



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**HİSTEROSKOPİLERDE DEKSMEDETOMİDİN-REMİFENTANİL VEYA
PROPOFOL-REMİFENTANİLİN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. İdris ATASOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP

VAN - 2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**HİSTEROSKOPİLERDE DEKSMEDETOMİDİN-REMİFENTANİL VEYA
PROPOFOL-REMİFENTANİLİN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. İdris ATASOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP

VAN – 2018

İÇİNDEKİLER

1- TEŞEKKÜRLER.....	VII
2- ÖZET.....	VIII
3- ABSTRACT.....	X
4- KISALTMALAR	XII
5- GRAFİKLER DİZİNİ.....	XV
6- ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XVI
7- TABLOLAR DİZİNİ.....	XVII
8- GİRİŞ ve AMAÇ	1
9-GENEL BİLGİLER.....	2
9.1. Histeroskopi.....	2
9.1.1. Tarihçe.....	2
9.1.2. Histeroskopi Endikasyonları.....	3
9.1.3. Histeroskopi Kondrendikasyonları.....	4
9.1.4. Histeroskopi Komplikasyonları.....	5
9.1.5. Histeroskopide Anestezi Yöntemleri.....	6
9.1.5.a. Genel anestezi.....	7
9.1.5.b. Rejyonel anestezi.....	7
9.1.5.c. Sedoanaljezi.....	7
9.1.6. Histeroskopide Hasta Pozisyonuna Bağlı Özellikler.....	7

9.1.6.1. Litotomi Pozisyonu.....	8
9.2. Sedasyon / analjezi veya Sedoanaljezi.....	8
9.2.1. Minimal sedasyon (anksiyoliz).....	9
9.2.2. Orta derecede sedasyon / analjezi (bilinçli sedasyon).....	9
9.2.3. Derin sedasyon / analjezi.....	9
9.2.4. Genel anestezi.....	9
9.3. Kognitif Fonksiyonlar.....	10
9.3.1. Kognitif Fonksiyonların Tanımı.....	10
9.3.2. Anestezinin Kognitif Fonksiyonlar ile İlişkisi.....	10
9.3.3. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu.....	10
9.3.4. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğunun Oluşma Mekanizmaları	11
9.3.5. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluklarında Tanı.....	11
9.3.6. Postoperatif Kognitif Disfonksiyonlar.....	15
9.3.6.a. Postoperatif Deliryum.....	15
9.3.6.b. Uzamış Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu.....	15
9.4. Sedoanaljezik İlaçlar.....	16
9.4.1. Midazolam.....	16
9.4.1.2. Farmakolojik Özellikleri.....	16
9.4.1.3. Kullanım Şekli ve Dozu.....	17
9.4.1.4. Yan Etkileri.....	17
9.4.2. Deksmetomidin.....	18
9.4.2.1. Farmakolojik Özellikleri.....	18

9.4.2.2. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	19
9.4.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri.....	19
9.4.2.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	20
9.4.2.5. Anestezi ve Analjezik Etkisi.....	20
9.4.2.6. Diğer Etkileri.....	21
9.4.3. Propofol.....	21
9.4.3.1. Etki Mekanizması.....	22
9.4.3.2. Kimyasal Yapısı.....	22
9.4.3.3. Farmakokinetik Özellikleri.....	22
9.4.3.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri	23
9.4.3.5. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri	23
9.4.3.6. Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri	23
9.4.3.7. Klinik Uygulama ve Dozu.....	24
9.4.3.8. Yan Etkileri.....	24
9.4.3.9. Diğer Etkileri.....	25
9.4.4. Remifentanil.....	25
9.4.4.1. Farmakolojik Özellikleri.....	26
9.4.4.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	26
9.4.4.3. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	27
9.4.4.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri.....	27
9.4.4.5. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerine Olan Etkileri.....	27
9.4.4.6. Analjezik Etkisi.....	27
9.4.4.7. Kullanım Şekli ve Dozu.....	28

9.4.4.8. Yan Etkileri.....	28
10- GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
11- BULGULAR.....	33
12- TARTIŞMA.....	40
KAYNAKLAR.....	43



TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, her zaman hoşgörü ile sorunlarımızı çözümleyen, tezimin hazırlanmasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurçin GÜLHAŞ'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım'a ve emeği geçen diğer tüm hocalarıma ayrı ayrı teşekkür ederim. Çalışma istatistiği konusundaki değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Sıddık KESKİN hocama teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca her türlü güçlük ve güzelliği birlikte yaşadığımız her zaman güzel günler olarak hatırlayacağım asistanlık hayatımda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım sırasında, ilgi ve yardımlarıyla bana destek olan tüm cerrahi asistan arkadaşlarıma ve hocalarıma,

Berber hizmet verdiğimiz anestezi teknisyeni, hemşire ve cerrahi teknisyenlerine, yoğun bakım hemşirelerine ve personeline,

Her zaman yanımda olan ve bana destek veren sevgili aileme,

Sevgi, teşekkür ve saygılarımla...

Dr. İdris ATASOY

ÖZET

HİSTEROSKOPİLERDE DEKSMEDETOMİDİN-REMİFENTANİL VEYA PROPOFOL-REMİFENTANİLİN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Çalışmamızda endometrial patolojilerin tanı ve tedavisinde altın standart olan histeroskopik girişimlerde; deksmedetomidin-remifentanil ile propofol-remifentanil kombinasyonlarını postoperatif kognitif fonksiyonlar, hemodinami, sedasyon, analjezi, derlenme, cerrah ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Komitesi onayı alındıktan sonra prospektif olarak gerçekleştirildi. ASA I-II, 18-65 yaş arası 35'er kişilik 2 grupta toplam 70 hasta çalışmaya dâhil edildi. Operasyon günü işlem öncesi cerrahi masasına alınan hastalara supin pozisyonda işlemin gerektirdiği standart rutin monitörizasyon yapıldı. Sedasyon öncesi ve sonrası sedasyon derinliği Ramsey sedasyon skoru (RSS) grupların kognitif fonksiyonları ise Minimal mental durum testi (MMDT) ile değerlendirildi.

Hastalar Grup PR ve DR olmak üzere randomize iki gruba ayrıldı. Grup PR' ye Propofol 1 mg/kg bolus yapıldıktan sonra 25-100 µg/kg/dk infüzyon dozuna geçildi. Grup DR' ye Deksmetomidin 1 µg/kg 10 dk bolus yapıldıktan sonra 0,4-0,7 µg/kg/sa infüzyon dozuna geçildi. Her iki gruba Remifentanil 0.25 µg/kg bolus sonrası 0.04 µg /kg/dk infüzyon dozuna geçildi. Tüm olgulara işlem boyunca nazal kanül ile 4-6 L dk⁻¹ O₂ verildi. Hastalar Ramsay Sedasyon Skalasına (RSS) göre RSS ≥4 olacak şekilde takip edildi. RSS <4 olması halinde gruba göre ek propofol yada deksmedetomidin yapıldı.

Olguların operasyon masasında ilaç uygulaması öncesinde vital parametreleri, kontrol değer olarak kaydedildikten sonra yükleme dozu öncesi ve sonrası girişim süresince her 5 dk da bir kaydedildi. Derlenme skoru ise Modifiye aldrete skoru (MAS) ile ölçüldü. Ağrının değerlendirilmesinde Yüz ağrı ölçeği (YAÖ) kullanıldı.

Bulgular: Her iki gruptaki olguların demografik özellikleri değerlendirildi. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, ASA risk sınıflaması ve histeroskopi süreleri bakımından anlamlı istatistiksel fark yoktu (p>0.05). Grup DR' de Minimal mental durum testi (MMDT) değerleri açısından preop ve postop değişiklik olmazken; Grup PR'de Postop, Preop'a göre istatistiksel olarak anlamlı gerileme olduğu görüldü (p<0,05). Her iki gruptaki olgular periferik oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri açısından değerlendirildi. Grup DR'de sadece indüksiyon sonrası

