



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SEMENTLİ KALÇA PROTEZİ CERRAHİSİNDE REMİFENTANİL
İNFÜZYONU İLE BERABER UYGULANAN PROPOFOL, DESFLURAN
VEYA SEVOFLURAN ANESTEZİSİNİN HASTALARIN
HEMODİNAMİLERİ, KOGNİTİF FONKSİYONLARI,
NÖROENDOKRİN STRES HORMON CEVAPLARI VE
POSTOPERATİF ANALJEZİK GEREKSİNİMİNE ETKİLERİ
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Bolkan BOZDOĞAN

HATAY - 2011



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SEMENTLİ KALÇA PROTEZİ CERRAHİSİNDE REMİFENTANİL
İNFÜZYONU İLE BERABER UYGULANAN PROPOFOL, DESFLURAN
VEYA SEVOFLURAN ANESTEZİSİNİN HASTALARIN
HEMODİNAMİLERİ, KOGNİTİF FONKSİYONLARI,
NÖROENDOKRİN STRES HORMON CEVAPLARI VE
POSTOPERATİF ANALJEZİK GEREKSİNİMİNE ETKİLERİ
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Bolkan BOZDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Kerem İNANOĞLU

HATAY - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerini büyük bir özveriyle benimle paylaşan, bana tahammül eden tüm hocalarıma başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Selim Turhanoğlu olmak üzere sayın Doç. Dr. Çağla Akkurt ' a, tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Kerem İnanoğlu' na, sayın Yrd. Doç. Dr. Murat Karcıoğlu' na, sayın Yrd. Doç. Dr. Kasım Tuzcu' ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Işıl Davarcı' ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bana büyük destekleri olan dostlarım Uzm. Dr. Zeynel Asfuroğlu ve Uzm. Dr. Elif Canbolant' a ayrıca teşekkür ederim.

Uzun eğitim süreci içinde mesaimi paylaştığım anestezi asistanı, anestezi teknisyeni , hemşire ve personel arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi varlığıyla yanımda olan , iyi günde kötü günde beni yalnız bırakmayan en büyük destekçim eşime ve aileme teşekkür ederim.

Ve dünyanın en değerli varlığı olan anneme sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Yusuf Bolkan BOZDOĞAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Remifentanil ile birlikte uygulanan Propofol, Desfluran veya Sevofluran anestezisinin hastaların hemodinamileri, kognitif fonksiyonları, nöroendokrin stres hormon cevapları ve postoperatif analjezik gereksinimine etkileri yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Ortopedi kliniğinde sementli total kalça protezi uygulanan 45 ASA I – III hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak Propofol (P) (grup I) , Desfluran (D) (grup II) ve Sevofluran (S) (grup III) grubu olmak üzere üç farklı gruba ayrıldı. Her üç gruptaki tüm hastalara preoperatif dönemde mini mental test (MMT) yapıldı, postoperatif 24. saatte tekrarlandı. Preoperatif dönemde ACTH ve kortizol istendi, cerrahi başladıktan 1 saat sonra tekrarlandı. İndüksiyon öncesinden başlayarak sürekli kardiyak output, invaziv kan basıncı (sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı), kalp atım hızı, SpO₂, EtCO₂ ve BIS değerleri kaydedildi. İndüksiyon sonrası Grup P de 6 mg /kg-saat dozunda Propofol + 0,1 mcg / kg/dk dozunda Remifentanil infüzyonu yapıldı. Grup D de % 3–6 Desfluran + 0,1 mcg /kg/dk dozunda Remifentanil infüzyonu yapıldı. Grup S de % 1,5–2,5 Sevofluran + 0,1 mcg /kg/dk dozunda Remifentanil infüzyonu yapıldı. Tüm hastalara sement uygulanmasından 10 dakika önce 0,1 mcg/kg/dk dozunda norepinefrin infüzyonu başlandı. Hastaların göz açma ve ekstubasyon süreleri kaydedildi. Hastalara PCA takılarak Tramadol ile hasta kontrolü analjezi uygulandı ve 24 saat sonra total Tramadol dozu kaydedildi, VAS ve SAS ile ağrısı olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Operasyon öncesi ve operasyon boyunca ölçülen ortalama kan basıncı, kardiyak output, kalp hızı gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Ameliyatın birinci saatinde ölçülen ACTH ve kortizol değerleri propofol grubunda anlamlı olarak daha düşük idi. Göz açma ve ayılma süresi propofol grubunda anlamlı olarak daha uzun idi. Postoperatif 24. Saatte yapılan mini mental test, VAS ve SAS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Total tramadol tüketimi propofol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Sonuç: Sementli kalça protezi operasyonlarında hemodinamik takibe özen gösterilerek propofol, sevofluran ve desfluran anestezilerinin güvenle kullanılabileceği ve her ne kadar uyanmada gecikmeye yol açsa da, propofol anestezisinin inhaler yöntemlere göre daha az peroperatif nöroendokrin yanıt ve postoperatif analjezik tüketimine neden olduğu sonucuna vardık.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of Propofol, Desflurane or Sevoflurane plus remifentanyl anesthesia on hemodynamics, cognitive functions, neuroendocrine response and post operative analgesic consumption in patients undergoing cemented hip arthroplasty.

Material / Methods: 45 patients with ASA I-III status undergoing total hip arthroplasty in Mustafa Kemal University Hospital Department of Orthopedics were enrolled in the study. Patients were randomly assigned into three groups: Propofol (P) (group I), desflurane (D) (group II) and Sevoflurane (S) (group III). Mini mental test was performed to all patients in the preoperative period and repeated after 24 hours. Blood was obtained in the preoperative period for cortisol and ACTH measurements and repeated at the first hour of the surgery. Cardiac output, invasive blood pressure (systolic, diastolic and mean arterial blood pressure), heart rate, SpO₂, EtCO₂ and BIS were recorded from one minute before induction until the end of the surgery. After induction; anesthesia was maintained with 6 mgs/kg propofol + 0.1mcg/kg/min remifentanyl in group P, with 3-6% desflurane + 0.1 mcg/kg/min remifentanyl in group D and with 1,5-2,5% sevoflurane + 0,1 mcg/kg/min remifentanyl in group S. 0.1 mcg/kg/min norepinephrine infusion was started in every patient 10 minutes before cement implantation. Eye opening and extubation times were recorded. After surgery patients were given PCA and patient controlled analgesia was maintained with tramadol and total tramadol consumption was also recorded following 24 hours with VAS and SAS scores.

Results: Preoperative and perioperative mean blood pressure, cardiac output and heart rate measurements were similar in groups. ACTH and cortisol levels at the first hour of the surgery were significantly lower in the propofol group. Eye opening and extubation times were significantly longer in the propofol group. Mini mental test, VAS and SAS scores were similar in three groups 24 hours after surgery. Total tramadol consumption was significantly lower in the propofol group.

Conclusion: We concluded that, while taking care of hemodynamic follow-up, propofol, desflurane, and sevoflurane-based anesthesia methods can all be used safely in patients undergoing cemented total hip arthroplasty, and although leading to a later recovery, propofol-based anesthesia resulted in lesser perioperative neuroendocrine response and postoperative analgesic consumption than the inhaled anesthesia techniques.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER	VII
TABLolar	VIII
KISALTMALAR	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
A.Kemik Sement İmplantasyon Sendromu.....	2
B. Norepinefrin	3
C. Remifentanil.....	4
D. Propofol	7
E. Desfluran	14
F. Sevofluran.....	18
G.Anestezi Derinliği	22
H.Kognitif Fonksiyonlar	24
I.Ağrı Şiddetinin Ölçümü	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ	39
7.KAYNAKLAR	40

ŞEKİLLER

Şekil 1: Remifentanilin kimyasal formülü	4
Şekil 2: Propofolün kimyasal formülü	7
Şekil 3: Desfluran ve isofluranın kimyasal formülleri	14
Şekil 4: Sevofluranın kimyasal formülü	18
Şekil 5: Kategori derecelendirme skalası	27
Şekil 6: Visüel analog skala	27
Şekil 7: Grupların operasyon boyunca ortalama kan basıncı değerleri.....	31
Şekil 8: Her üç grupta indüksiyon öncesi ve ameliyatın birinci saatinde ölçülen ortalama ACTH düzeyi	32
Şekil 9: Her üç grupta operasyon öncesi, sement uygulaması ve operasyon sonunda ölçülen ortalama kardiyak output değerleri.....	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Desfluranın fizikokimyasal özellikleri	15
Tablo 2: Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri	19
Tablo 3: BIS skorlarının değerlendirilmesi	23
Tablo 4: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon risk faktörleri	26
Tablo 5 : Grupların yaş ortalaması	33

KISALTMALAR

KSIS: Kemik Sement İmplantasyon Sendromu

TKP: Total Kalça Protezi

TEE: Transözofajial ekokardiyografi

KO : Kardiyak Output

SKB: Sistolik Kan Basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı

CPR: Kardiyopulmoner Resusitasyon

SVR: Sistemik Vasküler Rezistans

SV: Stroke Volum

PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

EtCO₂ :End Tidal Karbondioksit

SpO₂: Pulse Oksimetre Oksijen Saturasyonu (Periferik Oksijen Saturasyonu)

N: Norepinefrin

EEG:Elektro Ensefalo Grafi

BİS: Bispektral İndex Skalası

MAC: Minimal Alveoler Konsantrasyon

Grup P : Propofol Grubu

Grup D : Desfluran Grubu

Grup S : Sevofluran Grubu

VAS : Vizüel Analag Skala

SAS : Sözel Ağrı Skalası

MMT : Mini Mental Test

EKO: Ekokardiyografi

MMA: Metilmetakrilat

Ark. : Arkadaşları

1.GİRİŞ

Total kalça protezi bütün ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de özellikle 65 yaş üstü ortopedi hastalarında sık uygulanan bir operasyondur. Total kalça protezi uygulamasında sementli (kemik çimentosu) ve sementsiz yaklaşımlar tercih edilebilmektedir. Sement kullanılmayan olgularda hastanede kalış süresi, perioperatif komplikasyonlar daha az olarak bildirilmiş olsa da bu grupta ilk 3 yıl içinde revizyon ihtiyacının çok daha sık olması nedeniyle hala sementli artroplasti ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (1,2).

Kemik sement implantasyon sendromu (KSIS); sementli artroplasti yapılan tüm hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Sement uygulaması sırasında veya sonrasında hipoksi, hipotansiyon, şuur kaybı gelişmesi ile karakterize olan, hafif hipoksi ve hipotansif ataktan resüsitasyon gerektiren, kardiyovasküler kollapsa kadar varabilen değişik tablolarla ortaya çıkan ve major olarak sement monomerlerinin embolizasyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülen bu sendrom; anestezi ve ortopedistler için çözülmesi gereken en önemli problemdir (3,4).

Literatürde sement uygulanan kalça protezi olgularında gelişen pulmoner emboli, serebral emboli, şuur kaybı, kardiyak arrest gibi durumlar sıklıkla bildirilmiş, bu durumun engellenmesi veya insidansın azaltılabilmesi için çeşitli cerrahi ve anestezi alternatif yöntemler ve profilaktik uygulamalar tartışılmıştır (4,5). Yine de tüm yeniliklere rağmen sementli artroplasti yapılan olgularda TEE ile yapılan çalışmalarda pulmoner emboli insidansı %90'ı geçmektedir (6,7,8).

Norepinefrin; akut dolaşım bozukluğu olan hastalarda birinci seçenek tedavi ajanlarından olup başarılı sonuçları vardır (9,10,11).

Kalça protezi cerrahisi major ameliyat olup, genellikle geriatric yaş grubunu kapsar. Özellikle sement kullanımı esnasında hemodinamik değişiklik riski artmaktadır. Sement uygulamasından 10 dakika önce başlanan norepinefrin infüzyonunun, kemik sement implantasyon sendromunda görülen kardiyovasküler kollaps önleyici etkilerinden yararlandığı bu çalışmada remifentanil ile birlikte uygulanan propofol, desfluran ve sevofluran anestezisinin hastaların hemodinamikleri, nöroendokrin stres hormon cevapları, perioperatif anestezi derinliği, kognitif fonksiyonları ve postoperatif analjezik gereksinimine etkileri yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

A. KEMİK SEMENT İMPLANTASYON SENDROMU

Kemik sement implantasyon sendromu (KSIS) kalça artroplastisi yapılan hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir problemdir (1).

Kalça artroplastileri sementli ya da sementsiz veya hibrid formlarından biri olabilir (2). KSIS ile ilgili ortak kabul görmüş bir tanımlama olmamakla beraber, KSIS hipoksi (4,5,12), hipotansiyon (5,12,13), kardiyak aritmi (1), artmış pulmoner vasküler rezistans (PVR) (12–15) ve kardiyak arrest (5,9,14,16–19) gibi bir takım klinik özellikler ile karakterize bir tablodur. KSIS; sementli kemik cerrahisi yapılan bir hastada sement implantasyonu, protez yerleştirilmesi, eklem redüksiyonu veya nadiren turnikenin serbest bırakılması sırasında hipoksi veya hipotansiyon gelişmesi, her ikisinin birlikte gelişmesi ve/veya beklenmeyen şuur kaybının ortaya çıkması ile karakterizedir.

KSIS İçin Önerilen Ciddiyet Sınıflaması: **Grade 1:** Ilımlı hipoksi (SpO₂ <94%) veya hipotansiyon (sistolik kan basıncında (SKB) >%20 düşüş); **Grade 2:** Şiddetli hipoksi (SpO₂ <88%) veya hipotansiyon (SKB'de > %40 düşüş) veya beklenmeyen şuur kaybı; **Grade 3:** CPR gerektiren kardiyovasküler kollaps hali.

KSIS değişmez olarak arteriyel oksijenasyonda azalma ile sonuçlanır (8,14,18,29). Kardiyovasküler değişiklikler daha değişkendir. OAB düşebilir (14,18,32). Stroke volümde (SV) ve kardiyak output (KO) da azalma (13,24,33) sıklıkla tariflenmiştir. Sistemik vasküler rezistans (SVR) düşebildiği (13) gibi yükselebilir de (24). PVR ve pulmoner arter basıncı (PAB) yükselebilir (5,13,15,18,24,25,31) ve sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonu bozulabilir (15). Pulmoner vasküler etkiler genellikle geçici olmakla beraber (34) bazen operasyondan sonraki 48 saat süresince kalıcı olabilir (5).

2004 de yayınlanan bir olgu sunumunda femur kırığı nedeniyle sementli hemiartroplasti yapılan ve KSIS gelişip, intraoperatif kardiyak arrest gelişen ancak resusite edilen bir hastada resusitasyon sonrası bilincinin hiç geri dönmemesi üzerine yapılan beyin MRG'ında multiple serebral yağ embolisi ile uyumlu bulgular saptandığı bildirilmiştir (18). Bir başka olgu sunumunda herhangi bir intraoperatif problem olmadan elektif TKP yapılan

bir hastada postoperatif dönemde belirgin bir farkındalık kaybı saptanması üzerine yapılan serebral MRG'de serebral yağ embolisi saptandığı bildirilmiştir (37).

