

**T.C.**  
**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ TIP**  
**FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LUMBAL DİSK HERNİEKTOMİ OPERASYONLARINDA**  
**UYGULANMIŞ OLAN TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ VE**  
**İNHALASYON ANESTEZİ TEKNİKLERİNİN MİNİ MENTAL**  
**DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ VE NÖRON SPESİFİK**  
**ENOLAZ DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ERZİNCAN/2020**

**T.C.**  
**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ TIP**  
**FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LUMBAL DİSK HERNİEKTOMİ OPERASYONLARINDA**  
**UYGULANMIŞ OLAN TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ VE**  
**İNHALASYON ANESTEZİ TEKNİKLERİNİN MİNİ MENTAL**  
**DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ VE NÖRON SPESİFİK**  
**ENOLAZ DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT**

**Tez Danışmanı:**  
**Doç. Dr. Ufuk KUYRUKLUYILDIZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ERZİNCAN/2020**

## TEŞEKKÜR

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof.Dr.Süheyla ÜNVER' e;

Tezimin her aşamasında değerli fikirleriyle yardımcı olup desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, hocam Sayın Doç.Dr.Ufuk KUYRUKLUYILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımları ile bana destek olan, ihtiyaç duyduğum her konuda yol gösteren tüm hocalarım ve uzmanlarımıza;

Çalışmamın istatistiksel analizlerini yapmamda yardımlarını esirgemeyen Yusuf Kemal ARSLAN 'a;

Asistanlık eğitimim süresince birlikte omuz omuza çalıştığım asistan arkadaşlarım, anestezi teknisyenleri, ameliyathane ve yoğun bakım ekibine;

Her zaman dualarıyla ve destekleriyle yanımda olan sevgili aileme;

Tüm anlayışı, sabrı, ilgisi, desteği ve sevgisiyle hep yanımda olan sevgili eşim Doç.Dr.Yücel KARAKURT'a;

Sevgisi ve gülümsemesiyle bana güç veren biricik kızım Nil Defne'me

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Tülay Ceren ÖLMEZTÜRK KARAKURT

Erzincan 2020

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMA VE SİMGELER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	x
1 GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 GENEL ANESTEZİ.....	3
2.1.1 Genel Anestezik İlaçlar .....	4
2.1.1.1 İntravenöz Anestezikler .....	4
2.1.1.1.1 Propofol .....	5
2.1.1.1.2 Remifentanil .....	7
2.1.1.2 İnhalasyon Anestezikleri .....	9
2.1.1.2.1 Sevofluran .....	13
2.1.2 Total İntravenöz Anestezi .....	15
2.2 NÖROFİZYOLOJİ VE ANESTEZİ.....	18
2.3 ANESTEZİK AJANLARIN SEREBRAL FİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ.....	20
2.4 KOGNİTİF FONKSİYONLAR.....	21
2.5 KOGNİTİF BOZUKLUKLAR.....	23
2.6 POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON .....	24
2.7 MİNİ-MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ.....	27

2.8	POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYONUN BİYOKİMYASAL ANALİZİ .....	29
2.9	NÖRON SPESİFİK ENOLAZ.....	30
3	GEREÇ VE YÖNTEM .....	32
4	BULGULAR.....	35
5	TARTIŞMA .....	44
6	SONUÇ .....	53
7	KAYNAKLAR .....	54



## ÖZET

### **Amaç:**

Lumbal disk herniektomi operasyonlarında, genel anestezi yöntemlerinden olan total intravenöz anestezi ile inhalasyon anestezisinin postoperatif kognitif disfonksiyon üzerine etkilerinin Mini Mental Durum Değerlendirme Testi skoru ve Nöron Spesifik Enolaz düzeyine bakılarak karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

### **Gereç ve Yöntemler:**

Çalışmamız 20.02.2018-20.08.2019 tarihleri arasında Erzincan Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde gerçekleştirildi. Elektif lumbal disk herniektomi operasyonu planlanan, 18-65 yaş arasında, ASA I, II ve III risk grubunda, 80 olgu çalışmaya dahil edildi.

Hastalara operasyon öncesinde MMDT testi uygulandı, NSE çalışılması amacıyla venöz kan örneği alındı. Uygulanmış anestezi tekniğine göre hastalar T ve İ olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup İ 'ye idamede sevofluran uygulanmış 40 hasta, Grup T 'ye idamede remifentanil ve propofol kullanılarak TİVA uygulanmış 40 hasta dahil edildi.

Hastalara postoperatif dönemde 1. saatte MMDT testi uygulandı. Postoperatif 24. saatte MMDT testi tekrar uygulandı ve NSE için venöz kan örneği alındı.

### **Bulgular:**

Preoperatif MMDT skor ortalaması her iki grupta da istatistiksel olarak benzerdi. Grup T' de MMDT skoru preoperatif ve postoperatif 1. saat benzer bulunurken ( $p=0,539$ ), postoperatif 24. saatte MMDT skoru her iki skordan da yüksek bulundu. Grup İ' de preoperatif ve postoperatif 24. saatlerde MMDT skoru benzerken ( $p=0,116$ ) postoperatif 1. saatteki skor hem preoperatif skordan ( $p=0.006$ ) hem de postoperatif 24. saat skorundan ( $p<0,001$ ) düşük bulundu.

Grup İ' de postoperatif serum NSE düzeyinde, preoperatif serum NSE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edildi(p=0,214).

Grup T' de postoperatif serum NSE düzeyinde, preoperatif serum NSE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi (p=0,038).

Postoperatif 1. saat ve 24. saat MMDT skoru ile postoperatif serum NSE düzeyi arasında Grup T ve grup İ' de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

### **Sonuç:**

İnhalasyon anestezi uygulamaları operasyon sonrası 1.saatte TİVA uygulamalarına göre daha fazla kognitif disfonksiyona neden olabilir. Ameliyat sonrası 24.saatte ise her iki yöntemin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri benzerdir. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan biyobelirteçlerden serum NSE düzeyi ölçümünün ise POKD gelişimini göstermek için yetersiz kaldığı, bu konuyla ilgili daha fazla hasta sayısı ve postoperatif daha uzun zamanlarda yapılmış ölçümlerin olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** İnhalasyon Anestezi, Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi, Nöron Spesifik Enolaz, Postoperatif kognitif disfonksiyon, Total İntravenöz Anestezi

## **ABSTRACT**

### **Aim:**

The aim of this study is to compare the effects of total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia methods which are general anesthesia methods on postoperative cognitive dysfunction according to Mini Mental State Examination scores and Neuron Specific Enolase levels in lumbar disc herniectomy operations.

### **Materials and Methods:**

Our study was performed in the Department of Anesthesiology and Reanimation, Erzincan Mengücek Gazi Education and Research Hospital between 20.02.2018-20.08.2019. Eighty patients aged between 18-65 years in ASA I, II and III risk groups who underwent elective lumbar disc herniectomy surgeries were included in the study.

MMSE test was applied to patients preoperatively and venous blood samples were taken for NSE measurement. Patients were divided into two groups as T and I according to applied anesthesia technique. Forty patients administered sevoflurane for maintenance were included in Group I and forty patients administered TIVA using remifentanil and propofol for maintenance were included in group T.

MMSE test was applied to the patients in the postoperative 1 st hour. MMSE test was performed again at postoperative 24th hour and venous blood samples were taken for NSE measurement.

### **Results:**

The mean preoperative MMSE scores was statistically similar in both groups. MMSE scores were found to be similar in the Group T at the preoperative and postoperative 1st hour ( $p = 0.539$ ), but at the postoperative 24th hour the MMSE scores were higher than both scores. In Group I, MMSE scores were similar at the preoperative and postoperative 24th hours ( $p = 0.116$ ), whereas the postoperative 1st



hour score was lower than both preoperative score ( $p = 0.006$ ) and postoperative 24th hour score ( $p < 0.001$ ).

In group I, the increase in postoperative serum NSE level was found to be statistically insignificant compared to the preoperative serum NSE level ( $p = 0.214$ ).

In group T, there was a statistically significant decrease in postoperative serum NSE level compared to preoperative serum NSE level ( $p = 0.038$ ).

There was no statistically significant relationship between MMSE scores at postoperative 1st and 24th hours and postoperative serum NSE levels in group T and group I.

### **Conclusion:**

Administration of inhalation anesthesia may cause more cognitive dysfunction than the administration of TIVA at the first hour after surgery. The effects of both methods on cognitive functions were similar at 24 hours postoperatively. We think that the measurement of serum NSE level, which is one of the biomarkers used in the evaluation of cognitive functions, is insignificant to demonstrate POCD development, and studies with larger number of patients and with longer postoperative measurement times are needed.

**Key Word:** Inhalation Anesthesia, Mini-Mental State Examination, Neuron Specific Enolase, Postoperative Cognitive Dysfunction, Total Intravenous Anesthesia

## KISALTMA VE SİMGELER

**ASA:** American Society of Anesthesiologists( Amerikan Anesteziyologlar Cemiyeti)

**BİS:** Bi-Spektral İndeks

**BMI:** Body mass index( Vücut kitle indexi)

**BOMC:** Kısa Blessed Oryantasyon Bellek Konsatrasyon Testi

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**CABG:** Koroner Arter Bypass Greft

**CO<sub>2</sub> :** Karbondioksit

**CPP:** Serebral Perfüzyon Basıncı

**CRP:** C-reaktif protein

**dk:** Dakika

**DSST:** Digit Symbol Substitution Testi

**ED50:** Median efektif doz

**EEG:** Elektroensefalogram

**ETCO<sub>2</sub>:** End-Tidal Karbondioksit

**GABA:** Gamma-amino bütirik asit

**GABA:** Gama aminobütirik asit

**iv:** İntravenöz

**KAH:** Kalp atım hızı

**kg:** Kilogram

**KTA:** Kalp Tepe Atımı

**MAK:** Minimum alveolar konsatrasyon

**mg:** Miligram

**mL:** Mililitre

**MMDT(MMSE):** Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

**N<sub>2</sub>O:** Nitröz Oksit

**NSE:** Nöron Spesifik Enolaz

**O<sub>2</sub> :** Oksijen

**OAB:** Ortalama Arter Basıncı

**PaCO<sub>2</sub>:** Karbondioksit parsiyel basıncı

**POKD:** Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

**SKA:** Serebral kan akımı

**SpO<sub>2</sub>:** Oksijen saturasyonu

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**TDT:** Triger Dot Test

**TİVA:** Total intravenöz anestezi

**TNF:** Tümör Nekroz Faktör

**µg:** Mikrogram

**µmol:** Mikromol

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Propofolün kimyasal yapısı. ....	5
Şekil 2.2. Remifentanilin kimyasal yapısı .....	7
Şekil 2.3. Sevofluranın kimyasal yapısı.....	13
Şekil 4.1. OAB'nin zamana bağlı değişimi .....	37
Şekil 4.2. KTA'nın zaman bağlı değişimi .....	37
Şekil 4.3. SpO2'nin zamana bağlı değişimi.....	38
Şekil 4.4. BIS'in zamana bağlı değişimi.....	38
Şekil 4.5. ETCO2'nin zamana bağlı değişimi .....	39
Şekil 4.6. MMSE skorunun gruplar içerisinde ve zamana bağlı dağılımı .....	40

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2-1. Volatil anesteziğin 37°C'deki partiyon katsayıları .....	11
Tablo 2-2. MİNİ-MENTAL DURUM TESTİ.....	28
Tablo 4-1. Hastaların demografik verileri.....	35
Tablo 4-2. Anestezi süresi ve ASA skorlarının gruplar arası değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4-3. MMSE skorunun zamana ve anestezi tekniğine göre ortalama değerleri	40
Tablo 4-4. Zamana göre MMSE skoru değişimleri arasındaki fark.....	41
Tablo 4-5. Serum NSE preoperatif ve postoperatif düzeyleri .....	42
Tablo 4-6. Zamana göre NSE düzeyi değişim ortalamaları .....	42
Tablo 4-7. Gruplara göre MMSE ile NSE değerleri arasındaki korelasyon .....	43

# 1 GİRİŞ-AMAÇ

Genel anesteziye kullanılan ilaçlar merkezi sinir sistemi üzerinden etki ederler. Bu ilaçlar normal bilişsel fonksiyona sahip hastalarda saniyeler içinde uyku hali ve bilinç kaybı oluştururlar. İdeal anestezi uygulaması metabolizmaya zarar vermeden hemodinamik dengeyi sürdürmeli, hastanın operasyon esnasında farkındalığını önleyip ağrı duymamasını sağlamalı, cerrah için gerekli kas gevşemesi ve cerrahi müdahale için uygun ortamı oluşturmalıdır. Ameliyatın bitimi ve anestezi ilaçlarının uygulanmasının sonlandırılması ile beraber derlenme süreci başlar. Bu dönemden sonra anestezi maddelerinin etkisinden çıkan hastaların ameliyat öncesi bilişsel fonksiyonlarına en kısa zamanda dönmeleri birincil beklentidir. Kognitif yani bilişsel fonksiyonlardan bazıları dikkat, karmaşık dikkat, algı, görsel algı, dil, muhakeme, planlama, dizilendirme, yapılandırma ve konuşma yeteneğidir (1).

Kognitif fonksiyonların hızlı geri dönüşü hastanın bir an önce normal hayatına başlamasını sağlamakla kalmaz aynı zamanda hastanın yatış süresini de kısaltarak oluşabilecek bir dizi komplikasyonun gelişimini önler. Bu sayede ekonomik açıdan yatan hasta maliyetini de azaltabilir. Dolayısıyla son zamanlarda anestezi sonrasında hızlı derlenme ve kognitif fonksiyonların geri dönüşünü sağlayan anestezi teknikleri ve anestezi ilaçlarına yönelik araştırmalara olan ilgi giderek artmaktadır.

Bu amaçla araştırılan anestezi teknikleri farklılık göstermektedir. Özellikle son yıllarda TİVA (Total İntravenöz Anestezi) tekniği uygulanan hastaların inhalasyon anestezi tekniğine göre bir takım avantajlar içerdiği yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur (2). Total intravenöz anestezi uygulamalarında kullanılan propofol, intravenöz anestezi ajanları içerisinde hızlı anestezi indüksiyonu ve derlenme sağlayan bir ajandır. Anestezi uygulamalarında analjezi amacıyla kullanılan opioidlerin hızlı derlenme sağlamaları; TİVA ve dengeli inhalasyon anesteziinde tercih edilmelerine neden olmaktadır. İntravenöz opioid ailesinin üyesi olan remifentanil; etki başlangıcı hızlı, kolay titre edilebilir ve etki sonlanması çabuk bir ilaçtır. Bu nedenle TİVA ve dengeli inhalasyon anesteziinde tercih edilen bir opioid olup intraoperatif analjezi amacıyla kullanımında uyanma oldukça hızlı gerçekleşir. İnhalasyon anesteziinde idamede kullanılan anestezi ilaçları ise inhalasyon

ajanlarıdır. Etki mekanizmaları merkezi sinir sistemi üzerinden olup alveol ve dolaşımdaki gaz parsiyel basınçlarının etkisiyle beyinde etkin konsantrasyona ulaşarak anestezi oluştururlar.

Sevofluran kan/gaz partiyon katsayısı düşük, hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağlayan inhalasyon ajanıdır. Bu özelliklerinden dolayı diğer inhalasyon ajanlarına göre daha çabuk derlenme sağlayabilmektedir. Aynı zamanda kognitif fonksiyonlara olan yan etkisi de diğerlerine göre seyrek (3).

Postoperatif kognitif disfonksiyon tanısı için altın standart olarak kullanılabilir bir test henüz geliştirilememiştir. Klinikte nörolojik muayene ve nörofizyolojik testlerden Mini Mental Durum Testi (MMDT) uygulama kolaylığı açısından çoğunlukla tercih edilmekte ve kısa sürede kognitif fonksiyon değerlendirilmesine imkân vermektedir.

Klinik testlere ek olarak, Nöron spesifik enolaz (NSE), CRP (C-reaktif protein), S-100 beta protein, TNF (Tümör nekroz faktör), İnterlökinler gibi birçok biyobelirteç postoperatif dönemde kognitif disfonksiyonu tespit etmek amacıyla sıkça kullanılmaktadır (4).

Bunların en umut vericilerinden olan ve en sık analiz edilen biyobelirteçlerden biri NSE' dir. Beyin hasarı ile ilgili sayısal ölçüm verir. İnme, serebral venöz tromboz, kardiyak arrest sonrası hipoksik beyin hasarı tespiti ile beraber kognitif disfonksiyon analizlerinde de yol gösterici olabilir (5).

