirlerle bu durumun sıklığının ve şiddetinin azaltılmasını sağlayacaktır (28).

Genel anestezi uygulamalarında hedeflenen; dışarıdan verilen ilaçlarla vital fonksiyonlar korunurken, geçici bilinç kaybı, refleks aktivitede azalma ve değişen derecede kas gevşemesinin sağlanmasıdır. Bunlardan ilk ikisi genel anestezi ajanlarının santral sinir sisteminde yaptığı depresyonun sonucudur (29). Genel anesteziklerin bilinç ve beynin bir işlevi olan kognitif fonksiyonlar üzerine doza ve süreye bağlı olarak etki ettiği bilinmektedir. Postoperatif kognitif bozukluklar konsantrasyon güçlüğünden deliryuma kadar uzanan geniş bir klinik yelpazededir (30). Genel anestezi altında yapılan cerrahi bir girişim sonrası kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde amaç; genel anesteziklerin ve kullanılan ilaçların artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu kognitif fonksiyonlardaki bozulmayı araştırmaktır (31).

2.1.3. Kognitif Fonksiyonların Komponentleri

Bilinç: Bilincin tatminkar bir tanımını yapmak zordur. Gerçekte birden fazla tanım vardır. Bu tanımlar aşağıdaki şekillerde özetlenebilir:

1. Kişinin kendisine, yaşantısına, çevresine, diğer kişilere, bir bütün olarak içinde yaşadığı dünyaya ilişkin farkındalığı,
2. Bilgi edinmesi ile bilinen içerik arasındaki ilişkiyi bir üst düzeyde kurabilme becerisi,
3. Öznenin duygularına, algılarına, bilgilerine ve kavrayışlarına bağlı olarak kendini anlama, tanıma ya da bilme yetisi,
4. Acı çekme, isteme, düş kırıklığına uğrama, korkma gibi belli bir nesnesi bulunan bütün geçişli yaşama edimlerini olanaklı kılan ana ilke,
5. Düşünen öznenin kendisini kendi düşünceleri ile kavraması, kendisine bir başkası olarak dışardan bakabilmesi durumu,
6. İçebakış yoluyla zihnin kendi deneyimlerinin gerçekliğini kavrama durumu
7. Zihinsel yaşamın geçmiş duyuları, algıları, bilgileri bellekte tutma yeteneği,

Bilinç, çoğu kez farkında olma, farkındalık ile aynı anlamda kullanılır. Bilinçli kabul edilen varlıkların nesnel/dışsal gözlem ve öznel/içsel gözlemleri vardır.

Yönelim (Oryantasyon): Kişinin bulunduğu yeri, çevresini, çevresi ile ilişkilerini, zamanını ve kendisiyle ilgili durumları gerçeğe uygun bir biçimde değerlendirmesi, farkına varması, evrendeki konumunu belirleyebilmesi yeteneğidir. Yönelimi normal ve sağlam olan bir insan o anda nerede bulunduğunu, kabaca saati, günü, haftayı, ayı, mevsimi, yılı ve kendisinin ne durumda olduğunu belirtecektir. Bu bilgilerde eksiklikler, yanılmalar, gerçeğe uygun olmayan cevaplar alınıyorsa o kişinin yöneliminde bozukluk var demektir. Yönelim 3 bölümde incelenir:

1. Zaman
2. Yer
3. Kimlik

Dikkat: Bir yaşantının belirli bölümlerine, bir konu ya da nesneye karşı zihinsel süreçleri yoğunlaştırabilme ve bunu sürdürebilme becerisidir. Bir başka anlamda bilinçlilik halinin devam etmesidir.

Bellek: Dikkat ve algılama gibi zihinsel eylemlerin yardımıyla çeşitli bilgilerin kazanılmasına ve saklanmasına, gerektiğinde bilinç alanına getirilerek kullanılmasına ve geçmişle bağlantı kurulmasına yarayan dinamik bir süreçtir. Bellek bireye özgü seçici nitelik taşıyan bir zihinsel işlevidir. 3 alt başlıkta incelenir;

1. Tespit (Saptama, kayıt); Algılama, etkilenme yoluyla kazanılan bilgi ve izlenimlerin tutulması ve bunların eski bellek işlevleriyle birleştirilip tanınması.
2. Saklama; Kazanılmış, tespit edilmiş bilgi ve anıların saklanması ve depolanmasıdır.
3. Anımsama (Hatırlama); Bellekte tespit edilip saklanan anı ve bilgilerin gereğine ve yerine göre bilinçli olarak yeniden anımsanmasıdır.

Hücre düzeyinde gelişen olaylar sonucunda ilk aşamada kısa sürede (1-25 sn) bilgi alınır, daha sonra depolama başlar ve tamamlanır (5-7 saat).

2.1.4. Postoperatif Kognitif Yetersizlik

Cerrahi girişimler ve anestezi sonrasında yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarında bozukluklar gözlenebilir. Postoperatif kognitif yetersizlikler cerrahi girişimler sonrası gelişebilen hafıza, konsantrasyon ve öğrenme bozuklukları olarak tanımlanırlar (32). Sözü edilen bu kognitif yetersizlikler iki türdür: Postoperatif deliryum ve postoperatif kognitif disfonksiyon.

Postoperatif Deliryum: Yaşlı hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede kalma süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi arttıran bir durumdur. Geriyatrik hasta grubunun en sık postoperatif komplikasyonu olma özelliğini korur (33). Deliryum, bilinç, dikkat, oryantasyon, hafızada akut bozukluklar ve dezorganize düşünceler ile karakterizedir. En önemli ayırt edici özelliği akut başlaması ve gün içinde dalgalanmalar göstermesidir (34). Hipoaktif, hiperaktif ve karışık (hipoaktif ve hiperaktif deliryumun aynı anda görülmesi) tipleri vardır ve sanıldığığının aksine hipoaktif tipi deliryumun en sık görülen tipidir (33).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu: Postoperatif dönemde haftalar hatta aylar sonra bile görülebilen bir postoperatif kognitif yetersizliktir. Demansa benzemekle birlikte gözlenen bulgular demanstaki kadar net değildir; bu nedenle tanı konulabilmesi için nöropsikolojik testler uygulanmasına gereksinim vardır.

Kardiyak cerrahi: Hasta popülasyonunun genellikle yaşlı hastalardan oluşması ve bu hastaların kardiyak rezervlerinin sınırlı olması, postoperatif kognitif yetersizlik üzerine yapılan çalışmaların kardiyak cerrahi geçiren hastalar üzerinde yoğunlaşılmasına neden olmuştur (32).

Kardiyak dışı cerrahiler: Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu çok kısa süreli cerrahi girişimlerden sonra bile izlenebileceği gösterildiğinden kardiyak dışı cerrahilerde bu konuda yapılan çalışmaların ilgi odağı haline gelmiştir (35). Bu konuda cerrahi girişim türleri ve anestezi teknikleri karşılaştırılmıştır (32). En sık karşılaştırma ise majör ortopedik cerrahilerde veya majör jinekolojik girişimlerde uygulanan rejyonel ile genel anestezi karşılaştırılması olmuştur (36).

ISPOCD çalışması: Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu üzerinde yapılan çalışmalar içinde nöropsikolojik test sonuçlarındaki değişkenlerin ortadan kaldırılmasına yönelik düzeltmeler içeren ilk çalışmadır (37). Çalışma genel anestezi altında kardiyak dışı majör cerrahi geçiren 1218 hastayı kapsamıştır. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu insidansı cerrahiden 1 hafta sonra % 25,8, 3 ay sonra ise %9,9 olarak bildirilmiştir. İleri yaş önemli risk faktörlerinden olup 60-69 yaş arası hastalarda %7, 69 yaş üzeri hastalarda ise %14 oranında postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu ile karşılaşmıştır. Bu çalışmada arteriyel hipotansiyon, hipoksemi, anestezi süresi, solunum sistemi ve enfeksiyöz komplikasyonlar, ikinci bir cerrahi girişim gerekliliği diğer risk faktörleri olarak sayılmıştır. İyi eğitim görmüş kişilerin 1 haftadan sonra daha düşük oranda postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğuna maruz kaldıkları gözlenmiştir.

Postoperatif Kognitif Yetersizlik Kriterleri;

1. Öğrenmede güçlük ve unutkanlık ile karakterize hafıza bozukluğu
2. Planlama, organizasyon, muhakeme, sonuç çıkarma gibi fonksiyonlarda gerileme
3. Dikkat ve ilgi fonksiyonların hızında yavaşlama
4. İnce motor becerilerde gerileme
5. Konuşma ve dilin kullanımı ile ilgili yetersizlik (38).

2.1.5. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Genel anestezi uygulamalarından sonra gerek kognitif fonksiyonların geri kazanıldığı süreyi belirlemek için gerekse erken veya geç kognitif yetersizlikleri ortaya koymak için pek çok test kullanılmaktadır (Tablo 1)

Tablo I: Kognitif fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi

1. Aldrete Score
2. California Verbal Learning Test
3. Choice Reaction Time
4. Cognitive Failure Questionnaire
5. Critical Hicker Fusion Frequency
6. Digit Symbol Substitution Test
7. Digit Spon Learn And Memory Test
8. Exam Cognitive Par Qrdinatar
9. Full Range Computerize Cognitive Tests
10. Kısa Kognitif muayene
11. Mini Mental State Test
12. Simple Reaction Time
13. Symbol Digit Modalities

Etki mekanizmaları henüz yeterince bilinmeyen anestezi ajanlarının uygulanmasından sonra pek çok değişkenden olumsuz olarak etkilenen kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi metodolojik olarak daha da güçleşir. Her biri değişik parametre ve uygulama biçimi içeren nöropsikolojik testler, farklı cerrahi girişimlerde farklı hasta ve yaş gruplarında, farklı zaman aralıklarında uygulandıklarında değişik sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır (39).

Mini Mental Test (MMT), kognitif fonksiyonları ölçmede sıklıkla kullanılan bir testtir. 1975'te Folstein ve arkadaşlarının geliştirdiği MMT, 1985 yılında Kayatekin ve arkadaşları tarafından Türkçeye adapte edilmiştir (39). Kognitif performansı kantitatif biçimde değerlendirmek amacı ile kullanılan testler çok fazla soru içerirler ve uygulamaları 30 dakikadan uzun sürer. MMT ise 10 dakika gibi kısa bir sürede, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir. Oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hatırlama, hesaplama ve lisan olmak üzere 5 ana başlık altında toplanmış olup 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir.

Tablo II: Standardize Mini Mental Test

Yönelim (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz

Hangi mevsimdeyiz

Hangi aydayız

Bu gün ayın kaçı

Hangi gündeyiz

Hangi ülkede yaşıyoruz

Şu anda hangi şehirdeyiz

Şu anda hangi semtteyiz

Şu anda hangi binada bulunuyoruz

Şu anda binanın kaçınıcı katındayız

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim 3 kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (20 saniye süre tanıyın her doğru kelime için 1 puan verilir).

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

100'den geriye 5 çıkararak sayınız (Hastanın en az 5 sayıyı sırasıyla doğru sayması gerekir her doğru için 1 puan verilir 100,95,90,85,80,75).

Hatırlama (Toplam puan 3)

Biraz önce tekrar ettiğiniz üç kelimeyi hatırlıyor musunuz? (Her doğru kelime için 1 puan verilir).