Yüksek riskli hastalarda yoğun ve yakın hemodinamik monitorizasyon düşünülmelidir (17,25,63,69). Kalça artroplastisi yapılan 20 hastanın TEE ile değerlendirildiği bir çalışmada hastaların kardiyak output ve stroke volümünde hastaların hiçbirinde standart hemodinamik monitorizasyon ile saptanamayan anlamlı azalma olduğu görülmüştür (33). End tidal karbondioksit (ETCO₂) konsantrasyonundaki bir düşüş anestezi altındaki hastada bariz KSIS'nin ilk bulgusu olabilir ve anestezi mutlak uyarmalıdır (33). Uyanık hastada KSIS'nin erken bulguları dispne ve algıda değişikliktir (18,36).

KSIS'de farklı yönetim yaklaşımlarını karşılaştıran bir çalışma olmadığından güncel öneriler ampirik olup temel fizyolojik prensiplere dayanmaktadır.

B. NOREPİNEFRİN

Norepinefrin (N) bir hormon ve nörotransmitter olarak görev yapan bir katekolamindir (38). Bir stres hormonu olarak beynin dikkat ve yanıt tepkilerinin kontrolünde etkilidir. Norepinefrin direk olarak kalp hızını arttırıcı, enerji depolarından glukoz salınımını tetikleyici ve iskelet kasının kan akımını arttırıcı etkiye sahiptir. (38).

Norepinefrin bir ilaç olarak etki ettiğinde α - adrenerjik reseptör aktivasyonu ile kan basıncını yükseltir. Vasküler rezistans artışı kompensatuar bir refleks mekanizmayı tetikler. Bu refleks 'baroreseptör refleks' olarak bilinir ve kalp hızında refleks bradikardi ile sonuçlanır.

Norepinefrin, dopaminden dopamin β - hidroksilaz ile sentezlenir (39). Adrenal medulladan kana bir hormon olarak salınır ve ayrıca noradrenerjik nöronlardan salınarak santral sinir sisteminde ve sempatik sinir sisteminde transmitter olarak görev yapar. Norepinefrinin etkileri adrenerjik reseptörlere bağlanması ile ortaya çıkar.

Etki Mekanizması

Norepinefrin tirozinden sentezlenerek sinaptik veziküllerde depolanır. Etkisini sinaptik aralığa salınarak, adrenerjik reseptörler üzerinden gösterir. Ardından sinyal iletimi norepinefrinin yıkımı veya çevre hücreler tarafından alımı ile sona erer.

Norepinefrin memelilerde hızla çeşitli metabolitlere yıkılır. Temel metabolitler

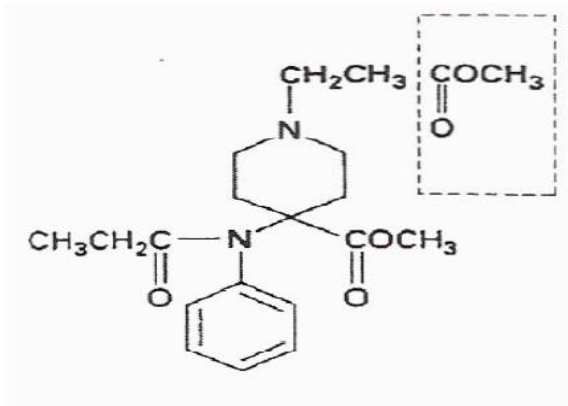
- Normetanefrin (katekol-O-metil transferaz ile, KOMT)
- 3,4-Dihidroksi mandelik asit (monoamino oksidaz ile, MAO)
- Vanilmandelik asid (MAO ile)
- 3-Metoksi-4-hydroxifenbiletilen glikol (MAO ile)
- Epinefrin (Fenilethanolamine N-metiltransferaz ile) (40).

Periferde vanilmandelik asit, major katekolamin metabolitidir ve unkonjuge şekilde idrarla atılır.

Norepinefrin kritik hipotansiyonu olan hastalarda vazopressör ajan olarak kullanılmaktadır. Intravenöz olarak verilen ajan hem α_1 hem de α_2 adrenerjik reseptörleri üzerinden etki ederek vazokonstriksiyon ve periferik vasküler rezistansta artışa sebep olmaktadır. Norepinefrinin toksik şok ve nörojenik şok gibi vazodilatör şok aşamalarında başarıyla kullanılmaktadır.

C. REMİFENTANİL

3-[4-metoksikarbonil-4-[(1-oksopropil) fenilamino]-1-piperidin] propanoik asit, metil esteri şeklinde formüle edilen remifentanil ilk kez 1990 yılında insan üzerinde denenmiş ve 1996 yılında A.B.D.'de klinik kullanıma girmiştir (Şekil 1). Piperidinden elde edilmiş en yeni, kısa etkili sentetik bir opioiddir (41).



Şekil 1: Remifentanilin kimyasal formülü

Remifentanilin kimyasal yapısı fentanile benzese de ester bağlarına sahip olması nedeni ile ondan farklıdır. Bu ester bağlar sayesinde kandan ve dokulardan nonspesifik esterazlar ile hidrolize olur, bu da metabolizmasının hızlı olmasını sağlar (42).

Mü-opioid reseptör agonistleri, cerrahi işlemler sırasında analjezik amaçlı oldukça sık kullanılmaktadırlar (43). Yakın dönemlere kadar fentanil ailesinin tüm üyeleri bu amaçla kullanılmakla birlikte özellikle kısa etkili opioid gerekli olduğunda alfentanil tercih edilmekteydi. Literatüre bakıldığında remifentanilin alfentanile göre 5 kat, 10 kat ve 16 kat daha potent olduğunu savunan çalışmalara rastlanmaktadır (44). Aynı zamanda Egan ve arkadaşları, remifentanilin potensi ile ilgili olarak "fentanilden çok az düşük, alfentanilden ise oldukça fazla potent" tanımlamasını kullanmışlardır (45). İlacın klinik üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olması, dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır.

Remifentanilin yarı ömrü 8–11 dakikadır. İlaç enzimatik hidrolizle atılır ve yeniden dağılım önemsiz bir rol oynar. Vücudun tümünde kan ve dokularda bulunan, çok etkili bir enzim olan non-spesifik esterazlarla metabolize edilir. Bu hidrolizin büyük bir kısmı, iskelet kasında gerçekleşir ve total remifentanil klirensi kalp debisinin %30–50' si kadardır. Ayrıca bu metabolizmada plazma kolinesterazları gibi özgül esterazlarda görülen genetik değişkenlik tipleri ve ilaç etkileşimleri de söz konusu değildir. Klirens, pek çok değişkenden (bolus ya da infüzyon ile uygulama, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, cinsiyet, ilaç etkileşimleri) etkilenmediği için önceden tahmin edilebilir özelliktedir. Remifentanil klirensini ve dağılım hacmini etkilediği gösterilen az sayıdaki etmen (yaş, vücut ağırlığı) ilacın etki süresinde büyük değişikliklere yol açmamaktadır (46).

Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanil, propanoik asit metil esterinin hidroklorid tuzudur. Molekül ağırlığı 412.9 D'dur. 4 Anilidopiperidin yapısal sınıfının üyesidir.

Remifentanil liyofilize toz halindedir ve sulandırılarak hazırlanması gerekir. 25 veya 50 µg/ ml olarak sulandırılan 1, 2, 5 mg'lik flakonlarda satılmaktadır. Remifentanil proteine %92 oranında bağlanır. Yapılan çalışmalar, µ-opioid reseptör afinitesinin güçlü, δ ve κ reseptörlerine afinitesinin daha az olduğunu göstermiştir (47). Remifentanilin ana metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (48).

Tüm anilidopiperidinler, μ -opioid reseptörler üzerinden etki ederler. Analjezik etki, presinaptik olarak eksitatör nörotransmitter salınımının inhibisyonu ve postsinaptik olarak cAMP'nin inhibisyonu ile görülür. Piperidin halkasının N-alkil yan zinciri üzerine bir metil ester grubunun ilavesi, esteraz ile hidrolitik metabolizmasına olan hassasiyetin temelini oluşturur.

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olmaktadır. Remifentanilin organdan bağımsız olarak plazma ve doku esterazlarıyla metabolize olması, hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda herhangi bir kısıtlama olmaksızın güvenle kullanımına olanak sağlamaktadır (49). Ayrıca remifentanilin hepatik enzimlerle metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşmesi de beklenmez.

Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Remifentanil EEG' de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Serebral kan akımı, kafa içi basıncı, serebral metabolizma üzerine etkileri diğer opioidlere benzer. Kafa içi basıncı artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır. Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanil uygulamasından 30–60 saniye önce bir hipnotik ajan verilerek kas rijiditesi engellenebilir. Serebral perfüzyon basıncındaki azalma, sistemik kan akımındaki depresyona bağlı olarak, alfentanil ve remifentanilin yüksek dozlarında görülebilir.

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Remifentanil kan basıncını ve kalp atım hızını azaltır. Yapılan çalışmalarda hemodinamik değişikliklerin doza bağımlı olduğu görülmüştür. Vagus aracılığıyla bradikardiye neden olur. Artmış vagal uyarı, atropin veya glikopirolat ile tedavi edilebilir (50). Arteriyel kan basıncında düşme; bradikardi, venodilatasyon ve azalmış sempatik reflekslerin sonucudur. Kardiyak kontraktiletiyi deprese etmez.

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Doza bağımlı olarak solunum depresyonuna yol açmaktadır. Sürekli infüzyon şeklinde uygulanması birikime neden olmadığı için infüzyonun kesilmesini takiben 10- 15 dk. sonra bu etkinin sona ermesi beklenir. Solunum depresyonunun derecesi uygulanan doz dışında; yaş,

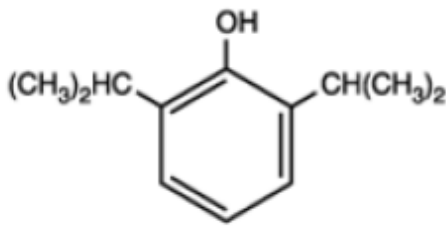
ağrı varlığı gibi etmenlere bağlıdır. Solunum depresyonu etkisi nalokson tarafından antagonize edilebilir.

Yan Etkileri

Remifentanilin nadir görülen yan etkileri arasında, postoperatif titreme, bulantı, kusma, baş dönmesi, ateş, gözlerde kararırma, görme bozuklukları, baş ağrısı ve kaşıntı sayılabilir. Fakat bu etkiler diğer opioid agonistleri ile görülenlere oranla daha az şiddette ve daha kısa süreli olmaktadır.

D. PROPOFOL

Propofol, günümüzde anestezi indüksiyonunda çok sık kullanılan intravenöz bir anesteziktir. 1970'lerin başında hipnotik özellikleri olan fenol türevleri üzerinde yapılan çalışmalar 2,6 diisopropilfenol' un gelişimi ile sonuçlanmıştır (51). 1977'de Kay ve Rolly (52) tarafından yapılan ilk klinik çalışma ile propofolün anestezi indüksiyon ajanı olabileceği gösterilmiştir. Suda çözünmeyen ilk formülasyonunda yer alan "cremophor EL" maddesi ile anaflaktik reaksiyonların bildirilmesinin ve çok fazla enjeksiyon ağrısına neden olmasının ardından (53) ilaç emülsiyon haline getirilmiştir (54).



şekil 2: Propofolün kimyasal formülü

Propofol, ameliyathanede ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilir. Ameliyathanede, hem anestezinin indüksiyonu, hem de aralıklı doz uygulamaları veya devamlı infüzyon ile anestezinin idamesinde uygulanabilir (55).

Fizikokimyasal Özellikleri

Formülasyon (%1 veya %2 propofol), %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 yumurta fosfatidi içerir (şekil 2) (63). Propofol, yalnız intravenöz kullanım için uygundur (56,57,58). Propofol formülasyonları bakterilerin üremesi için uygun bir ortam sağladığından, hazırlanması ve kullanılması sırasında steriliteye önem verilmeli, lastik kapaklar veya ampullerin boyun kısmı açılmadan önce alkol ile silinmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içerisinde uygulanmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı sepsis ve ölüm bildirilmiştir (59). Emülsiyonda mikrobiyal çoğalmaya engel olabilmek için %0.05 oranında disodyum edetat eklenmiştir. Bir başka formülasyonda ise antimikrobiyal olarak %0.025 sodyum metabisülfid kullanılmıştır. pH değeri 7'dir ve visköz, süt beyazı renginde bir maddedir. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Propofol 20 ml'lik ampullerde %1'lik emülsiyonlar şeklinde bulunur. Sürekli infüzyon için 50 ve 100 ml'lik formları da vardır, bunlar koruyucu içermediğinden multi doz kullanımları uygun değildir. Gerektiğinde %5 dekstozun sudaki solüsyonu ile dilüe edilir (60,61). İntravenöz propofol enjeksiyonu ile hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlanabilir (62,63). Enjeksiyon yerinde ağrıya neden olabilir. Antekübital ven gibi büyük venlerden ve yavaş enjeksiyonu ile bu durum engellenebilir. El sırtı ve bilek venlerinde ise ağrı insidansı %39'a kadar çıkabilmektedir (63). Flebit ve tromboz nadirdir. Hıçkırık, öksürük ve istemsiz kas hareketleri çok az görülür (64).

Farmakokinetik Özellikleri

Propofol, suda çözünür bileşikler oluşturmak üzere, karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjuge edilir (65). Hidroksil grubundan glukuronidasyona (%40) ve bununla birlikte oksidasyona (%60) uğrar, 4-hidroksi propofol metaboliti oluşur. Bu metabolitin, idrarın aldığı yeşil renkten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu metabolit, 4-glukuronidasyon (%85) ve sulfasyona uğrar. Metabolitler inaktiftir ve primer olarak idrarla atılırlar. %1 kadarı değişmeden idrarla ve sadece %2'si ise gaita ile atılır.

Kronik böbrek yetmezliği ilacın klirensini etkilemez. Propofolün klirensinin karaciğer kan akımını aşması nedeniyle, ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyonu

olduğu düşünölmektedir. Bu yüksek klirens hızı, devamlı infüzyon sonrası hızlı derlenmeyi açıklayabilir. Ekstrahepatik metabolizmada, akciğerler önemli bir role sahip gibi görünmektedirler. Bolus doz sonrasında, alımın ve ilk geçiş eliminasyonunun yaklaşık %30'undan sorumludur (66). İnsan böbrek ve ince barsağı üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda bu dokulara ait mikrozomlarda da propofol glukuronid yapımı gösterilebilmiştir (67).

CYP 2B6 ve daha az olarak da CYP 2C9, bu metabolizmada görev alan P450 sisteminin hepatik izoformlarıdır. Propofolün kendisi sitokrom P450'yi konsantrasyon bağımlı olarak inhibe eder ve bu şekilde, metabolizması bu enzim sistemine bağlı olan ilaçların metabolizmalarını değiştirebilir (68). Tek doz bolus enjeksiyon sonrasında propofolün yağda çözünlüğünün yüksek olmasına bağlı olarak hem yeniden dağılım hem de eliminasyon ile kan propofol düzeyi hızla düşer. Anestezi başlangıcı tiyopental ve metoheksitona benzer biçimde kol-beyin dolaşımı süresinde sağlanır (69). Başlangıç dağılım yarı ömrü 2–8 dakikadır (70). Eliminasyon yarı ömrü ise 1–3 saattir. Propofolün dokulara dağılımını üç kompartmanlıdır.