Çalışmamızda genel anestezi yöntemlerinden olan total intravenöz anestezi ile inhalasyon anestezisinin postoperatif dönemde kognitif fonksiyon üzerine olan etkilerinin Mini Mental Durum Değerlendirme Test skoru ve Nöron Spesifik Enolaz düzeyine bakılarak karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 GENEL ANESTEZİ

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda kalıcı bir değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı, refleks aktivitede azalma ve kas gevşemesi ile karakterizedir. Genel anestezi ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı etki kortikal merkezlerden başlayıp, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını takip eden inici bir depresyon sonucu oluşur (6).

Genel anestezi farklı komponentlerden oluşur. Bunlar:

- Bilinç kaybı
- Duyu kaybı
- Amnezi
- Analjezi
- Hareketsizlik
- Cerrahi uyarılara karşı oluşan otonomik ve somatosensoryal reflekslerin baskılanmasıdır.

Genel anestezi uygulama yönünden 3 safhadan oluşur; indüksiyon, idame ve uyanmadır (derlenme).

İndüksiyon; intravenöz ilaçlarla yapılabildiği gibi inhalasyon anesteziikleri ile de yapılmaktadır. Pediatrik hastalarda damar yolu açılması güç olduğunda, şoktaki hastalara ya da çok yaşlı hastalarda indüksiyon fazı inhalasyon anesteziikleri ile yapılabilmektedir. İnhalasyon indüksiyonunun, soluk tutma, laringeal spazm ve tükürük sekresyonlarında artma gibi sakıncaları bulunmaktadır. Erişkin hastalarda genellikle indüksiyon damar yolu ile intravenöz anesteziik ilaçların uygulanması ile olur (6).

İdame; indüksiyondan sonra anestezinin cerrahi girişim süresince ve operasyonun gerektirdiği derinlikte, belirli bir düzeyde sürdürüldüğü safhadır (6).

Hastanın yaşından bağımsız olarak anestezi genellikle inhalasyon ajanları ile sürdürülür. İdame için inhalasyon anestezikleri veya total intravenöz anestezi tekniği kullanılmaktadır (3).

Uyanma (derlenme); anestezi süresince olduğu gibi sonrasında da sorunların çoğu hava yolu ve solunumla ilgilidir. İnhalasyon ajanının veya iv anestezinin kesilmesi ile uyanma safhası başlar.

### **2.1.1 Genel Anestezik İlaçlar**

Genel anestezikler oral, nazal, subkutan, transdermal, rektal, intravenöz (iv) ve inhalasyon yoluyla uygulanabilmekte ise de pratikte iv ve inhalasyon yolu yaygın olarak kullanılmaktadır.

#### **2.1.1.1 İntravenöz Anestezikler**

İntravenöz anestezikler kimyasal yapıları, etki şekli veya etki hızlarına, solüsyonlarının şekline göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Aşağıdaki sınıflama etki şekli ve kimyasal yapıları açısından kullanılabilir:

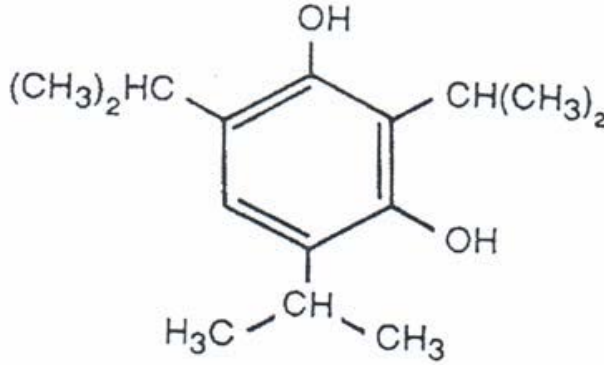
1. Barbitüratlar (tio ve metil türevleri)
2. Narkotik analjezikler (fentanil, sufentanil, alfentanil, morfin, meperidin)
3. Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (butirofenon ve benzodiazepinler)
4. Steroidler (Altezin, Minaksolon)
5. Aromatik bileşikler (Öjenol ve Fensiklidinler)
6. Diğerleri (Etomidat, Propofol, Alkol, Heminevrin, GABA)

Çalışmamıza propofol ve remifentanil kullanılmış olan hastalar dahil edilmiştir.



### 2.1.1.1.1 Propofol

Propofol iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur (Şekil 2.1). Suda çözünmez, fakat intravenöz uygulama için gliserol, soya fasulyesi yağı ve yumurta lesitini içeren suda-yağ emülsiyonu şeklinde sulu çözeltisi bulunmaktadır. Propofolün genel anestezi oluşturma mekanizması, GABA<sub>A</sub> reseptör bağı aracılı inhibitör nörotransmisyonun kolaylaştırılması olabilir. GABA'nın GABA<sub>A</sub> reseptörüne bağlanma affinitesini allosterik olarak artırır. GABA<sub>A</sub> reseptörü klor kanalıyla eşleşir ve aktivasyonu sinir membranının hiperpolarizasyonuna yol açar. Propofol, genel anesteziklerin birçoğu gibi, fazla sayıda iyon kanalı ve reseptöre bağlanır (7).



Şekil 2.1. Propofolün kimyasal yapısı.

Propofol kullanımı yumurta alerjisi açısından kontrendikasyon oluşturmaz, allerji sıklıkla yumurtanın beyazına (yumurta albumini) karşı gelişir, fakat yumurta lesitini yumurta sarısından çıkarılır. Propofol enjeksiyonu genellikle ağrıya neden olur, bu ağrı öncesinde lidokain uygulanması veya daha az etkili olarak lidokain ile propofolün karıştırılması ile (18 mL propofol ile 2 mL %1'lik lidokain) azaltılabilir.

Propofol preparatları bakterilerin gelişimini destekler niteliktedir, bu nedenle hazırlanma ve ambalajlama esnasında steril koşullar mecburidir. Açılmasından sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır (7).

## Farmakokinetikler

### A. Emilim

Genel anestezi indüksiyonu ve orta-derin sedasyon sağlanmasında kullanım için yalnızca intravenöz kullanıma uygundur (7).

## **B. Dağılım**

Hızlı bir etki başlangıcı vardır. Dağılım yarı ömrü çok hızlıdır (2-8 dk). Tek bolus enjeksiyon sonrası kan propofol düzeyleri redistribüsyon ve eliminasyon ile hızla düşer. Bu özelliği sayesinde gününbirlik anestezide iyi bir seçenektir. Üç kompartman modelinde ise redistribüsyon hızı 30-60 dakika, eliminasyon yarı ömrü 4-7 saattir (7).

## **C. Biyotransformasyon**

Karaciğerde hızlı bir şekilde glukuronid ve sülfatlarla konjuge edilir. İnaktif metabolitler oluşur, bunlar suda çözünebildiğinden idrarla atılırlar. Değişmeden idrarla atılan miktar %1 iken, feçesle atılan %2' dir. Propofolün klirensi karaciğer kan akımını aştığı için karaciğer dışında bir yıkım merkezi olduğu düşünülmektedir. Propofolün farmakokinetiklerinin obesite, siroz veya böbrek yetersizliğinden etkilenmediği görülmektedir (7).

Sedasyon için uzun süreli propofol infüzyonu kullanımı, propofol infüzyon sendromuna neden olabilir. Bu sendrom lipemi, metabolik asidoz ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir (7).

Malign hipertermiyi tetiklemez, histamin salınımına yol açmaz (7).

## **Sistemler Üzerine Etkiler**

### **Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

En önemli kardiyovasküler etkisi sistemik vasküler dirençte (sempatik vazokonstriktör aktivitenin inhibisyonu), kardiyak kontraktilite ve önyükteki azalma sebebiyle, arteriyel kan basıncında düşmedir. İndüksiyon sonrası gelişen hipotansiyon genellikle, laringoskopi ve entübasyona eşlik eden stimülasyonla tersine çevrilir. Yüksek dozlar, hızlı enjeksiyon ve ileri yaş hipotansiyonla ilişkili faktörlerdir (7).

Santral sempatolitik ve vagolitik mekanizmalar nedeniyle kalp atım hızında (KAH) değişme olmaz. Kalp kapağı hastalığı olanlarda preload ve afterload düşüşüne bağlı olarak pulmoner kapiller wedge basıncı düşer. İnfüzyon sırasında miyokardiyal kan akımı ve oksijen tüketimi oranı değişmez (7).

## Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Solunumu güçlü bir şekilde deprese eder ve genellikle indüksiyon sonrası apneye yol açar. Propofol düşük dozlarda kullanıldığında dahi hipoksik ventilatuar güdüyü ve hiperkarbiye normal yanıtı baskılar. Üst hava yolu reflekslerini deprese eder bu sayede entübasyon veya laringeal maske yerleştirilmesine imkân sağlar (7).

## Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

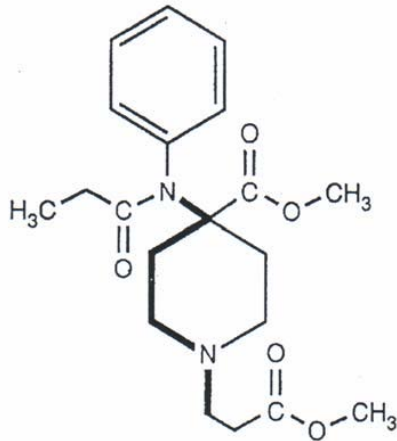
Serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda propofol, ortalama arter basıncını destekleyen önlemler alınmadığı sürece serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşüğe (<50 mmHg) neden olabilir. Antiprütik özelliği mevcuttur. Antiemetik etkileri (200 ng/mL kan konsantrasyonu gerektirir), gününbirlik anestezide tercih edilmesini sağlar. İndüksiyonda bazen kas seğirmesi, spontan hareketler, opistotonus veya hıçkırık gibi eksitator fenomen görülebilse de propofol antikonvülzan özelliğe sahiptir ve status epileptikus tedavisinde kullanılır. Epileptik hastalara güvenle verilebilir.

Propofol intraoküler basıncı düşürür (7).

### 2.1.1.1.2 Remifentanil

Piperidin türevi, propanoik asit, metil esterdir(Şekil 2.2). 1996 yılından itibaren klinik kullanıma girmiştir.  $\mu$  reseptör agonistidir. Naloksan, remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (8).

Piperidin sınıfındaki diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolayca geçer. Yapısında glisin olduğundan epidural yolla uygulanmamaktadır (9).



Şekil 2.2. Remifentanilin kimyasal yapısı

Diğer opioidlerden farklı olarak nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilir. Bu hidroliz genellikle iskelet kasında gerçekleşir. Vücuttan atılımı sağlayan organların işlevlerine bağlı olmaksızın klirensi çok hızlıdır, dağılım hacmi küçüktür ve etkisi çok hızlı bir şekilde ortadan kalkar. Terminal eliminasyon yarı ömrü 8-20 dakikadır. Toplam klirensi 40-60 mL/dk/kg (2,2-3,8 L/ dk'dır) (8).

Remifentanilin metabolizması plazma kolinesteraz seviyesinden bağımsızdır. Bu durum enzim defekti olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir (8).

Remifentanil klirensini böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı ve yaş önemli ölçüde değiştirmez bu sayede uzun süreli infüzyon şeklinde verilebilir. Fakat yoğun bakım ünitelerinde kullanımı ile ilgili yayınlar kısıtlıdır (10).

### **Sistemler Üzerine Etkileri**

#### **Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Doza bağımlı olarak kalp atım hızını, kan basıncını ve kardiyak outputu düşürürler. Arter kan basıncı ve kalp atım hızındaki düşüş histamin salınımına bağlı değildir. Yapılan çalışmalarda sistemik kan basıncı ve kalp hızında 2 µg/kg'lık dozlara kadar çok az değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Remifentanil 5 µg/kg ve altında dozlarında histamin salınımına yol açmaz (8, 11).

#### **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Doza bağlı solunum depresyonuna yol açar. Özellikle solunum hızını deprese ederler. İlacın özelliklerinden dolayı solunum depresyonu kısa sürelidir. Parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>)'nı yükseltir ve CO<sub>2</sub> artışına yanıtı körelterek CO<sub>2</sub> eğrisinde aşağı ve yukarı kaymalar oluşturur. Apne eşiğini (bir kişinin apneik kaldığı sıradaki en yüksek PaCO<sub>2</sub>) yükseltir ve hipoksik güdü azalır. Hızlı uygulanması yeterli balon-maske ventilasyonunu önleyecek şiddette göğüs duvarı rijiditesi yapabilir. Bu santral nedenli kas kontraksiyonu kas gevşeticilerle etkili şekilde tedavi edilir. Hava yolu uyarısına bronkokonstriktif yanıtı etkin şekilde köreltebilirler (8, 12).

### **Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Serebral kan akımını, kafa içi basıncını ve serebral metabolizma hızını azaltırlar. Opioidlerin elektroensefalogram (EEG) üzerinde genellikle hemen hiç etkileri yoktur. İnfüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir (8).

Meduller kemoreseptör triger zonu stimüle etmeleri nedeniyle opioid nedenli bulantı ve kusma oluşmaktadır. Genel anestezi sırasında yüksek doz remifentanil infüzyonu opioid nedenli toleransa, uzun süreli opioid verilmesi ise hastalarda opioid nedenli hiperaljeziye neden olabilir. Genel anestezi sırasında remifentanilin yüksek dozlarının (özellikle) infüzyonu akut tolerans yapabilir, akut toleransta postoperatif analjezi için olağan dozlardan çok daha yüksek dozlar gerekir (8).

### **Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri**

Opioid resptörlerine bağlanıp peristaltizmi azaltarak gastrointestinal motiliteyi yavaşlatırlar. Biliyer kolik oddi sfinkter spazmına neden olmaları sonucu oluşabilir. Uzun süre opioid tedavisi alan hastalar (örn; kanser ağrısı için) genellikle çoğu yan etkilere tolerans geliştirir, fakat kabızlığa tolerans nadirdir (8).

#### **Yan etkileri:**

Remifentanil infüzyonunun kesilmesinden sonra görülen yan etkiler ise; baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, hipotansiyon, solunum depresyonu ve kaşıntıyı içermektedir.

Genel anestezinin indüksiyonunda veya idamesinde önerilen dozlarla görülen yan etkiler; bradikardi, hipotansiyon ve iskelet kası rijiditesidir. Kas rijiditesi diğer opioidlerde olduğu gibi hızlı intravenöz infüzyona bağlıdır (8).

Postoperatif dönemde bulantı, kusma, titreme ve ateş de remifentanilin yan etkilerindedir (8).

#### **2.1.1.2 İnhalasyon Anestezikleri**

İnhalasyon yoluyla verilirler. Pulmoner dolaşım yoluyla uygulanmaları ilacın arteriyel dolaşımında intravenöz uygulamalardan daha hızlı görülmesine olanak sağlar.

## İdeal İnhalasyon Anesteziğinin Özellikleri

- Kimyasal saflık ve stabilite,
- Vital fonksiyonlara minimal etki,
- Vücutta metabolize olmama,
- Düşük kan/gaz partisyon katsayısı (Hızlı indüksiyon ve eliminasyon sağlanması amacıyla),
- Organ spesifik toksik etki taşımama,
- Uzun vadede çalışanlar üzerinde olumsuz etkisi olmama,
- Solunum yolları için iritan olmaması,
- Vital fonksiyonlara minimal etki,
- Analjezi sağlaması,
- SSS'nde kısa sürede kalkan etki,
- Oksijen (O<sub>2</sub>) ve N<sub>2</sub>O ile birleştiğinde yanıcı ve patlayıcı olmaması,
- Uygun maliyet,

Beş inhalasyon anesteziği klinik anesteziye kullanılmaktadır: nitroz oksit, halotan, izofluran, desfluran ve sevofluran (13).

## İnhalasyon Anesteziklerinin Alınması ve Dağılımı:

İnhalasyon anestezikleri solunum yoluyla alveollere alınır, alveollerden kana diffüze olur. Kan aracılığıyla beyine ulaşır. Beyinde anestezi sağlayacak bir parsiyel basınca ulaşıldığında anestezi indüksiyonu gerçekleşir. İnhalasyon anestezisinde alveolar parsiyel basınç ile beyin parsiyel basıncının optimal bir düzeyde değişmeden sürdürülmesi amaçlanmaktadır (3).

Genel anestezinin derinliği, inhalasyon anesteziklerinin beyindeki parsiyel basıncına, uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim hızına bağlıdır. Beyindeki anestezik ajanın basıncı hemen daima arteriyel kandaki basıncına çok yakındır.