Lisan (Toplam puan 9)

1. Bu nesnelerin ismi nedir(saat, kalem) 2 puan.

2. Őimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatlice dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.

Eğer ve fakat istemiyorum (10 saniye süre tanınır, doğru tam cümle için 1 puan verilir).

3. Őimdi sizden bir Őey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatlice dinleyin ve söylediğimi yapın (Masadan kağıdı alın, iki elinizle ikiye katlayın, yere bırakın lütfen). Toplam puan 3, süre 30 saniye.

4. Hastanıza kalın puntolu yazıyı (GÖZLERİNİZİ KAPATIN) okutup aynısını yapmasını isteyiniz (1 puan).

5. Őimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın (1 puan).

6. Size göstereceğim Őeklin aynısını çiziniz (1 puan).

Standardize Mini Mental Testin Uygulama Klavuzu:

Başlangıç:

1. Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin ismi ve soyadı sorulur.
2. Görme ve işitme için yardımcı cihaz varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanır.
3. Testin uygulanacağı kişilere bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır.
4. Sorular anlaŐılmadıđı veya cevap vermeye teŐebbüs edilmediği görüldüğünde, en fazla 3 kez tekrar edilir ve yine cevap alınmazsa sözel veya fiziksel hiçbir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.
5. Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış **GÖZLERİNİZİ KAPATIN** yazısı diğer yüzünden de dört yanlı bir figür oluŐturacak biçimde i içe geçmiş iki beŐgenin çizgili olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

UYGULAMA:

1. MMT, size bazı sorular sormak ve çözeniz için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın açıklaması ile başlar.
2. Her bir sorunun klinik tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.
3. Soruların soruluş şekli görüşmeciye bırakılmamış, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirlenen şekliyle sorulması gerekir.
4. Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılabilceği boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.
5. Zaman sınırlaması verilen sorularda, görüşmeci talimat bitiminden itibaren süre tutar, hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre aşıldığında görüşmeci Teşekkürler bu kadar yeterli diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması değişkenliği azaltmak, güvenilirliği arttırmak, hastanın yetersiz kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksiyonlar geliştirmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmek için konmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında, örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında zaman dolduğu halde işlem sürmekteyse tamamlanması beklenir.

Yönelim:

1. Hangi günde bulunulduğu sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorulduğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşmeci doğruluğunu değerlendirmelidir.
2. Bulunulan ülke, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

Kayıt Hafızası:

1. Görüşmeci hastada 1 saniye ara ile söyleyeceği üç kelimeyi tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilir sıra ile tekrarı gerekmez.

2. Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarlanıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanır.

Dikkat ve Hesap:

100'den geriye doğru 5 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan işlemde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesi istenir.

Hatırlama:

Kayıt hafızası bölümündeki üç kelimeyi (masa, bayrak, elbise) hatırlaması istenir. Sıra önemsizdir.

Lisan Testleri:

1. Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. 10 saniye verilir (Toplam puan 2).
2. Yandaki cümlenin tekrarı istenir Eğer ve fakat istemiyorum 10 saniye süre verilerek kelimesi kelimesine tekrara puan verilir. Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlılarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlenin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır.
3. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlemi uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. Hastaya masada duran kağıdı sağ/sol (non-dominant) elinizle alın, iki elinizle katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen cümlesi söylenerek 30 saniye süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmez. Görüşmeci kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutmalı, talimat verildikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmeli.
4. Bir kağıda büyük harflerle ve puntolarla rahatça okunabilecek şekilde yazılmış cümle okunarak ne yazıyorsa onu yapması istenir (Toplam puan 1).

5. Hastaya bir kağıt ve kalem verilerek tam bir cümle yazması istenir. 30 saniye süre tanınır. Anlam içeren doğru bir cümle için 1 puan verilir (özne, yüklem, nesne bulunmalıdır).

6. Hastaya bir kağıt, kalem ve silgi verilerek şekilde gösterilen bir biri içine geçmiş iki beşgeni kopya etmesi istenir.1 dakika süre tanınır. Beşgenlerin kenar sayılarının tam olmasına dikkat edilir (Toplam 1 puan).

TOPLAM PUAN 30

Tablo III: Modifiye Aldrete Derlenme Skorları (MADS)

HAREKET	
Hasta 4 ekstremitelerini rahatça hareket ettirebiliyor	2
Hasta 2 ekstremitelerini rahatça hareket ettirebiliyor	1
Hasta 4 ekstremitelerini hareket ettirmiyor	0
HEMODİNAMİ	
Kan basıncı kontrolün %20'si kadar değişmiş	2
Kan basıncı kontrolüm %20-50'si kadar değişmiş	1
Kan basıncı kontrolün %50'sinden fazla değişmiş	0
ŞUUR	
Hasta uyanık, konuşuyor	2
Sözel komutlara uyuyor	1
Uyarılara yanıt vermiyor	0
SOLUNUM	
Derin soluyor, öksürebiliyor	2
Dispneik, yüzeysel soluyor	1
Apneik	0
SATURASYON	
Oda havasında sPO ₂ > %90	2
%90 sPO ₂ elde etmek için oksijen vermek gerekiyor	1
Oksijene rağmen sPO ₂ < %90	0

Toplam puan 10

2.2.Bispektral İndeks

Bispektral indeks, anestetik ve sedatif uygulaması esnasında beyin durumunu ölçmeyi sağlayan, sürekli işlenmiş bir EEG (elektroensefalografi) parametresidir. Genel olarak anestezi derinliğini ölçmede kullanılır. EEG sinyalleri saniye saniye ayrıştırılarak hipnoz ve sedasyon için seçilen EEG özellikleri birleştirilip istatistiksel modelleme teknikleri kullanılarak bilgisayar yardımıyla BİS analizi yapılmıştır. EEG'nin bispektral analizi, SSS (santral sinir sistemi) üzerine anestezi etkilerinin farmakodinamik ölçümü olarak ileri sürülen bir veya daha fazla anestetik ilaç alan hastalardan alınan geniş EEG kayıtlarına dayanan sinyal işleme tekniği olarak geliştirilmiştir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenlerinin ilişkilerini veya eşleşmelerini inceleyen, EEG'deki geleneksel amplitüd ve frekans parametreleri ile senkronizasyon düzeyini ölçen bir analiz yöntemidir. Böylece kompleks EEG dalgalarının daha iyi tanımlanmasını sağlar (40).

BİS anesteziklerin beyin üzerine olan etkilerinin incelenmesi için geliştirilmiştir. 1996'da FDA onayı alan tek ölçüm yöntemidir. Anestezi derinliğinin monitörize edilmesi bazı potansiyel faydalar sağlar:

Uyanma/farkına varma riskinin azalması

Cerrahi stimülasyona cevabın daha iyi değerlendirilmesi

Kardiyovasküler girişimlerde daha akılcı seçim

Hızlı uyanma ve hastanede kalış süresini azaltma

İlaçların daha düşük maliyetle kullanımı

İntraoperatif istenmeyen cevaplarda azalma

BİS değerleri sayısal olarak 0 ile 100 arasında değişmektedir. 100 uyanıklık durumunu gösterir. 70 değerine kadar hasta sedatize kabul edilir. 70 değeri hafif hipnotik etkiyi göstermektedir. Bu safhada hastanın hatırlama imkanı çok azdır. 60 değeri orta derece hipnotik etkinin olduğunu gösterir. Bu dönemde hastada bilinçsizlik durumu da vardır. Genellikle cerrahi işlemlerde 60-40 değeri idame aralığıdır. 40 değeri, derin hipnotik etkinin olduğunu ve 0 değeri EEG süpresyonunu

gösterir (Tablo-IV). Bu son dönem; yüksek opioid kullanımında, derin anestezi gerektiren cerrahilerde ve belirgin hipotermide görülebilir. Bilinçsizlik için anestezi ajanlarından biri kullanıldığı zaman konsantrasyon yeterliliğini sağlamada BİS son derece önemlidir. BİS ile bilinçsizliği ve cerrahi anestezi derinliğini sağlamak için genel anestezi dozlarının kişisel titrasyonu yapılabilir (41).

TABLO IV: Bispektral İndeks

BİS değeri klinik durumu	
100	Uyanık
70	Hafif hipnoz durumu
60	Orta derece hipnoz durumu
40	Derin hipnoz durumu
0	EEG süpresyonu

2.3. İnhalasyon Anestezisi

Bir anestezi doktoru, uyguladığı ilaçlarla bir yandan hipnoz, analjezi, amnezi ve kas gevşemesi sağlarken, bir yandan da bu ilaçların yan etki geliştirmelerini önleyerek ve olası toksisitelerini en aza indirgeyerek organizmanın fizyolojik homeostazisinin devamlılığını sağlamakla yükümlüdür (42).

İnhalasyon anesteziikleri genel anestezi uygulamalarında en sık kullanılan ajanlardır. İnhalasyon anesteziiklerinin bu denli yaygın kullanımlarının nedeni kolay uygulanabilmeleri, tidal sonu konsantrasyonlarının monitörizasyonu sayesinde dozlarının kontrol altında tutulabilmesi ve titrasyonlarının kolay olmasıdır. Bunlara ek olarak, inhalasyon anestezisi tüm anestezi uygulamaları içinde maliyeti en düşük yöntemdir (43).

Yetişkinlerde en sık kullanılan inhalasyon anesteziikleri desfluran, sevofluran ve izoflurandır. Pediyatrik olguların indüksiyonunda ise sıklıkla sevofluran tercih edilmektedir. İnhalasyon anesteziiklerinin etkileri genellikle benzerdir, ancak klinisyenlerin seçimlerini etkileyen az sayıda ama önemli farklılıklar bulunur (43).

2.3.1. İnhalasyon Anestezisinin Tarihçesi

Dietileter, siklopropan ve divinileter, tarihte ilk kullanılan patlayıcı volatil anesteziiklerdir. Kloroform ve trikloretilen gibi patlayıcı olmayan birkaç ajan daha olmasına rağmen hepatik ve nörotoksik etkilerinden dolayı kullanımları sınırlı olmuştur. 1930'larda halojenli bileşiklerin çeşitleri üzerinde yapılan çalışmalarda, organik florid bileşikleri kullanılarak yanıcı olmayan anesteziik gazların üretilebileceği anlaşıldı. 1940'larda florid kimyasındaki gelişmeler sayesinde moleküllere bağlanması gerçekleştirildi. Bu sürecin sonunda günümüz modern anesteziikleri geliştirilmiş oldu (43).

1951 yılında halotan, Suckling tarafından sentez edildi ve hayvan deneylerinde kullanıldı. 1956 yılında ise klinikte kullanılmaya başlandı (43).

1956 ve 1966 yılları arasında Terrell ve arkadaşları, 700 kadar bileşik sentez etmeyi başardı. Bunlardan 347. ve 469. bileşikler metil etil eter, enfluran ve izoflurandı. Enfluran ve izofluranın klinik çalışmaları benzerlik gösterdi. Yıllar sonra Terrell'in serisindeki bazı bileşikler yeniden test edildi. Bunlardan 653. Bileşik problemli idi çünkü buhar basıncı 1 atmosferden küçüktü ve bu nedenle standart vaporizatörlerle uygulanması imkansızdı. Sentezleme ve uygulama problemleri çözümlendikten sonra 1993'te, günümüzde desfluran olarak bildiğimiz bu bileşiğin klinik kullanımına başlandı (43).