Tek doz uygulama sonrası üç adet yarılanma ömrü söz konusudur. Birinci yarılanma ömrü, 1.8–4.1 dakikadır. İkinci yarılanma ömrü 35–40 dakika olup kandan metabolik temizlenmesi ile ilgilidir. İlk ikisi perfüze olan dokulara dağılımı yansıtır. Üçüncü ya da terminal yarılanma ömrü ise 262–309 dakika kadardır. Kötü perfüze olan dokulardan propofolün geri dönüşünü yansıtır (71).

Propofol ile sağlanan sedasyon ve anestezi sonrasında derlenme için ihtiyaç duyulan konsantrasyon azalması %50'den azdır, bu nedenle uzamış infüzyonlar sonrasında dahi derlenme hızlıdır. Klirens hızı oldukça yüksek olup 1.5–2.2 L/dk'dir (72). Maksimum etki, 90–100 saniyede ortaya çıkar. Propofolün elektroensefalogram (EEG) üzerindeki etkisinin başlama zamanı yaştan bağımsızdır. Ancak, etkinin parametresi sistolik kan basıncı olursa, başlangıç daha yavaştır (2 katı kadar) ve yaşla birlikte artar (73). Hem EEG, hem de hemodinami bakımından yaşlılarda konsantrasyona bağımlı artan bir duyarlılık mevcuttur (74).

Propofol, yağ emülsiyonu olarak %1 veya %2'lik solüsyonlar şeklinde hazırlanmıştır. Önerilen indüksiyon dozu, 10 sn'de 20–40 mg verilecek şekilde 1.5–2.5 mg/kg' dir. Doz, 55

yaş üzeri hastalarda düşürülmelidir. Bir aydan büyük çocuklarda anestezi induksiyonu için kullanılabilir.

Anestezi idamesi, 25–50 mg bolus dozlar kullanılarak veya 4–12 mg/kg/sa (3 yaşından büyük çocuklarda 9–15 mg/kg/sa hızlarına ihtiyaç duyulabilir) infüzyon uygulanarak sağlanabilir. İndüksiyon ve idame için hedef-kontrollü infüzyon kullanımı sadece erişkinler için onaylanmıştır (55).

Farmakolojik Özellikleri

Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol bir hipnotiktir. Bu etkisini γ -aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörlerinin β -alt ünitesine bağlanıp, GABA-bağımlı klor akımını potansiyalize ederek ve bu şekilde artmış repolarizasyon sağlayarak gerçekleştirir (54,75). Sedatif etkisini, hippokampustaki GABA-A reseptörlerini etkileyip, burada ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe ederek gerçekleştirir. Propofolün sedatif etkisi üzerinde α_2 -adrenoseptör sisteminin de indirekt bir rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda propofol, glutamat reseptörünün N-metil D-aspartat (NMDA) alt tipinin geniş çaplı inhibisyonunu da sağlar. MSS fonksiyonlarında doza bağlı depresyon yapar. Hipnoz 2 mg/kg dozla hızlı başlar. 90–100 saniyede (kol-beyin dolaşımı süresinde) etki görülür. Amnezi için gerekli en düşük doz 2 mg/kg/sa'tir. Daha düşük dozlarda operasyonda farkında olma bildirilmiştir (61). Çalışmalar spinal korddaki nöronlar üzerinde de direkt depresan etkisi olduğunu göstermiştir. Propofol bir analjezik değildir. Subhipnotik dozlarda, nöropatik ağrının değil ama santral ağrının tanısında ve tedavisinde yardımcı olabilir (54).

Propofol, GABA reseptörleri üzerinden *area postrema*'da serotonin seviyelerini düşürerek antiemetik etki de gösterir (76).

Propofol'ün epileptojenik EEG aktivitesi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Doza bağımlı antiepileptik etki gösterdiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (77,78), grandmal nöbetlerle birliktelik gösterdiği ve epileptojenik odağın bulunması için kullanıldığı da bildirilmiştir (79). İndüksiyon sırasında gelişen miyoklonik hareketler ise EEG üzerindeki artmış δ dalgaları ile ilişkilidir (75).

Nöroprotektif etkisi henüz tartışmalıdır. Nöronal koruyucu etkisi hipoksik hasara bağlı adenozin trifosfat (ATP), kalsiyum, sodyum ve potasyum değişikliklerinin azaltılması (80) ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonuna bağlı antioksidan etkiye bağlı olabilir (81).

Propofolün, diğer ilaçların yokluğunda, sözel uyarana cevabın kaybolduğu, kararlı durum konsantrasyonu 2.3–3.5 µg/ml'dir. Cilt insizyonuna cevapsızlığı sağlayan konsantrasyonu ise 16 µg/ml'dir. Bu düzey, fentanil veya alfentanil kullanımında belirgin şekilde düşer (82).

Propofolün özel bir antipururitik etkisi vardır. Antiemetik etkileri (kan propofol konsantrasyonu 200 ng/ml olduğunda), gününbirlik operasyonlarda tercih edilmesine neden olur (83).

İntrakranial patolojisi olmayan hastalarda, serebral kan akımının %26–51 oranında düştüğü, serebrovasküler rezistansın %51–55 oranında yükseldiği ve serebral O₂ gereksiniminin %36 oranında düştüğü gösterilmiştir. Kafa içi basıncının yüksek olduğu hastalarda da serebral perfüzyon basıncının düştüğü görülmüştür (61). Beyin koruyucu etkisi de halotan ya da tiyopental ile aynı derecededir. Propofol göz içi basıncını %30–40 azaltır ve bu etki tiyopentalden daha güçlüdür (84).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Uygulanan doza, uygulama hızına ve ek premedikasyona bağlı olmak üzere propofolün indüksiyon dozunu takiben apne gelişim insidansı %25–30'dur (85,86). Propofol ile birlikte gelişen apne süresi 30 saniyeden uzun sürebilir. Uzamış apne insidansı opioidlerin propofol indüksiyonuna eklenmesi ile artar (105,107). Propofol, solunum merkezinin karbondioksite olan duyarlılığını deprese eder.

Tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Soluk sonu karbondioksit basıncını arttırır (87). Üst solunum yolu reflekslerini inhibe ederek, kas paralizisi olmadan entübasyona ve laringeal maske kullanımına olanak sağlar (56). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde bronkodilatasyon oluşabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe etmez.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Propofolün başlıca kardiyovasküler etkisi, sistemik vasküler rezistansı (SVR), kardiyak kontraktileti ve önyükü (preload) azaltarak, arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Hipotansiyon, tiyopentalden daha fazla oluşmaktadır. Hızlı injeksiyon, yüksek doz, ileri yaş hipotansiyonu derinleştirebilmektedir. Nabız ve kardiyak debi değişiklikleri, sağlıklı kişilerde geçici ve önemsizdir (88,89).

Kardiyovasküler hastalık varlığından bağımsız olmak üzere 2–2.5 mg/kg induksiyon dozunda, kan basıncını %25–40 oranında azaltır. Opioidlerle birlikte kullanıldığında bu düşüşün daha fazla olduğu gösterilmiştir (109). Sistemik kan basıncındaki azalma, vasodilatasyon ve büyük olasılıkla miyokardiyal baskılanmaya bağlı olabilir. Propofolün direkt miyokardiyal baskılayıcı etkileri tartışmalıdır (54).

Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen tüketimini belirgin olarak azaltır. Bu durum oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasını sağlar. Atım hacminde, kardiyak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalmaya neden olarak sol kalbin işini önemli derecede azaltır (90). Anestezi induksiyonunda görülen hipotansiyon, dozun ayarlanması ile minimuma indirilebilir.

Kalp atım hızı, induksiyon dozunda genellikle belirgin bir değişime uğramaz. Propofolün barorefleks mekanizmasını inhibe ederek hipotansiyona taşikardik yanıtı baskıladığı ileri sürülmüştür.

Diğer Etkileri

Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi olmakla beraber, böbreklerin fonksiyonunu etkilemez (91). Gastrointestinal motiliteyi etkilemez. Santral sinir sisteminde doza bağımlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon oluşturur. Doz arttırıldıkça sedasyonu hipnoz izler (92). Serebral vasküler dirençte %51 oranında artışa neden olur. Antikonvülzan etkisi vardır.

Propofolün nöromusküler blokerlerden sık kullanılan veküronyum, atraküryum ve süksinilkolin üzerine etkisi yoktur (61).

Propofol; normal ventilasyonda (normokapni) serebral kan akımını %51 oranında azaltır, serebral vasküler dirençte %55 artışa ve sonuçta serebral oksijen tüketiminde %36 azalmaya neden olur.

Malign hipertermi gelişme ihtimali olan hastalarda tercih edilen ajandır (94). Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir (94).

Tek doz enjeksiyonu veya uzun süreli infüzyonu kortikosteroid sentezini etkilemez ve ACTH' ye verilen yanıtı değiştirmez (95). Propofole bağlı anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar genellikle allerjik hikayesi olan hastalarda daha sık gözlenmiştir. Çoklu ilaç allerjisi olan hastalarda, propofol dikkatli kullanılmalıdır (96).

Düşük dozlarda belirgin antiemetik etkiye sahiptir. Nörsiyal bloklarda opioid verildikten sonra ortaya çıkan kaşıntıyı azaltır (97).

Polimorfonükleer lökosit kemotaksisini azaltır, fakat fagositozu etkilemez. Bu etki, kemotaktik cevabı inhibe eden tiyopentale zıt bir etkidir (98).

Kullanımı

Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi

Propofol, hem anestezi indüksiyonu, hem de idamesi için uygun bir ajandır (54). İndüksiyon dozu 1–2.5 mg/kg arasında değişir ve premedikasyon verilmeyen erişkin hastalarda bu doz 2.25–2.5 mg/kg'dır. İleri yaş hastalarda doz azaltılması önerilir. İndüksiyonda eklenen opioidler ve benzodiazepinler ihtiyaç duyulan dozu belirgin şekilde azaltırlar (106,107,108).

Çoğu çalışmada, anestezi indüksiyonunda propofol ile inhalasyon anesteziklerinin kullanımı karşılaştırılmıştır. Siddik-Sayyid ve arkadaşlarının çalışması (104), sevofluran (%8) ve propofol'ün (1,5 mg/kg) indüksiyonda birlikte kullanılmasının, LMA yerleştirilmesi için; sevofluran (%8) ve propofol'ün (3mg/kg) tek başına kullanılmasına göre daha uygun koşullar sağladığını göstermiştir.

Çoğu çalışmada, indüksiyon ajanı olarak propofol tercih edilmiş, ancak hemen tümünde bir opioid ya da benzodiazepin gibi adjuvan bir ajanın eklenmesinin; tek başına kullanımdan daha uygun koşullar sağladığı gösterilmiştir.

Yan Etkileri

Propofol uygulaması, enjeksiyon ağrısı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme, hıçkırık, anestezi sonrası bulantı kusma, huzursuzluk, konfüzyon, öfori, depresyon ve tromboflebit yapabilir (54,76,100,101). Propofol enjeksiyonu sırasında gelişebilen enjeksiyon ağrısı sıklıkla küçük bir vene hızlı enjeksiyon yapılması durumunda ortaya çıkar. Tromboflebit ise oldukça nadirdir (75).

Propofolden birkaç dakika önce 100 µg fentanil gibi tek doz opioid ya da iv lidokain uygulanması, propofolün soğutulup verilmesi gibi çeşitli yöntemler enjeksiyon ağrısını azaltır. Yanlışlıkla arter içine verildiğinde, ağrı dışında sekel bildirilmemiştir (61).

Propofol infüzyon sendromu, 48 saat veya daha uzun süre boyunca 5mg/kg/saat veya daha fazla infüzyon ile birliktelik gösteren, nadir görülen, fakat ölümcül bir sendromdur. Klinik özellikleri, akut kalp yetmezliği ile birlikte kardiyomiyopati, metabolik asidoz, miyopati, hiperkalemi, hepatomegali ve lipemidir (102). Bu sendromun, mitokondriye serbest yağ asitlerinin girişinin inhibisyonu ve mitokondriyel solunum zincirinin bozulmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (103).

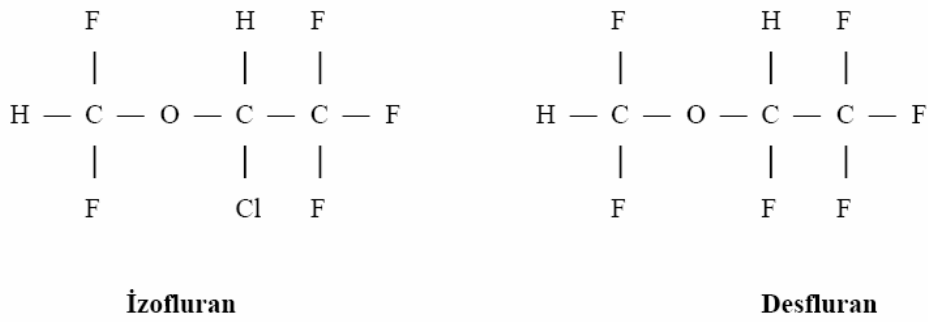
E. DESFLURAN

1960'ların başında Tessel tarafından sentezlenmiştir. İnhalasyon ajanı üretebilmek için sentezlenen 700 maddeden 653'üncüsüdür. Orjinal adı I.653'tür. Hastanedeki gününbirlik cerrahi vakaları artırma çabaları nedeniyle I.653 yeniden incelenmiş ve desfluran adıyla 1992 yılında klinik kullanıma girmiştir(110).

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Desfluranın kanda düşük çözünürlük şeklindeki kinetik özelliği; anestezi derinliğine hızlı alım, hızlı atılım olarak yansır. Desfluran, birden fazla florlanmış bir metil eter anesteziğidir (CF₂H-OCFH-CF₃) (Şekil 3). Bu özelliği ile diğer potent inhalasyon ajanlarından ayrılmaktadır(111).

Şekil 3. Desfluran ve İzofluranın kimyasal formülleri (112,145)



Desfluranın moleküler şeklinin etkisi, desfluran ve izofluranın kıyaslanmasında görülebilir. Bu bileşiklerdeki tek fark alfa etil karbonundaki Cl^- atomu yerine flor atomu olmasıdır. Bunun sonucu olarak oluşan desfluran 3 kat daha az çözünür ve 5 kat daha az potenttir. Ek olarak desfluran 3 kat daha fazla buhar basıncına sahip, in vivo ve in vitro yıkıma 10 kat daha fazla dirençlidir. Renksiz ve patlamayan bir gazdır. 22.8°C altında sıvı haldedir. Buhar basıncının oda ısısında 1 atm olması yeni vaporizatör teknolojisini gerektirir. Bu günümüzde kullanılan değişken by-passlı vaporizatörlerden farklıdır. Her ne kadar mekanizma yeni olsa da görüntü ve fonksiyon olarak dağıtım sistemi günümüzdeki vaporizatörlere benzer. Kimyasal olarak stabil bir bileşiktir (110,114). Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için desfluranın degradasyona direnci bu ilacın güvenliğini sağlar. Bilinen tek degradasyon ürünü sodalime ile çok uzun süre temasla ortaya çıkan ve düşük miktarlarda oluşan fluoroform'dur (CHF_3) (114). Karaciğerde metabolizması sonucu oluşan florid ölçülemeyecek derecede azdır ve izofluranda ölçülenin 1/15'inden daha az trifloroasetata dönüşür. Compound A oluşumuna neden olmaz. Desfluran kullanımının sonucu olarak hiç hepatotoksisite ve nefrotoksisite bildirilmemiştir. Desfluran'ın fizikokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (110,114,120,124).