Kandaki çözünürlük, alveoler kan akımı ve alveol gazı ile venöz kan arasındaki parsiyel basınç farkı anestezik alınımını etkiler. Bir anestezik ajanın hava, kan ve dokudaki göreceli çözünürlüğü partisyon katsayısı olarak tanımlanır (Tablo 2.1). Her katsayı kararlı durumda her iki faz içindeki anestezik gaz

konsantrasyonlarının oranıdır. Kararlı durum, iki fazdaki parsiyel basınçların eşit olması olarak tanımlanır (3).

**Tablo 2-1.** Volatil anesteziğin 37°C'deki partiyon katsayıları

Ajan	Kan/Gaz	Beyin/Kan	Kas/Kan	Yağ/Kan
Nitröz oksit	0.47	1.1	1.2	2.3
Halotan	2.4	2.9	3.5	60
İsofluran	1.4	2.6	4.0	45
Desfluran	0.42	1.3	2.0	27
Sevofluran	0.65	1.7	3.1	48

Pulmoner kan akımı, ajanın kanda erirliği, anesteziğin maddenin alveol ve venöz kandaki parsiyel basınçları arasındaki fark ve ikinci gaz etkisi anesteziğin etkinliğini belirler. İnhalasyon anesteziği arteriyel kan ile dokulara ulaştığında giderek bu dokular tarafından tutulur ve dokulardaki anesteziğin parsiyel basıncı artar. İnhalasyon ajanının kandan dokulara geçiş hızı, gazın dokudaki erirliği, dokuların kan akımı ve doku ile kan arasındaki anesteziğin parsiyel basıncına bağlıdır (3).

Anesteziğinden uyanma; esas olarak bu ajanların beyinden redistribüsyonuna ve akciğerlerden atılmalarına bağlıdır ve indüksiyon sırasında oluşan konsantrasyon gradientlerinin tersine dönmesi ile gerçekleşir. Derlenme hızı inhalasyon anesteziğinin uygulanma süresinden ve metabolizmasından etkilenir (3).

İnhalasyon anesteziğinin alınıp ve atılıpını belirleyen faktörler:

- İnspire edilen gaz karışımı içindeki anesteziğin yoğunluğu
- Anesteziğin maddenin akciğerlere ulaştırılmasını sağlayan pulmoner ventilasyon
- Anesteziğin maddenin alveollerden kana geçmesi
- Anesteziğin maddenin arteriyel kandan dokulara dağılması

İnhalasyon ajanlarının etkinliği minimum alveolar konsantrasyon (MAK) ile ifade edilir (3).

**Minimum alveolar konsantrasyon (MAK):** 1 atmosfer basınç altında hastaların %50 sinde standart uyarıya (örn: cerrahi kesi) yanıt olarak gelişen hareketi önleyen alveolar konsantrasyondur (3). MAK beyin parsiyel basıncını yansıtır, doz yanıt eğrisinde sadece bir noktayı gösterir bu median efektif doza eşdeğerdir (ED50). Hastaların %95 inde hareketi önlemek için herhangi bir volatil anesteziğin 1,3 MAK değerinin kullanılması gerekmektedir. İnhalasyon anesteziklerinin kombine edilmesi MAK değeri üzerine aditif etki oluşturur (3). MAK pek çok fizyolojik ve farmakolojik etmen tarafından değiştirilebilir (3, 13).

MAK' ı azaltanlar:

- Artan yaş
- Hipotermi
- Akut alkol intoksikasyonu
- Hipoksi, hiperkarbi
- Hipotansiyon
- Anemi
- Gebelik
- Hiponatremi, hiperkalsemi
- İlaçlar (lokal anestezikler, opioidler, ketamin, barbitüratlar, benzodiazepinler, verapamil, lityum, metil dopa, klonidin, deksmetomidin, kas gevşeticiler)

MAK' ı artıranlar:

- Azalan yaş
- Hipertermi (Eğer >42 C ise)
- Kronik alkol kullanımı
- Hipernatremi
- Efedrin
- Amfetamin (akut alımda)
- Antikolinesterazlar
- Kokain



MAK' ı değiştirmeyen faktörler:

- Cinsiyet
- PaCO<sub>2</sub>=21-95 mmHg
- Hiper ve Hipotiroidi

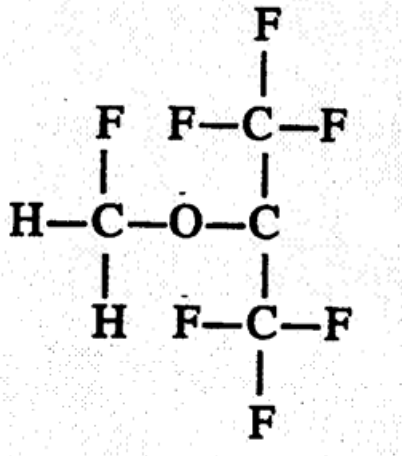
### **İnhalasyon Anesteziklerinin Sistemlere Etkileri**

Kardiyovasküler sistemde miyokard depresyonu, kan basıncı ve atım hacminde düşme, serebrovasküler otonöregülasyonda bozulma, splanknik kan akımında azalma, renal kan akımında doza bağlı azalma şeklinde etkileri vardır (3, 13).

Solunum sisteminde medüller merkezin depresyonu ile solunum depresyonu, hipoksik uyarıya yanıtta azalma, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun depresyonu, ventilasyon-perfüzyon ilişkisinde bozulmaya neden olurlar. Hava yolu direncini artırıp kompliyansı azaltabilirler. Mukosilyer aktiviteyi baskırlar. Pulmoner vasküler direnç genellikle azalır (3, 13).

#### 2.1.1.2.1 Sevofluran

Metilizopropil eterin florlu türevidir (Şekil 2.3). Hafif eter kokulu, renksiz, yanıcı olmayan sıvı haldedir. Keskin kokulu olmaması ve alveolar anestezik konsantrasyonunun hızla artması pediyatrik ve erişkin hastalarda yumuşak ve hızlı inhalasyon indüksiyonuna olanak sağlar. Düşük kan çözünürlüğü anestezinin kesilmesi durumunda alveolar anestezik konsantrasyonunun hızla azalmasına ve izoflurana göre daha hızlı uyanmaya neden olur (3).



Şekil 2.3. Sevofluranın kimyasal yapısı

Kan ve dokuda çözünürlüğü halotandan düşük, desflurandan yüksektir. Kan/gaz partiyon katsayısı 0.59, beyin/kan partiyon katsayısı 1.7'dir. Orta derecedeki buharlaşma basıncı bir klasik değiştirilebilir bypass vaporizatörünün kullanımına imkân verir (3).

### **Sistemler Üzerine Etkileri**

#### **Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:**

Miyokard kontraktilitesini hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncı izofluran ve desfluranla olandan biraz daha az düşer. Sevofluran QT intervalini uzatabilir (3, 14).

#### **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Doz bağımlı solunum depresyonu yapar, tidal volümü düşürür, solunum hızını artırır, dakika ventilasyonunu azaltır, CO<sub>2</sub> yanıtını baskılar ve bronkodilatasyon yapar (3).

#### **Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

Normokarbide serebral kan akımında artışa neden olur, ancak bazı çalışmalar serebral kan akımında düşüş göstermiştir. Sevofluranın yüksek konsantrasyonları (> 1.5 MAK) SKA'nın otheregülasyonunu bozabilir; böylece hemorajik hipotansiyon sırasında SKA'da düşüşe yol açabilir. Serebral metabolik oksijen gereksinimi azalır ve nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (3, 14, 15).

#### **Nöromusküler Sistem Üzerine Etkileri**

Nöromusküler blok yapar ve nöromusküler blokerleri potansiyalize eder (3).

#### **Renal Sistem Üzerine Etkileri**

Renal kan akımını hafifçe düşürür. Renal tübüler fonksiyon bozukluğuna (örn; düşük konsantrasyon yeteneği) eşlik eden maddelere metabolize edilir (3, 16).

#### **Hepatik Sistem Üzerine Etkileri**

Hepatik arter kan akımını artırır, portal ven kan akımını azaltır, böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunur. Bu genellikle immün aracılı hepatotoksite ile ilişkili değildir (3).

## **Biyotransformasyon ve Toksikite**

Karaciğer mikrozomal enzim P-450 (özellikle 2E1 izoform) sevofluranı metabolize eder, etanol veya fenobarbital ön tedavisi ile indüklenebilir. Sonuçta oluşan inorganik florür (F) artışı nefrotoksiktir. Sevofluran verilen hastaların yaklaşık %7'sinde serum florür konsantrasyonu 5 µmol/L'yi aşar, şimdiye kadar klinik olarak ciddi renal disfonksiyon sevofluran anestezisi ile ilişkilendirilmemiştir. Sevofluranı takip eden tepe florür düzeyleri ve herhangi bir renal konsantrasyon anormalliği arasında bağlantı mevcut değildir (3, 13, 17).

Baryum hidroksid lime veya soda lime gibi alkaliler sevofluranı, nefrotoksitesini kanıtlanmış bir son ürüne (compound A, florometil-2,2-difloro-1-[triflorometil] vinil eter) indirgeyebilir. Compound A'nın birikimi solunum gazının ıslısının yüksek olması, düşük akımlı anestezisi ve kuru baryum hidroksid absorbanı kullanılması (Baralime), yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun süre anestezisi uygulanması ile artar (3, 18).

### **Kontrendikasyonlar**

Ciddi hipovolemi, intrakraniyal hipertansiyon ve malign hipertermi kuşkusundan oluşur (3).

### **2.1.2 Total İntravenöz Anestezi**

Total intravenöz anestezisi(TİVA), oksijen ve hava karışımıyla ventile edilen hastalarda sedatif-hipnotik, opioid ve kas gevşeticilerin intravenöz yolla infüzyon şeklinde kombine olarak kullanılması tekniğidir. Geleneksel inhalasyon anestezisine karşı alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

İnhalasyon anesteziklerinin tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri, toksik etkileri gibi sakıncaları dikkate alınarak, büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de ağırlıklı olarak iv anestezik kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu uygulama hipnotik etkinin iv ajanın infüzyon şeklinde verilmesi ile sağlandığı bir dengeli anestezisi şekli sayılabilir. Bu yöntem hızlı, kolay, güvenilir bir anestezisi sağlarken, genellikle daha ekonomik de olmaktadır (19).

Kümülatif etki üzerinde durulması gereken en önemli konudur. İlacın plazma düzeyi indüksiyon dozundan sonra hızla yükselir, daha sonra dağılım, atılım ve metabolizma sonucu giderek azalır. TİVA'da hedef; infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek, belirli bir plazma düzeyi sağlamaktır (19).

Total intravenöz anestezi dengeli anestezinin doğal bir uzantısıdır. Yeni iv ilaçlar günümüzde tamamen iv anesteziyle oluşturulabilen ve uzun süreli infüzyonlardan sonra bile hızlı derlenme sağlayabilen, güvenilir anestezi sağlamaktadır. Ayrıca, günümüzde bu ajanların daha kontrollü ve güvenli uygulanmasına imkân veren donanım ve cihazlar bulunmaktadır (20).

İlaç düzeylerinin ve her hastadaki etkilerinin ölçülmesi veya tahmin edilmesindeki yetersizlik TİVA tekniklerinin yayılmasını engellemeye devam etmektedir. TİVA sağlamak için birçok farklı iv ajan birkaç kombinasyonda kullanılabilir. En sık, hipnoz ve amneziyi sağlamak için bir opioid başka bir ilaçla kombine edilir. Özellikle minimal olarak uyarıcı işlemlerde fentanil türevleri TİVA'nın sıklıkla önemli bir parçasıdır. Propofol-opioid kombinasyonunun uygulandığı TİVA popülerdir (20).

**TİVA için bugün kullanılmakta olan ajanlar şunlardır:**

- Alfentanil
- Fentanil
- Remifentanil
- Propofol
- Midazolam
- Etomidat
- Ketamin

## **TİVA'nın avantajları**

1. Hızlı ve düzgün bir indüksiyon sağlanabilir.
2. İnhalasyon ajanının hoş olmayan kokusu, maske inhale ederkenki boğulma hissi, bilinç kaybının yavaş olması, uzun indüksiyon süresi gibi hastayı rahatsız eden sakıncalar olmaz.
3. TİVA'da kullanılan iv ajanların patlama ve yanma riski yoktur.
4. TİVA'da kullanılan ilaçların çoğu spesifikdir, reseptör bölgelerine etki ederler. Volatil anestetiklerin aksine yaygın hücresel etki göstermezler, reseptör bölgelerine etki gösterdikleri için sınırlı etkileri vardır ve doz-yanıt ilişkisi tahmin edilebilir.
5. Kardiyovasküler sistemde daha iyi stabilite sağlarlar. Katekolaminlere karşı kalbi hassaslaştırmazlar. Miyokardiyal depresyon ve ventriküler aritmi görülme olasılığı azdır.
6. İntravenöz anestetik ilaçlar, ketamin dışında, serebral oksijen tüketimi ve serebral kan akımını azaltır, intrakranial basıncı düşürürler.
7. TİVA'da daha hızlı ve düzgün derlenme olur.
8. Bulantı, kusma olasılığı postoperatif dönemde düşüktür.
9. Pulmoner fonksiyona bağlı olmadan vücuttan atılırlar (19, 21).

## **TİVA'nın Dezavantajları**

1. Yan etkileri azaltmak amacıyla iv indüksiyon yapılırken ilaç yavaş olarak ve uyku sağlayacak en düşük dozda uygulanmalıdır.
2. İlacın plazmadaki seviyesi hızla yükselir ve plazma düzeyini düşürmek bir kez uygulandıktan sonra mümkün değildir. Özellikle genel durumu düşük hastalarda bu önemlidir.
3. İndüksiyondaki apne ve hipotansiyon gibi etkiler inhalasyon ajanlarından daha belirgindir. Bunun nedeni ise iv ajanların vital merkezlere hızla ulaşmasıdır. Kardiyovasküler rezervi sınırlı hastalarda bu durum önemlidir.

4. İntravenöz anesteziklerle kardiak sfinkter ve diğer koruyucu refleksler de hızla deprese olduğundan, regürjitasyon ve aspirasyon olasılığı fazladır.
5. İlacın kendisi veya katkı maddesi irritan olabilir.
6. Ekstravasküler veya intraarteriyel enjeksiyonlarda, tromboflebitde ciddi sorunlar olabilir.
7. Hıçkırık, öksürük, istemsiz kas hareketleri, laringospazm gelişebilir.
8. TİVA'da ilacın hastaya uygun dozda ve kontrollü olarak infüzyonu için çeşitli ekipmanlar gerekmektedir (dereceli infüzyon seti, infüzyon pompası veya enjektör pompası) (19).

## 2.2 NÖROFİZYYOLOJİ VE ANESTEZİ

Anestezik ajanların, beyin metabolizması, kan akımı, beyin omurilik sıvısı dinamikleri, intrakraniyal volüm ve basınç üzerine belirgin etkileri vardır.

### Serebral Kan Akımı

Serebral kan akımı (SKA) metabolik aktivite ile değişir. Toplam serebral kan akımı ortalama 50 ml/100g/dk'dır. Gri cevherdeki akım 80 mL/100g/dk ve beyaz cevherdeki akım 20 mL/100g/dk civarındadır. Erişkinlerde toplam SKA ortalaması 750 mL/dk'dır (kalp debisinin %15-20'si). 20-25 mL/100g/dk'nın altında akım hızı genellikle elektroensefalogramda (EEG) yavaşlama ile kanıtlanan beyin fonksiyonlarında bozulmaya ile birlikte. SKA hızı 15-20 mL/100 g/dk arasında tipik olarak düz (izoelektrik) EEG oluşurken 10 mL/100 g/dk'ın altındaki değerler genellikle geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olur (22, 23).

### Beyin kan akımının düzenlenmesi:

#### 1- Serebral Perfüzyon Basıncı(CPP)

Serebral perfüzyon basıncı (CPP) ortalama arter basıncı (OAB) ile kafa içi basıncı (KİB) arasındaki farktır. CPP normalde 80-100 mmHg'dır. Kafa içi basıncı normalde 10 mmHg'nın altında olduğu için esas olarak CPP ortalama arter basıncına bağlıdır. OAB normal olduğunda bile, kafa içi basınçta orta ve şiddetli artış (>30 mmHg) olması CPP ve SKA'yı riske sokabilir. Beyin perfüzyon basıncı 50 mmHg altına düştüğünde EEG'de yavaşlama görülür, 25-40 mmHg arasında düz EEG gözlenir, 25 mmHg'dan az olması geri dönüşümsüz beyin hasarı ile sonuçlanabilir (22, 23).