1970'lerde önce Wallin ve arkadaşları florinle halojenlendirilmiş izopropil eterin üzerinde çalışırken yeni bir bileşik tanımladılar. Daha sonra bu ajan sevofluran olarak adlandırıldı. Sevofluran, desfluran benzer şekilde çözünürlüğü düşük, floridle halojenlendirilmiş eter molekülüdür. Yapılan ilk hayvan ve insan çalışmalarında sevofluranın organik ve inorganik florür molekülü açığa çıkardığı anlaşılmış ve bu nedenle üzerinde yapılan çalışmalara ara verilmiştir. 1990 yılında Japonya'da yapılan

geliştirme ve test çalışmalarında güvenilirliği kanıtlanmış ve 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımına başlanmıştır (43) .

2.3.2 İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetik Prensipleri

İnhalasyon anestezikleri, solunum yolu ile uygulandıkları için diğer ilaçlardan farklıdırlar. Sistemik ilaçların farmakokinetiğinde dört faz bulunur; absorpsiyon (emilim), distribüsyon (dağılım), metabolizma (dönüşüm) ve ekskresyon (atılım). İnhalasyon anesteziklerinin farmakokinetiğinin terminolojisinde farklılıklar vardır. Absorpsiyon fazı alınımlı (uptake) olarak, metabolizma fazı biyotransformasyon olarak, ekskresyon fazı ise eliminasyon olarak adlandırılır.

İnhalasyon anesteziklerinin etki mekanizması açıkça anlaşılmamış olsa da, etkilerinin santral sinir sisteminde terapötik bir doku konsantrasyonu elde etmelerine bağlı olduğu düşünülmektedir (44).

2.3.3. İnhalasyon Anesteziklerinin Fiziksel Özellikleri

İnhalasyon anesteziklerinin uygulanma amacı, SSS'de anestetik moleküllerin belirli bir konsantrasyonda tutulup, anestezi düzeyinin devamlılığını sağlamaktır. Bu ancak, inhalasyon anesteziklerinin akciğerlerde belirli bir parsiyel basınca ulaşmasıyla oluşabilir. Sonuçta, SSS'deki, kandaki ve akciğerlerdeki inhalasyon anesteziklerinin parsiyel basınçları eşitlenir (43).

İnhalasyon Konsantrasyonu Etkileyen Faktörler

Vaporizatörden çıkan gaz konsantrasyonu solunum devresindeki gaz karışımı ile seyrelir. İnspire edilen gazın bileşimi; taze gaz girişine, sirküle eden gaz volümüne ve sistemin absorpsiyonuna bağlıdır. Taze gaz girişi yüksek, solunum sisteminin hacmi küçük, absorpsiyon daha düşük olursa indüksiyon ve uyanma daha çabuk olur (44).

Alveol Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

Alınım

Eğer solunan anestezi ajanın kana geçişi yavaşsa alveoler konsantrasyon (F_A) kısa sürede, inhale edilen konsantrasyona (F_i) eşit olur. Anestezi ajan induksiyonda pulmoner sirkülasyona geçtiği için alveoler konsantrasyon inhale edilenden daha düşük kalır. Gazın konsantrasyonu parsiyel basıncı ile doğru orantılı olduğundan, alveoler parsiyel basınç, kandaki ve sonuçta beyindeki parsiyel basıncı belirler. İn hale edilen anestezi ajanın kana geçişi ne kadar hızlı olursa alveoler konsantrasyon daha uzun süre düşük kalır ve induksiyon süresi uzar. Kanda çözünürlük, alveoler kan akımı ve alveoler gaz ve venöz kandaki parsiyel gaz basınçlarının farkı, anestezi ajanların kana geçişini etkiler (44).

Bir anestezi ajanın hava, kan ve dokulardaki nispi eriyirliği partiyon katsayısı olarak ifade edilir. Bu katsayı anestezi maddenin herhangi iki faz arasında denge oluştuğundaki dağılımıdır. Denge, bu iki fazdaki parsiyel basınçların eşit olduğunu gösterir. Kan-gaz dağılım katsayısı ne kadar büyükse pulmoner dolaşıma geçiş de o kadar hızlıdır. Bu durumda alveoler konsantrasyon daha yavaş yükselir, induksiyon yavaşlar.

Kana geçişi etkileyen diğer faktör alveoler kan akımıdır. Kalp debisi ne kadar artarsa, kana geçiş o denli artar, dolayısıyla alveoler konsantrasyon artışı ve induksiyon yavaşlar.

Kana geçişi etkileyen diğer bir faktörde alveoldeki ve venöz kandaki konsantrasyonların farkıdır. Bu fark anestezi ajanların dokulara geçiş hızına bağlıdır. Eğer anestezi ajan organlara geçmezse venöz ve alveoler parsiyel basınçlar eşit olur ve alveolden pulmoner sirkülasyona geçiş durur.

Anestezi ajanların kandan dokulara geçişini, dokudaki çözünürlük, doku-kan partiyon katsayısı, arter kanı ve dokudaki parsiyel basınçların farkı belirler. Damardan zengin organlar kısa sürede anestezi maddeye doyarlar. Kanlanması az olan organlara ise anestezi ajanların geçişi çok az olur.

Ventilasyon

Alveoler parsiyel basıncın alınımla azalması alveoler ventilasyonun artması ile karşılanabilir. Eriyirliği yüksek olan ajanlar için F_A/F_I artışında ventilasyonun artması daha etkili olur. Eriyirliği düşük ajanların F_A/F_I oranları yüksek olduğundan ventilasyon artışının alveoler konsantrasyona etkisi fazla olmaz.

Konsantrasyon

Alınım etkileri inspire edilen konsantrasyon artırılarak da azaltılabilir. İmpire edilen konsantrasyonun artması alveoler konsantrasyonu artırır, bu konsantrasyon etkisi olarak isimlendirilir. N_2O ile konsantrasyon etkisi daha belirgindir. Yüksek N_2O konsantrasyonları yalnız kendi absorpsiyonunu değil, birlikte verilen diğer inhalasyon anesteziğinin de konsantrasyonunu artırır. Bir gazın diğerinin konsantrasyonuna etkisine ikinci gaz etkisi denir.

Arteriyel Konsantrasyonu Etkileyen Faktörler

Ventilasyon/Perfüzyon Uyumsuzluğu

Normalde alveoler ve arteriyel anesteziğın parsiyel basınçlarının eşit olduğđ kabul edilir. Ventilasyon/perfüzyon değişiklikleri alveolo-arteriyel farkı artırır. Patolojik şantlar ve ventilasyon/perfüzyon oranını bozan diğer faktörler eriyirliği yüksek ajanların alveoler parsiyel basıncını ve arteriyel parsiyel basıncını azaltır.

Eliminasyonu Etkileyen Faktörler

Anestezi uyanma beyin dokusundaki anesteziğın konsantrasyonunun azalması ile olur. İnhalasyon anesteziğleri biyotransformasyon ile, deri yoluyla ve ekspirasyon ile atılır. Biyotransformasyon genelde alveoler konsantrasyonun azalmasında önemli rol oynamaz. İnhalasyon anesteziğlerinin deriden difüzyonu da önemsizdir. İnhalasyon anesteziğlerinin en etkin eliminasyonu yine alveol yoluyla olur. Yüksek taze gaz girişı, anestezi devresinin volümünün düşük olması, sirküler sistemden fazla absorbe olmaması, çözünürlüğünün düşük olması ve ventilasyonun artışı gibi faktörler eliminasyonu hızlandırır (43).

Minimum Alveoler Konsantrasyon

İnhalasyon anesteziklerinin etkilerini değerlendirmek için bir doz belirlemek gerekir, bu doza minimum alveoler konsantrasyon (MAC) adı verilir. MAC, 1 atmosfer basınçta hastaların %50'sinde cerrahi uyarılara cevapsızlığı sağlayan anestezik gazların alveoler konsantrasyonudur. MAC beyindeki anestezik gazların parsiyel basınçlarını yansıtır. İki ajanın gücünün karşılaştırılmasını ve standart bir değerlendirmeyi sağlar (43).

MAC değerini etkileyen faktörler

MAC'ı azaltan faktörler:

- Hipotermi
- İleri yaş
- Opioidler
- Ketamin
- Benzodiazepinler
- Barbitüratlar
- İntravenöz lokal anestezikler
- Hipoksemi
- Anemi
- Sempatolitikler(Klonidin)

MAC'ı artıran faktörler:

- Hipernatremi
- Hipertiroidizm
- Alkolizm
- İnfantlar

-Sempatomimetikler

-Hipertermi

İnhalasyon Anesteziklerinin Metabolizma ve Toksisitesi

İnhalasyon anestezikleri biyokimyasal olarak inert değildirler. İnvivo olarak metabolize edilirler ve metabolitleri akut ve kronik toksisitelere sebep olabilir.

Metabolizmaları, daha önce tahmin edilene eşit, daha fazla veya daha düşük farmakolojik ve toksik etkilere neden olabilir. Dahası bir ilaç metabolitinin etkileri, asıl ilaçtan tamamen farklı olabilir. İlaç absorpsiyonun uzaması, ekskresyon, sekresyon ve metabolizma gibi birçok faktör ilaç etkinliğini ve toksisitesini etkiler.

İyonizasyon, yağda çözünürlük, moleküler büyüklük ve yapı, bir ilaç molekülünün dağılımı ve metabolizma üzerindeki etkilerini birincil olarak belirler. Bir ilacın iyonizasyon derecesi ilacın iyonizasyon sabitinin (pKa) negatif logaritması ve çözündüğü solusyonun pH'sı ile ilgilidir. Bir çok ilaç zayıf baz veya asittir ve iyonize olabilen bir veya daha fazla fonksiyonel gruba sahiptir, zayıf asitler için pKa yüksek iken, zayıf bazlar için düşüktür. Bir ilacın lipid çözünürlüğü lipofilik veya nonpolar grupların varlık veya yokluğuna göre belirlenir. Moleküler büyüklük ve yapıda ilaç dağılımını belirler. Çeşitli tipte membranlar farklı büyüklükte moleküllerin geçişine izin veren farklı gözenek büyüklüklerine sahiptir. Üç fizikokimyasal faktörün üçü de (iyonizasyon, lipid çözünürlüğü, moleküler büyüklük ve yapı) ilacın dağılımına ve selüler membranı geçebilme yeteneğine etki eder.

İnhalasyon anestezikleri pirimer olarak karaciğer tarafından ve daha düşük oranda da diğer dokular tarafından metabolize edilir. Hepatosit ilaç metabolizmasında önemli rolü olan endoplazmik retikulum dahil bir çok yapısal elemanı içerir. Hepatositlerde, hem düz endoplazmik retikulum hem de granüllü endoplazmik retikulum ilaç metabolizmasında yer alır (42) .

Birçok ilacın aksine, inhalasyon anestezikleri metabolize edilen miktardan çok daha fazla oranda uygulanır. Bu sebeple biyotransformasyon anestezik ajanın farmakolojik aktivitesinde çok az bir etkiye sahiptir, fakat toksisitesinde belirgin bir etkiye sahip olabilir.

Faz 1 reaksiyonları: İnhalasyon anesteziğinin metabolizmasında en etkili faz 1 enzimleri karma fonksiyonlu oksidazlardır. Faz 1 enzimleri ayrıca sitokrom P-450 olarak da bilinir. Sitokrom P-450 2E alt ailesinin izozimleri birçok inhalasyon anesteziği (halotan, enfluran, sevofluran, metoksifluran vb.) ve halojenli hidrokarbonları (kloroform, vinil klorid, trikloretilen vb.) metabolize eder.