Tablo 1: Desfluranın Fizikokimyasal Özellikleri (124,114)

Kaynama Noktası ($^\circ\text{C}$)	22.8 $^\circ\text{C}$
Buhar Basıncı (20 $^\circ\text{C}$)	669 mmHg
Molekül Ağırlığı (g)	168 g

Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı	19
Kan/Gaz Partisyon Katsayısı	0.45
Kan/Beyin Partisyon Katsayısı	1.3
MAC (%60–70 N ₂ O'da)	%2.38
MAC (%100 O ₂ ile)	%6.6
MAC > 65 yaş	%5.17
Yanma Sınırları (%70 N ₂ O / %30 O ₂)	%17

Farmakokinetik

Desfluran, insan karaciğerinde minimal biyotransformasyona uğrar. % 0.02'den daha az bir oranda metabolitleri üriner sistemle atılır. İlerleyen yaş, benzodiazepinler veya narkotikler MAC değerini düşürürler. Desfluran diğer potent inhalasyon anesteziğine göre en düşük çözünürlüğe sahiptir. Düşük kan gaz çözünürlüğü sayesinde alveoler konsantrasyonu hızla değiştirilebilir (wash-in). Düşük doku çözünürlüğü sayesinde ise daha hızlı vücuttan atılır (wash-out). Sonuç olarak, desfluranla derlenme daha hızlıdır. Bilinç daha hızlı döner ve bazı çalışmalarda gösterildiği gibi bu hastaların uyanma odasında kalma süreleri daha kısadır (112).

Klinik Kullanım

Desfluran, keskin kokusu nedeniyle anestezinin indüksiyon döneminde salgı artışı, öksürük, nefes tutma ve laringospazm gibi solunum belirtilerine yol açarak indüksiyon hızını sınırlayabilir. Erişkinlerde olmamakla birlikte çocuklarda solunumla ilgili bu etkiler hipoksemiye yol açabilir ve desfluranın çocuk hastalarda anestezi indüksiyonu için kullanılması önerilmez. Keskinliği desfluran anestezisinin idamesinde sorun yaratmaz (113,114).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Volatil anestezi ajanların solunum fizyoloji, sayısı, tidal volüm, karbondioksit ve hipoksik yanıt, bronş düz kası tonusu ve mukosilyer fonksiyon üzerine birçok etkisi vardır. Tüm volatil anestezi ajanlar tidal volümü azaltır, dakika ventilasyonunu solunum sayısındaki artış nedeniyle daha az etkiler. Dakika ventilasyonuna net etki artan PaCO₂ ile ilişkilidir. PaCO₂'deki relatif artış volatil anesteziğin respiratuar depresyon endeksini etkilemektedir.

1.2 MAC'ın altındaki değerlerde bu artış enfluran>desfluran = isofluran>sevofluran=<halotan şeklindedir. PaCO₂'deki artış oranı desfluran ve sevofluran anestezisine N₂O eklenmesiyle belirgin azalmakta, normale dönebilmektedir (144).

Desfluran ve sevofluran hızlı atılımından dolayı avantajlı olup rezidüel etkiye rastlanmamaktadır. Subanestezik konsantrasyonlarda hipoksik sensitivite üzerine en az etkili volatil ajanın desfluran ve sevofluran olduğu belirtilmektedir. Volatil anesteziikler havayolu düz kasında kontraktiletiyi deprese ederek gevşemeye neden olur. Desfluranla yapılan laboratuvar çalışmalarında; entübasyonun, respiratuar sistemde geçici rezistans artışıyla sonuçlandığı, desfluranla ise bu artışın havayoluna iritan etkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir (124). Bronşiyal epitel üzerine; nonadrenerjik, nonkolinerjik mekanizma ile muhtemelen nitroz oksit yoluyla koruyucu etkisi vardır (115).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Desfluran yüksek konsantrasyonda kullanıldığında, inspire edilen konsantrasyon birden arttırıldığında geçici sempatik aktivasyon periyotları, hipertansiyon ve taşikardiye neden olmaktadır (142). Hemodinami üzerine tüm volatil anesteziiklerde olduğu gibi desfluranın arteriyel kan basıncını doza bağımlı azaltıcı etkisi belirgindir (133). Desfluranın bu etkisi rejyonel ve sistemik vasküler rezistansa doza bağımlı potent etkisi mekanizmasıyla olmaktadır (142). Desfluranla da, sevofluran ve isoflurandaki gibi kardiyak output korunmaktadır (133). Kalp hızı sevofluranda stabil kalırken desfluran ile belirgin artar (116), yine de 1 MAC değerinin üstündeki dozlarda kalp hızına etkisi isoflurana eşittir. İmpire edilen konsantrasyonlardaki hızlı artışlarda isofluran ve desfluranda kalp hızında geçici belirgin artışlar görülmektedir (140,117). Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekte ama bu ajanların kokusunun neden olduğu havayolu reseptör aktivasyonunun refleks taşikardi ile sonuçlandığı düşünülmektedir (118). Yapılan çalışmalarda desfluranın, sevofluran ve isofluranda olduğu gibi myokardiyal fonksiyon üzerine ekokardiyografik değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (119). Yine de tüm bu ajanların direkt etkisi doza bağımlı myokardiyal depresyondur. Genel anestezi sırasında organ ve kas kan akımı, O₂ sunumu %10–15 azalır. Desfluran anestezisinde, eşit konsantrasyonda isoflurana benzer şekilde kan akımında artış etkisi yapar (124,133).

Yeni volatil anesteziik ajanlar gibi desfluran da ventriküler aritmi ve epinefrinin disritmojenik etkisine karşı kalbi duyarlı yapmaz. Koroner arter bypass grefti (CABG) yapılan

kalp hastalarında isofluran ve desfluranın, myokard iskemisi ve kardiyak yan etki insidansı birbirine benzerdir. Fakat desfluran opioid olmaksızın koroner arter hastalarında kullanıldığında belirgin kardiyak iskemiyeye neden olmaktadır. Bu etkisinin beta bloker kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Koroner arter hastalarının nonkardiyak cerrahilerde desfluranın bu etkisi üzerine henüz yeterli çalışma yoktur (124,140).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Desfluran serebral vasküler rezistansı azaltır ve serebral kan akımı artar. Normotansiyon ve normokapnide, desfluran 0.8 MAC'a kadar olan konsantrasyonlarda kafa içi basıncı az etkilenir ama daha yüksek konsantrasyonlar kafa içi basıncında artış izlenir. Serebral damarların PaCO₂ değişikliklerine karşı reaksiyonları normal kalır. Hiperventilasyon ile intrakraniyal basınç düşürülebilir. Serebral oksijen tüketimi azalır.

Ortalama arter basıncı (MAP) 60 mmHg olduğunda serebral kan akımı aerobik metabolizmayı sağlamada yeterli olur. Desfluran doza bağımlı olarak EEG aktivitesini azaltır, genel anestezi düzeylerinde elektriksel sessizliğe neden olur. Anestezinin hiç bir düzeyi diken aktivitelere veya konvülsiv aktiviteye neden olmaz (114,120).

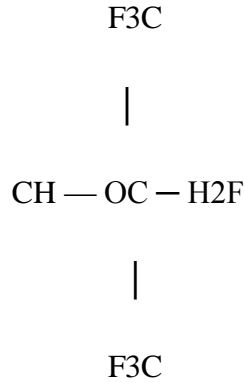
F. SEVOFLURAN

Sevofluran ilk kez 1960'ların sonlarında sentezlenmiştir. Bu farmakologlardan BM. Regan, yeni inhalasyon anestetiklerinin sentez ve test edilmeleri ile ilgili primer araştırmacı olarak florlanmış isopropil eterler serisini geliştirmiş ve en umut verici olanına sevofluran ismini vermiştir (121).

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran, metilizopropil eter'in florlu türevidir. Sevofluran (Florometil-2,2,2,-trifloro-1- (triflorometil) etil eter alev almayan patlamayan hoş kokulu bir sıvıdır (123). Kimyasal yapısının açık formülü şekil 4'de görülmektedir.

Şekil 4: Sevofluranın kimyasal yapısının açık formülü (123,145)



Sevofluranın yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir. Desfluran dışında diğer tüm anesteziklerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Hızlı derlenme nedeniyle operasyon odası ve anestezi sonrası yoğun bakım ünitesinden erken çıkartılmasına olanak vermektedir. Sevofluran ve desfluran, kauçuk ve plastikle temas ettiklerinde isofluran ve halotana göre daha düşük çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle anestezi devreleri, anestezi verilimi sırasında küçük ajanlar açığa çıkarılır ve eliminasyon süresince bu küçük ajanlar tekrar solunan gazlara katkıda bulunurlar (121,123). Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Sevofluranın Fizikokimyasal Özellikleri(123,124)

Kaynama Noktası	58.6 °C
Buhar Buhar Basıncı (20°C)	157 mmHg
Molekül Ağırlığı (g)	200.05 g
Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı	47
Kan/Gaz Partisyon Katsayısı	0.63
Kan/Beyin Partisyon Katsayısı	1.7
MAC (%60–70 N ₂ O’da)	%0.66
MAC (%100 O ₂ ile)	%1.8
MAC >65 yaş	%1.45
Yanma Sınırları (%70 N ₂ O / %30 O ₂)	%10

Farmakokinetik

Kan/gaz partitasyon katsayısının düşük bir değer olması nedeniyle hızlı uptake ve eliminasyona uğrar. Sevofluranın alveoler dengesi izofluran ve halotana göre daha hızlı ama desflurana göre daha yavaştır. Sevofluran kan/doku partitasyon katsayısının yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olur. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonraki ikinci saatte sevofluranın atılımı izoflurandan 1.6 kat daha hızlı, ancak desflurandan daha yavaştır (125). Kandaki düşük çözünürlük nedeniyle, indüksiyon aşamasında alveol havası konsantrasyonunun, inspirasyon havası konsantrasyonuna oranının hızla yükseldiği, anestezi uygulaması sonlandırıldığında bu oranın hızla azaldığı gözlenir (126).

Metabolizma ve Toksikite

İnhalasyon anestezikleri primer olarak oksidasyon reaksiyonu ile metabolize olurlar. Anestezik gazların metabolizmasından başlıca sorumlu tutulan reaksiyonlar dehalojenizasyon ve oksidohalojenizasyondur (127). Sevofluran hepatik metabolizmaya uğrayarak (sitokrom P450 enzimi ile) organik Heksoflouroizoproponal (HFIP) ve inorganik florür metabolitlerine ayrışır HFIP sevofluranın bugüne kadar saptanan tek organik florür metabolitidir. Florür ve HFIP eş molar miktarlarda oluşur. HFIP glukronik asit ile konjuge olur (Faz 2 metabolizma) HFIP glukronize oluşur, bu da idrarla atılır. Sevofluran Faz 2 biyotransformasyon gösteren tek halojenlenmiş inhalasyon anesteziğidir (128) .

Sevofluran asıl olarak sitokrom P450 2E1 aracılığı ile metabolize olur. Fenobarbital ve fenitoin gibi enzim indükleyicilerinden etkilenmez. Obezite, yağlı KC (karaciğer) infiltrasyonu, INH (isoniasid), kronik etanol tüketimi, tedavi edilmemiş DM (Diabetes Mellitus) ve uzamış açlık gibi P450 E1 indükleyicileri sevofluran metabolizmasını stimüle eder (129).

Klinik Kullanım

Sevofluran itici olmayan bir kokuya sahiptir ve bilinci açık hastalar için inhale edilmesi hoştur; bu nedenle, kokusu, indüksiyon üzerinde ters bir etkiye yol açmaz. Sevofluran ile alveoler/inspire edilen konsantrasyondaki hızlı artış, hızlı bir anestezi indüksiyonu sağlar. Sevofluran hızlı bir anestezi indüksiyonu için hem çocuklarda hem de erişkinlerde kullanılabilir. Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansı

halotandan daha düşüktür. Anestezi induksiyonu yumuşaktır ve inspire edilen sevofluran konsantrasyonu kademeli olarak artırılarak hızla tamamlanabilir (131,132).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran 1 MAC ve üzerindeki konsantrasyonlarda halotan ve enflurandan daha belirgin doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar (133). Anestezi derinliği arttıkça, tidal volüm ve karbondioksit cevap eğrisi düşer (134). Sevofluran bronkospazmın düzeltilmesinde etkin olmakla birlikte, histaminin neden olduğu bronkospazmı azaltmadaki etki mekanizması bilinmemektedir (135). Sevofluran ve halotanın santral respiratuar merkezler üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sevofluran ile solunum siklusunun süresinin daha uzun olduğu, oklüzyon basınç dalgalarına bakıldığında iki ajanın diafragma ve göğüs kafesi kaslarını farklı etkiledikleri görülmüş ve iki ajanın santral respiratuar merkezleri farklı etkiledikleri sonucuna varılmıştır (136). Sevofluran, isofluran gibi pulmoner vazokonstriksiyonu doza bağımlı olarak inhibe eder (125). Tek nefes inhalasyon induksiyonu için uygun olduğu tespit edilmiştir (137). Özellikle çocuklarda hava yolu irritasyonu yapmadığı ve öksürük refleksini uyarmadığı için, iyi bir inhalasyon induksiyonu sağlanabilmektedir (131).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluran, doza bağlı olarak periferik ve negatif inotropik etki yoluyla kardiyovasküler sistemi deprese eder, sistemik vasküler rezistansı azaltır. Kalp output, atım volümü ve yaşamsal organlara kan akımını devam ettirir (138). Sevofluranın kardiyovasküler sisteme etkileri birkaç farklılık dışında desfluran ve isoflurana benzeyip stabil hemodinamiğe sahiptir (125). Kalp hızında, desfluran ve daha az olarak da isofluran da artışa neden olabilir. Kalp hızındaki bu artış miyokard iskemisi olan hastalarda iskemiye tetikleyebilir (139,140).

Sevofluran ve isofluranın hemodinamik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, sevofluran ile kalp hızı stabil ve isoflurana göre düşük seyretmiştir (122). Sevofluranın vazodilatatör etkisinin, koroner çalma sendromuna neden olup olmayacağının araştırıldığı çalışmada; iskemik miyokarddaki kollateral dolaşımın azalmadığı sonucuna varılmıştır. Eşdeğer konsantrasyonda, isofluran ve desfluran gibi miyokard kontraktilesini azaltır. Epinefrinin neden olduğu kalp aritmileri potansiyalize etmez (133,141).