## **2- Otoregülasyon**

Beyindeki damar yapısı serebral perfüzyon basıncındaki değişikliklere hızla (10-60 sn) adapte olur. CPP'deki azalmalar serebral vazodilatasyonla sonuçlanır, yükselmeler ise vazokonstriksiyon yapar. Normal bireylerde OAB yaklaşık 60-160 mmHg arasında iken SKA neredeyse sabit kalır. Bu sınırların dışında serebral kan akımı basınca bağımlı hale gelir. 150-160 mmHg'nın üzerindeki basınçlar, kan beyin bariyerini bozar, beyin ödemi ve kanama ile sonuçlanır. Kronik arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda, serebral koruma daha yüksek basınçlarda oluşur (22, 23).

## **3. Ekstresek Mekanizmalar**

### **Respiratuar Gaz Basınçları:**

Beyin kan akımı 20-80 mmHg arasındaki PaCO<sub>2</sub> basınçları ile doğru orantılıdır. Kan akımı, PaCO<sub>2</sub>'nda her mmHg değişikliğe yaklaşık 1-2 ml/100 g/dk değişir. Belirgin hiperventilasyon (PaCO<sub>2</sub> <20 mmHg) oksijen-hemoglobin eğrisini sola kaydırır ve beyin kan akımı değişikliği ile birlikte normal kişide dahi beyin fonksiyonlarında bozukluğu düşündüren EEG değişikliklerine yol açar (22, 23).

### **Isı:**

Serebral kan akımını 1°C ısı değişikliği %5-7 değiştirir. Hipotermi serebral metabolik hızı ve serebral kan akımını azaltır, ısı yükselmesi ise ters etkiye neden olur. İnsanlar için 17-37°C arasında Q<sub>10</sub> değeri yaklaşık 2'dir. Bu her 10 °C ısı artışı ile serebral metabolik hızın 2 kat arttığı anlamına gelir. Tersine, beyin ısısı 10 °C düştüğünde (örn. 37°C'den 27°C'ye) serebral metabolik hız %50 azalır ve eğer ısı 27°C'den 17°C'ye düşerse %50 daha düşer. 20°C'de EEG izoelektriktir, ancak daha fazla düşmeler tüm beyinde serebral metabolik hızı düşürmeye devam eder. Hipertermi (42°C'nin üstünde) nöral hücre hasarı ile sonuçlanabilir (22, 23).

### **Viskozite:**

Kan viskozitesinin en önemli belirleyicisi hematokrittir. Hematokritin azalması viskoziteyi azaltır ve SKA'yi bozabilir; hematokritte bir azalma O<sub>2</sub> taşıma kapasitesini de azaltır ve böylece potansiyel olarak O<sub>2</sub> sunumunu bozabilir. Hematokrit artışı kan viskozitesini artırır ve SKA'yı azaltabilir (22, 23).

**Otonomik Etkiler:**

İntrakranial damarlar sempatik (vazokonstriktif) ve parasempatik (vazodilatör) sistem tarafından innerve edilir. Yoğun sempatik uyarı bu damarlarda vazokonstriksiyona neden olarak SKA'yı sınırlayabilir. Otonomik innervasyonun beyin hasarı ve inmeyi izleyen serebral vazospazmda önemli bir rolü olabilir (22, 23).

### 2.3 ANESTEZİK AJANLARIN SEREBRAL FİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Genel anesteziğin çoğu elektriksel aktiviteyi azaltarak SSS üzerine olumlu etki yapar.

**Sevofluran:**

Normokarbide serebral kan akımında artışa neden olur, bazı çalışmalar serebral kan akımında düşüş göstermiştir. Doza bağımlı olarak serebral metabolik aktiviteyi azaltır. Volatil anesteziğin normokarbide doza bağımlı olarak serebral damarları genişletir ve otonöregülasyonu bozar. Sevofluran en az serebral vazodilatasyon yapan inhalasyon ajanıdır. Volatil ajanların serebral kan akımı üzerine etkileri zaman bağımlıdır, sürekli verilmesiyle (2-5 saat) kan akımı normale dönmeye başlar. Sevofluran kullanımı ile eş zamanlı uygulanan hiperventilasyon serebral kan akımı ve kafa içi basınç artışlarını önleyebilir (22).

**Propofol:**

Propofol nöroanestezi için en sıklıkla kullanılan ajandır. Serebral kan akımını ve serebral metabolik hızı azaltır. Serebral kan akımındaki azalma metabolik hızdan daha fazla olabilir. Propofolün belirgin antikonvülzan etkisi bulunmaktadır. Eliminasyon yarı ömrünün kısa olması nedeniyle yararlı bir ajandır. İntrakranial hipertansiyonu olan veya riski bulunan hastalarda anestezi idamesi için kullanılır (22).



## **Remifentanil:**

Genel olarak opioidler normokarbide serebral oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve intrakranial basıncı barbitüratlar, propofol veya benzodiazepinler kadar olmamakla birlikte azaltırlar (22).

## **2.4 KOGNİTİF FONKSİYONLAR**

Kognitif sözcüğü Latince ‘cognita’ kelimesinden gelmektedir. Kognitif fonksiyon bireyin bilgi edinmesini, problem çözmesini ve geleceği planlamasını sağlayan hafıza, algı ve bilgi işlem gibi mental işlemlerdir (24).

Kognitif fonksiyonlar; bilinç, dikkat, karmaşık dikkat, dil, algı, öğrenme, görsel algı, muhakeme, okuma, yazma, hesaplama, planlama, dizilendirme, yapılandırma ve konuşmayı kapsar (1, 25).

Kognitif fonksiyonların düzgün işlemesi için ilk basamak algılamının başlaması ve tamamlanmasıdır. Bunun gerçekleşmesi için bilincin açık olması gerekir. İkinci basamak bilginin işlenmesi ve belleğe kaydedilmesidir. Bu işlevde talamus ve subkortikal alandaki sinaptik etkileşimlerin görevi büyüktür. Talamusa uyarı ulaşır, talamusdaki nucleuslar arası sinapslar ile uyarı işlenir ve bilgi oluşur. Bu olayların sürdürülmesinde asetilkolin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler işlev görür (1).

## **Kognitif fonksiyonların komponentleri**

### **Bilinç**

Kişilerin kendisinin ve çevresinin farkında olmasıdır. Bireyin kendisinden ve çevresinden kaynaklı uyarıları algılaması, anlamlı fiziksel ve zihinsel olayı başlatması için gerekli uyanıklık halidir.

Bilinçte oluşan bozukluklar daima beyin hücrelerinin çalışmasını bozan bir probleme bağlıdır. Bilinçteki bozulmalar ağırlık düzeyine göre somnolans, stupor, prekoma, yarı koma, koma olarak isimlendirilir (26).

## **Yönelim(Oryantasyon)**

Bireyin çevresinin farkında olma durumudur. Yönelimin yer, zaman ve kişi olmak üzere üç komponenti bulunmaktadır.

Zaman yönelimi için tarihi 2 günlük yanılma ile bilmesi, hangi ay, yıl ve mevsimde olduğunu bilmesi ölçütleri kullanılır.

Yer yönelimi açısından bulunduğu yeri tanıma, adresi doğru tarif edebilme ölçütlerine bakılır.

Kişi yönelimi açısından çevresindekilerin kim olduğunu bilme ve yakınlarını tanıma kriterlerine bakılır.

Birey öncelikle zaman oryantasyonunu, sonra yer ve kişi oryantasyonunu kaybeder. Yönelim genellikle organik bir patoloji varlığında bozular (26).

## **Dikkat (konsatrasyon)**

Bir nesne veya konuya karşı zihinsel süreçleri yoğunlaştırabilme ve bunu sürdürülebilir becerisidir (26).

İkiye ayrılmaktadır:

Spontan (istemsiz) dikkat: Çaba harcamadan kendiliğinden ortaya çıkan dikkattir.

Volanter (istemli dikkat): Belirli ve ilgi duyulan nesne yada konu üzerine istemli olarak dikkatin yönlendirilmesidir (27, 28).

## **Bellek (hafıza)**

Yakın ve uzak geçmişe ait bilgi ve olayları kaydetme, akılda tutabilme ve sonrasında hatırlayabilme yeteneğidir. Bellek sürelerine göre 3 bölüme ayrılır (26):

**Anlık belleği:** Öğrenilen bir bilginin anında tekrarlanmasıdır. Muayenede sıra izlemeyen 5-8 farklı sayı söylenip tekrarı veya isim ya da adres söylenip birkaç dakika sonra tekrar edilmesi istenir.

**Yakın bellek:** Dakikalardan saatler öncesine kadar olan zaman dilimini kapsar. Muayene sırasında 3 sözcüklü bilgilerin 5 dk sonra tekrar edilmesi veya aynı gün ya da bir gün önce yaptıkları sorulur.

**Uzak bellek:** Günler, aylar, yıllar öncesine ait bilgileri kapsar. Muayenesinde yıl dönümleri, tarihi olaylar ve ünlü kişiler sorulur.

Kognitif fonksiyonların ameliyat sonrası değerlendirilmelerindeki amaç kullanılan ilaçların artık etkilerini tespit ederek derlenme düzeyini belirlemek veya cerrahi girişim ve anestezi nedeniyle mental değişimleri saptamaktır. Anestezinin dolaşım ve solunum sistemi üzerine etkileri olduğu kadar kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri de önemlidir. Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor bozulmalar genellikle kısa sürelidir ve kalıcı olmamaktadır. Bu semptomlar kısa süreli anestezi uygulamalarında dahi görülebilir (29).

## 2.5 KOGNİTİF BOZUKLUKLAR

Kognitif bozukluklar deliryum, demans, amnestik bozukluklar ve nörokognitif bozukluklar olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır (28).

### **Deliryum**

Dikkati belirlibir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yenibir 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 (28, 30).

### **Demans**

Çoklu bilişsel yetersizlik (dil, yönetsel işlev, bellek, yönelim, hesap vb.) ile karakterizedir. Sözü edilen bilişsel bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur (31, 32).

### **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 (33).

### **Nörokognitif bozukluk**

İki 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 (34).

Kognitif fonksiyonlarda ameliyat sonrasında görülen bozulmaya ise postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) denir (24). Postoperatif dönemde görülen bilişsel işlev bozuklukları; dikkat, konsantrasyon, hafıza, yürütme fonksiyonları, psikomotor hız, ruh hali bilinçlilik ve sirkadyen ritim dahil olmak üzere operasyon sonrası kognitif alanlardaki bozulmalar olarak tanımlanır (35).

## **2.6 POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON**

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) genellikle hafıza ve konsantrasyon bozuklukları ile kendini gösterir, nöropsikolojik testlerle tanı konulabilir. Herhangi bir yaş grubundaki hastayı etkileyebildiği gibi yaşlı hasta popülasyonunda daha yaygın görülen bir durumdur (36, 37).

Postoperatif kognitif disfonksiyon hafif bilişsel bozukluk olarak kabul edilir. Belirtileri genellikle odaklanmada, eş zamanlı birden fazla işi tamamlamakta, yakın zamanda okuduğu ya da duyduğu bilgileri hatırlamakta ve kelime bulmakta zorluk çekmektir (38).

POKD hastaların iyileşme sürecini uzatabilmekte ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda POKD gelişimi cerrahi sonrası ilk bir yıl içerisindeki ölüm riskini artırdığı tespit edilmiştir (34). Erken dönemde POKD gelişimi mortalite ve morbidite oranlarının artışıyla ve hastaların hastanede kalış süresinin uzamasıyla ilişkili bulunmuştur (4, 39)

Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir ve multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Sorumlu mekanizmalar ve patofizyolojisi ile ilgili çok az şey bilinmektedir.

Yaşlı hastalarda görülebilen nörofizyolojik rezervdeki azalmaya bağlı, perioperatif nörotransmitter (asetilkolin ve serotonin) imbalansının POKD gelişiminde rol aldığı yönünde görüşler bulunmaktadır (40).

Bilinç aktivasyonunun sağlanmasında asetilkolinin yeri önemlidir. Postoperatif kognitif disfonksiyonun asetilkolin üretimindeki bozulmanın veya antikolinergik mekanizmaların etkisiyle santral kolinerjik eksiklik sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (41).

Anestezik ajanların nöroapoptozise, kaspaz aktivasyonuna, nörodejenerasyona, beta amiloid protein birikimine ve oligomerizasyonuna neden olarak kognisyonun azalmasına neden oldukları yapılan hücre kültür ve hayvan çalışmalarında bulunmuştur (41).

Volatil anesteziklerin amiloid-beta oligomerizasyonunu artırdığı, amiloid betanın temizlenmesini azalttığı, Tau fosforilasyonunu ve üretimini artırdığı bazı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (37).

### **Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri**

Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimi için yaş bağımsız bir risk faktörüdür. Anestezi süresi, anestezi çeşiti, respiratuvar komplikasyonlar, enfeksiyonlar, ikinci operasyonlar, eğitim düzeyi ve depresyon POKD için önemli diğer risk faktörleridir (42). Erken POKD için risk faktörleri arasında birden fazla operasyon geçirme, postoperatif enfeksiyon ve respiratuvar komplikasyonlar da bildirilmiştir (43)

Postoperatif kognitif disfonksiyon risk faktörleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak değerlendirilmektedir (1, 37, 44).

### **Preoperatif risk faktörleri;**

İleri yaş

Düşük eğitim seviyesi

Düşük sosyoekonomik seviye

Mevcut yandaş hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, vasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı)

Geçirilmiş POKD varlığı  
Geçirilmiş operasyon  
Alkol bağımlılığı  
Anormal elektrolit ve glukoz değerleri.  
Düşük MMSE skoru  
Geçirilmiş inme öyküsü

### **İntraoperatif risk faktörleri**

Cerrahi girişimler (Açık kalp ameliyatları, kalça kırığı operasyonu)  
Operasyon süresi  
Hiperglisemi  
Hipotermi  
Kan basıncı  
Homeostaz  
Transfüzyon  
İnflamasyon

### **Postoperatif risk faktörleri**

Psikoaktif medikasyon  
Postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar  
Postoperatif ağrı

Çalışmamıza dahil ettiğimiz lumbal disk herniektomi operasyonlarında pron pozisyon kullanılmaktadır. Hastaların pron pozisyona çevrilmelerinde en sık karşılaşılan değişikliklerden biri kardiyak indeks azalmasıdır. Çoğu hastada bu pozisyonda sistemik vasküler rezistans artışı ortalama arter basıncının korunmasını sağlar.

Ortalama arter basıncının pron pozisyonda değişmemesi serebral perfüzyon basıncında değişikliğe neden olamamaktadır (45).

## **Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları Tanı Kriterleri**

- 1.Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması
- 2.Yönetmel fonksiyonlarda bozukluk (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme)
- 3.Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama
- 4.Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama (1).

Anestezi öncesi ve sonrasında nöropsikolojik testler kullanılarak postoperatif kognitif disfonksiyon tanısı konabilir. Bu durum operasyon sonrası çok kısa sürebileceği gibi günler ve haftalarca da sürebilir.

## **Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler**

Erken ve geç dönem kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla birçok test kullanılmaktadır. Nöropsikolojik testlerin sonuçları uygulanan hastaya, yaş gruplarına, cerrahi girişime, uygulanan zamana ve aralıklarına göre farklılık gösterir (46).

Postoperatif kognitif disfonksiyon tanısı koymak için kabul edilmiş ideal bir test bulunmamaktadır. POKD' u tespit etmek için anket, mental durum değerlendirme testleri, görüşme ve nöropsikolojik testler kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı Mini-Mental Durum testidir (47).

### **2.7 MİNİ-MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ**

Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiş, 1985'de Kayatekin ve arkadaşları tarafından adapte edilmiş, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Hastaların kognitif yıkım derecelerinin ölçümü amacıyla tanı aşamasında ve tedavi sürecinin izleminde kullanılan yardımcı bir testtir (48).

Poliklinik koşulları veya yatak başında uygulanabilir pratik bir testtir.

Oryantasyon, dikkat, hafıza, hesaplama, hatırlama, algılama, lisan, motor fonksiyon ve visiospasijel yetenekleri test eder. En büyük avantajı kolay ve hızlı uygulanabilir olmasıdır (49).

On bir sorudan oluşur ve maksimum puan 30, minimum puan 0'dır (Şekil 2.4). Tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürer. 0-9 puan arası ağır kognitif bozukluk, 10-19 puan arası orta kognitif bozukluk, 20-26 puan arası hafif kognitif bozukluk, 27-30 puan arası normal olarak değerlendirilir (49).

Preoperatif test uygulama zamanı önemlidir. Cerrahi öncesi hastanın kaygısı veya preoperatif var olan hastalık veya aldığı ilaçlar da sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle preoperatif 1-2 hafta önce en uygun zamandır (1).