5. dakikadaki değer Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup DR'de indüksiyon sonrası 1, 5, 10 ve 15. dakikalardaki ve histeroskopi sonrası 5, 10 ve 15. dakikalardaki KAH'ı değerleri Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$). Grup DR'de histeroskopi sonrası 5, 10 ve 15. dakikalardaki bakılan değerler SKB'ı, DKB'ı ve OKB'ı açısından değerlendirildiğinde Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$). Grup DR'de Modifiye aldrete skorlaması açısından Grup PR'ye göre yüksek, Yüz ağrı leği skorları daha düşüktü ($p<0,05$). Grup DR'de Grup PR'ye göre işlem sonrası Cerrah, Hasta ve Anesteziist memnuniyeti istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup DR'de Desatürasyon ve Solunum depresyonu gözlenmezken, Grup PR'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Histeroskopilerde sedasyon uygulamasında Deksmetomidin-Remifentanil kombinasyonun; Propofol-Remifentanil kombinasyonuna göre daha iyi postoperatif kognitif fonksiyon, derlenme koşulları, analjezi, hasta ve cerrah memnuniyeti sağladığı kanısındayız. Bu kombinasyon çeşitli zaman periyotlarında kan basıncı düşüklüğüne neden olsa da hiçbir olguda tedavi gereksinimi olmadı.

Anahtar kelimeler: Histeroskopi, sedasyon, deksmedetomidin, propofol, kognitif fonksiyonlar

ABSTRACT

EFFECTS OF DEXMEDETOMYDIN-REMIFENTANIL OR PROPOFOL- REMIFENTANILINE POSTOPERATIVE COGNITIVE FUNCTIONS IN HYSTEROSCOPIES

Aim: In our study, hysteroscopic interventions, which are the gold standard in the diagnosis and treatment of endometrial pathologies, We aimed to compare dexmedetomidine-remifentanil and propofol-remifentanil combinations in terms of postoperative cognitive functions, hemodynamics, sedation, analgesia, complication, surgeon and patient satisfaction.

Method: This study was carried out prospectively after the approval of the Ethics Committee of Van Yüzüncü Yıl University. A total of 70 patients were included in the study in ASA I-II, 2 groups of 35 people with ages of 18-65 years. On the operation day, standart routine monitorisation was performed in the supine position of the patient taken to the surgical table before the procedure. The cognitive functions of Ramsey sedation score (RSS) groups before and after sedation were assessed by Minimal mental status test (MMDT).

Patients were randomly divided into two groups, PR and DR. After administration of propofol 1 mg / kg bolus to Group PR, 25-100 µg / kg / min infusion dose was applied. Dexmedetomidine was administered to Group DR at a dose of 0.4-0.7 µg / kg / h after a 10-min bolus of 1 µg / kg. Both groups received remifentanil 0.25 µg / kg bolus followed by a 0.04 µg / kg / min infusion dose. All cases were treated with nasal cannula at 4-6 L min⁻¹ O₂ throughout the procedure. Patients were followed according to the Ramsay Sedation Scale (RSS) as RSS ≥4. In the case of RSS <4, additional propofol was added dexmedetomidine according to the group.

Vital parameters were recorded as a control value before the administration of the drugs in the operation table of the cases and then recorded every 5 minutes during the pre- and post-challenge periods after the loading. The compilation score was measured by Modifiye aldrete score (MAS). Facial pain scale (CAM) was used in the evaluation of pain.

Findings: Demographic characteristics of the cases in both groups were evaluated. There was no statistically significant difference between groups in terms of age, height, weight, ASA risk classification and hysteroscopy durations (p>0.05). Minimal mental status test (MMDT) values in group DR did not change preop and postop; There was statistically significant decrease in Group PR according to Postop and Preop (p<0,05). Peripheral oxygen saturation (SpO₂) values were evaluated in both groups. In the group DR, only the 5th minute post-induction value was

statistically significant higher than the Group PR ($p<0.05$). In Group DR, values of HRR at 1, 5, 10 and 15 minutes after induction and at 5, 10 and 15 minutes after hysteroscopy were statistically significantly lower than Group PR ($p<0.05$). Statistical significance was low ($p<0.05$) in group DR when 5, 10 and 15 minutes after hysteroscopy were evaluated in terms of SBP, DBP and OCD. In group DR, modifye aldrete score was higher than Group PR in terms of scoring, and facial pain scale scores were lower ($p<0.05$). Surgeon, Patient and Anesthesiologist satisfaction were found to be statistically significantly higher after treatment according to Group PR in Group DR ($p<0,05$). Desaturation and respiratory depression were not observed in Group DR, but Group PR was statistically significantly higher ($p<0,05$).