Faz 2 reaksiyonları: Faz 2 reaksiyonları konjügasyonlardır. İlaç endojen bir bileşikle (glisin, sülfat, glükuronik asit) kombinasyon için uygun bir grup içerdiğinde oluşurlar. Ürün genellikle hem ekskrete edilen polar, suda çözünür metabolittir (42).

2.3.4. Desfluran

Desfluran 1960 yılı başında Terrell ve arkadaşları tarafından Ohio Medical Products Laboratuvarlarında sentezlenmiştir. 1992’de ABD’de daha sonra da tüm Avrupa ülkelerinde piyasaya çıkmıştır.

Fiziksel ve kimyasal özellikleri:

Desfluranın kanda düşük çözünürlük şeklindeki kinetik özelliği; anestezi derinliğine, hızlı alım, hızlı atılım olarak yansır.

Desfluranın yapısı izofluranın yapısına çok benzer. Aslında, tek fark izofluranın klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır. Bununla beraber, bu minör değişiklik ilacın fiziksel özellikleri üzerinde büyük etkiler oluşturur. Örneğin; desfluranın 20 C⁰’deki buharlaşma basıncı 681 mmHg olduğundan, yüksek rakımlı bölgelerde oda ısısında kaynar (Tablo V). Bu problem özel bir desfluran vaporizatörü geliştirilmesi ile çözülmüştür. Ayrıca desfluranın kan ve dokudaki düşük erirliği bu anesteziğin çok hızlı yılanma ve temizlenmesine yol açar. Bundan dolayı, desfluranın alveoler konsantrasyonu diğer volatil ajanlarda olandan daha hızlı olarak inspire edilen konsantrasyona yaklaşma eğilimindedir, bu özellik anesteziğin anestezi düzeyi daha hassas kontrolünü sağlar. Uyanma süreleri izofluranı takiben gözlenenin yaklaşık %50’si kadardır. Bu temel olarak nitrozoksitin alveoler konsantrasyonundan (0,47) bile daha az olan kan/gaz oranı sabitesine bağlanır. Desfluran diğer volatil ajanların kabaca dörtte-biri kadar potent olmakla beraber

nitroz oksitten 17 kez daha etkindir. Yüksek buharlaşma basıncı, çok kısa etki süresi ve orta drecedeki etkinliği desfluranın en karesteriktik özellikleridir (12).

Tablo V: Desfluranın Fizikokimyasal Özellikleri

Kaynama noktası (°C)	22.8
Buhar basıncı (mm Hg)(20 °C)	669
Molekül ağırlığı (g)	168
Yağ/Gaz partisyon katsayısı	19
Kan/Gaz partisyon katsayısı	0,42
Kan/Beyin partisyon katsayısı	1.3
MAC (%60-70 N2O'da)(%)	2.38
MAC(%100 O2 ile)(%)	6.6
MAC > 65 yaş (%)	5.17

Farmakokinetik

Desfluran, karaciğerde minimal biyotransformasyona uğrar. %0,02'den daha az bir oranda metabolitleri üriner sistemle atılır. Desfluran diğer potent inhalasyon anestetiklerine göre en düşük çözünürlüğe sahiptir. Düşük kan/gaz çözünürlüğü sayesinde alveoler konsantrasyonu hızla değiştirilebilir. Düşük doku çözünürlüğü sayesinde ise daha hızlı vücuttan atılır (45). Sonuç olarak desfluranla derlenme daha hızlıdır. Bilinç daha hızlı döner ve bazı çalışmalarda gösterildiği gibi bu hastaların uyanma odasında kalma süreleri daha kısadır.

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Desfluranın kardiyovasküler etkileri izofluranınkine benzer. Doz artışı sistemik vasküler dirençte bir azalma ile birlikte ve arteryel kan basıncında

düşmeye yol açar. Kalp debisi 1-2 MAK'da değişmez veya çok az azalır. Kalp hızı ,santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında düşük dozlarla genellikle belirgin olmayan orta derecede yükselme vardır. Desfluran konsantrasyonunda hızlı yükselme, özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda kalp hızı, kan basıncı ve katekolamin düzeylerinde izofluranda olandan daha belirgin, geçici, fakat bazen endişe verici yükselmelere yol açar (11).

Solunum Sistemine Etkileri

Desfluran tidal volümde azalma ve solunum sayısında artmaya neden olur. Alveoler ventilasyonda istirahat arteriyel karbondioksit basıncında (PaCO_2) yükselmeye neden olan total bir düşüş vardır. Desfluran PaCO_2 artışına ventilatuar yanıtı deprese eder. Keskin kokusu ve hava yolu irritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salgılamında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazm ile kendini gösterir. Bu problemler desfluranı pediatrik anestezi indüksiyonda ideal olandan daha az uygun hale getirir.

Serebral Etkileri

Desfluran serebral damarları direkt olarak genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral vasküler rezistansın azalmasının karşılığı oksijenin'nin serebral metabolizma hızının belirgin derecede azalmasıdır, bu ise serebral vazokonstriksiyon yapma ve serebral kan akımı artışını azaltma eğilimi yaratır. Bununla beraber serebral damarlar PaCO_2 değişikliklere yanıt verir durumda kaldığı için intrakraniyal basınç hiperventilasyonla düşürülebilir. Serebral oksijen tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşer. Böylece, desfluran kökenli hipotansiyon periyodları sırasında, düşük perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir (44).

Nöromusküler Etkileri

Desfluran, periferik sinir stimülasyonuna train-of-four ve tetanik yanıtı doz bağımlı olarak azaltır.

Renal Etkileri

Desflurana maruz kalma ile oluşan nefrotoksik etkilere ait herhangi bir delil yoktur.

Hepatik Etkileri

Karaciğer fonksiyon testleri etkilenmez ve desfluran anestezisini takiben herhangi bir hepatik hasar delili mevcut değildir.

Biyotransformasyon ve Toksikite

Desfluran insanlarda çok az metebolizmaya uğrar. Desfluran anestezisini takiben serum ve idrar inorganik florür düzeyleri preanestezik değerlere göre esas olarak değişmez. Önemsiz derecede deri yoluyla kayıp vardır. Desfluran, kurutulmuş karbondioksit absorbanları tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbon monoksit, diğer volatil anesteziklerden daha fazla parçalanır. Karbon monoksit zehirlenmesinin genel anestezi altında klinik olarak tanınması güçtür, fakat karboksihemoglobinin varlığı arteriyel kan analizleri veya beklenenden daha düşük pulsoksimetri değeri ile saptanabilir. Kuru absorbanın çıkarılması veya kalsiyum hidroksit kullanılması karbon monoksit zehirlenmesi riskini en aza indirebilir (12).

Kontrendikasyonları

Desfluran ciddi hipovolemi, malign hipertermi ve intrakranial hipertansiyon gibi diğer modern volatil anesteziklerin kontrendikasyonlarını paylaşır.

2.4. Total İntravenöz Anestezi

Hem hızlı hem de kısa etki süreli intravenöz hipnotik, analjezik ve kas gevşetici ilaçların geliştirilmesi ve hastaların hipnotik düzeyini gösteren yeni EEG'li serebral monitörlerin geliştirilmesi Total İntravenöz Anestezinin (TİVA) önemini daha da arttırmıştır.

İdeal bir intravenöz anestezi ajanı;

- 1- Solüsyonda stabil olmalı.
- 2- Enjeksiyon ağrısına ve venöz irritasyona neden olmamalı, damar dışına çıktığında lokal doku hasarı yapmamalı.
- 3- Histamin salınımı az olmalı.
- 4- Eksitator safha yaratmadan hipnotik safhaya hızlı ve yumuşak geçiş sağlamalı.
- 5- İnaktif metabolitlerine hızlı metabolize olmalı.
- 6- Hızlı titre edilebilmeli ve birikim minimal olmalı.
- 7- Kardiyovasküler ve solunum depresyonuna neden olmamalı.
- 8- Serebral metabolizma hızını ve intrakraniyal basıncı azaltmalı.
- 9- Hafif analjezik etkinin devamı ile kognitif fonksiyonların geri dönmesi yumuşak ve hızlı bir şekilde olmalı,
- 10- Postoperatif bulantı, kusma, amnezi, dengesizlik, baş ağrısı ve uzamış sedasyon yapmamalıdır (43).

Bu özelliklere en yakın ajan her zaman her operasyona uygun olmayabilir. Bu nedenle anestezi doktoru hastaya ve operasyonun türüne göre kullanacağı farmakolojik ajan seçer.

2.4.1. Total İntravenöz Anestezi Tarihi

İlk kez 1665 yılında, Sigismunt Elsholtz duyarsızlık oluşturmak amacıyla intravenöz yoldan bir opioid solüsyonu uygulayarak bilinçli olarak intravenöz anesteziyi gerçekleştirmiştir, ancak uygulamanın tekrar kullanıma girmesi için 200 yıl geçmesi gerekmiştir (45).

1905'te Alman August Bier, prokainle Rejyonel İntravenöz Anesteziyi (RİVA) tanımlamıştır. 1903'te Mering barbitali sentez etmiştir. Sodyum pentobarbital 1930'da Fitch, Waters ve Tatem tarafından geliştirilmiştir.

1932'de Weese ve Scharpff yayınladıkları makalede heksobarbitonu bildirmişlerdir; böylece intravenöz anestezi uygulanmaya başlanmıştır.

2.4.2. Total İntrevenöz Anestezik Ajanların Genel Farmakolojik Özellikleri

Çoğunlukla kabul edilen teoriye göre intravenöz ve inhalasyon anestezikleri sedatif ve hipnotik etkilerini gama aminobütirik asitin nörotransmitteri üzerinden gösterirler. Propofol ve barbitüratların spesifik membran yapılarıyla etkileşimleri GABA'nın reseptörlerinden ayrılma oranını azaltır, dolayısıyla GABA ile aktive olan klor iyon kanallarının açık kalma süresi uzar, ek olarak propofol, serebral kortekste ve nikotinic asetilkolin reseptörleri üzerinde iyon kanalını bloke edici etki göstermektedir (43).

2.4.3. Propofol

Propofol (2,6 diisopropilfenol) iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur. Bu alkilfenolün yan zincir uzunluğunun değiştirilmesi potens, induksiyon ve derlenme özelliklerini etkiler. Propofol suda çözünmemekle birlikte soya fasulyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini içeren suda-yağ emülsiyonu şeklinde, intravenöz uygulamaya uygun %1'lik sulu çözeltisi (10 mg/ml) mevcuttur. Yumurta alerjisi hikayesi propofol kullanımına kontrendikasyon oluşturmaz, çünkü yumurta lesitini yumurta sarısında mevcuttur ve yumurta alerjisi sıklıkla yumurtanın beyazına karşı gelişir. Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olabilese de bu ağrı, enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu ile azaltılabilir. Propofol formülasyonları bakterilerin üremesini desteklediğinden, hazırlanması ve kullanılması sırasında tam bir steril teknik uygulanmalıdır (46).