Sevofluranın neden olduğu kan basıncındaki düşme, desfluran ve isofluran ile oluşandan belirgin derecede azdır. Sevofluranda doza bağlı olarak kardiyak output, strok volüm, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, aort, pulmoner arter ve sol atrium basıncı değişmez. Kalp hızı ve kardiyak output %50 N₂O ilavesi ile etkilenmez fakat ortalama arter basıncı düşer (125).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Sevofluran orta serebral arter kan akım hızını azaltır, epileptik EEG aktivitesine neden olmaz ve intrakranial basıncı arttırmaz (143). Bütün inhalasyon ajanlarında olduğu gibi serebral metabolizmayı da azaltır (125).

G. ANESTEZİ DERİNLİĞİ

Anestezi derinliği kavramı ilk olarak 1847’de Plomley tarafından tanımlanmıştır. Buna göre genel anestezi; Evre I: İntoksikasyon, Evre II: Uyarılma, Evre III: Anestezinin derin seviyeleri, olarak üç evreye ayrılmıştır. 1937’de Guedel çok daha iyi bilinen eter anestezisinin devrelerini somatik kas tonusu, solunum parametrelerini, oküler bulgular gibi fiziksel bulguları kullanarak dört evreye ayırmıştır. Evre I: Analjezi, Evre II: Deliryum, Evre III: Cerrahi Anestezi, Evre IV: Solunum paralizisi. Ayrıca pupil reaksiyonunu anestezi derinliği için kullanmıştır. Buna göre II. evrede strese bağlı pupil dilatasyonu, III. Evrede Edinger-Westphall nükleusunda inhibitör etki ile (kortikal inhibisyon) pupil konstrüksiyonu gelişir. Bu III. Evrenin daha derinleşmesinde progressif olarak pupil dilatasyonu (pupilo-konstriktör fibrillerin paralizisine bağlı olarak) gelişmektedir (149). 1983’de Kissin anestezinin tanımını genişletmiştir. Kissin’e göre genel anesteziyi meydana getiren olaylar tek bir anestezi etkinin komponentleri değil, farklı etkilerin birleşimleridir. Kissin anesteziyi oluşturan bu farklı etkilerin tek bir yöntemle belirlenemeyeceğini öne sürmüştür (146). Günümüzde modern klinik uygulamada inhalasyon anesteziikleri, opioidler, potent kas gevşeticiler, intravenöz anestezi ajanların kullanımı anestezi derinliğinin basit tanımlamalarla belirlenebilmesini ortadan kaldırmıştır.

Bispectral İndeks (BİS) :

Genel anestezi altındaki hastalarda EEG aktivitesi düşük voltajlı hızlı dalga biçiminden yüksek voltajlı yavaş dalga formuna döner. Bir EEG varyantı olan BIS anestezi derinliğini ölçmeye yarayan basit ve kullanımı kolay bir monitördür. Bu monitör sayesinde anestezi ajanının titrasyonunu sağlamak kolaylaşır ve dengeli anestezi sağlanabilir (147,148,151). BİS düzeyi ve anestezi ilacın plazma konsantrasyonlarının orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (148). Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında EEG sinyalleri hakkında daha detaylı bilgi sahibi olmasına olanak sağlamaktadır. Farklı hastalardan toplanmış olan klinik parametreleri ve hastaların EEG verilerini çok varyantlı istatistiksel analiz yöntemi karşılaştırılarak BİS parametreleri meydana getirilmektedir (Tablo 3). BİS anestezi ajanının hipnotik komponentini ve daha az spesifik olarak analjezik komponentini ölçmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu anestezi rejim değişse bile BIS monitörünün anestezi derinliğini doğru gösterdiği tespit edilmiştir (147,151).

BİS, anesteziğin beyin üzerine olan etkilerinin incelenmesi için geliştirilmiş, 1996'da FDA onayı alan tek ölçüm yöntemidir.

Anestezi derinliğinin monitörize edilmesi aşağıda belirtilen potansiyel faydalar sağlar (149,151). Bunlar;

- ✓ 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.

Tablo 3: BİS Skorlarının Değerlendirilmesi (151)

100	Uyanıklık-Yüzeysel Sedasyon
70	Derin Sedasyon
60	Genel Anestezi
40	Derin Koma
0	Düz EEG (Beyin Ölümü)

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 ihtimali çok azdır. 60 değeri orta derece hipnotik etkinin olduğunu gösterir. Bu dönemde hastada bilinçsizlik durumu da vardır. Genellikle cerrahi işlemlerde 60–40 değerleri idame aralığıdır. 40 rakamı, derin hipnotik etkinin olduğunu ve 0 değeri de EEG supresyonunu gösterir. Bu son dönem; yüksek opioid kullanımında, derin anestezi gerektiren cerrahilerde, barbitürat koması ve belirgin hipotermide görülebilir. Bilinçsizlik için anestezi ajanlarından biri kullanıldığı zaman konsantrasyon yeterliliğini sağlamada BİS son derece önemlidir. Anestezi ajanların kişisel farklılıklar, farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerin geniş olması nedeniyle farklı hastalarda, farklı etkiler yapması mümkündür. BİS ile bilinçsizliği ve cerrahi anestezi derinliğini sağlamak için genel anestezi dozlarının kişisel titrasyonu yapılabilir (150). BİS sayesinde konforlu bir anestezi rejim sağlamak daha kolaylaştırmıştır. Ayrıca standart EEG gibi dış stimölasyonlardan etkilenmemektedir. Genel anestezi esnasında BİS kullanımı; anestezi ajan titrasyonu ile kullanılan ajan miktarını azaltarak ekonomik kullanım, operasyon süresinde dengeli anestezi sağladığı için uyanıklığın önüne geçer, hızlı ekstübasyon ve derlenme sağlar (148,151).

H. KOGNİTİF FONKSİYONLAR

Kognitif terimi Latince ‘Cognita’ sözcüğünden gelmektedir. Kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal süreçtir. Bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düşünme, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar (153,154).

Kognitif Fonksiyonlar İle Anestezinin İlişkisi

Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç; ya artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini saptamak, ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmaktır. Postanestezi etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, hafıza, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir (155). Anestezi maddelere maruz kalıdıktan sonra, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda 10–12 saat süre ile

bozulma olduğu, duyarlı testlerle bu bozulmanın 1–2 gün sürebildiği gösterilmiştir (156). Anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir. Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor kabiliyetlerde bozulmalar sıklıkla kısa süreli ve geçici olmaktadır. Bu semptomların çok kısa süreli anestezi uygulamalarını bile izleyebileceği gösterilmiştir. Yine anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlılarda mental organizasyonlar daha çok etkilenir (157,158).

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılmaktadır (159).

1. Deliryum; dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile seyreden akut bilinç bozukluğu ve kognitif değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu) ile karakterize ve gün içinde dalgalanmalar gösteren bir sendromdur.

2. Demans; çoklu kognitif yetersizlik (dil, yönetsel işlev ve bellek bozukluğu) ile karakterizedir. Sözü edilen kognitif bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.

3. Amnestik Bozukluklar; yeni bilgileri öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri ya da geçmişteki olayları anımsama yetilerinde bozulma ile karakterizedir. Diğer kognitif fonksiyonlarda belirgin bir bozukluğa rastlanmaz.

4. Nörokognitif bozukluk (Mild Neurocognitive Dysfunction); iki veya daha fazla kognitif fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup, çoğunlukla iki haftadan önce düzelme göstermez. Bellek, yönetsel fonksiyonlar (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme), dikkat konsantrasyon ve konuşma gibi kognitif fonksiyonlarda bozukluklar görülür. Kognitif fonksiyon bozuklukları nöropsikolojik testler ile kanıtlanır. Bu kognitif yetersizlikler toplumsal ve mesleki işlevsellikte ve diğer önemli alanlarda göze çarpan sorunlara yol açar (158,159). Postoperatif kognitif bozuklukları iki ana grupta incelemek mümkündür: Postoperatif deliryum ve nörokognitif bozukluk. Bu duruma Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu (POCD) da denilmektedir (157,159).

Postoperatif Deliryum

Postoperatif deliryum, yaşlı hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede kalma süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi artıran bir sendromdur. Deliryum bilinç ve kognitif

fonksiyonlarda akut bozukluklar ile karakterizedir. Kognitif fonksiyonlardan oryantasyon, konuşma, öğrenme ve hafıza da bozukluklar görülür. Emosyonel rahatsızlıklar, anksiyete, hiddet ve depresyon görülebilir. Postoperatif deliryum gün içinde dalgalanmalar gösterir. Yatak başında uygulanabilen kognitif fonksiyon testleri mental değişikliklerin tesbitinde oldukça faydalıdır. Bu testler oryantasyon, kısa süreli bellek, dil, algılama ve bazı motor fonksiyonları değerlendirir. Mini Mental Test, kısa ve uygulamasının kolay olması nedeni ile hasta başında sıklıkla uygulanan testtir. Ameliyat sonrası sıklıkla görülen deliryum tipi postoperatif 2. ve 7. gün arasında görülen interval deliryumdur (152,159).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu (Post-Operative Cognitive Dysfunction) (POCD)

POCD yaşlı hastalarda düşünüldüğünden daha sık görülür. Uluslararası, çok merkezli geniş kapsamlı bir araştırmada 60 yaş üzeri 1218 hastanın %25.8'inde ameliyattan 1 hafta sonraki, %9.9'unda ise ameliyattan 3 ay sonra POCD görülmüştür. Orta yaşlı cerrahi hastalarda dahi ameliyattan 1 hafta sonraki POCD oranı oldukça yüksektir (%19.2) (159,160).

Tablo 4: Post-Operatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri (153,159,160)

Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
İleri yaş,	Cerrahi girişimler	Psikoaktif medikasyon
Kognitif bozukluk	Ameliyat süresi	Postoperatif enfeksiyon
Kötü sağlık durumu		Respiratuar komplikasyonlar
Alkol bağımlılığı		Postoperatif ağrı
Glukoz, Na ve K dengesizliği		

İ.AĞRI ŞİDDETİNİN ÖLÇÜMÜ

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir (161).

Tip 1 Ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir ve üç grupta incelenir:

1.Fizyolojik Yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

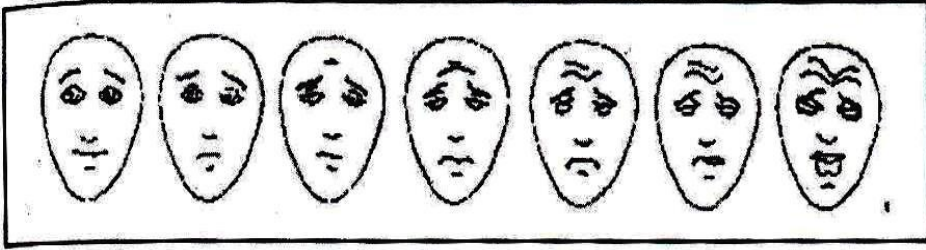
2. Nörofarmakolojik Yöntemler: Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).

3.Nörolojik Yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)' dir.

Tip 2 Ölçümler: Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

A. Tek Boyutlu Yöntemler: Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizüel analog skala (VAS), hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

a. Kategori skalası; Sözel tanımlayıcı skala veya yüz ifadesini gösteren skalalardır. Ağrının yokluğundan dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere bölümlere ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer. Sözel skalada kelimeler, hafif, huzursuz edici, rahatsızlık verici, korkunç ve işkence edici diye sıralanabilir. Sözel olmayan skalada ise ağrı şiddeti aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi farklı yüz ifadeleri ile ayırt edilmeye çalışılır;



Şekil 5: Kategori derecelendirme skalası (161).

b. Sayısal skalada; 0 (ağrı yok) – 100 (olabilecek en şiddetli ağrı).

c. VAS; bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm'lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı" ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan

tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak dikey hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir. Hasta, ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. “Ağrı yok” başlangıcı ile bu nokta arası, cm olarak ölçülüp kayda alınır (161,162, 163,164).

HİÇ AĞRI YOK ————— EN KÖTÜ AĞRI

Şekil 6: Visüel analog skala (161).

Avantajları

1. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, kolay anlaşılır ve uygulanabilir bir yöntemdir.
2. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.
3. Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.
4. Ölçüm yeniden yapılabilir.

Dezavantajları

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılırlara neden olabilmektedir.
2. Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS’ın yeterli olmasını engelleyebilir.
3. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılırlara neden olabilir. Bu yanılırları önleyebilmek için, ağrı değerlendirmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun olur.
4. VAS değerlendirmesinin ve kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda, önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde ön yargıya neden olabilir. Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.

d. Kategori ve VAS skalalarından türetilen ölçümler; Sözel yanıtlar içermektedir. Uygulama kolaylığı ve ağrı yanıtına nitelik vardır. **PID:** Ağrı şiddet farkı (Pain intensity difference) ve **PAR:** Ağrı azalması (Pain relief), verbal rating skalalar (**VRS**)’dır. (0: Hiç

ağrım yok; 1: Önemsize; 2: Orta Şiddette; 3: Şiddetli; 4: Dayanılmaz) Şeklinde puanlamaları mevcuttur.

Ölçüm sonunda SPID: Toplam ağrı Şiddet farkı (Summed pain intensity difference) veya TOTPAR: Toplam ağrı azalması (Total pain relief) değerlendirilir.

B. Çok Boyutlu Yöntemler:

a) McGill Ağrı Anketi (MAA): Bu anket ile ağrının duyuşal ve affektif boyutları ayrı ayrı değerlendirilir ancak rutinde kullanılamayacak kadar uzundur.

b) West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri: MAA'den daha kısadır. Kronik ağrıları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ağrının günlük yaŐama, iŐ ve aile hayatına olan etkileri değerlendirilir.

c) Kısa Ağrı Envanteri: Kronik ağrısı olan hastalarda kullanılan hızlı, çok boyutlu bir ağrı değerlendirme yöntemidir. Tedavi ile ağrıda olan azalma, yaŐam kalitesi, ağrının lokalizasyonu ve Şiddeti ile ilgili bilgiler edinilir (161).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi:

Mustafa Kemal Üniversitesi etik kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra 01.07.2010 ile 01.07.2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümünde sementli kalça protezi ameliyatı yapılan ve yaşları 20 ile 105 arasında olan ASA I-III grubu 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Öncesinde serebrovasküler hastalık öyküsü, tromboz ve malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar ameliyat günü rastgele (randomize, çift kör) olarak remifentanil + propofol (grup P) (n=15), remifentanil + desfluran (grup D) (n=15) ve remifentanil + sevofluran (grup S) olmak üzere gruplara dağıtıldı.

Anestezi Protokolü:

Bütün hastalara preoperatif olarak 1 mg midazolam ve 1 µg fentanil intravenöz yolla verilerek premedikasyon yapıldı. 2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum (Esmeron) ile induksiyon uygulandıktan sonra grup P de 0.1 µg/kg/dk remifentanil ve 6 mg/kg/saat propofol, grup D de 0.1 µg/kg/dk remifentanil ve %6 desfluran, grup S de ise 0.1 µg/kg/dk remifentanil ve %2 sevofluran ile idame sağlandı.