Result: Dexmedetomidine-Remifentanil combination for sedation in hysteroscopes; We believe that better postoperative cognitive function, recovery conditions, analgesia, patient and surgeon satisfaction are better than propofol-remifentanil combination. This combination caused low blood pressure at various time periods, but did not require treatment at all.

Keywords: Hysteroscopy, sedation, dexmedetomidine, propofol, cognitive functions



KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologists
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
AUK	: Anormal Uterin Kanama
BİS	: Bispektral İndeks Monitorizasyonu
BT	: Bilgisayar Tomografisi
cAMP	: Çiklik Adenozin Monofosfat
CBF	: Beyin Kan Akımı
CO₂	: Karbondioksit
CMRO₂	: Beyin Metabolizma Oksijen Oranı
CVS	: Çiklik Kusma Sendromu
dk	: Dakika
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DSM	: Diagnostik ve Statik Mental Disorder
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ERKP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
ESWL	: Ekstrakorporeal şok dalgası
EtCO₂	: End-tidal Karbondioksit
FDA	: Food and Drug Administration
FRK	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
Grup DR	: Grup Deksmetomidin-Remifentanil
Grup PR	: Grup Propofol-Remifentanil
HCO₃	: Bikarbonat
HSG	: Histerosalpingografi
IVF	: Invitro Fertilizasyon
İ.Ü.	: İstanbul Üniversitesi
iv	: İntravenöz
im	: İntramüsküler
KAH	: Kalp Atım Hızı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
MAB	: Monitorize Anestezi Bakımı
MAC	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MAS	: Modifiye Aldrete Skalası
MFD	: Müllerian Füzyon Defektleri
MMDT	: Minimal Mental Durum Testi
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
O₂	: Oksijen
OKB	: Ortalama kan basıncı
PaO₂	: Parsiyel oksijen Basıncı
PaCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı

POD	: Postoperatif Deliryum
POKD	: Postoperatif Kongnitif Disfonksiyon Bozukluğu
RSS	: Ramsay Sedasyon Skalası
RIA	: Rahim İçi Araç
SKA	: Serebral Kan Akımı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
Sa	: Saat
SS	: Solunum Sayısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TARD	: Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
TEE	: Transözofageal Ekokardiyografi
UPOKFB	: Uzamış Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu
YAÖ	: Yüz Ağrı Ölçeği

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Gruplara göre ortalama periferik O₂ saturasyonu değerleri

Grafik 2: Grupların ortalama kalp atım hızı değerleri

Grafik 3: Grupların ortalama sistolik arter basıncı değerleri

Grafik 4: Grupların ortalama diastolik arter basıncı değerleri

Grafik 5: Grupların ortalama arter basıncı değerleri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Litotomi Pozisyonu

Şekil 2: Midazolam Kimyasal Yapısı

Şekil 3: Deksmetomidin hidrokloridin Kimyasal Yapısı

Şekil 4: Propofol Kimyasal Yapısı

Şekil 5: Remifentanil Kimyasal Yapısı

Şekil 6: Yüz Ağrı Ölçeği



TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1:** Sedasyon/analjezi ve genel anestezinin karşılaştırılması
- Tablo 2:** DSM-IV Postoperatif kognitif disfonksiyon tanı kriterleri
- Tablo 3:** DSM-IV Postoperatif deliryum tanı kriterleri
- Tablo 4:** Ramsey sedasyon skalsı
- Tablo 5:** Minimal mental durum testi
- Tablo 6:** Modifiye aldrete skoru
- Tablo 7:** Olguların demografik verileri
- Tablo 8:** Olguların kullanılan sedatif ilaçlara göre ASA risk sınıflaması dağılımı
- Tablo 9:** Grupların Preop ve Postop Mini Mental Durum Testlerin karşılaştırılması
- Tablo 10:** Grupların RSS, YAÖ ve MAS'ların karşılaştırılması
- Tablo 11:** Grupların işlem sonrası Cerrah, Hasta ve Anestezist memnuniyetinin karşılaştırılması
- Tablo 12:** Gruplarda gözlenen yan etkiler