Propofolün farmakokinetiği bolus doz ve devamlı infüzyon olarak kullanılarak çalışılmıştır (47). Ortalama yarı ömrü 2-8 dakika ve atılım süresi 1-3 saatten 30-70 dakikaya kadar değişmektedir. Atılım zamanının uzun olması, propofolün yavaş diffüze olması ve az kanlanan kompartmanlardan tekrar santral kompartmana difüze olmasından kaynaklanmaktadır. Hepatik metabolizma ile hızla inaktif metabolitleri olan suda çözünebilen sülfat ve glukronid aside ayrışır ve bunlarda böbreklerle atılır. Propofolün atılımı karaciğer kan akımından daha hızlı olduğundan akciğerlerin de bu atılıma katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Propofol indüksiyon dozu 1,5-2,5 mg/kg'dır (43). Uygulanan diğer ajanlara (opioid analjezik vb.), hastanın yaşına, fiziksel durumuna ve yapılacak operasyona göre 2-6 µg/kg kan konsantrasyonu ile bilinçsizlik durumu oluşmaktadır (48). İnfüzyon olarak veriliyorsa genel anestezi için 100-200 µg/kg/dk, sedasyon için 25-75 µg/kg/dk uygun dozlardır (49) .

Pediyatrik hastalarda, erişkinlere kıyasla klirens hızının daha yüksek ve santral yayılım hacminin daha fazla olması nedeniyle propofol kullanımı sırasında daha yüksek indüksiyon ve idame dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumun tam tersi nedenlerle yaşlı hastalarda doz azaltılması gerekmektedir.

Propofolun subklinik dozları bile sedasyon ve amneziye neden olmaktadır. Propofol kendini iyi hissetme ve hatta öfori durumu oluşturur (50). Talamokortikal merkezde doza bağlı etkiler oluşturur. Buna rağmen serebral kortikal aktivitenin, bilinç kaybı oluştuktan sonra bile bozulmadığı görülmektedir.

Propofol serebral metabolizma hızını, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltır (43). Bununla birlikte yüksek doz propofolün sistemik arteriyel basıç üzerindeki azaltıcı etkisi, serebral perfüzyon basıncını da azaltır. Serebral otoregülasyon propofolden etkilenmez. İn vitro çalışmalarda, nöroprotektif özelliği gösterilmiştir, anevrizma operasyonlarında nöroproteksiyon için propofolün EEG'deki baskılayıcı özelliğinden yararlanır. Propofolün nöroprotektif ve antioksidan özelliğinin fenol halka yapısının sayesinde olduğu düşünülmektedir.

Propofol ile indüksiyona, sıklıkla eksitör motor aktivite eşlik eder. Nöbet öyküsü olmayan hastalarda propofol verildikten sonra görülen eksitör motor aktivitenin EEG'de nöbet aktivitesi göstermediği bilinmektedir (51). Propofolün antikonvulzan özelliğide vardır (52). Propofol spike aktiviteyi azaltır, bu nedenle status epileptikusta başarı ile kullanılmaktadır.

Propofol indüksiyon dozundan sonra %25-30 hastada doza bağlı olarak apne ile beraber solunum depresyonuna neden olur (43). Propofol infüzyonu tidal volümü düşürür ve solunum sayısını artırır. Ayrıca karbondioksit artışı ve hipoksiye ventilatör cevap propofol ile azalır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyon yapar ve hipoksik pulmoner vazokontrüksiyonu inhibe etmez.

Propofolün miyokardiyal depresan ve periferik vazodilatasyon etkileri doz ve konsantrasyona bağlıdır. Arteriyel vazodilatasyona ek olarak venodilatasyon da yapar, böylece hipotansiyona neden olur. Vasküler düz kasların gevşemesinin nedeni, hücre içi kalsiyum mobilizasyonu veya nitrik oksit oluşumundaki artış olabilir.

Propofol ayrıca barorefleks aktivasyonu ile arteriyel basınçta hafif artış ve kalp hızında azalmaya neden olur (53). Propofolün kardiyodepresan etkisi yaşla beraber artar, bu nedenle yaşlılarda doz azaltılır.

Propofolün antiemetik özelliği de mevcuttur. Düşük doz propofol postoperatif bulantı tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (54).

Propofolun Klinik Kullanımı

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle hastaların ihtiyaç ve özelliklerine göre induksiyon dozları farklılık göstermektedir. İleri yaş, var olan patalojiler (hipotansiyon, hipovolemi), premedikasyon uygulaması, birlikte kullanılan diğer ilaçlar (opioidler) induksiyon dozunu azaltır. Önerilen induksiyon dozu 2 mg/kg'dır. Kısa cerrahi işlemler sonrası diğer sedatif-hipnotik ajanlarla kıyaslandığında propofolün derlenmesi daha hızlı oluşan sedasyonun ve kognitif bozuklukların süresi daha kısadır.

2.4.4. Opioidler

Opioidler, santral sinir sisteminin her yerinde ve diğer dokularda yerleşmiş olan özel reseptörlere bağlanırlar. Dört tip opioid reseptörü keşfedilmiştir; mü, kappa, delta ve sigma. Opioidler bir miktar sedasyon sağlamakla birlikte analjezi sağlamakta çok etkilidirler. Spesifik opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandıklarına, bağlanma afinitelerine ve reseptörün aktive olup olmamasına bağlıdır.

Opioid reseptör aktivasyonu, nosiseptif nöronlardan eksitatör nörotransmitterlere (örn. Asetilkolin, substans P) postsinaptik yanıtı ve presinaptik salıverilmeyi inhibe eder. Bu nöromodülasyon için sellüler mekanizma potasyum ve kalsiyum iyonu iletkenliğindeki değişiklikleri içerebilir. Ağrı impulslarının iletimi,

opiooidlerin intratekal veya epidural uygulamasıyla spinal kordun dorsal boynuzu düzeyinde kesilebilir. Opiooidler en güçlü etkilerini santral sinir sisteminde sağlamalarına rağmen somatik ve sempatik periferik sinirlerde de opiooid reseptörleri izole edilmiştir (55) .

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Opiooidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Meperidin kalp hızını artırma eğilimi yaratır, oysa yüksek dozlarda morfin, fentanil, remifentanil ve alfentanil vagus aracılığıyla bradikardiye neden olur. Meperidin dışındaki opiooidler kardiyak kontraktiliteyi deprese etmezler. Bununla beraber arteriyel kan basıncında, bradikardi, venodilatasyon ve azalmış sempatik refleklere bağlı olarak düşüşler olur.

Solunum Sistemine Etkileri

Opiooidler solunumu, özellikle solunum hızını deprese ederler. İstirahat PaCO₂'si yükselir ve karbondioksit (CO₂) artışına yanıt körleşir. Bu etkiler beyin sapındaki solunum merkezi aracılığı ile oluşur. Apne eşiği bir kişinin apneik kaldığı sıradaki en yüksek PaCO₂ – yükselir ve hipoksik güdü azalır.

Opiooidler (özellikle fentanil, sufentanil ve alfentanil) yeterli ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilirler. Santral aracılıklı bu kas kontraksiyonu yüksek ilaç boluslarından sonra sıktır.

Serebral Etkileri

Genel olarak opiooidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin stimülasyonu yüksek bulantı ve kusma insidansından sorumludur. Tekrarlanan opiooid uygulamalarıyla ilişkili olan fiziksel bağımlılık önemli bir sorundur. Uygulanan doz ne olursa olsun, opiooidler güvenli bir şekilde amnezi oluşturmazlar.

Gastrointestinal etkileri

Opioidler, peristaltizmi azaltarak mide boşalmasını yavaşlatırlar. Oddi sfinkterin opioidlere bağlı kontraksiyonu sonucu bilyer kolik oluşabilir.

Endokrin Sisteme etkileri

Cerrahi uyarıya stres yanıtı katekolaminler, antidüretik hormon ve kortizolü de içeren spesifik hormonların salınımlarına dayanılarak ölçülür. Opioidler, bu hormonların saliverilmesini bloke ederler (56).

2.4.4.1. Remifentanil

Remifentanil, metil ester yan zinciri olan bir 4- anilinopiperidindir. Kısa etkili opioid gereksinimi nedeniyle 1990 yılında geliştirilen ve 1996 da klinik kullanıma giren bir opioid türevidir. Kan ve doku esterazları sayesinde remifentanilin ester yan zincirleri daha az aktif bir bileşiğe metabolize olur. İnfüzyonla veya doz tekrarı ile birikmemesinin ve çok kısa etki süresine sahip olmasının nedeni, metabolizmasının redistribüsyondan çok daha hızlı olmasıdır. Remifentanil, nalakson ile etkisi geri çevrilebilen bir selektif mü opioid agonistidir (57). Bolus dozun etki başlama süresi 1-3 dakika ve etki süresi 10 dakikadır.

Remifentanil – propofol anestezisinden sonra, %80 hastada yeterli analjeziye 0,05 – 0,15 µg/kg/dk aralığında ulaşır. Remifentanil, alfentanilden 40 kat daha güçlüdür (58).

Remifentanil genellikle propofol ile birlikte TİVA şeklinde uygulanmaktadır. Çok kısa yarı ömrü nedeniyle remifentanilin doz ayarlaması, genellikle hedef kontrollü infüzyon (HKİ) denilen pompa sistemi kullanılarak devamlı infüzyon ile sağlanır. Düşük doz remifentanil infüzyonu entübasyon için gerekli olan propofol dozunu % 66 oranında düşürmektedir (59,60). Remifentanil bir indüksiyon ajanı ile birlikte 1 µg/ kg bolus dozunda uygulandığında, 60 saniye içinde entübasyon için uygun şartlar sağlar. Anestezi indüksiyonu sırasında genellikle uygulanan protokol, 0,5–1 µg/kg remifentanilin 60 saniyede verilmesi, ek olarak 1-2 mg /kg propofol uygulanması, devamında 0,25–0,5 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır (61).

Remifentanil, konsantrasyona bağılı olarak EEG üzerinde klasik mü - opioid agonist etkileri oluşturur. Diğer opioidler gibi remifentanil de özellikle bolus dozla kas rijiditesine neden olur.

Yüksek doz remifentanil ve devamında infüzyon alan hastalarda izokapni sağlandığında ortalama arter basıncının sabit kaldığı gösterilmiştir. Serebral kan akım hızı 5 µg/kg bolus yapılan ve 3 µg/kg/dk infüzyon alan hastalarda azalır. Çok merkezli bir çalışmada remifentanil/N₂O, fentanil/N₂O ile karşılaştırılmış ve intrakranial basınç ile serebral perfüzyon basıncının benzer olduğu görülmüştür (62). 0,5 µg/kg dozunda uygulanan remifentanil infüzyonu ile birlikte propofol uygulanan hastalarda serebral otonöregülasyon korunurken, % 1,8 izofluran uygulanan hastalarda serebral otonöregülasyonun bozulduğu görülmüştür (63).

Remifentanil nöbet aktivitesine neden olmamakta ve elektrokonvülf tedavi alan hastalarda metoheksital ihtiyacını azaltmaktadır.

Remifentanil, doza bağımlı olarak solunum depresyonu oluşturur. Bu solunum depresyonu infüzyon sonlandırıldıktan sonra ortalama 8 dakika içinde geri döner.