Ölçülen Parametreler:

Hastalara operasyon günü, operasyondan 1 saat önce mini mental test (MMT) uygulanmış ve ameliyat sonrası 24. saatte test tekrar edildi.

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (152)

YÖNELİM (Toplam puan 10)	PUAN
Hangi yıl içindeyiz?.....	1
Hangi mevsimdeyiz?	1
Hangi aydayız?.....	1
Bu gün ayın kaçı	1
Hangi gündeyiz?	1
Hangi ülkede yaşıyoruz?	1
Şu anda hangi şehirdeyiz?	1

Şu anda hangi semtteyiz?.....	1
Şu anda hangi binada bulunuyoruz?	1
Şu anda binanın kaçınıcı katındayız?	1
KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)	
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, bayrak, elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan.....	3
DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)	
100 den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100,93,86,79,72,65)	5
HATIRLAMA (Toplam puan 3)	
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz ? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise.....)	3
LİSAN (Toplam puan 9)	
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut).....	1
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. ‘Eğer ve fakat istemiyorum’ (10 sn tut) 1 puan	1
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. ‘ Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen.’ Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan	3
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. ‘GÖZLERİNİZİ KAPATIN’	1
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	1
f) Size vereceğim şeklin aynısını çizin.(arka sayfada) (1 puan).....	1
(Toplam puan: 30)	

İndüksiyon öncesi ve ameliyatın birinci saatinde hastaların kortizol ve ACTH değerleri ölçüldü ve kaydedildi. İndüksiyon öncesi hastalar monitörize edilerek invaziv sistolik, diastolik ve ortalama arter kan basıncı, kalp hızı, kardiyak output, SpO₂ ve EtCO₂ değerleri ölçülerek ameliyat öncesinden ameliyat sonrası birinci dakikaya kadar kaydedildi.

Yine indüksiyon öncesi hastalar monitörize edilerek bispektral indeks (BİS) değerleri uyanma sonuna kadar değerlendirildi ve kaydedildi. BİS ölçümü Draeger Primus, İfinity Kappa cihazı ile yapıldı. BİS değerlendirmesi aşağıdaki parametrelere dayanarak yapıldı. Hastaların operasyon boyunca bispektral indeks skoru 40 ile 60 arasında tutuldu. Skorun

yükselmesi durumunda remifentanil dozu skor istenen düzeye gelinceye kadar 0.1 µg/kg/dk dozda arttırıldı.

Tablo 3: BIS Skorlarının Değerlendirilmesi

100	Uyanıklık-Yüzeysel Sedasyon
70	Derin Sedasyon
60	Genel Anestezi
40	Derin Koma
0	Düz EEG (Beyin Ölümü)

Ameliyat sonrası ayılma odasında hastalara hasta kontrollü analjezi cihazı takıldı (Body Guard 575i-Pain Manager marka) ve tramadol ile hasta kontrollü analjezi sağlandı (10 mg bolus, 10 dakika kilitli kalma süresi, 60mg/saat maksimum doz). 24 saat sonra tüketilen toplam tramadol dozu kaydedildi. Yine 24 saat sonunda hastalara vizuel ağrı skalası ve SAS ile ağrılarını değerlendirmeleri istendi ve skorlar kaydedildi.

İstatistik

Elde edilen veriler SPSS 15.0 programına kaydedildikten sonra grup içi analizler tek yönlü varyans analizi ile gruplar arası farklılıklar ise One Way ANOVA testi ile değerlendirildi. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama +/- standart deviasyon olarak bildirildi.

4.BULGULAR

Grup P'deki hastaların yaş ortalaması 75.0 ± 3.5 grup D deki hastaların yaş ortalaması 72.87 ± 5.2 Grup S'dekilerin yaş ortalaması 77.32 ± 4.4 olup gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5: Grupların yaş ortalaması

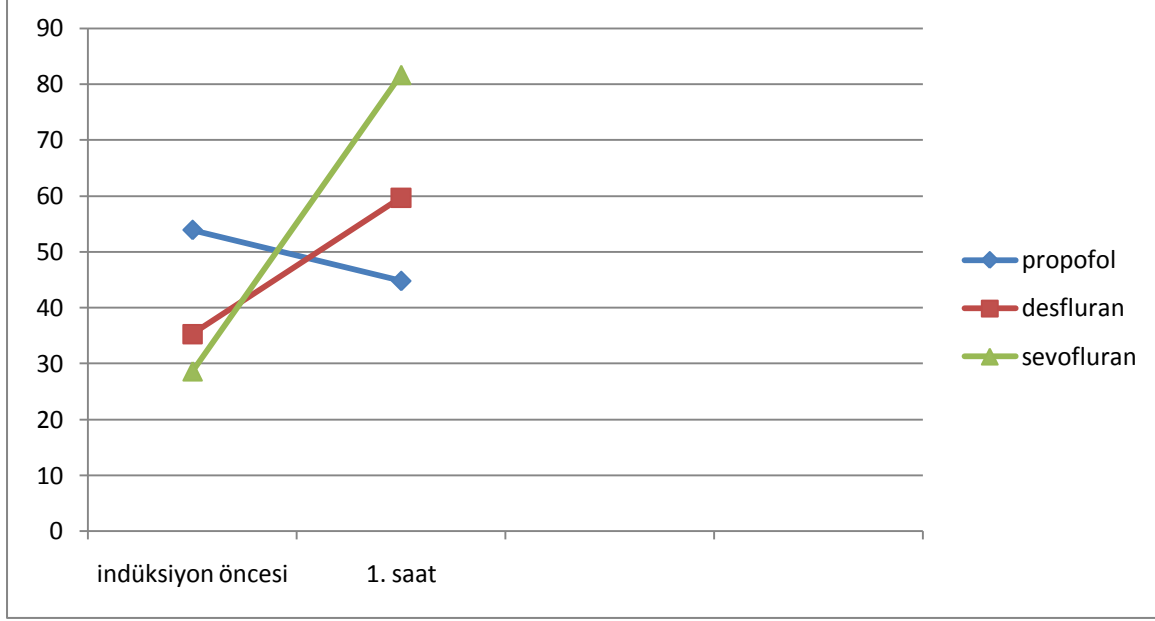
Grup	Yaş
Propofol (n=15)	75 ± 3.5
Desfluran (n=15)	72.87 ± 5.2
Sevofluran (n=15)	77.32 ± 4.4

Operasyon öncesi grup P, D ve S'deki hastaların ortalama sistolik kan basıncı sırasıyla 155.53 ± 18.9 mmHg, 142.0 ± 25 mmHg, 149.20 ± 28 mmHg olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ameliyat öncesi ortalama diastolik kan basıncı ise sırasıyla 77.8 ± 14.9 mmHg, 73.8 ± 15.49 mmHg, ve 79.6 ± 14.8 mmHg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ameliyat süresince ölçülen en büyük kan basıncı değişikliği her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 7).



Şekil 7: Grupların operasyon boyunca ortalama kan basıncı değerleri

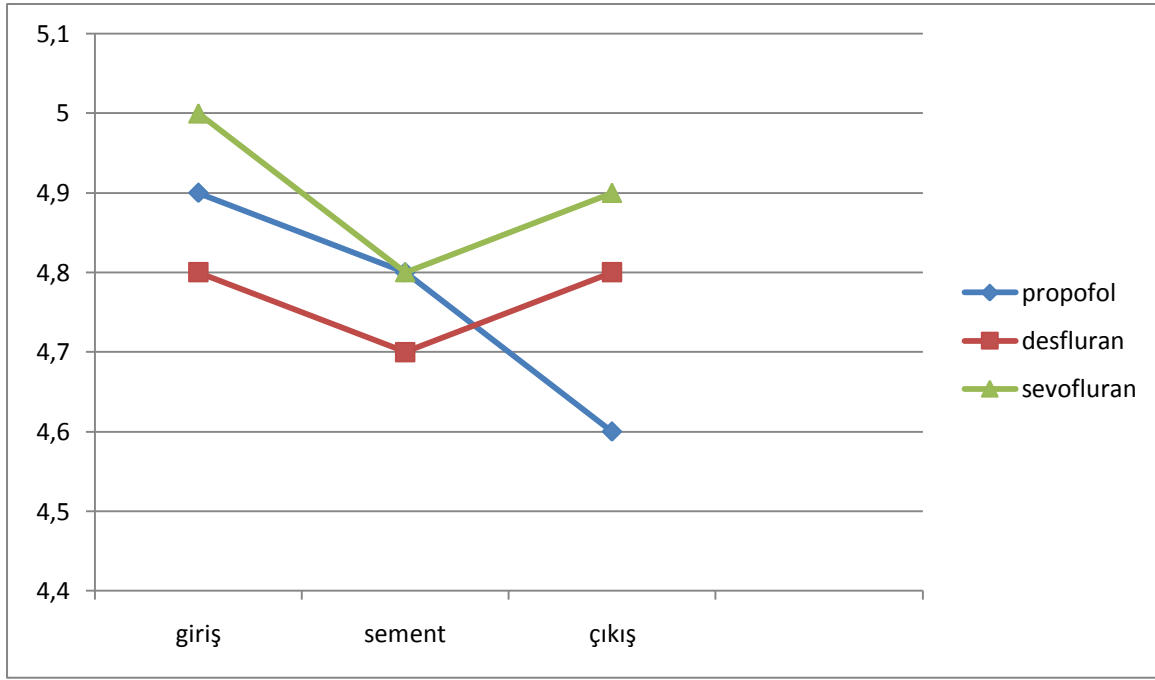
İndüksiyon öncesi ölçülen ortalama ACTH düzeyi grup P’de 53.9 ± 27.2 , grup D’de 35.3 ± 27.75 , grup S’de ise 28.6 ± 21 idi. Birinci saatte ölçülen ortalama ACTH değeri ise grup P’de 44.8 ± 38 , grup D’de 59.7 ± 46.05 ve grup S’de ise 81.7 ± 58.74 olup propofol grubundaki değişiklikler istatistiksel olarak düşük iken, hem desfluran hem de sevofluran grubunda başlangıç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 8).



Şekil 8: Her üç grupta indüksiyon öncesi ve ameliyatın birinci saatinde ölçülen ortalama ACTH düzeyi

Operasyon öncesi ortalama kortizol düzeyi grup P’de 11.43, grup D’de 14.23 grup S’de ise 16.2 iken birinci saatte ölçülen ortalama kortizol düzeyi ise grup P’de 19.90 ($p > 0.05$) grup D’de 24.23 ($p < 0.05$) grup S’de 25.7 ($p < 0.05$) idi.

Ortalama kardiyak output değerleri ameliyat öncesi grup P’de 4.9 ± 0.42 grup D’de 4.8 ± 0.42 , grup S’de ise 5 ± 0.20 olup anlamlı fark yoktu. Sement uygulaması sonrası 1. dakikada ölçülen ortalama değerler sırasıyla 4.8 ± 0.37 ; 4.75 ± 0.30 ve 4.9 ± 0.20 olup başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında ve gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Her üç grupta da ameliyat boyunca ölçülen kardiyak output değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 9).



Şekil 9: Her üç grupta operasyon öncesi, sement uygulaması ve operasyon sonunda ölçülen ortalama kardiyak output değerleri

Ortalama bispektral indeks skoru operasyon öncesi grup P'de 85.7 ± 1.3 , grup D'de 86.07 ± 0.8 ve grup S'de 84.8 ± 0.8 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. 5. Dakikada ölçülen BIS skoru ise grup P'de 49.3 ± 3.13 , grup D'de 54 ± 0.8 ve grup S'de ise 48.40 ± 1.2 idi. BIS skorunun istenen düzeyde tutulması için toplam 6 hastada anestezi dozunu arttırdı ancak doz artışı hiçbir hastada hemodinamik değişikliğe sebep olmadı.

Göz açma süresi grup P'de ortalama 9.12 ± 1.79 dk; grup D'de $7,63 \pm 1.01$ ve grup S'de 7.80 ± 1.01 olup propofol grubunda anlamlı olarak daha uzun idi. Ekstübasyon süresi grup P'de 6.5 ± 1.6 dk; grup D'de 4.53 ± 0.43 dk ve grup S'de 4.1 ± 0.80 dk olup göz açma süresi ile uyumlu olarak propofol grubunda anlamlı olarak daha uzun idi. Sevofluran ve desfluran grubunda ise göz açma ve ekstübasyon süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

Ameliyat öncesi yapılan ortalama mini mental test skoru grup P'de 16.9 ± 6.6 ; grup D'de 20.13 ± 7.06 ve grup S'de ise 20.13 ± 4.5 idi. Postoperatif 24. saatte yapılan ortalama mini mental test skoru ise sırasıyla grup P'de 16.9 ± 6.6 , grup D'de 20.20 ± 7.05 ve grup S'de ise 20.13 ± 4.59 olup ameliyat öncesi ve sonrası ortalama değerler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ameliyat sonrası 24. saatte ölçülen ortalama VAS skoru grup P'de 3.07 ± 0.47 , grup D'de 3.73 ± 0.3 grup S'de ise 2.60 ± 0.2 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine ortalalama tüketilen tramadol miktarı grup P'de 259.6 ± 12.1 mg, grup D'de 303.33 ± 11 mg ve grup S'de 295 ± 12.1 mg olup propofol grubunda post operatif tramadol tüketimi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada sementli kalça protezi yapılan hastalarda remifentanil ile birlikte propofol, desfluran ve sevofluran anestezisinin hemodinamik parametreler, kognitif fonksiyonlar, nöroendokrin stres hormon yanıtı ve postoperatif analjezik tüketimi üzerine etkilerini araştırdık. Çalışmada propofol grubunda postoperatif analjezik tüketiminin anlamlı olarak daha düşük olduğunu, desfluran ve sevofluran grubunda ise ayılma süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğunu, ve desfluran ve sevofluran grubunda ACTH ve kortizol düzeyinin birinci saatte anlamlı artış gösterdiğini saptadık.