**Tablo 2-2. MİNİ-MENTAL DURUM TESTİ**

(Lütfen yönergeye uygun olarak uygulayınız)

Ad Soyad:

Tarih: .../.../.....

Yaş:

**TOPLAM SKOR:**

**ORYANTASYON (toplam puan 10)**

Hangi yıl içindeyiz.....()

Hangi mevsimdeyiz? .....()

Hangi aydayız? .....()

Bugün ayın kaçı? .....()

Hangi gündeyiz? .....()

Hangi ülkede yaşıyoruz?.....()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? .....()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir? .....()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir? .....()

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız? .....()

**KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)**

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (masa, bayrak, elbise – 20 sn süre tut). Her doğru kelime 1 puan  
.....()

**DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)**

100'dengeriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru



işlem 1 puan (100, 93, 86, 79, 72, 65).....( )

**HATIRLAMA (Toplam puan 3)**

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyiniz (masa, bayrak, elbise) .....( )

**LİSAN TESTLERİ (Toplam puan 9)**

Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (2 puan) (20 sn tut).....( )

Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin “ eğer ve fakat istemiyorum” (1 puan) (10 sn tut).....( )

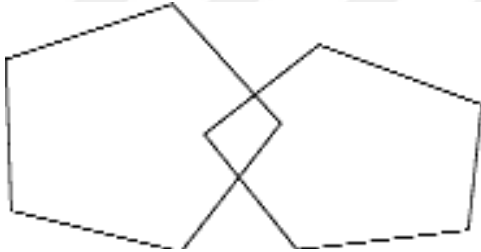
Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. “masada duran kağıdı sağ/sol elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen” toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem (1 puan).....( )

Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.(1 puan).....( )

**GÖZLERİNİZİ KAPATIN**

Şimdi vereceği kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın(1 puan).....( )

Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (1 puan).....( )



## **2.8 POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYONUN BİYOKİMYASAL ANALİZİ**

Postoperatif deliryum ve POKD için en umut verici biyobelirteçler S100 beta protein ve NSE (Nöron Spesifik Enolaz) gibi görünmektedir. C-reaktif protein CRP), interlökin, prokalsitonin ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar proteinler ile postoperatif deliryum ve POKD arasında ilişki bulunmuştur. Bu markerlar yüksek sensitiviteye düşük spesifiteye sahiptir (4).

## 2.9 NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

Kognitif fonksiyon bozukluğunun tespitinde sıklıkta kullanılan bir biyobelirteçtir. Nöronların sitoplazmasında bulunur ve enolazın gama ( $\gamma$ ) alt birimidir. Glikolitik yolda 2-fosfo-D-gliseratın fosfoenolpirüvata dönüşümünü katalizleyen dimerik bir enzimdir. Molekül ağırlığı 78 kDa, yarılanma ömrü 24 saattir (50).

Fizyolojik olarak nöron spesifik enolazın periferik kandaki serum konsantrasyonu  $8,7 \pm 3,9$  ng/ml (erkeklerde  $8,9 \pm 3,9$ , kadınlarda  $8,3 \pm 4,0$ ) dir ve ihmal edilebilir düzeyde olduğu kabul edilmektedir. Serebrospinal sıvıdaki NSE konsantrasyonu ise  $17,3 \pm 4,6$  ng/ml (erkeklerde  $17,4 \pm 4,2$ , kadınlarda  $17,0 \pm 5,2$ ) dir (51).

Nöron spesifik enolaz serumda ELİSA ve immünoradyometrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Özellikle enolazın  $\gamma\gamma$  izoformu nörospezifitesi nedeniyle ilgi alanındadır. Eritrositlerde  $\alpha\gamma$  izoformu çok miktarda bulunur, bu nedenle hemoliz plazmada NSE düzeyini belirgin olarak artırır (52-54).

Nöron spesifik enolaz sitoplazmik bir enzimdir ve hücre hasar gördüğünde ortaya çıkar. Daha önce yapılan çalışmalarda sitotoksik ajanlara maruz kalan nöronlardan NSE salınımının olduğu gösterilmiştir. Ölen nöronal hücre miktarını belirlemede NSE düzeyi artışı iyi bir belirteçtir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda travmatik ve iskemik beyin hasarında NSE düzeylerinde artış görülmüştür (51).

Nöron spesifik enolaz nöron için çok spesifiktir. Beyin hasarı ile ilgili sayısal ölçüm verir. İnme, serebral venöz tromboz, kardiyak arrest sonrası hipoksik beyin hasarında sonuçları değerlendirmeyi sağlar. Nöron spesifik enolaz progresif nöronal dejenerasyonda potansiyel biyomarkır olarak görülmektedir. Beyin atrofisinde, nöron kaybında NSE düzeyi sağlıklı insanlara göre daha düşüktür (5).

Nöron spesifik enolaz düzeyini etkileyenler; hipoksi, hipovolemi, intraoperatif kanama, hemoliz, CABG, kapak cerrahisi, preoperatif steroid uygulanması, bazı kafa travmaları, kortikal beyin hasarı, temporal lob epilepsisidir (50).

Nöron spesifik enolaz insanlarda ve hayvanlarda serebral enfarkt sonrası beyin hasarının spesifik belirteci olarak kabul edilmektedir (51).

Beyinde iskemik inme, kafa travması, status epileptikus ve meningoensefalitte NSE'nin arttığı gösterilmiştir. Serumdaki NSE düzeyinin beyin hasarının derecesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (55).

Beyin hasarı ve epilepside çeşitli biyomarkırlar çalışılmıştır. Brain derive nörotropik faktör (BDNF), miyelin basic protein (MBP), glial fibriler asidik protein (GFAP), mikofilamanlar ve değişik enzimler (enolaz, aldolaz, piruvat kinaz, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz) çalışılmıştır. Nöral doku hasarında en geniş incelenmiş biyomarkır ise nöron spesifik enolazdır. Çeşitli nörolojik hastalıklarda beyin hasarını değerlendirmede güvenilir bulunmuştur. Aksonal hasar ve nöral rejenerasyonda güvenilir bir marker olarak önerilmiştir. İskemik nöral hasar için ise sensitif biyomarkırdır. Nöbet geçiren ve geçirmeyen nörolojik hastalıklarda serum NSE düzeyi ölçülmüş, nöbet geçirme sıklığı arttıkça NSE düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Nöron spesifik enolaz artışı bu hastalarda kötü prognozu göstermektedir (56).

Geçmişte yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısında bulunan enzim düzeylerinin serumda bulunan düzeylere göre belirteç olarak daha anlamlı olduğu savunulurken, yapılan sonraki çalışmalarda serumda bulunan düzeylerinde uzun dönem nörolojik prognoz ve kardiyak arrest sonrası yaşam beklentisi açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (54).

Nöron spesifik enolazın çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom ve nöroendokrin kökenli diğer malignitelerde düzeyi artmaktadır (52).

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, EBYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin katkıları ile (Proje Kodu:TTU-2019-640) 20.02.2018-20.08.2019 tarihleri arasında Erzincan Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde gerçekleştirildi. 18-65 yaş arası, ASA I,II ve III risk grubunda, lumbal disk herniektomi operasyonu planlanan 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Her hasta konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmamızı prospektif gözlemsel çalışma olarak planladık.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, koroner arter by-pass greft cerrahisi öncesi ve sonrası dönemdeki hastalar, gebeliğin son trimesterindeki hastalar, şiddetli kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalar, malign hipertermi, emziren hastalar, görme veya duyma problemi olan hastalar, Türkçe anlamada ve konuşmada zorluk çeken hastalar, Parkinson ve Alzheimer hastalığı olanlar, alkol ve ilaç bağımlıları, morbid obez hastalar, intraoperatif hipotansiyon, hipertansiyon ve hipoksemi gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kriterlere uyan ve yazılı onamı alınan tüm hastalardan poliklinikte değerlendirilirken preoperatif hazırlık için rutin alınan venöz kan örneğinden ayrıca Nöron Spesifik Enolaz çalışıldı (Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından finansmanı sağlandı). Mini Mental Durum Değerlendirme testi uygulandı, hastaların normal kognitif fonksiyon düzeyleri tespit edildi.

Ameliyathanede değişik anesteziistlerin tercihine göre seçilmiş olan BİS (Bispektral indeks) değeri 40-60 arasında olacak şekilde uygulanmış total intravenöz anestezi tekniği veya inhalasyon anestezi tekniği sonrası uyandırılıp postoperatif bakım ünitesine gelmiş hastalara 1.saatte Mini Mental Durum Değerlendirme testi uygulandı.

İntraoperatif hemodinamik ve oksijenizasyon değerleri, anestezi ajan başlama ve bitiş zamanı, cerrahi başlama ve bitiş zamanı anestezi fişinden retrospektif olarak kaydedildi. Uygulanmış anestezi tekniğine göre hastalar gruplara ayrıldı.

Grup T: Total intavenöz anestezi tekniği uygulanmış olan grup

Grup İ: İnhalasyon anestezi tekniği uygulanmış olan grup

Çalışmamıza, standardizasyon sağlamak amacıyla, Grup İ' ye idamede sevofluran uygulanmış 40 hasta, Grup T' ye idamede remifentanil ve propofol kullanılarak TİVA uygulanmış 40 hastayı dahil ettik.

Postoperatif 24. saatte her iki grup hastalardan operasyon sonrası rutinlerinin değerlendirilmesi amacıyla alınmış olan venöz kan örneğinden NSE çalışıldı ve Mini Mental Durum Değerlendirme Testi tekrarlandı.

Nöron spesifik enolaz analizi için toplanan venöz kan örnekleri santrifüj edilerek -80°C de saklandı. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin katkıları ile alınan NSE kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile AWARENESS STATFAX 2600 cihazında kan örnekleri çalışıldı.

### **İstatistiksel incelemeler**

Örnekleme ölçümü hesaplanırken G\*Power 3.1.9.2 kullanılmıştır. Hesaplamalarda  $\alpha$  değeri 0.05, çalışmanın gücü %80 olarak alınmıştır. Yapılan bir pilot çalışma ya da önsel bilgi alınabilecek amaca uygun literatür olmadığı için etki büyüklüğü orta-yüksek (etki büyüklüğü=0.65) düzeyde alındı. Cohen'in önerdiği ortalama fark için etki büyüklüğü değeri 0.5 (orta düzeyli) ve 0.8 (yüksek düzeyli) olduğu bilinmektedir. Etki büyüklüğü orta-yüksek (etki büyüklüğü=0.65) olduğunda çalışmaya her grupta 39 kişi, olmak üzere toplamda 78 kişinin alınması gerekmektedir.

Operasyon öncesi ve sonrası MMSE, OAB, KTA, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> ve BİS ölçümlerindeki değişimler F1-LD-F1 tasarımı ile incelenmiştir. Analizler sonucunda ANOVA-tipi test istatistiği (ATİ) verilmiştir. İnhalasyon grupları ve TİVA için zaman noktalarında karşılaştırmalar yapılırken Mann-Whitney U testi; Grup içi zaman değişimi karşılaştırılırken Friedman's iki yönlü ANOVA testi ve sonrasında Stepwise-Stepdown çoklu karşılaştırma metodu kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Spearman korelasyon katsayısı ile MMSE skoru ve NSE düzeyi arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Korelasyon katsayısı (r) 0,00-0,19 ilişki yok ya da önemsenmeyecek derecede düşük ilişki; 0,20-0,39 zayıf ilişki; 0,40-0,69 orta düzeyde ilişki; 0,70-0,89 kuvvetli ilişki; 0,90-1,00 çok kuvvetli ilişki olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2016 programları, F1-LD-F1 tasarımı için R (ver 3.5.1) programlama dilinde yer alan “nparLD” paketi ve RStudio (ver.1.2.1335) yazılımı kullanılmıştır.



## 4 BULGULAR

Genel anestezi altında elektif lumbal disk herniektomi operasyonu planlanan ASA I, II, III risk grubunda 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Kullanılmış olan anestezi ajanlarına göre TİVA tekniği uygulanmış grup (Grup T= 40 olgu) ve inhalasyon anestezi tekniği uygulanmış grup (Grup İ = 40 olgu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan 80 hastanın 36'sı (%45,0) kadın, 44'ü (%55,0) erkek olarak bulundu. Gruplarda kadın erkek sayıları birbirine eşit alındığı için cinsiyete göre dağılım istatistiksel olarak benzerdi ( $p=1.000$ ).

Her iki grupta da yaş, kilo, boy ve BMI ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4-1.** Hastaların demografik verileri.

	Grup		p
	Grup T	Grup İ	
Yaş	45,4±13,6	48,7±12,4	0,262
	45,5(20,0-66,0)	46,5(22,0-72,0)	
Boy(cm)	167,9±9,2	168,7±7,2	0,676
	166,5(150,0-190,0)	166,0(159,0-180,0)	
Kilo(kg)	78,7±11,7	78,1±11,3	0,794
	80,0(52,0-106,0)	76,5(50,0-110,0)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28±4,3	27,4±3,4	0,483
	27,7(19,1-38,2)	27,6(19,5-33,9)	

Grup T' de anestezi süresi 123,3±29,9 dakika ve grup İ' de 136,9±41 dakika olarak bulundu. Her iki grubun anestezi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,304$ ). (Tablo 4.2)

Her iki grupta ASA II risk grubundaki hasta sayısı fazla olmak üzere, ASA dağılımları benzerdi ( $p=0,479$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4-2.** Anestezi süresi ve ASA skorlarının gruplar arası değerlendirilmesi

	Grup		p
	Grup T	Grup İ	
Anestezi süresi	123,3±29,9	136,9±41	0,304
	127,5(65,0-215,0)	125,0(90,0-285,0)	
ASA skoru	I 14(35,0)	10(25,0)	0,479
	II 24(60,0)	29(72,5)	
	III 2(5,0)	1(2,5)	

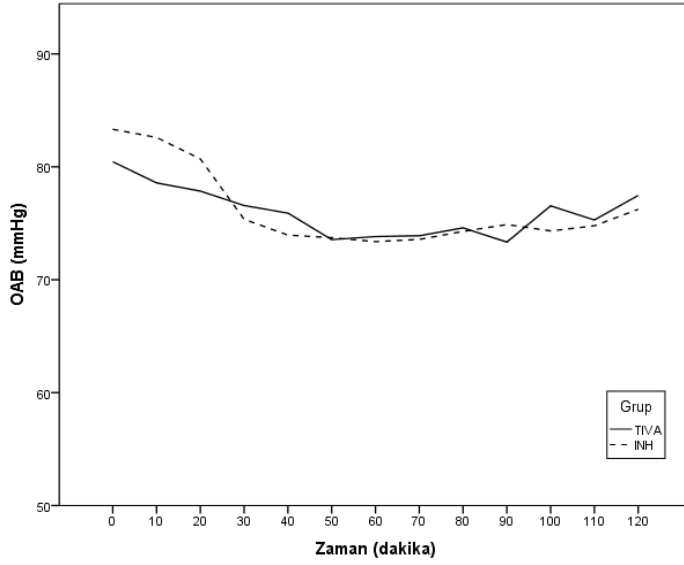
\*Sonnular ortalama ± standart sapma, medyan (minimum-maksimum) değer olarak veya n(%) olarak özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hasta gruplarında hemodinamik açıdan benzer özellikler ve stabil bir seyir (bazal değerlere göre ± %20'yi aşmayan) tespit edildi. Hemodinamik parametrelerin ilk 120 dakikası istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı.

OAB' nin zamana bağlı değişimi gruplarda benzerdi (p=0.501). Grup T' de zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,078). Fakat grafik incelendiğinde anestezi indüksiyonundan sonra ortalama arter basıncında bazal değerlere göre düşüş tespit edildi (Şekil 4.1).

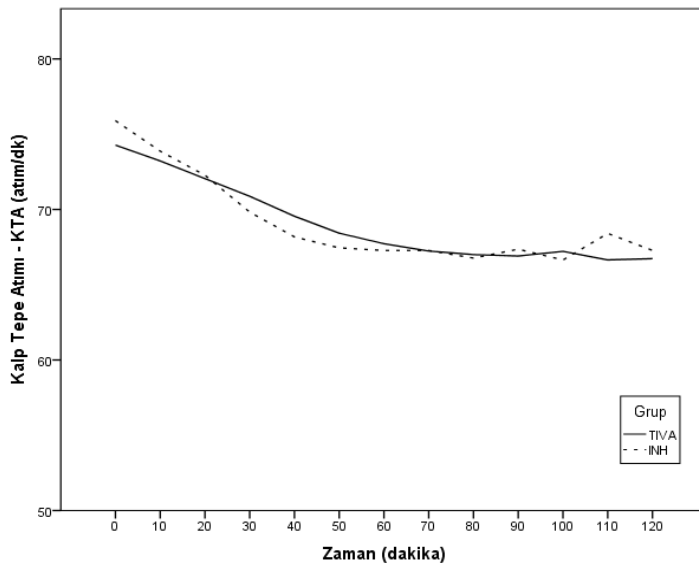
Grup İ' de ortalama arter basıncının zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Grup İ' de ortalama arter basıncı anestezi indüksiyonundan sonra 20. dakikaya kadar düşüş gösterdi, 30. dk ve 110. dk arasında stabil seyrederken, 120. dakikada ortalama arter basıncında 30-110. dakika aralıklarındaki değerlere göre artış görüldü, fakat bu değerler başlangıç değerlere göre düşük tespit edildi (Şekil 4.1).