TİVA uygulamalarında remifentanil indüksiyondan sonra ortalama arter basıncında (OAB) %20'lik bir düşüşe neden olurken kalp atım hızında (KAH) ise minimal bir değişiklik oluşturur. %35-50 hastada sistolik arter basıncının (SAB) 70 mmHg'nın altına inmesi ile sonuçlanan en az bir atak olduğu görülmüştür. Hedef propofol plazma konsantrasyonu 2 µg/ml olacak şekilde propofol infüzyonu ile birlikte uygulanan yüksek doz remifentanil (2 µg/kg/dk) ve 0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu karşılaştırıldığında benzer değişiklikler olduğu görülür. Myokard kan akımı ve oksijen tüketimi sırasıyla %30 ve %40 azalır. Düşük doz remifentanil ile daha ılımlı hemodinamik değişiklikler bildirilmiştir (64).

Remifentanil kullanımı sırasında, diğer mü agonistler gibi bulantı ve kusma görülebilir. Bu yan etki oranı cerrahi süresine, beraber uygulanan diğer anestezi ajanlarına ve profilaktik antiemetik kullanımına bağılı olarak değişiklikler gösterir. Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek infüzyon dozlarında %70 oranında bulantı görülmüştür (65).

Gönüllülerde yapılan çalışmaya göre remifentanil konsantrasyonuna bağlı olarak tipik mü – opioid yan etkileri olan subjektif psikomotor etkiler görülür (66) . Subjektif yan etkiler kuru ağız, kaşıntı, kızarma, terleme ve bulantıdır.

Remifentanil dokuya spesifik esterazlar ve kan esterazları tarafından hızlı metabolize olur. Psödokolinesterazlar remifentanili metabolize etmez ve psödokolinesteraz eksikliğinde klirensi etkilenmez (67) . Diğer opioidlerden farklı olarak remifentanil klirensi esas olarak enzim hidrolizine bağlıdır. İleri yaşlardaki hastalarda klirens azalabilir ve poteste artma olabilir (68). Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda remifentanilin farmakokinetik parametreleri değişmez. Ancak karaciğer yetmezliği olan hastada remifentanilin solunum depresyonu etkisine daha duyarlıdırlar (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik onay, hasta veya hasta yakınlarının yazılı onamı alındıktan sonra elektif timpanomastoidektomi ve septoplasti cerrahisi planlanan ASA I-II grubu 18-65 yaş arası 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar ameliyattan bir gün önce serviste değerlendirildi yaşı, kilosu, ASA risk grubu ve öğrenim durumu kaydedildi. Mini Mental Test uygulandı. Mini Mental Testle hastaların eğitim seviyelerinin farklılık yaratmaması için çalışmaya eğitimsiz hastalar alınmadı. Mini Mental Test formlarında ilk on soruda oryantasyon, diğer sorularda sırasıyla kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama, dil fonksiyonu (anlamli cümle kurma) ile el-parmak becerilerine ait soru ve istemler vardı. Bu testte toplam maksimum skor 30 puan, uygulama süresi ise yaklaşık 10 dakikaydı. Hastalar Grup I (Desfluran) ve Grup II (Propofol-Remifentanil) olarak rastgele iki gruba ayrıldı.

Belirgin kardiyak, pulmoner, renal, hepatik hastalığı, geçirilmiş nörolojik hastalığı, demans, depresyon, kronik alkol veya ilaç kullanım öyküsü ve sıvı elektrolit bozukluğu olan, son 7 gün içinde anestezi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar ameliyat odasına geldiğinde Elektrokardiyografi (EKG), pulse-oksimetri ve non-invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. Hastaların frontal ve temporal bölgeleri alkolle temizlenerek BIS sensörü yerleştirildi. Anestezi indüksiyon öncesi yüz maskesi ile en az 3 dakika süre ile %100 oksijen verildi.

Anestezi indüksiyonu her iki grupta intravenöz 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg remifentanil ve 0,6 mg/kg rokuronyum uygulanıp 3 dakika sonra entübasyon yapıldı. İdamede, desfluran grubunda %40 O₂, %60 N₂O ve %4-6 desfluran ile sağlandı. Propofol-remifentanil grubunda anestezi idamesi, 100 µg/kg/dk propofolle başlanıp, BİS 40-60 arasında olacak şekilde titre edildi, remifentanil ise 0,25 µg/kg/dk infüzyon hızı ve % 50 O₂ % 50 hava ile sağlandı. İndüksiyon öncesi, indüksiyon 5. Dakika ve ameliyat sonlanıncaya kadar 10 dakika ara ile KAH, SAB, diastolik arter basıncı(DAB), OAB, BİS ve oksijen saturasyonu (SpO₂) kaydedildi. Hipotansiyon olduğunda sıvı tedavisi uygulandı ve remifentanil infüzyon hızı %50 azaltıldı. Bu tedaviye rağmen hipotansiyon düzelmezse efedrin 5 mg yapıldı. Bradikardi olduğunda 0,5 mg atropin iv yapıldı. Ortalama arter basıncında % 20'den fazla artış olması halinde 100 µg iv nitrogliserin yapılması planlandı.

Ameliyat bitiminde desfluran ve propofol kesilirken ameliyat bitiminden 10 dakika önce remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Nöromüsküler blok 0,01 mg/kg atropin ve 0,05 mg/kg neostigmin ile döndürüldü. Ekstübasyon için 4-5 ml/kg tidal volüm oluşturabilmesi ve spontan solunum sırasında oda havası solunurken desaturasyon sınırı kabul ettiğimiz %92 değerinin altında düşülmemesi esas alındı.

Ekstübasyon esnasındaki KAH, SAB, DAB, OAB ve BİS kaydedildi. Ekstübasyon saati, göz açma zamanı kaydedildi. Ekstübasyonda ve ekstübasyondan sonra 15. Dakikada Aldrete derlenme skorları hesaplanarak kaydedildi. Aldrete derlenme skorlanmasında en yüksek puan 10'du. Ekstübasyondan sonra hastayla koperasyon kurulduğunda yeniden Mini Mental Test uygulaması denendi. Hasta yanıtlamıyorsa 5 dakika ara ile (10, 15, 20.) test uygulaması yeniden denendi. Böylece postoperatif 1. Saat ve 24. Saat MMT yeniden uygulandı

Postoperatif analjezi cerrahi bitiminde 1 gr parasetamol intravenöz infüzyon ile 15 dakikada ve uyanma ünitesinde deksketoprofen 50 mg IV ile sağlandı.

4.1. İstatistiksel Analiz:

Çalışma sonrası elde edilen veriler SPSS[®] paket programı (SPSS[®] 16.0 for Windows[®]) kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

4. BULGULAR

TİVA ve desfluran anestezisi uygulanan farklı yaş guruplarındaki 60 erişkin hastanın demografik özellikleri (yaş, cins, vücut ağırlığı, ASA) ve operasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo VI).

Tablo VI: Hastaların gurplara göre demografik özellikleri ve operasyon süreleri

	Desfluran	TİVA	<i>P</i>
Yaş	36,9	30,07	0,077
Cins E/K (n)	19/11	21/9	0,587
Kilo (kg)	68,20	68,20	0,912
ASA	1,63	1,37	0,073
Operasyon süresi (dakika)	106,17	104,10	0,953

Hastaların eğitim düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo VII).

Tablo VII: Eğitim düzeyi

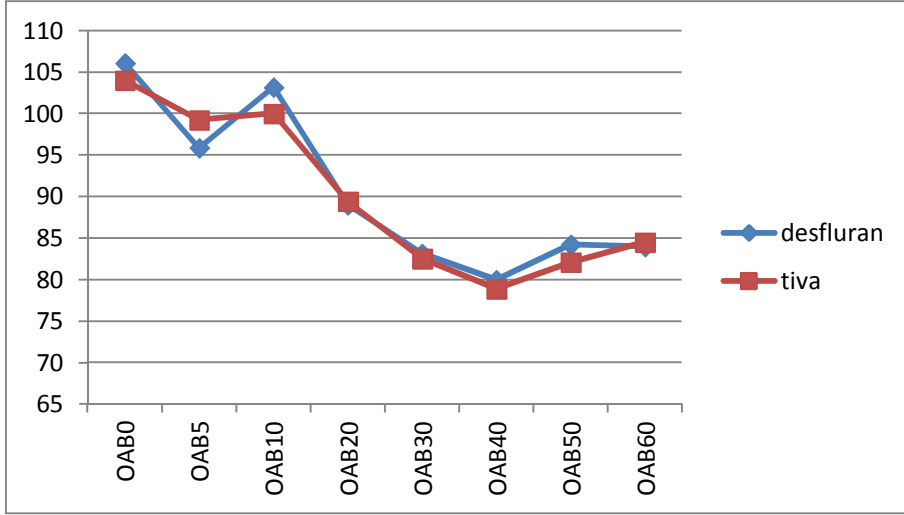
	Grup I	Grup II
İlkokul (n)	7 (%23,3)	6 (%20)
Ortaokul	5 (%16,7)	6 (%20)
Lise	12 (%40)	13 (%43,3)
Üniversite	6 (%20)	5 (%16,7)

Hasta gruplarının karşılaştırılmasında ekstübasyon, göz açma, adını söyleme ve Aldrete skorlarının 9 olma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo VIII).

Tablo VIII: Hastaların anestezi gruplarına göre erken derlenme özellikleri

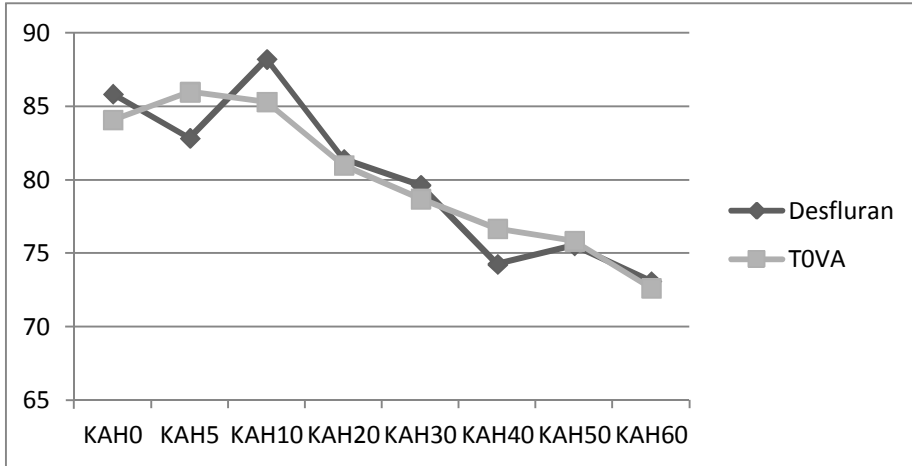
	Grup I	Grup II	P values
Ekstübasyon (dk)	5,03±2,282	4,33±1,826	0,191
Göz açma (dk)	8,00±2,779	7,00±2,000	0,203
Adını söyleme (dk)	11,23±2,873	10,27±2,406	0,212
Aldrete Skoru (dk)	9,03±0,809	9,13±0,860	0,621

Hem Grup I hem de Grup II'de ortalama arter basıncı indüksiyon öncesi ve indüksiyon 10. Dakika ölçüm, sonrasındaki ölçümlere göre anlamlı derecede yüksekti. İki grubun karşılaştırılmasında diğer ölçümler arasında anlamlı derecede fark yoktu. Gruplar için OAB değerleri aşağıdaki grafikte gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (Grafik I).