Yaralanma veya travma sonrası oluşan metabolik ve hormonal değişiklikler stres yanıtı olarak bilinir. Cerrahi stres yanıtının hormonal içeriği temel olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve hipofiz, tiroid ve adrenal hormon düzeyindeki değişikliklerden oluşur. İntraoperatif stres yanıtının sebeplerinden biri anestezik ajanın kendisi olup anestezik ajanın stres yanıtı üzerine etkisinin bilinmesi önemlidir. Bu konuda önemli problemlerden biri anestezik ajanların hormonal yanıt üzerine etkisinin iyi bilinmemesi ve her zaman net bir sonuç elde edilememesidir. Örneğin propofolun cerrahi sonrası sempatik aktivasyonu inhibe ettiği bilinirken inhalasyon anesteziklerine karşı farklı katekolamin yanıtları izlenmiştir (165–167). Dahası propofolun in vitro olarak adrenal steroid yapımını azalttığı gösterilmiş olsa da bu sonuç in vivo olarak gösterilememiştir (168–170). Bizim çalışmamızda ise ameliyatın birinci saatinde propofol grubunda ölçülen ACTH ve kortizol değerleri ameliyat öncesi değerlere göre daha düşük iken desfluran ve sevofluran grubunda daha yüksek saptandı. Bizim bulgumuzla uyumlu olarak Kostopanagitou ve ekibinin yaptığı deneysel çalışmada propofol, sevofluran ve desfluranın tiroid hormonları, noradrenalin düzeyi ve ACTH-kortizol aksı üzerine etkisi araştırılmış ve tiroid hormonları üzerine bir etkileri olmadığı ancak sevofluran grubunda noradrenalin ve ACTH-kortizol aktivitesinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (171). Volatil anesteziklerin postoperatif ağrıyı etkileyen nosiseptif (hiperaljezik) yan etkileri olabilir (172). Postoperatif ağrıyı değerlendiren çalışmalarda genel anesteziklerin analjezik tüketimi üzerine etkileri sık tartışılmamıştır (172). Ancak yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Fassoulaki ve ekibinin sevofluran, desfluran veya propofol anestezisi altında histerektomi veya myomektomi yapılan hastalarda postoperatif morfin tüketimini değerlendirdikleri çalışmada ortalama morfin tüketiminin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir (172). Aynı çalışmada

operasyonda 2, 4 ve 24 saat sonra ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirilmiş ve hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer yandan Cheng ve ekibinin çalışmasında açık uterus cerrahisi yapılan 80 hastada isofluran ve propofolun postoperatif analjezik tüketimi üzerine etkisi araştırılmış ve propofol grubunda hem postoperatif ağrının hem de analjezik tüketiminin propofol grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (173). Bizim çalışmamızda ise postoperatif 24. saatte yapılan VAS değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, ortalama tramadol tüketimi propofol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. VAS değerlerinde anlamlı bir fark bulunmaması testin 24. saatte uygulanmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Genel anestezi ajanlarının erken ayılma ve postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili çalışmalardan birinde Royce ve arkadaşları koroner arter bypass cerrahisi yapılan 180 hastada propofol ve desfluranın postoperatif kognitif disfonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırmıştır (174). Bu çalışmada birinci günde hastalarda görülen delirium, üç ve yedinci günlerde ve üçüncü ayda yapılan on iki ayrı kognitif test sonuçları değerlendirilmiş ve desflurane grubunda nörokognitif disfonksiyonun erken dönemde anlamlı olarak daha az görüldüğünü bildirmiştir (174). Röhm ve ekibinin elektif abdominal prostatektomi yapılan 49 hastada gerçekleştirdiği çalışmada desfluran ve propofol karşılaştırılmış, erken ayılmanın desfluran grubunda anlamlı olarak daha kısa sürdüğünü ancak mini mental testteki iyileşme ve kognitif fonksiyon değerlendirmesi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (175). Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak desfluran ve sevofluran grubunda göz açma ve ekstübasyon süresi anlamlı olarak daha kısa saptanırken postoperatif 24. Saatte yapılan mini mental testte gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca her üç grupta da ilk 24 saatte deliryum saptanmadı. Ancak yine de erken dönem etkileri araştırmak için MMT nin daha erken postoperatif periyodlarda yinelenmesi gerekebilir.

Volatil anesteziyle intravenöz anesteziğin hemodinamik parametreler üzerine etkisini araştıran bir deneysel çalışmada Souza desfluran ve sevofluranın sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve end tidal CO₂ üzerine etkisini araştırmış ve her iki ajanın kardiyovasküler parametreler üzerinde iyi stabilite sağladığını bildirmiştir (176). De Hert ve ekibi ise koroner cerrahi hastalarında propofol, desfluran ve sevofluranın miyokardiyal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmış ve propofol anestezisi altında hastaların kardiyak indekslerinin anlamlı olarak düştüğünü saptamıştır (177). Aynı çalışmada sevofluran ve desfluranın sol ventriküler fonksiyonu koruduğu bildirilmiştir. Oku ve ekibi deneysel çalışmada propofolun doza bağımlı olarak kardiyak kontraktiletiyi azalttığını ancak ortalama

arter basıncın ve kardiyak outputun çok değişmediğini bildirmiştir (178). Bizim çalışmamızda gruplar arasında ölçülen ortalama kardiyak output, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca ameliyat boyunca ölçülen en düşük ortalama değer ile en yüksek değer arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu durum hastalara norepinefrin infüzyonu uygulanmasına bağlı olabilir. Norepinefrin infüzyonunun sementli kalça protezi hastalarında uygulandığı klinik çalışmada norepinefrin infüzyonunun hemodinamik stabiliteyi sağladığı ve klinik olarak anlamlı hipotansiyon ile kemik sement implantasyon sendromu görölme insidansını azalttığı bildirilmiştir (179). Bizim çalışmamızda tüm gruplara norepinefrin infüzyonu uygulanmasının bu bulgular üzerinde etkisi olabilir.

6.SONUÇ

Sementli kalça protezi operasyonlarında hemodinamik takibe özen gösterilerek propofol, sevofluran ve desfluran anestezilerinin güvenle kullanılabilieceği ve her ne kadar uyanmada gecikmeye yol açsa da, propofol anestezisinin inhaler yöntemlere göre daha az peroperatif nöroendokrin yanıtı ve postoperatif analjezik tüketimine neden olduğu sonucuna vardık.

7. KAYNAKLAR

1. Roberts VI, Elser CN, Harper WM. What impact have NICE guidelines had on the trends of hip arthroplasty since their publication? The results from the Trent Regional Arthroplasty Study between 1990 and 2005. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 864–7.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the selection of prosthesis for primary total hip replacement 2000/2003. Available from: www.nice.org.uk.
3. National Joint Registry for England and Wales 4th Annual Report. Available from www.njrcentre.org.uk.
4. Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW. Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth*. 2009 Jan;102(1):12–22. Review.
5. Modig J, Busch C, Olerud S, Saldeen T, Waernbaum G. Arterial hypotension and hypoxaemia during total hip replacement: the importance of thromboplastic products, fat embolism and acrylic monomers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975; 19:28–43.
6. Pitto RP, Koessler M. The risk of fat embolism during cemented total hip replacement in the elderly patient. *Chir Organi Mov*. 1999 Apr-Jun;84(2):119–28
7. Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, Pitto RP. The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. 2001 Jan;92(1):49–55.
8. Pitto RP, Blunk J, Kössler M. Transesophageal echocardiography and clinical features of fat embolism during cemented total hip arthroplasty. A randomized study in patients with a femoral neck fracture. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120(1–2):53–8.
9. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779–89.
10. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E; CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):676–84.
11. Póvoa P, Carneiro AH. Adrenergic support in septic shock: a critical review. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2010 Feb;38(1):62–73.
12. Werner L. A response to ‘Sudden deaths during hip hemi- arthroplasty’. *Anaesthesia* 2003; 58: 922–3 Parry G. *Anaesthesia* 2004 Feb; 59: 200.
13. Wheelwright EF, Byrick RJ, Wigglesworth DF, et al. Hypotension during cemented arthroplasty. Relationship to cardiac output and fat embolism. *J Bone Joint Surg* 1993; 75: 715–23.
14. Parvizi J, Holliday AD, Ereth MH, Lewallen DG. Sudden death during primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 369:39–48.

15. Urban MK, Sheppard R, Gordon MA, Urquhart BL. Right ventricular function during revision total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 1996; 82: 1225–9.
16. Orsini EC, Byrick RJ, Mullen JBM, Kay JC, Waddell JP. Cardiopulmonary function and pulmonary microemboli during arthroplasty using cemented or non-cemented components the role of intramedullary pressure. *J Bone Joint Surg* 1987; 69:822–32
17. Pietak S, Holmes J, Matthews R, Petrusek A, Porter B. Cardiovascular collapse after femoral prosthesis surgery for acute hip fracture. *Can J Anesth* 1997; 44: 198–201.
18. Sasano N, Ishida S, Tetsu S, et al. Cerebral fat embolism diagnosed by magnetic resonance imaging at one, eight and 50 days after hip arthroplasty: a case report. *Can J Anaesth* 2004; 51:875–9.
19. Sevitt S. Fat embolism in patients with fractured hips. *Br Med J* 1972; 2: 257–62.
20. Rinecker H. New clinico-pathophysiological studies on the bone cement implantation syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 1980; 97: 263–74.
21. Lafont ND, Kalonji MK, Barre J, Guillaume C, Boogaerts JG. Clinical features and echocardiography of embolism during cemented hip arthroplasty. *Can J Anesth* 1997; 44: 112–7.
22. Herrenbruck T, Erickson EW, Damron TA, Heiner J. Adverse clinical events during cemented long-stem femoral arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 395: 154–63.
23. Coventry MB, Beckenbaugh RD, Nolan DR, Ilstrup DM. 2,012 total hip arthroplasties: a study of postoperative course and early complications. *J Bone Joint Surg* 1974; 56: 273–84.
24. Ereth MH, Weber JG, Abel MD, et al. Cemented versus noncemented total hip arthroplasty-embolism, haemodynamics and intrapulmonary shunting. *Mayo Clinic Proc* 1992; 67: 1066–74.
25. Chen HL, Wong CS, Ho ST, Chang FL, Hsu CH, Wu CT. A lethal pulmonary embolism during percutaneous vertebroplasty. *Anesth Analg* 2002; 95: 1060–2.
26. Vasconcelos C, Gailloud P, Martin J-B, Murphy KJ. Transient arterial hypotension induced by polymethylmethacrylate injection during percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1001–2
27. Orsini EC, Richards RR, Mullen JM. Fatal fat embolism during cemented total knee arthroplasty: a case report. *Can J Surg* 1986; 29: 385–6
28. Gammer W, Bengtson A, Heideman M. Inhibition of complement activation by high-dose corticosteroids in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 236: 205–9
29. Kallos T. Impaired oxygenation associated with use of bone cement in the femoral shaft. *Anesthesiology* 1975; 42: 210–5
30. Duncan JAT. Intra-operative collapse or death related to the use of acrylic cement in hip surgery. *Anaesthesia* 1989; 44: 149–53
31. Lewis RN. Some studies of the complement system during total hip replacement using bone cement under general anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1997; 14:35–9

32. Modig J, Busch C, Olerud S, Saldeen T, Waernbaum G. Arterial hypotension and hypoxaemia during total hip replacement: the importance of thromboplastic products, fat embolism and acrylic monomers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975; 19:28–43
33. Clark DI, Ahmed AB, Baxendale BR, Moran CG. Cardiac output during hemiarthroplasty of the hip. A prospective, controlled trial of cemented and uncemented prostheses. *J Bone Joint Surg* 2001; 83: 414–8
34. McLaughlin RE, DiFazio CA, Hakala M, et al. Blood clearance and acute pulmonary toxicity of methylmethacrylate in dogs after simulated arthroplasty and intravenous injection. *J Bone Joint Surg* 1973; 55: 1621–8
35. Sulek CA, Davies LK, Enneking FK, Gearen PA, Lobato EB. Cerebral microembolism diagnosed by transcranial Doppler during total knee arthroplasty. Correlation with transoesophagealechocardiography. *Anesthesiology* 1999; 91: 672–6
36. Edmonds CR, Barbut D, Hager D, Sharrock NE. Intraoperative cerebral arterial embolisation during total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2000; 93: 315–8
37. Ott MC, Meschia JF, Macket DC, et al. Cerebral embolisation presenting as delayed, severe obtundation in the postanesthesia care unit after total hip arthroplasty. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 1209–13
38. Heneka MT, Nadrigny F, Regen T, Martinez-Hernandez A, Dumitrescu-Ozimek L, Terwel D, Jardanhazi-Kurutz D, Walter J, Kirchhoff F, Hanisch UK, Kummer MP. (2010). Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:6058–6063 doi:10.1073/pnas.0909586107 PMID 20231476
39. Introduction to Autonomic Pharmacology" (PDF). Elsevier International. <http://www.fleshandbones.com/readingroom/pdf/225.pdf>.
40. Autonomic Pharmacology .Endokrynologia Kliniczna" ISBN 83-200-0815-8,(2003) page 502
41. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid. Remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77:1031-1040.
42. Buerkle H, Yaksh TL. Comparison of the spinal actions of the μ opioid remifentanil with alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1996; 84: 926- 35.
43. Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89:S15-21.
44. Muir, Keith T, et al. Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84(4):821-833.
45. Calderon E, Pernia A. A Comparison of two constant- dose continuous infusions of remifentanil for severe postoperative pain. *Anesth Analg* 2001; 92: 715-9.
46. Rosow Carl E. An overview of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: 1-3.
47. James MK, Feldman PI, Shuster SV. Opioid receptor activity of 6187084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 712-718.

48. Glass Peter S.A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil in Persons with Renal Failure Compared with Healthy Volunteers. *Survey of Anesthesiol* 1998;42:347.
49. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996;52:417-427.
50. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil. *Anesthesiology* 1996; 84: 82
51. RJ, F., Diprivan (propofol). *Semin Anesth*, 1988. A historical perspective: p. 7:1.
52. Kay, B. and G. Rolly, I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1977. 28(4): p. 303-16.
53. Briggs, L.P., R.S. Clarke, and J. Watkins, An adverse reaction to the administration of disopropofol (Diprivan). *Anaesthesia*, 1982. 37(11): p. 1099-101.
54. Reves J.G., G.P., Lubarsky D.A., et al., Intravenous nonopioid anesthetics. *Miller RD Anesthesia*, Churchill Livingstone, 2005. 6th: p. 317-379.
55. Harrison N.L., S.J.I.E.A.S. and M.M. Evers, *Intravenous Anesthetics. Anesthetic Pharmacology-Physiologic principles and Clinical practice*, 2004. Elsevier, Churchill Livingstone USA: p. 395-417.
56. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., *Clinical Anaesthesiology*. McGraw Hill, USA, 2001. 3rd: p. 151-77.
57. SL, S., Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics (abstract). *J Clin Anesth*, 1993. 5 (suppl 1): p. 14-21.
58. Bryson H.M., F.B., Faulds D., Propofol, an update of its use in Anaesthesia an Conscious sedation. *Drugs Today (Barc)*, 1995. 50:: p. 513-59.
59. Bennett., Propofol and postoperative infections. *NEJM*, 1995. (333): p. 1505-1507.
60. Z., K., *Klinik Anestezi. Logos yayıncılık. İstanbul*, 1997: p. 83-350.
61. Sebel, P.S. and J.D. Lowdon, Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1989. 71(2): p. 260-77.
62. McLeod, B. and N. Boheimer, Propofol ('Diprivan') infusion as main agent for day case surgery. *Postgrad Med J*, 1985. 61 Suppl 3: p. 105-7.
63. Briggs, L.P., et al., Use of di-isopropyl phenol as main agent for short procedures. *Br J Anaesth*, 1981. 53(11): p. 1197-202.
64. Boysen, K., et al., Comparison of induction with and first hour of recovery from brief propofol and methohexital anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990. 34(3): p. 212-5.
65. Simons P.J., C.I., Douglas E.J., et al., Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanaesthetic intravenous dose of 14(C)-propofol (Diprivan) in male volunteers (abstract). *Postgrad Med J*, 1985. 3: p. 61-64.
66. Kuipers, J.A., et al., First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology*, 1999. 91(6): p. 1780-7.
67. Raoof, A.A., et al., Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996. 50(1-2): p. 91-6.
68. Chen, T.L., et al., Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth*, 1995. 74(5): p. 558-62.
69. Grood P.M., et al., Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia*, 1987. 42(4): p. 366-72.
70. Kay, N.H., et al., Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth*, 1986. 58(10): p. 1075-9.
71. Collins J, V.I.V.J.C.e., *Principles of Anesthesiology*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993. 3rd: p. 712-722 and 768-772.