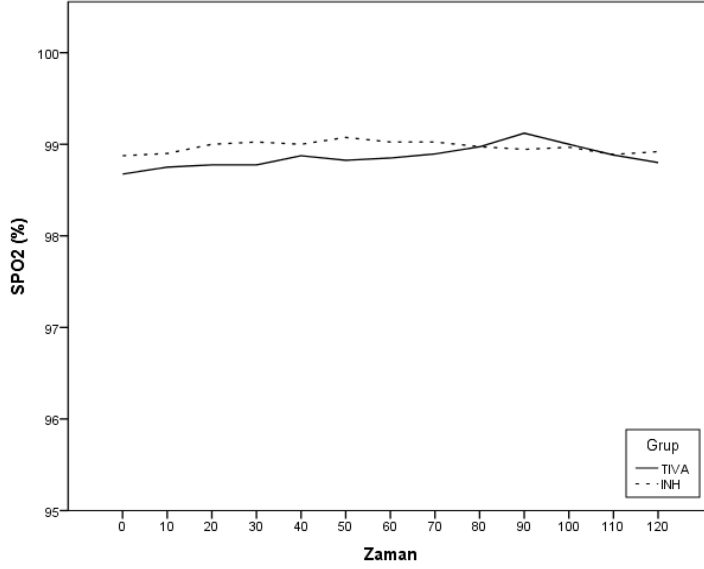
Şekil 4.1. OAB'nin zamana bağlı değişimi

Kalp tepe atımı için 10 dakika aralıklarla yapılan ölçümlerde iki grupta da zamana bağlı değişim istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0,822$ ). Grup T ve grup İ' de anestezi indüksiyonu sonrası kalp tepe atımında düşüş gözlemlendi sonrasında stabil bir seyir izlendi. Her iki grupta da zamana bağlı kalp tepe atımı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Grup T' de indüksiyon sonrası 70. dakikaya kadar düşüş gösterdi, 80-120. dk arasında stabil seyretti. Grup İ' de indüksiyon sonrası 40. dakikaya kadar düşüş göstererek 40-120. dk arasında stabil seyretti (Şekil 4.2).



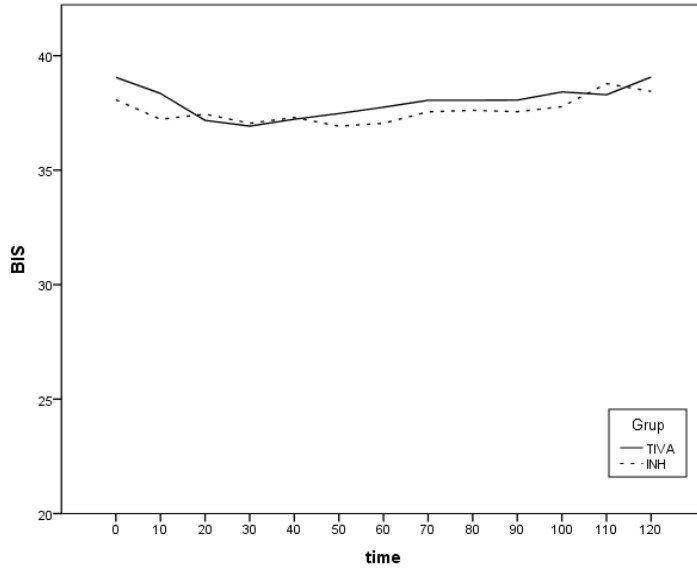
Şekil 4.2. KTA'nın zaman bağlı değişimi

SpO2' nun zamana bağlı değişimi her iki grupta da istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0,431$ ). Hem Grup T' de ( $p=0,347$ ) hem de Grup İ' de ( $p=0,369$ ) operasyon sũresi boyunca SpO2 zamanla değişmedi (şekil 4.3).



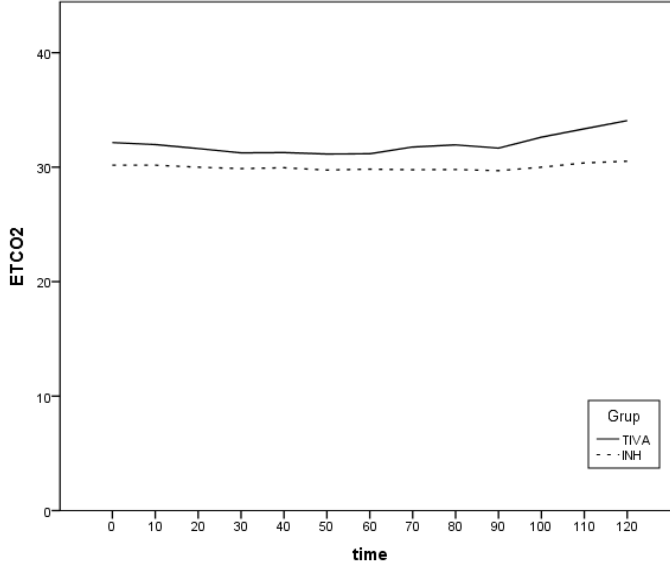
şekil 4.3. SpO2'nin zamana bağlı değişimi

Bispektral indeks (BİS) ölçũmlerinin zamana bağlı değişimi Grup T ve İ' de istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0,572$ ). Hem grup T' de ( $p=0,286$ ) hem de Grup İ' de ( $p=0,071$ ) BİS ölçũmleri zamanla değişmedi (şekil 4.4).



şekil 4.4. BİS'in zamana bağlı değişimi

End-tidal CO<sub>2</sub> değerlerinin gruplarda zamana bağlı değişimi benzer olarak bulundu (p=0,740). Hem Grup T' de (p=0,054) hem de Grup İ' de (p=0,247) end-tidal CO<sub>2</sub> değerleri zamanla değişmedi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. ETCO<sub>2</sub>'nin zamana bağlı değişimi

Grup T ve grup İ' de MMSE skoru ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. Preoperatif MMSE skor ortalaması Grup T' de 24,9±3,8 iken grup İ' de 25,5±3,5 olarak elde edildi ve operasyon öncesinde istatistiksel olarak skor ortalamasının benzer olduğu bulundu (p=0,448). Benzer şekilde postoperatif 1. saat ve postoperatif 24.saat ölçümlerinde Grup T ve Grup İ' de MMSE skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı (Tablo 4.3).

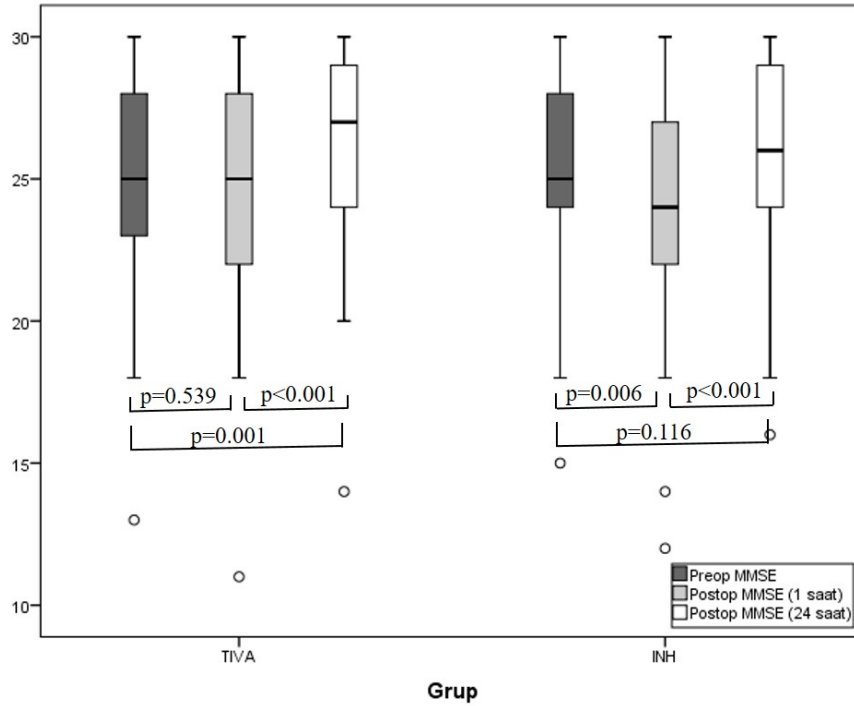
Fakat MMSE skorlarının zamana bağlı değişiminde gruplarda farklılık gözlemlendi (p=0.039). Grup T' de zamana bağlı değişim anlamlı bulundu (p<0.001). MMSE skor ortalaması değişiminin hangi zaman noktasından kaynaklandığı incelendiğinde preoperatif ve postoperatif 1. saat benzer bulunurken (p=0,539), postoperatif 24. saatte MMSE skoru hem preoperatif skordan (p=0,001) hem de postoperatif 1. saat skorundan (<0,001) yüksek bulundu (Tablo 4.3, Şekil 4.6).

**Tablo 4-3.** MMSE skorunun zamana ve anestezi tekniğine göre ortalama değerleri

	Grup		p*
	Grup T	Grup İ	
<b>Preop</b>	24,9±3,8	25,5±3,5	0,448
<b>Postop1</b>	24,6±3,7	23,9±4,1 <sup>a</sup>	0,446
<b>Postop24</b>	26,2±3,3 <sup>a,b</sup>	26,1±3,4 <sup>b</sup>	0,867

\*Bağımsız gruplarda T-test uygulandı. Zamana bağlı değişim değerlendirilirken Friedman test uygulandı. <sup>a</sup>preop ölçümden farklı, <sup>b</sup>postop 1. saatten farklı

Grup İ' de de benzer şekilde zamana bağlı MMSE skor ortalamalarında değişim anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Bu grupta preoperatif ve postoperatif 24. saatlerde MMSE skoru benzerken ( $p=0,116$ ), postoperatif 1. saatteki skor hem preoperatif skorundan( $p=0.006$ ) hem de postoperatif 24. saat skorundan ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 4.3, Şekil 4.6).



**Şekil 4.6.** MMSE skorunun gruplar içerisinde ve zamana bağlı dağılımı

MMSE skor ortalamalarındaki değişim miktarları gruplarda karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında MMSE1-MMSE0( $\Delta_1$ ) farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup İ' de ortalama değişim -1,58 birim, Grup T' de -0,28 birimdi. Yani Grup İ' de MMSE skorunun daha fazla düştüğü tespit edildi. Postoperatif 24. saat MMSE ile preoperatif MMSE skor ortalamaları arasındaki fark ( $\Delta_2$ ) ve postoperatif 24. saat MMSE ile postoperatif 1. saat MMSE skor ortalamaları arasındaki fark ( $\Delta_3$ ) ise gruplar arasında benzer tespit edildi (Tablo 4.4).

**Tablo 4-4.** Zamana göre MMSE skoru değişimleri arasındaki fark

	Grup T	Grup İ	p
<b>Delta-1(<math>\Delta_1</math>)</b>	-0,28±1,81	-1,58±2,78	0.035
<b>Delta-2(<math>\Delta_2</math>)</b>	1,33±1,73	0,58±1,74	0.095
<b>Delta-3(<math>\Delta_3</math>)</b>	1,60±1,52	2,15±2,62	0.231

$\Delta_1$ : Postop MMSE (1.saat) ile Preop MMSE arasındaki fark (MMSE1-MMSE0)

$\Delta_2$ : Postop MMSE (24.saat) ile Preop MMSE arasındaki fark (MMSE24-MMSE0)

$\Delta_3$ : Postop MMSE (24.saat) ile Postop MMSE (1.saat) arasındaki fark (MMSE24-MMSE1)

Grup İ' de preoperatif serum NSE düzeyi medyan değeri 14,6 ng/ml iken, postoperatif serum NSE düzeyi medyan değeri 16,0 ng/ml olup, istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (p=0,214) (Tablo 4.5).

Grup T' de preoperatif serum NSE düzeyi medyan değeri 14,8 ng/ml iken, postoperatif serum NSE düzeyi medyan değeri 13,2 ng/ml olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,038) (Tablo 4.5).

Preoperatif NSE düzeyi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzerdi (p=0,0904). Benzer şekilde postoperatif NSE düzeyleri de gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi (p=0,927) (Tablo 4.5).

**Tablo 4-5.** Serum NSE preoperatif ve postoperatif düzeyleri

	Grup				p*
	Grup T		Grup İ		
	Ortalama±SS	Medyan(Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan(Min-Max)	
<b>Preop</b>	39,1±90,9	14,8(5,7-548,2)	20,9±19,3	14,6(5,5-122,1)	0,904
<b>Postop24</b>	27,9±53,5	13,2(5,1-287,7)	18,6±16,4	16,0(5,9-108,9)	0,927
<b>p*</b>	p=0,038		p=0,214		

\* Mann-Whitney U testi uygulandı.

Nöron spesifik enolaz düzeyi değişim ortalamaları gruplarda karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplarda delta ( $\Delta$ ) benzer bulundu ( $p=0,264$ ). Grup T ve İ' de zamana bağlı değişim istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0,264$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4-6.** Zamana göre NSE düzeyi değişim ortalamaları

	Grup T	Grup İ	p
<b>Delta</b>	-11,17±95,92	-2,34±10,17	0.264

$\Delta$ : PostopNSE ile PreopNSE arasındaki fark (NSEpostop-NSEpreop)

Tüm hastalarda postoperatif serum NSE düzeyi ile postoperatif 1.saat MMSE skoru arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r=0,21$ ,  $p=0,063$ ). Benzer şekilde postoperatif 24.saat MMSE skoru ile postoperatif serum NSE düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $r=0,16$ ,  $p=0,164$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4-7.** Gruplara göre MMSE ile NSE değerleri arasındaki korelasyon

Grup		PreopNSE	PostopNSE	PreopMMSE	PostopMMSE1	PostopMMSE24	
Grup T	PreopNSE	r	<b>0,54</b>	0,23	0,13	-,004	
		p	<b>0,001</b>	0,160	0,403	0,981	
	PostopNSE	r	<b>0,54</b>	<b>0,41</b>	0,23	0,24	
		p	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>	0,156	0,129	
	PreopMMSE	r	0,23	<b>0,41</b>	<b>0,86</b>	<b>0,87</b>	
		p	0,160	<b>0,008</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	
	PostopMMSE1	r	0,13	0,23	<b>0,86</b>	<b>0,88</b>	
		p	0,403	0,156	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	
	PostopMMSE24	r	-,004	0,24	<b>0,87</b>	<b>0,89</b>	
		p	0,981	0,129	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	
	Grup İ	PreopNSE	r	0,51	,20	0,15	0,11
			p	0,001	0,215	0,367	0,475
PostopNSE		r	<b>0,52</b>	0,23	0,27	0,23	
		p	<b>0,001</b>	0,147	0,089	0,145	
PreopMMSE		r	0,20	0,23	<b>0,78</b>	<b>0,85</b>	
		p	0,215	0,147	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	
PostopMMSE1		r	0,15	0,27	<b>0,78</b>	<b>0,83</b>	
		p	0,367	0,089	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	
PostopMMSE24		r	0,11	0,23	<b>0,85</b>	<b>0,83</b>	
		p	0,475	0,145	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	

r:korelasyon katsayısı

Grup T' de postoperatif NSE düzeyi ile postoperatif 1. saat MMSE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r=0,23$ ,  $p=0,156$ ). Benzer şekilde postoperatif NSE düzeyi ile postoperatif 24. saat MMSE skoru arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ( $r=0,24$ ,  $p=0,129$ ) (Tablo 4.7).

Grup İ' de postoperatif NSE düzeyi ile postoperatif 1. saat MMSE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r=0,27$ ,  $p=0,089$ ). Postoperatif NSE düzeyi ile postoperatif 24. saat MMSE skoru arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ( $r=0,23$ ,  $p=0,145$ ) (Tablo 4.7).