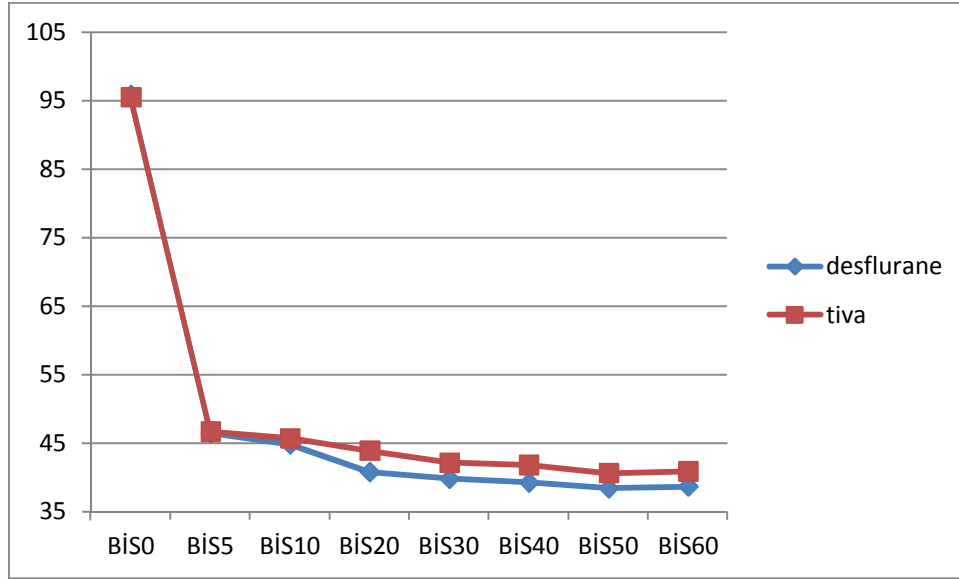
Şekil I: Anestezi gruplarına göre OAB değerleri

Her iki grup arasında kalp atım hızları arasında fark saptanmadı (Grafik II).



Şekil II: Kalp Atım Hızları

Grup I ve Grup II arasında induksiyonun 5. dakikasından sonraki bispektral indeks değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Grafik III).



Şekil III: Bispektral İndeks

Her iki gruptaki tüm hastaların preoperatif 24. saat, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. Saat MMT skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo IX). Hasta gruplarının postoperatif 1. saatteki skorları preoperatif değerlere göre anlamlı olarak düşüktü, postoperatif 24. saatte normal değerlerine ulaştı.

Tablo IX: Anestezi Gruplarına Göre MMT Skorları

	Grup I	Grup II	P
Preoperatif MMT skorları	23,27±2,392	24,10±2,905	0,199
Postoperatif 1.Saat MMT skorları	19,43±2,609	20,10±2,893	0,197
Postoperatif 24.Saat MMT skorları	22,77±2,569	23,80±3,123	0,151

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Desfluran anestezisi ile propofol-remifentanil anestezisinin intraoperatif hemodinamik parametrelere etkileri, ekstübasyon, göz açma, adını söyleme zamanı ve Adrete derlenme skorları karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı.

Anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi zaman almaktadır (70). Yaş, alkolizm, hipoksi, hipotansiyon, uygulanan cerrahinin tipi ve kullanılan anestezi ajanlarının tipi, kognitif fonksiyon yetersizliğine zemin oluşturabilecek etkenler olarak kabul edilse de günümüzde postoperatif kognitif fonksiyon yetersizliğinin patogenezi halen tam olarak anlaşılammıştır (71). Genel görüş bu patolojide anestezi ajanlarının tek olumsuzluklarının rezidüel etkileri nedeniyle merkezi sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikler olduğu, dolayısıyla hızlı klirense ve ihmal edilebilir metabolizmaya sahip ajanların kullanımının olumsuz etkileri ortadan kaldıracığı yönündedir (72). Ancak inhalasyon ve intravenöz anestezi ajanlarının tümünün merkezi sinir sisteminde bilinen ve henüz bilinmeyen farklı etkileri de vardır. Dolayısıyla bu ajanların postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerini araştırırken sadece farmakokinetik özelliklerinin değil, farmakodinamik özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Postoperatif kognitif yetersizlikler üzerine yapılan çalışmalarda çoğunlukla inhalasyon ajanlarının birbirleriyle ya da TİVA da kullanılan intravenöz ajanlarla karşılaştırıldığı gözlenmektedir (73). Çalışma sonuçlarında çoğunlukla postoperatif kognitif yetersizlik gelişme açısından inhalasyon ajanlarının intravenöz ajanlara göre

daha olumsuz etki sergilediğini göstermektedir (74). Bu çalışmaların çoğunda ortak nokta inhalasyon ajanlarına ek olarak fentanil gibi bir opioid uygulamasının derlenmeyi geciktirerek kognitif fonksiyonları bozduğu bildirilmiştir (15,75). Nitekim fentanilin postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ispatlanmış bir ajandır (72). Larsen B ve ark. belirttiği gibi diğer çalışmalara benzer olarak kendi çalışmalarında da inhalasyon grubuna ek olarak uyguladıkları fentanil, inhalasyon ajanlarının MAC-awake'leri üzerine rezidüel bir etki yaratarak derlenmeyi geciktirmiş, kognitif fonksiyonları değerlendirmede uygulanan testlere daha düşük başarı ile yanıt vermelerine neden olmuştur (75). Bizim çalışmamızda Desfluran ve propofol- remifentanil anestezisinin postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Bunun sebebinin desfluran anestezisine ek olarak opioid kullanmamış olmamıza bağlayıp, inhalasyon ajanlarının intravenöz ajanlara göre daha olumsuz etki sergilediğini düşünmüyoruz.

Çalışmamızda kullandığımız anestezik ajanların konsantrasyon yeterliliğini sağlayarak kişisel farklılıkları olabildiğince ortadan kaldırıp, anestezinin derinliği ve sedasyon derecesini iki grup olguda da standardize etmek amacıyla BIS kullanıldı.

Renna ve ark. ları uyanık durumda iken demanslı olguların kontrol grubuna göre daha düşük BIS değerine sahip olduğunu bildirmiştir (76). Yine kognitif fonksiyonu azalmış olguda bazal BIS değerini daha düşük saptamışlar. Kognitif fonksiyonu azalmış olguda BIS değeri ekstübasyon öncesi sonrası düşüktü ve anesteziden derlenme süreleri daha uzundu. Balcı ve ark hastalarda derlenme sürelerini BIS değeri ile karşılaştırdıklarında derlenme sürelerinin BIS değeri ile uyumlu olduğu kanısına varılmış (77). Çalışmamızda, kognitif fonksiyon bozukluğu veya demans gibi nörolojik problemi olan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için her iki grupta da uyanık durumdaki BIS değerleri normal seviyelerde olup, derlenme süresiyle uyumlu BIS değerleri saptandı.

Kognitif fonksiyonların anestezinin öncesi değerlerine ulaşması için geçen süreyi belirleyen faktörler arasında uygulanan anestezik ajanların farmakokinetik nitelikleri, cerrahi girişimin türü dolayısıyla anestezinin süresi, serebral perfüzyon basıncı ile ilişkisi açısından anestezinin sırasında oluşabilecek hipotansiyon düzeyi ve süresi, premedikasyon amacı ile kullanılan antikolinergik ajanlar, hastanın yaşı ve

eşlik eden hastalıkları sayılabilir. Hipotansif anestezinin kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (35). Çalışmamızda premedikasyon için antikolinerjik ajan kullanılmaması, anestezi süresinin kısa olması, OAB değerlerinin 80-90 mmHg arasında tutulması ile kognitif fonksiyon bozukluğuna zemin hazırlayacak risk faktörleri uzaklaştırıldı.

Bizim çalışmamızda desfluran ve propofol- remifentanil grupları arasında OAB ve KAH arasında fark saptanmadı. Dupont ve ark. (78) aynı zamanda Altun ve ark. (79) yaptığı çalışmalarda olduğu gibi. Ancak her iki grupta induksiyondan sonra OAB anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durumu hastalara premedikasyon uygulanmamasına bağlı yüksek preoperatif değerlerden kaynaklandığı düşünüldü. Benzer şekilde, Ebert ve ark. premedike edilmemiş 21 gönüllü üzerinde desfluran ve sevofluran ile yaptıkları çalışmada induksiyon sonrası OAB her iki grupta düşük tespit edildi (80).

Çalışmamızda tam derlenmeyi yani hastaların cerrahi girişim öncesi sistem fonksiyonlarına tekrar sahip olduğu zamanı saptayabilmek için bilinç düzeyinin yanında solunum ve dolaşım sistem fonksiyonlarını ve kas aktivitesinide değerlendirme olanağı veren Aldrete skorlamasını kullandık. Philippe ve ark. (11) ile Chen ve ark. (72) çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da her iki grupta ekstübasyon, göz açma ve adını söyleme zamanı ile Aldrete skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda bütün hastalara preoperatif 24. saat, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat MMT uygulanarak kognitif fonksiyonlar değerlendirildi. Desfluran anestezisi ile propofol – remifentanil anestezisi ile karşılaştırıldığında MMT skorları açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak her iki grupta postoperatif 1. saat MMT skorları anlamlı olarak düşük bulunup, postoperatif 24. saatte preoperatif değerlere ulaştığı saptandı. Çalışmamızda olduğu gibi Chen ve ark. Desfluran ve sevofluranla genel anestezi uygulanan yaşlılarda MMT ile kognitif fonksiyonları değerlendirmiş ve yalnızca postoperatif 1. saat değerlendirmesinde her iki grup içinde bazal düzeyden düşük bulunmuş (72).

Chung ve ark. tarafından yapılan ve postoperatif kognitif fonksiyonların dört değişik testle ölçülerek karşılaştırıldığı çalışmalarında ise preoperatif 24. saat, postoperatif 24. saat MMT skorları arasında fark olmadığı bildirilmiştir (81).

Çalışmamızda Altun ve ark. yaptıkları çalışmada olduğu gibi desfluran ve propofol-remifentanil gruplarında MMT değerleri açısından fark yokken, postoperatif 1. Saatte MMT skorları preoperatif değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu. Her iki grupta MMT değerleri postoperatif 24. Saatte preoperatif değerlere ulaştı (79).