72. Schuttler, J., H. Stoeckel, and H. Schwilden, Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J*, 1985. 61 Suppl 3: p. 53-4.
73. Kazama, T., et al., Comparison of the effect-site $k(e)O$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology*, 1999. 90(6): p. 1517-27.
74. Schnider, T.W., et al., The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 1999. 90(6): p. 1502-16.
75. Hill S. (Ed. NJH Davies, J.C., *Intravenous Anesthesia*. Lee's synopsis of Anesthesia, Elsevier. Butterworth Heinemann. UK, 2006. 13. edition: p. 149-174.
76. Cechetto, D.F., et al., The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*, 2001. 92(4): p. 934-42.
77. Hader A., M. Hasan, and Z. Hasan, The comparative effects of propofol, thiopental, and diazepam, administered intravenously, on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit. *Life Sci*, 1992. 51(10): p. 779-86.
78. Heavner J, A.J., Zou J., Propofol vs thiopental for treating bupivacaine induced seizures in rats. *Anesthesiology*, 1992. 77(A802).
79. Hodkinson, B.P., R.W. Frith, and E.W. Mee, Propofol and the electroencephalogram. *Lancet*, 1987. 2(8574): p. 1518.
80. Amorim, P., et al., Propofol reduces neuronal transmission damage and attenuates the changes in calcium, potassium, and sodium during hyperthermic anoxia in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology*, 1995. 83(6): p. 1254-65.
81. Ergun, R., et al., Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev*, 2002. 25(1-2): p. 95-8.
82. Smith, C., et al., The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, 1994. 81(4): p. 820-8; discussion 26A.
83. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., Nonvolatile anesthetic agents: Propofol. *Clinical Anesthesiology*, 2002: p. 173-174.
84. Reves J.G., G.P., Lubarsky D.A., *Nonbarbiturate intravenous anesthetics*; Churchill Livingstone. *Anesthesia*, 2000: p. 228-286.
85. Sanderson, J.H. and J.F. Blades, Multicentre study of propofol in day case surgery. *Anaesthesia*, 1988. 43 Suppl: p. 70-3.
86. Taylor, M.B., et al., Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone. *Anaesthesia*, 1986. 41(8): p. 816-20.
87. RK., S., *Pharmacology in Anaesthetic Practice* Philadelphia, J.B. Lippincott, 1987. 6: p. 69.
88. Corssen G., R.J., Stanley T.H., *Intravenous Anaesthesia and analgesia*. Philadelphia. Lea&Febiger, 1988: p. 39-321.
89. Holaday, D.A. and F.R. Smith, Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*, 1981. 54(2): p. 100-6.
90. Patrick, M.R., et al., A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J*, 1985. 61 Suppl 3: p. 23-7.
91. Morcos, W.E. and J.P. Payne, The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J*, 1985. 61 Suppl 3: p. 62-3.
92. Russell, G.N., et al., Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 1989. 44(3): p. 205-8.
93. E.Z., *Klinik anestezi*. Logos yayıncılık. İstanbul, 1991: p. 378-383.
94. Mitterschiffthaler, G., et al., Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth*, 1988. 60(1): p. 109-11.

95. Kenyon, C.J., L.M. McNeil, and R. Fraser, Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Br J Anaesth*, 1985. 57(5): p. 509-11.
96. Laxenaire, M.C., et al., Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology*, 1992. 77(2): p. 275-80.
97. Torn, K., et al., Effects of sub-hypnotic doses of propofol on the side effects of intrathecal morphine. *Br J Anaesth*, 1994. 73(3): p. 411-2.
98. Skoutelis, A., et al., Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994. 38(8): p. 858-62.
99. Miller, T.J.G.E.R.D., Airway management. *Miller's Anesthesia*, Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. Vol.2(6. edition): p. 1617-53.
100. Reves JG, G.P., Lubarsky DA, nonbarbiturate intravenous anesthetics. *anesthesia*, 1994. 4 th ed: p. 247-289.
101. Agarwal, A., et al., Vein pretreatment with magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol is not justified. *Can J Anaesth*, 2004. 51(2): p. 130-3.
102. Kang, T.M., Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*, 2002. 36(9): p. 1453-6.
103. Wolf, A., et al., Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*, 2001. 357(9256): p. 606-7.
104. Siddik-Sayyid SM et al. A comparison of sevoflurane-propofol versus sevoflurane or propofol for laryngeal mask airway insertion in adults. *Anesth Analg*, 2005. 100(4): p. 1204-9.
105. Yazicioglu H et al. Laryngeal mask airway insertion with remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2005. 56(2): p. 171-6.
106. Tanaka M and Nishikawa T. Propofol requirement for insertion of cuffed oropharyngeal airway versus laryngeal mask airway with and without fentanyl: a dose-finding study. *Br J Anaesth*, 2003. 90(1): p. 14-20.
107. Goyagi, T., M. Tanaka, and T. Nishikawa, Fentanyl decreases propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003. 47(6): p. 771-4.
108. Kodaka, M., et al., Relation between fentanyl dose and predicted EC50 of propofol for laryngeal mask insertion. *Br J Anaesth*, 2004. 92(2): p. 238-41.
109. Vuyk, J., et al., Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 1996. 84(2): p. 288-99.
110. Murray JM, Fee JPH. *Volatle Anesthetic Drugs: Anaesthetic Physiology and Pharmacology*. Birinci baskı. Mc caughey W, Clarke RSJ, Fee JPH, Wallece WFM (eds) Churchill Livingstone, New York 1997: 147-168.
111. Eger EI II. Partition coefficients of I-653 in human blood , saline and olive oil. *Anesth Analg*. 1987; 66 :971-73.
112. Edmond I. Eger. Desflurane, An Overview Of Its Properties. *Clinical Drug Appraisal*. 1993; 3: 87-91.
113. Eger II E I. New Inhalational Agents Desflurane And Sevoflurane. *Can J. Anaesth*. 1993; 40: 3-5.
114. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation Anesthetics: Desflurane And Sevoflurane. *J Clin Anesth*. 1995; 4: 564-77.
115. Lindeman KS, Baker SG, Hirshman CA: Interaction between halothane and the noradrenergic, noncholinergic inhibitory system in porcine trachealis muscle. *Anesthesiology*. 1994; 81: 641-46.
116. Consen PF, Vollmar B, Habazettl H, et al: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane in rats. *Anesth Analg*. 1992; 74: 79-83.

117. Ebert TJ, Muzi M: Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane, *Anesthesiology*. 1993; 79; 444-53.
118. Weiskopf RB, Eger EI II, Daniel M, et al: Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration in humans results from activation of tracheopulmonary and systemic receptors. *Anesthesiology*. 1995; 83; 1173-79.
119. Malan TP, Di Nardo JA, Isner RJ, et al: Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*. 1995; 83; 918-22.
120. Eger EI II. Desflurane: An overview of its properties. *Anesthesiology*. 1993; 20: 87-92.
121. Wallin RG, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ: Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*. 1975; 54: 758-63.
122. Frinke EJ, Malan TP, Atlas M, Dominguez IM, Rinardo JA, Brown BR: Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients, *Anesth Analg*. 1992; 74: 241-45.
123. Richart İ. Mazze. Sevofluran Kompendiyum Deomet Med. Yay. 2001:1.
124. Thomas J, Ebert and Phillip G, Schmid III: Clin Anesth. (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001; 54: 377-417
125. Patel S. Goa K.L. Sevoflurane, A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Clinical Use In General Anaesthesia, *Drugs*. 1996; 51: 658-700.
126. Yasuda N., Lockart S.H., Eger, EI.II. Comparison Of Kinetics Of Sevoflurane And Isoflurane In Humans, *Anesth. Analg*. 1991; 72: 311-24.
127. Baden J.M. Rice S.A. Metabolism and Toxicity. *Anesthesia*, (ed) Miller, R.D. 3rd Edition, Churchill Livingstone Inc. New York. 1990; 135-70.
128. Sevofluran Kompendiyum Deomed. Medikal Yayıncılık Biyotransformasyon ve Eliminasyon. İstanbul. 2001; 18.
129. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth*. 1993; 40: 122-26.
130. Khrarasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney mehoxyflurone and sevoflurone metabolism intrarenal fluoroide production as a possible mechanism of mehoxyflurone nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1995; 82: 689-99.
131. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M: End tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and MAC in paediatric patients, *Anesthesiology*. 1994; 80: 93-96.
132. Strum DP, Eger E: The clinical pharmacology of sevoflurane, *Anesth Analg*. 1995; 81: 65-69.
133. Ebert TJ, Harkin JP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg*. 1995; 81: 11-22.
134. Ishibe Y, Gui X, Uno H: Effects of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung, *Anesthesiology*. 1993; 79: 1348-53.
135. Green WB: The ventilatory effects of sevoflurane, *Anesth Analg*. 1996; 81: 23-26.
136. Kochi T, Izumi Y, Isono S, et al: Breathing pattern and occlusion pressure waveform in humans anesthetized with halothane or sevoflurane, *Anesth Analg*. 1991; 73: 327-32.
137. Mitsuhata H, Saitoh J, Shimizu R, et al: Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs, *Anesthesiology*. 1994; 81: 1230-4.
138. Morita T, Tsukashi H, Sugaya T: The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium, *Br J Anaesth*. 1994; 72: 465-67.
139. Yli Hankana A, Randell T, Seppala T, et al: Increases in hemodynamic variables and catecholamine levels after rapid increase in isoflurane concentration, *Anesthesiology*. 1993; 78: 266-71.

140. Wiskopf RB, Moore MA, Eger EJ II, et al: Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans, *Anesthesiology*. 1994; 80: 1035-45.
141. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, et al: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane, *Anesthesiology*. 1994; 81: 995-1004.
142. Ebert TJ, Muzi M, Lapotka CW: The neurocirculatory responses to sevoflurane anesthesia in humans: A comparison to desflurane, *Anesthesiology*. 1995; 83: 88-95.
143. Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ: Intracranial pressure middle cerebral artery flow velocity and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane, *Anesth Analg*. 1997; 85: 587-92.
144. Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger EI II, Weiskopf RB. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology*, 1991; 74: 484-88.
145. Morgan GE, Mikhail MS (eds). İnhalasyon Anestezikleri. İn: Klinik Anesteziyoloji. Lüleci N (çev ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. Lange. 2002; 109-27.
146. Kisin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg*. 1993; 76: 215-18
147. Gass PS, Bloom M. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997; 86: 836-47.
148. Doi M, Gajraj MJ. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia. *Br. J Anaesth*. 1997; 78: 180-4.
149. Özcan B. Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu. TARK 2003 Özet Kitabı, 51.
150. Ersoy ÖM. İntraoperatif Non İnvaziv Monitörizasyon. TARK 2003 Özet Kitabı, 75.
151. Rossow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19(4): 947-66.
152. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2002, 13(4), 273-281
153. Köknel Ç, Özügürlü K, Bahadır GA. Davranış Bilimleri (Ruh Bilim). İstanbul: Bayrak Matbaacılık 1989: 60-63.
154. Louge PE, Schmitt FA. Psychological Assessment Of Intelligence And Personality. *Neurosurgery İkinci Baskı*. Wilkins R, Rengachory S, (Eds). Churchill Livingstone New York: 1996: 59-66.
155. Hope AT, Woolman PS et al. A System For Psychomotor Evaluation Design, Implementation And Practise Effects In Volunteers. *Anesthesia* 1988; 76: 545-50.
156. Tzabar Y, Asbury J et al. Cognitive Failures After General Anesthesia For Day Case Surgery. *BJ Anaesth* 1996; 76: 194-97.
157. Moller JT, Svenild I et al. Perioperative Monitoring With Pulse Oximetry And Late Postoperative Cognitive Dysfunction. *BJ Anaesth* 1993; 71: 340-47.
158. Tsai SK, Lee C et al. Recovery Of Cognitive Functions After Anesthesia With Desflurane Or Isoflurane And Nitrous Oxide. *Br J Anaesth* 1992; 69: 255-58.
159. Karaca S. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. TARK 2004 Özet Kitabı, 57.
160. Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, Mc Brien ME. Sevoflurane-Nitrous Oxide Anaesthesia Supplemented With Remifentanil: Effect On Recovery And Cognitive Function. *Anaesthesia* 2001; 56: 114-19.
161. Erdine S. (ed). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2007: 3-48.

162. Kayhan Z. Ağrı Klinik Anestezi; İstanbul, Nobel Kitabevi; 2004:922- 954.
163. Jamison RN, Ferrante FM, VadeBonceur TR. Clinical Measurement of Pain, Postoperative Pain Management ,New York,Churchill Livingstone Inc,1993:119- 30.
164. Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Sendrom 1995; 7:11-21.
- 165.Ledowski T, Bein B, Hanss R, et al, 2005 Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg* 101: 1700-1705.
166. Annecke T, Kubitz JC, Kahr S, et al, 2007 Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia–reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth* 98: 581-590.
- 167.. Nishiyama T, Yamashita K, Yokoyama T, 2005 Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. *J Clin Anesthesia* 17: 586-591)
168. Lambert A, Mitchell R, Robertson WR, 1985 Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Br J Anaesth* 57: 505-508.
169. Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns W, 1995 Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 80: 573-576.
170. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, et al, 1989 Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2: 704-709.
171. Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Christodoulaki K, Nastos C, Papoutsidakis N, Dima C, Chrelias C, Pandazi A, Mourouzis I, Pantos C. The differential impact of volatile and intravenous anaesthetics on stress response in the swine. *Hormones (Athens)*. 2010 Jan-Mar;9(1):67-75.
172. Fassoulaki A, Melemenis A, Paraskeva A, Siafaka I, Sarantopoulos C. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth Analg*. 2008 Nov;107(5):1715-9
173. Cheng SS, Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg*. 2008 Jan;106(1):264-9
174. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, Royse AG. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*. 2011 Jun;66(6):455-64. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x. Epub 2011 Apr 18
175. Röhm KD, Piper SN, Suttner S, Schuler S, Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Jan;50(1):14-8
176. Souza AP, Guerrero PN, Nishimori CT, Paula DP, Santos PS, de Rezende ML, Nunes N. Cardiopulmonary and acid-base effects of desflurane and sevoflurane in spontaneously breathing cats. *J Feline Med Surg*. 2005 Apr;7(2):95-100
177. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery

of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003 Aug;99(2):314-23.

178. Oku K, Ohta M, Katoh T, Moriyama H, Kusano K, Fujinaga T. Cardiovascular effects of continuous propofol infusion in horses. *J Vet Med Sci*. 2006 Aug;68(8):773-8.

179. Asfuroglu Z. Sementli total kalça protezi olgularında norepinefrin ve dopamin infüzyonunun kemik sement implantasyon sendromu insidansı ve kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Mustafa Kemal Üniversitesi Anesteziyoloji, Kasım 2010.