## 5 TARTIŞMA

Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimini anestezi yöntemi ve anestezi ilaçlarının seçimi etkilemektedir. Çalışmamızda TİVA ve inhalasyon anestezi yöntemlerini kıyaslarken, erken dönemde inhalasyon anestezisi uygulanmış grupta daha fazla kognitif disfonksiyon saptadık. Postoperatif 1. saat ile preoperatif MMSE skoru değişim ortalamaları arasındaki farkı inhalasyon anestezisi uygulanmış hastalarda daha fazla tespit ettik.

Volatil anesteziğin rezidüel seviyeleri santral sinir sistemi aktivitesinde değişimler oluşturabilir. Bu nedenle, anesteziden erken derlenmeyi sağlayan, hızlı eliminasyon ve düşük metabolizmayla birlikte olan anesteziğin kullanımı postoperatif kognitif disfonksiyon gelişen hasta popülasyonunda avantaj sağlayabilir.

Yaşlı hastalarda reyonel ve genel anestezinin karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada anesteziden 7 gün sonra saptanan POKD sıklığı, genel anestezi alan grupta reyonel anestezi grubundan daha sık iken, üçüncü ayda anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (57).

Dupont ve arkadaşlarının akciğer cerrahisi geçiren 1000 hastada desfluran, sevofluran ve izofluran anestezisini karşılaştırdığı çalışmalarında; anestezi boyunca her üç ajanla da benzer arter basıncı, kalp hızı ve oksijenasyon elde etmişlerdir (58, 59). Benzer şekilde Eger ve arkadaşlarının çalışmasında da sevofluran grubu ile desfluran grubu arasında vital bulgular açısından preoperatif ve postoperatif dönemde fark tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde çalışmaya alınan hasta gruplarında hemodinamik açıdan benzer özellikler ve bazal değerlere göre  $\pm$  %20'yi aşmayan stabil bir seyir tespit edildi. Her iki grupta da benzer şekilde OAB, anestezi indüksiyonundan sonra bazal değerlere göre düşüş gösterdi. Bu düşüş, anestezi indüksiyonuna ve cerrahi uyarının geç başlamasına bağlandı.

Perkütan nefrolitotomi vakalarında sevofluran ile propofol infüzyonu uygulanan hastalar hemodinamik parametreler, bulantı, kusma ve iyileşme özellikleri açısından karşılaştırılmıştır (60). Bu çalışmada gruplar arasında SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> ve BİS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da SpO<sub>2</sub>, BİS ve ETCO<sub>2</sub> değerleri intravenöz anestezi ve inhalasyon anestezisi



uygulanmış hastalarda stabil bir seyir göstermiş olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Kardiyopulmoner bypass sırasındaki sistemik perfüzyon basınçları ile postoperatif kognitif disfonksiyon ve deliryum arasındaki ilişki araştırılmıştır (61). Bir hasta grubunda perfüzyon basıncı 80-90 mmHg, diğer grupta ise 60-70 mmHg olacak şekilde hastalar ayrılmıştır. Hastalara operasyon öncesinde ve operasyondan 48 saat sonra Mini-Mental Durum testi uygulanmıştır. Postoperatif MMDT skoru, düşük perfüzyon basıncı olan grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda her iki hasta gruplarında hemodinamik açıdan benzer özellikler ve stabil bir seyir tespit ettik. Grup T ve grup İ' nin ortalama arter basınçları, dolayısıyla serebral perfüzyon basınçları benzerdi. Kognitif fonksiyonların kan basıncı değişiminden en az etkilenmesi açısından çalışmamızdaki gruplar arasında fark olmaması önem taşımaktadır.

Literatürü incelediğimizde hipertansiyonlu geriatric hastalarda intraoperatif ortalama arter basıncının postoperatif kognitif fonksiyona etkisi değerlendirilmiş (62). Postoperatif kognitif disfonksiyon ile ortalama arter basıncı değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. İntraoperatif ortalama kan basıncı değerleri  $\pm\%20$  sınırları içerisinde sürdürüldüğünde kısa ve ara dönemde POKD gelişimi için risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamıza ortalama arter basıncı peroperatif  $\pm\%20$  sınırları içerisinde olan hastalar dahil edildi, peroperatif hipotansiyon ya da hipertansiyon görülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kognitif disfonksiyona neden olabilecek OAB değişikliklerini ekarte etmek amacıyla bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Fredman ve arkadaşlarının çalışmasında sevofluran ve propofol anestezilerini gününbirlik cerrahi uygulanan hastalarda karşılaştırmıştır (63). Anestezi indüksiyonundan sonra OAB ve KTA değerleri her iki grupta da azalmıştır. Propofol ile indüksiyon yapılan gruplarla kıyaslanınca, sevofluran ile indüksiyon yapılan grupta, indüksiyondan hemen sonraki dönemde daha düşük kalp tepe atımı değerleri görülmüştür. Anestezi idamesi sırasında bütün gruplarda ortalama arter basıncı ve kalp tepe atımı değerlerinde benzer değişiklikler tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, anestezi indüksiyonu sonrası ortalama arter basıncı ve kalp tepe atımı değerlerinde bu çalışmada olduğu gibi düşüş tespit ettik. Grup T' de Grup İ' ye göre

daha stabil bir seyir gözlemledik. OAB ve kalp tepe atımındaki düşüşler serebral kan akımında da azalmaya neden olabilir. Kognitif fonksiyonların idamesinde serebral kan akımının belli bir seviyede tutulması önem arz etmektedir. Grup T' de oluşan hemodinamik değerlerin Grup İ' den daha stabil olması kognitif fonksiyonların devamlılığının Grup T' de daha iyi olduğunu düşündürebilir.

Fredman ve arkadaşları, sevofluran ve propofol anesteziilerini günöbirlik cerrahi uygulanan hastalarda karşılaştırmıştır (63). Hastalar preoperatif ve postoperatif bakım ünitesine alınınca 15, 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra DSST (Digit Symbol Substitution Testi ) ile kognitif fonksiyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada her iki anestezi grubunda DSST ile ölçölen kognitif fonksiyonlar benzer bulunmuş. Çalışmamızda sevofluran ve propofol-remifentanil uygulanmış iki grubun kognitif fonksiyonlarını değerlendirebilmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir psikiyatrik test olan MMSE testini kullandık. Fredman ve arkadaşlarının çalışmalarında uygulanan testlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmazken, biz çalışmamızda kognitif fonksiyon değerlendirmesinde Grup T ve Grup İ arasında fark saptadık. Grup T ve grup İ' de postoperatif 1.saat MMSE skoru ile preoperatif MMSE skoru arası farklar( $\Delta_1$ ) karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlendi. Bu periyotta gruplar arası hemodinamik parametrelerdeki değişiklik de göz önüne alındığında, MMSE skorundaki düşüş postoperatif 1.saatte Grup İ' de daha fazla kognitif disfonksiyon gelişimi ile ilişkilendirildi. Özellikle günöbirlik cerrahi uygulamalarında operasyon sonrası ilk saatlerde TİVA uygulamalarının kognitif fonksiyonlarda daha hızlı düzelme gösterdiğini, inhalasyon anestezisine göre daha çabuk derlenme sağladığını düşünöyoruz.

Larsen ve arkadaşları, ASA I-II grubundan 60 hastada remifentanil-propofol, desfluran ve sevofluran ile yaptıkları çalışmada kognitif fonksiyonlar ve derlenmeyi karşılaştırmışlardır (64). DSST ve TDT (Triger Dot Test) anestezinin sonlandırılmasından 30, 60 ve 90 dk sonra postanestezik bakım ünitesinde tekrarlanmışdır. Anestezi bitiminden 30 dakika sonra, remifentanil-propofol ve desfluran grubundaki hastalar sevofluran grubundaki hastalara oranla DSST testine daha fazla doğru yanıt vermişlerdir. Anesteziden 60 dakika sonra ise desfluran ve sevofluran anestezisi uygulanan hastalar arasında fark gösterilemezken, remifentanil-propofol anestezisi uygulanan hastalarda daha yüksek başarı saptanmışdır. 90 dakika

sonra ise bu üç grupta DSST testinde fark gösterilememiştir. Larsen ve arkadaşlarının bu çalışmasında yazarlar remifentanil-propofol grubundaki daha hızlı uyanmanın, bu ilaçların desfluran ve sevofluran ile karşılaştırıldığında daha hızlı eliminasyonu sebebiyle olduğunu düşünmektedir. Çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi Grup T' de Grup İ' ye oranla postoperatif 1. saatte MMSE skor ortalaması açısından daha yüksek kognitif performans saptandı. Grup İ' de postoperatif 1. saatte MMSE skoru preoperatif skora göre Grup T' den daha fazla düşüş gösterdi. Dolayısıyla kısa süreli cerrahi operasyonlarda inhalasyon anesteziyelerine maruz kalan hastalarda özellikle operasyon sonrası ilk saatlerde daha düşük kognitif fonksiyon gözlenebilir. Bu nedenle gününbirlik cerrahiler için inhalasyon anestezi POKD gelişimi açısından iyi bir seçenek olmayabilir.

Yaşlı hastalarda Chen ve arkadaşları tarafından desfluran ve sevofluran anesteziyelerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri karşılaştırılmıştır (65). Bu çalışmada, 65 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve erken postoperatif dönemde MMSE ile kognitif fonksiyonların karşılaştırılması hedeflenmiştir. Preoperatif bazal MMSE değerleri ile karşılaştırıldığında, ortalama MMSE skorları her iki grupta da postoperatif 1. saatte düşmüştür. Her iki gruptaki hastaların %85'ten fazlası postoperatif 3. saatte preoperatif bazal değerlerine dönmüşlerdir. Postoperatif 24. saatte bütün hastalar bazal MMSE skorlarına dönmüştür. Her iki grup arasında preoperatif ve postoperatif 1, 3, 6 ve 24. saatlerdeki MMSE skorlarına göre fark tespit edilememiştir. Çalışmamızda ise kognitif fonksiyonları 65 yaş altı hastalarda değerlendirdik ve bu yaş grubunda da anestezi sonrası kognitif fonksiyonların etkilenip etkilenmediğini araştırmayı amaçladık. 18-65 yaş arasında TİVA ve inhalasyon anestezi uygulanmış hastaların yer aldığı her iki grupta MMSE skorları postoperatif 1. saatte, preoperatif değerlere göre düşüş gösterdi. Bu düşüş Grup T' de istatistiksel olarak anlamlı değildi fakat Grup İ' de bu çalışmada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit ettik. Postoperatif 24. saatte ise her iki grupta MMSE skoru bazal değerlerinden daha yüksek olarak bulundu. Bunun sonucu olarak da kognitif fonksiyonların postoperatif erken dönemde intravenöz uygulanan anestezi ajanlarına göre inhalasyon ajanlarından daha fazla etkilendiği ve daha iyi kognitif fonksiyonların intravenöz anestezi ajan uygulamalarından sonra ortaya çıkabileceği kanısına vardık.

Juvin ve arkadaşları tarafından 45 yaşlı olgunun postoperatif kognitif fonksiyonları değerlendirilmiş (66). Propofol ve desfluran gibi anestezi ajanları kullanıldığında MMSE ile değerlendirilen kognitif fonksiyonun operasyondan sonra 24. saatte bazal değerlere ulaştığını bulmuşlardır. Çalışmamızda MMSE skoru postoperatif 1. saatte her iki grupta da düşüş göstermişken postoperatif 24. saatte preoperatif değerlerden daha yüksek bulundu. Bu durum başlangıçta beklenmeyen bir sonuç olarak düşünülse de daha sonra yaptığımız değerlendirmelerde testin ilk uygulamasında hastalar açısından bir farkındalık olduğu, bu farkındalığın postoperatif 1. saatte etkin olmadığı ancak testlerin tekrarlayan uygulamalarında öğrenmeden kaynaklı test sonuçlarını etkileyebileceğini göstermektedir. Postoperatif 24. saatteki bazal değerlere kıyasla gözlenen artış bu şekilde açıklanabilir.

Diğer bir çalışmada genel anestezi ile elektif cerrahi uygulanacak 68 hastada, total intravenöz ve desfluran anesteziilerinin erken derlenme ve kognitif fonksiyon üzerine etkileri araştırılmış (67). Her bir ilaç grubu için  $\leq 40$  yaş ve  $> 40$  yaş olmak üzere hastalar dört gruba ayrılmış. Hasta alt gruplarındaki preoperatif 24. saat, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat MMSE skorları ölçülmüş. Her iki gruptaki tüm hastaların preoperatif 24. saat, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat MMSE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş. Hasta gruplarının preoperatif 24. saat, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat MMSE skorlarının grup içi değerlendirmesi sonucunda, bütün gruplarda postoperatif 1. saatteki skorlar anlamlı olarak düşük ve postoperatif 24. saatte normal değerlerine ulaşmış. Biz çalışmamızda Grup T ve grup İ' nin MMSE skorlarının zamana bağlı değişimini istatistiksel olarak anlamlı bulduk ve grup içi değerlendirmede postoperatif 1. saat MMSE skorunda grupların her ikisinde de düşüş gözlemledik. Grup İ' deki MMSE skoru düşüşünü istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Preoperatif MMSE skoru ile postoperatif 1. saat MMSE skor farkları da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup İ' de MMSE skoru postoperatif 1. saatte daha çok azaldı. Bu nedenle inhalasyon anesteziilerinin kognitif fonksiyonları daha fazla etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Elektif laparoskopik kolesistektomi vakalarında, Goswami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada propofol ve sevofluranın kognitif fonksiyon ve hafıza üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır (68). Çalışmaya 18-60 yaş, ASA I, en az lise mezunu ve

preoperatif MMSE skoru 23' ün üzerinde olan hastalar dahil edilmiş. MMSE hastalara postoperatif 5. dakikada, 1. saat, 2. saat ve 4. saatte tekrar uygulanmış. İki grup arasında MMSE skorları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Propofol uygulanan grupta postoperatif 5. dakikada MMSE'yi yapamayan hasta sayısı sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuş. Diğer zaman noktalarında ise MMSE skoru 23 üzerinde olan hasta sayısı propofol grubunda daha az olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu çalışmanın aksine Grup T' de MMSE skoru postoperatif 1. saatte istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gösterirken, Grup İ' de postoperatif 1. saatteki skor düşüklüğü anlamlı bulunmuştur. Bu farklılık; propofol ve remifentanil uygulamalarının ameliyat sonrası hastalarda daha iyi kognitif performans sergilemelerine neden olacağı sonucunu ortaya koymaktadır.

Beyinde iskemik inme, kafa travması, status epileptikus ve meningoensefalitte serum NSE düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Serumdaki NSE düzeyinin beyin hasarının derecesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (55). NSE ile ilgili yapılan bir çalışmada beyin hasarı, inme gibi nöral doku hasarında NSE' nin kandaki düzeyinin sağlıklı gönüllülere göre arttığı ve böylece beyin hasarı için biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (69).

İlvan ve arkadaşları lumbal disk operasyonu geçiren, 40 hastada total intravenöz anestezinin genç ve yaşlı hastalarda postoperatif kognitif disfonksiyon üzerine etkilerini araştırmışlardır (70). Hastalar 65 yaş altı ve üstü olmak üzere ikiye ayrılmış, preoperatif MMSE testi uygulanmış, periferik venöz kan örneğinden S-100 beta protein düzeyine ve hemoglobin değerlerine bakılmış. Hastalardan postoperatif 24. saatte S-100 beta protein ve hemoglobin çalışılması amacıyla kan örneği alınmış ve MMSE testi tekrarlanmış. Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif MMSE skoru ve S-100 beta protein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Çalışmamızda da POKD değerlendirebilmek amacıyla sıkça kullanılan MMSE testini kullandık ve biz de postoperatif 1. ve 24. saatte bu testi hastalara uyguladık. S-100 beta protein yerine ise POKD saptanmasında değerli bir biyobelirteç olan NSE düzeyini ölçtük. Grup İ' de MMSE skorunun postoperatif 1. saatte düşüş farkı, Grup T' ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. NSE düzeyini ise Grup T' de postoperatif 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak saptadık. Grup İ' de ise NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

olmayan artış tespit ettik. Postoperatif 24. saatteki MMSE skorları ile karşılaştırıldığında NSE düzeyindeki değişikliklerin herhangi bir anlamı olmadığını düşünmekteyiz.