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, Propofol-remifentanil anestezisi ile desfluran anestezisinin demografik özellikleri ve eğitim düzeyleri benzer farklı yaş gruplarında yaptığımız çalışmada, her iki grubunda intraoperatif hemodinamik etkileri ile göz açma, adını söyleme zamanı, erken derlenme ve postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinde anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Bu nedenle her iki yöntemin birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. O Keeffe ST, N: Chonchubhair A. Postoperative delirium in the elderly. Br J Anaesth. Nov 1994; 73(5) : 673-687.
2. Rasmussen LS, Moller JT. Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. Anesthesiol Clin North America. Mar 2000; 18(1) : 59-70.
3. Bernstein GM, Offenbortl SK. Adverse surgical outcomes among patients with cognitive impairments. Am Surg. Nov 1991; 57(11): 682-690.
4. Taylor M, Grant F. Cognitive dysfunction in the elderly. Why assessment is of practical consequence to anaesthetists. Curr Anaesth Crit Care 2002; 13: 221-7.
5. Guyton AC: Serebral korteks ve beynin entelektüel fonksiyonları. Gökhan N, Çavuşoğlu H (çev. edi) Tıbbi Fizyoloji 3. baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi 1989; 935-53.
6. Blundell E. A psychological study of the effects of surgery on eighty-six elderly patients. Br J Soc Clin Psychol. Dec 1967; 6(4) : 297-303.
7. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P. Et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-operative Cognitive Dysfunction, Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 1246-51.
8. Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, McBrian ME. Sevoflurane-nitrous oxide Anesthesia. Supplemented with Remifentanil: Effect on Recovery and Cognitive Function. Anesthesia 2001; 56: 114-119.
9. Moller JT, Rasmussen LS: Cerebral complications following anaesthesia. Refresher Course Lectures. 7th ESA Annual Meetings, 1999: p. 1-3.
10. Bekker AY, Berklayd P, Osborn I, et al. The recovery of cognitive function after remifentanil- nitrous oxide anesthesia is faster than after isoflurane-

- nitrous oxide fentanyl combination in elderly patients, *Anesth Analg* 2000; 91: 117-22.
11. Juvin P, Servin F, Giraud O, Desmots J-M. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane or propofol anesthesia, *Anesth Analg* 1997; 85: 647-51.
 12. G.Edward Morgan. *Lange Klinik Anesteziyoloji* 4. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri 2008: 172-173.
 13. Lebenbom – Mansour MH, Pandit SK, Kothory SP, Rendel GI, Levy I. Desflurane versus propofol anesthesia: A comparative analysis in out patients. *Anesth Analg* 1993; 76: 936-41.
 14. Lugnbuhl M, Wuthrich S, Petersen- Felix S, Zbinden AM, Schnide TW. Different benefit of Bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 165-73.
 15. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl- propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia, *Anesth Analg* 2000; 90: 168-74.
 16. Köknel Ç, Özüğurlu K, Bahadır GA. *Davranış Bilimleri*, İstanbul: Bayrak Matbacılık 1989: 60-63.
 17. Louge PE, Schmitt FA. Psychological assesment of intelligence and personality. *Neurosurgery* second edition. Wilkins R, Rengachery S, (eds). Churchill Livinstone New York: 1996: 59-66.
 18. Kirsner HS. Approaches to intellectual and memory impairments. İn: Bradley WG, Daroff BD, Ferichel GM, Marshden CD, eds. *Neurology in clinical practice principles of diagnosis and menagement*. Butterworth-Heinemann. 2000: 71-81.
 19. Levin ED. Nicotinic reseptör subtypes and cognitive function. *J Neurobiol.* 2002; 53(4) ; 633-40.
 20. Fabian FR, Skhel P, Errington M.L, Davies HA, Sher E, Steward MG, Fine A. Ultra structurel distrubution of the alpha 7 nicotinic acetylcholine reseptör subünit in rat hipocampus. *Neurosci* 2000; 21: 7993-8003.
 21. Pamela F, Krisken MC. Sensitivity of the alpha 7 nicotinic ach reseptors. *Anaesth Analgesia* 2002; 95: 83-7.
 22. Kim J,Lewin E. Nicotinic, muscarinic and dopaminergic action in the vental hipocampus and the nucleus accum bens: effect on spatial working memory in rats. *Brain Res* 1996; 725: 231-40.

23. Addy N, Nakajama A, Lewin E. Nicotinic mechanisms of memory: effect of acute local DhbE and MLA infusions in the basolateral amygdala. *Brain Res Long* 2003; 16(1): 17. Berrin I.
24. Maren S. Neurotoxic basolateral amygdala lesion impair learning and memory but not the performance of conditional fear in rats. *J Neurosci* 1999; 19: 8699-703.
25. Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology* 1998; 138: 217-30.
26. Wonnacott SS, Irons J, Raper C, Thome B, Lunt GG. Presynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors. *Prog Brain Res* 1989; 79: 157-63.
27. Andoh T. Effect of general anesthetics on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and their role in the mechanism of anaesthesia. *Masui* 2001; 50(10): 1072-84.
28. Berrin I. The relationship of the anesthesia and cognitive functions. *T Klin Anest Reanim* 2004; 2: 94-102.
29. Kayhan Z. *Klinik Anestezi Logos Yayın Evi* 1997: 1-12.
30. Moller JT. Cognitive dysfunction after anaesthesia. *ESA European Society of Anaesthesiologists. 6th ESA Annual Meeting Barcelona* 1998: 77-80.
31. Drummond GB. The assessment of postoperative mental function. *Br J Anaesth* 1975; 47: 130-42.
32. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45: 275-289.
33. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* Dec 1990; 113(12); 941-948.
34. Karaca S. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. *Türk 2004 özet kitabı*, 57.
35. Hanning CD. Postoperative Cognitive dysfunction. *Br J Anesth* 2005; 95: 82-7.
36. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* May-Jun 2004; 29(3) : 257-268.

37. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen CS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study. ISPOCD investigators international study of postoperative cognitive dysfunction. *Lancet* Mar 21 1998; 351(9106): 857-861.
38. Samuel H. Clinical examination of cognitive function. *Neurosurgery*. 1996; 49-58.
39. Işık B. Relation of the anesthesia and cognitive functions. *T Klin Anest Reanim*. 2004; 2: 94-102.
40. Özcan B. Anestezi Derinliğinin Monitörizasyonu TARK 2003 özet kitabı, 51.
41. Ersoy OM. İntraoperatif non invaziv monitörizasyon TARK 2003 özet kitabı, 75.
42. Miller RD, ed *Millers Anaesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. Lars I. Erikson LAF, Jeannine P. Wiener- Kronish, Willam L. Young, ed: No.1.
43. Barash GP, Cullen, F. Bruce, Stoelting, K. Robert, ed *Clinical Anesthesia*. Wilking; 2006: No.1.
44. Morgan GE, Mikhail, S. Maged, Murray, J. Micheal, ed *Klinik Anesteziyoloji: The McGraw-Hill Companies*; 2008; No.1.
45. Güzeldemir ME. İntravenöz anestezikler TARK Mecmuası. 1998; 26: 469-484.
46. G.Edward Morgan. *Lange Klinik Anesteziyoloji 4. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri* 2008: 200-202.
47. Code BA, Hill HF, Hunt EB. Cognitive and motor function impairments during continuous opioid analgesic infusions. *Hum Psychopharmacol*. 1993; 8: 383.
48. Smith NT, Dec- Silver H, Sanford Tj, Jr. Et al. EEGs during high- dose fentanyl- sufentanyl or morphine-oxygen anesthesia. *Anesth Analg*. Apr 1984; 63(4): 386-393.
49. Thomas DA, Willams GM, Iwatacing facial scratching in monkeys. *Anesthesiology*. Sep 1993; 79(3): 548-554.G.
50. Daykin AP, Bowren DJ, Saunders DA, Norman J. Respiratory depression after morphine in the elderly. A comparison with younger subjects. *Anaesthesia*. Sep 1986; 41(9): 910-914.

51. Weinger MB, Cline EJ, Smith NT, Blasco TA, Koob GF. Localization of brain stem sites which mediate alfentanil induced muscular rigidity in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* Mar 1988; 29(3): 573-580.
52. Smith NT, Benthvysen JL, Bickford RG, et al. Seizures during opioid anesthetic induction are they opioid-induced rigidity *Anesthesiology.* Dec 1989; 71(6): 852-862.
53. Bowdle TA, Rooke GA. Postoperative myoclonus and rigidity after anesthesia with opioids. *Anesth Analg.* Apr 1994; 78(4): 783-786.
54. Hill HF, Chapman CR, Saeger LS, et al. Steady-state infusions of opioids in humon. II. Concentration effect relationships and therapeutic margins. *Pain.* Oct 1990; 43(1): 69-79.
55. G.Edward Morgan Lange Klinik Anesteziyoloji 4. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri 2008; 192.
56. G.Edward Morgan Lange Klinik Anesteziyoloji 4. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri 2008; 195-196.
57. James MK, Feldman PL, Schuster SU, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighten HS. Opioid reseptör activity of GL87084B, a novel ultra-shnt acting analgesic in isolated tissues *J Pharmacol Exp Ther.* Nov 1991; 259(2): 712-718.
58. Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L, et al. A multicenter evaluation of remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesth Analg.* Dec 1996; 83(6): 1292-1297.
59. Bovillon TW, Bruhn J, Radollesas L, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis tolerance of laryngoscopy, bispectral index and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology.* Jun 2004; 100(6): 1353-1372.
60. Mertens MJ, Olofsen E, Enghers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions, *Anesthesiology.* Aug 2003; 99(2): 347-359.
61. Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, Fleisher LA. A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth.* Nov 2002; 14(7): 494-499.
62. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ et al. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space occupying lesions, *Anesthesiology.* Mar 1997; 86(3): 514-524.

63. Engelhard K, Werner C, Mallenerg O, Kochs E. Effects of remifentanil-propofol in comparison with isoflurane on dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Acta Anaesthesiol Scand.* Sep 2001; 45(8): 971-976.
64. Guarracma F, Penzo D, De Cosmo D, Vardanega A, De Stefani R. Pharmacokinetic based total intravenous anesthesia using remifentanil and propofol for surgical myocardial revascularisation. *Eur J Anaesthesiol.* May 2003; 20(5): 385-390.
65. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* Nov 1993; 79(5): 881-892.
66. Black ML, Hill JC, Zacny JP. Behavioral and physiological effects of remifentanil and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* Mar 1999; 90(3): 718-726.
67. Wallden J, Thorn SE, Wattwil M. The delay of gastric emptying induced by remifentanil is not influenced by posture. *Anesth Analg.* Aug 2004; 99(2): 429-434.
68. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology.* Jan 1997; 86(1): 10-23.
69. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology.* Apr 1996; 84(4): 812-820.
70. Çertuğ A. Geriyatrik Hastaya Yaklaşım. TARK 2004 Özet Kitabı, 279.
71. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Anal.* Jun 1995; 80(6): 1223-1232.
72. Chen X, Zhao M, White PF, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg.* 2001; 93: 1489-94.
73. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: A systematic review. *Anesthesiology.* Mar 2007; 106(3): 572-590.
74. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: Postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology.* Sep 2001; 95(3): 616-626.

75. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery. *Anesth Analg.* Sep 2006; 103(3):633-640.
76. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline bispectral index of the electroencephalogram in patients with demantia. *Anesth Analg.* 2003; 96: 1380-5.
77. Balcı C, Selim K, Muhammet Y. İki saat ve üzerinde desfluran ve sevofluran anestezisi alan yaşlı hastalarda derlenme sürelerinin bispektral indeks değerleri ile karşılaştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 3: 51-56.
78. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, et al. Recovery after anaesthesia for pulmonery surgery: Desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 355-359.
79. Altun K, Dinçer P, Eti Z, Göğüş F. Alfentanil ve remifentanilin postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2010; 18(4):201-206.
80. Ebert T, Muzi M, Lopatka C. Neurocirculatory Responses to sevoflurane in Humans. *Anesthesiology.* 1995; 83: 88-95.
81. Chung F, Seyone C, Dyck B, et al. Age-related cognitive recovery after general anesthetic. *Anest Analg.* 1990; 71: 217-24.

8. ÖZGEÇMİŞ

11 Mayıs 1976'da Adana'da doğdum. İlköğrenim ve lise öğrenimimi 1983-1994 yılları arasında Adana'da tamamladım. 1994 yılında Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. Tıp fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. 2002-2004 yılları arasında Yozgat Merkez'de pratisyen hekim olarak devlet hizmeti yükümlülüğümü tamamladım. 2004-2008 yılları arasında Adana Başkent Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 15 Aralık 2008 tarihinde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nı kazanarak göreve başladım. Halen burada asistan doktor olarak görev yapmaktayım.