Kalça fraktürü olan 120 hastada yapılan bir çalışmada serum S100 beta protein ve NSE konsantrasyonları ölçülmüş (71). Deliryum gelişen ve gelişmeyen hastalardan alınan ilk örneklerde, deliryum gelişen hastalarda serum S100 beta protein seviyesinde artış gözlenmiş fakat NSE düzeyinde fark gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda inhalasyon anestezisi uygulanmış grupta NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. NSE düzeyi ile MMSE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde yer alan bir çalışmada travmatik beyin hasarı olan hastalarda ve sağlıklı insanlarda NSE düzeyi ölçülmüş (5). Travmatik beyin hasarı olan hastalarda 12 aydan sonra alınan kan örneklerindeki NSE düzeyi sağlıklılara göre düşük bulunmuştur. Travmatik beyin hasarı olan ve kan örneği 12 ay içerisinde alınan hastalarda akut safhada NSE düzeyinde artış tespit edilmiştir. Kronik dönemdeki NSE düzeyindeki bu azalma santral sinir sistemindeki nöron kaybı ve beyin atrofisiyle açıklanmaktadır. Çalışmamızda Grup T' de NSE düzeyi postoperatif 24. saatte ölçüldü ve literatürün aksine NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterse de POKD ile ilişkilendirilemedi.

Akut santral sinir sistemi hastalığı olup nöbet geçirip geçirmemesine göre gruplara ayrılan hastalarda serum NSE düzeyi ölçülmüştür (56). Nöbet geçiren akut santral sinir sistemi hastalığı olan kişilerde serum nöron spesifik enolaz düzeyi önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. NSE aksonal hasarda ve nöron yenilenmesinde güvenilir bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış Grup İ' de tespit edildi. Literatürde bu artışın nöron hasarının göstergesi olarak kabul edilmesiyle birlikte çalışmamızda bu artış ile POKD arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. Bunun nedeni; literatürdeki araştırmaların daha çok yaşlı hasta popülasyonu ile yapılmasına karşın, çalışmamızda POKD'nun prognostik faktörlerinden olan yaş, eğitim gibi özelliklerin belli bir kalıpta sıkıştırılmadan geniş perspektif ile değerlendirilmesinden kaynaklanabilir.

Koroner arter bypass cerrahisi geçiren, 60 yaş ve üzerinde, 35 hastada postoperatif kognitif disfonksiyon değerlendirilmiş (72). Hastalara preoperatif ve postoperatif

dönemde, içerisinde Mini Mental Durum Testi de bulunan nöropsikiyatrik testler yapılmış. Preoperatif dönemde ve postoperatif 24. ve 48. saatte serum NSE ve S-100 beta protein düzeylerine bakılmıştır. Postoperatif dönemde serum NSE ve S-100 beta protein seviyelerinde artış tespit edilmiş. Hastaneden taburcu olma zamanındaki kognitif disfonksiyon ile 24. saat NSE düzeyi artışı arasında korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda MMSE skoru ile serum NSE düzeyi arasında korelasyon için Spearman korelasyon testi uygulandı. Grup I' de bazal değerler ile kıyaslandığında postoperatif 24.saatte MMSE skorunda artış, postoperatif 24. saat NSE düzeyinde de artış bulunurken bu periyotta aralarında korelasyon saptanmadı ve NSE seviyesinde bir artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmedi.

Koroner arter bypass greft ameliyatlarında, postoperatif kognitif disfonksiyon ile serum S100 beta protein ve NSE seviyesi arasındaki ilişki araştırılmış (73). Mental durum değerlendirilmesi için kullanılan nörokognitif testler operasyondan önce, operasyon sonrası 21. ve 180. günde tekrarlanmış. Hemen ameliyat sonrası S100 beta protein ve NSE düzeyi ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmış. NSE seviyesindeki artış operasyon sonrası 6. saatte ve 24. saatte de devam etmiş fakat S100 beta protein seviyesi kısmen bazal düzeyine geri dönmüştür. S100 beta protein seviyesinde operasyon sonrası POKD gelişmiş hastada 21. günde önemli ölçüde artış saptanmıştır. Bu çalışma NSE düzeyi ile POKD arasında güçlü bir ilişki gösterememiştir, biyobelirteçlerin serum seviyesindeki artışları nöral hasara bağlanmıştır. Çalışmamızda da POKD ile NSE düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Elektif major abdominal cerrahi geçiren, 60 yaş ve üstü hastaların dahil edildiği çalışmada NSE ve S100 beta protein kan konsantrasyonlarının kognitif disfonksiyonu yansıtmaları değerlendirilmiş (74). Preoperatif ve postoperatif dönemde(1 hafta ve 3 ay sonra) hastalara nöropsikolojik test uygulanmış. Postoperatif ilk 3 gün boyunca deliryum değerlendirilmesi amacıyla MMSE yapılmış. Preoperatif dönemde ve postoperatif 24. ,48. ve 72. saatlerde NSE ve S100 beta protein düzeyleri ölçülmüş. Deliryum gelişen hastalarda operasyon sonrası 48. saatte ölçülen S100 beta protein düzeyinde artış saptanmış, NSE düzeyinde ise artış tespit edilmemiş. S100 beta protein ve NSE düzey değişikliği ile POKD arasında önemli bir bağlantı saptanmamış. NSE düzeyinde 24. saatte artış, 48. ve 72. saatte ise

azalma görülmüş. S100 beta protein salınımı kısa süreli glial hücre disfonksiyonu ile açıklanmıştır. Çalışmamızda inhalasyon anestezisi uygulanmış grupta postoperatif 24. saatte NSE düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasada artış göstermiştir. Ancak nöropsikolojik test ile biyobelirteç düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalara preoperatif dönemde zeka testi yapılmaması ve eğitim düzeylerinin kaydedilmemesi çalışmamızın zayıf yönleri olarak tespit edilmiştir. Ayrıca postoperatif süreçte hastaların daha uzun periyotlarda takip edilerek NSE düzeyleri ve MMSE skorunun değerlendirilmesi daha anlamlı olabilir.





## 6 SONUÇ

Çalışmamızda inhalasyon anestezisi uygulanmış hastalarda postoperatif 1. saat MMSE skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede preoperatif ve postoperatif 24. saat değerlerinden düşük tespit edildi. Bununla birlikte postoperatif 1. saat ile preoperatif MMSE skor ortalamaları değişimleri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İnhalasyon anestezisi tekniği uygulanmış grupta MMSE skor ortalamasının total intravenöz anestezisi tekniği uygulanmış hastalara göre daha fazla düştüğü tespit edildi.

Grup T' de postoperatif serum NSE düzeyi preoperatif değerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Grup İ' de ise buna zıt olarak postoperatif NSE düzeyi preoperatif değerden yüksek tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

MMSE skoru ile serum NSE düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak;

İnhalasyon anestezisi uygulamaları operasyon sonrası 1. saatte daha fazla kognitif disfonksiyona neden olabilir. Özellikle gününbirlik cerrahiler için intravenöz anestezik uygulanmış hastalarda erken dönemde daha yüksek kognitif performans gözlenebilir. Ameliyat sonrası 24. saatte ise her iki yöntemin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri benzerdir.

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan biyobelirteçlerden serum NSE düzeyi ölçümünün ise kognitif disfonksiyon gelişimini göstermek için yetersiz kaldığı, bu konuyla ilgili daha fazla hasta sayısı ve postoperatif daha uzun zamanlarda yapılmış ölçümlerin olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

## 7 KAYNAKLAR

1. Işık B. Anestezinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation. 2004;2(2):94-102.
2. Ozkose Z, Ercan B, Ünal Y, Yardim S, Kaymaz M, Dogulu F, et al. Inhalation versus total intravenous anesthesia for lumbar disc herniation: comparison of hemodynamic effects, recovery characteristics, and cost. 2001;13(4):296-302.
3. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İnhalasyon Anestezikleri, Lange Klinik Anesteziyoloji 4. baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara 2015; 153-173.
4. Schaefer ST, Koenigsperger S, Olotu C, Saller T. Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy? Current opinion in anaesthesiology. 2019;32(1):92-100.
5. Bagnato S, Andriolo M, Boccagni C, Lucca LF, De Tanti A, Pistarini C, et al. Reduced neuron-specific enolase levels in chronic severe traumatic brain injury. Journal of neurotrauma. 2019.
6. Kayhan Z. Genel Anesteziye Giriş: Klinik Anestezi. Genişletilmiş Üçüncü Baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul 2007: 65-74
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. İntravenöz Anestezikler, Lange Klinik Anesteziyoloji 4. baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara 2015; 175-187.
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Analjezik Ajanlar, Lange Klinik Anesteziyoloji 4. baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara 2015; 189-198
9. Bailey PL, Egan DJ, Stanley TH. Intravenous opioid. In Miller RD (Ed) Anaesthesia 4<sup>th</sup> ed Newyork Churchill Livingstone. 2000: 273-377
10. Glass PS, Gan TJ, Howell SJA, Analgesia. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. 1999;89(4S):7.
11. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam FJA, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentamil. 1995;80(5):990-3.
12. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. 1995;274(1):34-9.

13. Kayhan Z. İnhalyasyon Anestezikleri: Klinik Anestezi. Genişletilmiş Üçüncü Baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul 2007: 75-97.
14. Brown BJA, Analgesia. Sevoflurane: introduction and overview. 1995;81(6S):1S-3S.
15. Smith I, Nathanson M, White PJBjoa. Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic. 1996;76(3):435-45.
16. Kharasch EDJA, Analgesia. Biotransformation of sevoflurane. 1995;81(6S):27S-38S.
17. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KEJATJotASoA. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. 1995;82(3):689-99.
18. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. Anesthesiology. 1992;77(6):1155-64.
19. Kayhan Z. İntravenöz Anestezi: Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı. Logos yayıncılık. İstanbul 2007: 97-122.
20. Cuchira RF, Miller ED, Roizen MF, Savarese JJ: Total Intravenous Anaesthesia. Anaesthesia, Fifth Edition (Ed: Miller RD), Chapter 10., Philedelphia, Churchill Livingstone Publishing Company 2000; 336-337.
21. Camu F, Kay BJMia. Why total intravenous anaesthesia (TIVA)? 1991;21:1-14.
22. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nörofizyoloji ve Anestezi, Lange Klinik Anesteziyoloji 4. baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara 2015; 575-592.
23. Kayhan Z. Nöroanestezi : Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı. Logos Yayıncılık. İstanbul 2007:760-783.
24. Gülapoğlu H, Ünver S, Muslu S, Balaban F, Özgök AJTKJoAR. Genel Anestezi ve Spinal Anestezi Sonrası Postoperatif Kognitif Fonksiyonların Karşılaştırılması. 2013;11(2):61-6.
25. Altun K, Dinçer P, Eti Z, Göğüs F. Alfentanil ve remifentanilin postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Anestezi Dergisi. 2010;18(4):201-206.

26. Kulaksızoğlu IB, Tukul R, Uçok A, Yargıç I, Yazıcı O. Psikiyatri. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayinevi. 2009.
27. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Seventh Edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:240-318.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
29. Moller J, Svernild I, Johannessen N, Jensen P, Espersen K, Gravenstein J, et al. Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. 1993;71(3):340-7.
30. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EWJCC. Delirium in the intensive care unit. 2008;12(3):S3.
31. Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WFJBM. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. 2010;8(1):89.
32. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, et al. The clinical course of advanced dementia. 2009;361(16):1529-38.
33. Karaca S. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. TARK 2004 Özet Kitabı, 57. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon derneği 38. Ulusal kongresi, 2004, Antalya, 1-5 Aralık 2004.
34. Monk TG, Price CCJCoicc. Postoperative cognitive disorders. 2011;17(4).
35. Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, Sarafis P. Pathogenesis And Treatment of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Electronic Physician ( ISSN:2008-5842). February 2017, Volume:9, Issue: 2, Pages:3768-3775.
36. Rundshagen IJDÄI. Postoperative cognitive dysfunction. 2014;111(8):119.
37. Brown IV C, Deiner SJBBJoA. Perioperative cognitive protection. 2016;117(suppl\_3):iii52-iii61.
38. Bekker AY, Weeks EJJBP, Anaesthesiology RC. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. 2003;17(2):259-72.
39. Bhaskar SB, Bajwa SJSJIjoa. From pre-operative comorbidities to post-operative cognitive dysfunction: The challenging face of geriatric anaesthesia. 2014;58(3):248.
40. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. 2004.

41. Flacker JM, Lipsitz LA, JAGSABS, Sciences M. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. 1999;54(1):M12-M6.
42. Rasmussen LSJBp, anaesthesiology rC. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. 2006;20(2):315-30.
43. Erden İA, Uzun Ş, Turgut HC, Aypar U. Yaşlı Hastalarda Anestezi. Akad Geriatri 2009; 1: 162-166.
44. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. 1998;351(9106):857-61.
45. Edgcombe H, Carter K, Yarrow SJBjoa. Anaesthesia in the prone position. 2008;100(2):165-83.
46. Abildstrom H, Rasmussen L, Rentowl P, Hanning C, Rasmussen H, Kristensen P, et al. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. 2000;44(10):1246-51.
47. Wang W, Wang Y, Wu H, Lei L, Xu S, Shen X, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. 2014;20:1908.
48. Bitsch M, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet HJAas. Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. 2006;50(4):428-36.
49. Yavuz BJİHD. Nöropsikiyatrik Değerlendirme ve kullanılan testler. 2008;15(1):5-13.
50. Öztürk S, Öztürk İ: Kalp Cerrahisinden Sonra Nörokognitif Fonksiyon Bozukluğu ve Biyokimyasal Belirteçler. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2013;21(2):553-562.
51. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L, et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. 2005;12(5):369-74.
52. Anastasiades KD, Mullins RE, Conn RB. Neuron-specific enolase. Assessment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung. American journal of clinical pathology. 1987;87(2):245-9.

53. Beaudeau JL, Leger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti MJ. Influence of hemolysis on the measurement of S-100beta protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clinical chemistry*. 2000;46(7):989-90.
54. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996;10(1):120-6.
55. Song T-J, Choi Y-C, Lee K-Y, Kim W-J. Serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase for diagnosis of tuberculous meningitis. 2012;53(6):1068-72.
56. Shaik AJ, Reddy K, Mohammed N, Tandra SR, KSS SBJNi. Neuron specific enolase as a marker of seizure related neuronal injury. 2019;131:104509.
57. Rasmussen L, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. 2003;47(3):260-6.
58. Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, Durinck L, Thevenot A, Moktadir-Chalons N, et al. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. 1999;82(3):355-9.
59. Bowland T, Ionescu P, Laster M, Fang Z, Gong D, Sonner J, et al. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. 1997;87(3):517-26.
60. Orhon ZN, Devrim S, Celik M, Dogan Y, Yildirim A, Basok EK. Comparison of recovery profiles of propofol and sevoflurane anesthesia with bispectral index monitoring in percutaneous nephrolithotomy. *Korean journal of anesthesiology*. 2013;64(3):223-8.
61. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemann S, Benk C, Schlensak C, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. 2011;40(1):200-7.
62. Özlülerden P, İlhan S, Öztürk İ, Erbay HJH. Hipertansiyonlu geriyatrik hastalarda intraoperatif ortalama kan basıncının postoperatif kognitif fonksiyona etkisi. 2015;33:36.
63. Fredman B, Nathanson MH, Smith I, Wang J, Klein K, White PJA, et al. Sevoflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol. 1995;81(4):823-8.

64. Larsen B, Seitz A, Larsen RJA, Analgesia. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. 2000;90(1):168-74.
65. Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. 2001;93(6):1489-94.
66. Juvin P, Servin F, Giraud O, Desmots J-MJA, Analgesia. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. 1997;85(3):647-51.
67. Baysalman HB, Oğuz G, Açıkğöz G, Aksakal FN, Ünver SJJotTA, Dergisi ICS-JTAvR. Total İntravenöz ve Desfluran Anestezilerinin Erken Derlenme ve Kognitif Fonksiyonlara Etkileri. 2011;39(1).
68. Goswami U, Babbar S, Tiwari SJJjoa. Comparative evaluation of the effects of propofol and sevoflurane on cognitive function and memory in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomised prospective study. 2015;59(3):150.
69. Luescher T, Mueller J, Isenschmid C, Kalt J, Rasiah R, Tondorf T, et al. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: Results from a prospective trial. 2019;142:50-60.
70. Ilvan G, ÖZKÖSE HZJTjoms. The effect of total intravenous anesthesia on the postoperative cognitive functions of young and elderly patients after lumbar disk surgery. 2015;45(1):191-6.
71. van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH, Korevaar JCJBn. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. 2009;9(1):21.
72. Rasmussen L, Christiansen M, Hansen P, Moller JJAas. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? 1999;43(5):495-500.

73. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, Pinto KO, Zeferino SP, Oses JP, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study. 2016;33(9):681-9.
74. Rasmussen L, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen P, Moller JJBjoa. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. 2000;84(2):242-4.