GİRİŞ ve AMAÇ

Histeroskopi; litotomi pozisyonunda, lokal, rejyonal, genel anestezi veya sedoanaljezi ile gerçekleştirilebilen, günübirlik anestezi gerektiren, kısa süreli bir cerrahi girişimdir (1).

Lokal anestezi veya rejyonal anestezi uygulamaları, pozisyon ve operasyon bölgesinden dolayı hastalarda anksiyeteye yol açar (2). Histeroskopik girişimlerde hastalar uyanık ise görsel ve işitsel uyarılardan dolayı, ani beklenmedik bacak hareketleri sonrası cerrahi görüşü ve sterilizasyonu bozarak doku zedelenmesi ya da perforasyona yol açabilir. Sedoanaljezide; genel anesteziye kıyasla kooperasyon ve fizyolojik refleksler korunduğundan, daha hızlı derlenme sağlanarak operasyon odasının verimliliği, hasta konforu, memnuniyeti ve güvenliği artırılır (3). Bu nedenle sedoanaljezi günübirlik anesteziye, genel anesteziye tercih edilen bir anestezi tekniği haline gelmiştir (2).

Endometrial patolojiler için standart tanı ve tedavi yöntemi histeroskopidir. Histeroskopi vasıtasıyla polip ve myom rezeksiyonu, septum rezeksiyonu, sineşiyolizis, sterilizasyon ve artık gebelik ürünlerinin çıkarılması gibi işlemler yapılmaktadır (4).

Her ne kadar histeroskopi minimal invaziv bir işlem gibi görünse de serviks dilatasyonu, polip ve myom eksizyonu gibi ağrılı işlemler de mevcuttur. Günümüz obstetrik ve jinekoloji pratiğinde histeroskopi özellikle infertil kadınların değerlendirilmesi ve tedavisinde, uterin anomalilerin fonksiyonel ve anatomik incelemesinde ve anormal uterin kanamaların tanı ve yönetiminde temel araç olmuştur. Anestezistler için intraoperatif yeterli anestezi ve analjezi sağlanması önemlidir. Sempatik cevabın yeterince baskılanması iyi bir anestezi uygulamasının gereği sayılır. Histeroskopi sırasında hasta konforunu ve hekimin çalışmasını kolaylaştırmak, başarı oranını yükseltmek için bilinçli sedasyon uygulamaları yapılmaktadır. Histeroskopi işleminde bilinçli sedasyon amacıyla propofol sıklıkla kullanılmakta iken, yeni bir sedatif ajan olan deksmedetomidin hakkındaki bilgilerimiz ise yeterli değildir (5, 6).

Son yıllarda bilinçli sedasyon uygulamalarında deksmedetomidin, propofol ve diğer sedatif ilaçlara alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Deksmetomidin, yağda çözünür imidazol derivesi olup, güçlü ve ileri derecede selektif α_2 adrenoseptör agonistidir. Solunum depresyonuna yol açmaksızın, hastaların uyandırılabilir ve kooperasyon kurulabilir durumda oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar. Sedasyon ve analjezi sağlarken solunum depresyonu yapmaması nedeniyle, lokal ve rejyonal anestezi altında yapılan girişimlerde uygun bir ilaç olarak kullanılmaktadır (7). Bu nedenle çalışmamızda; histeroskopi işlemi sırasında bilinçli

sedasyon için uygulanan deksmedetomidin-remifentanil ile propofol-remifentanil kombinasyonlarını postoperatif kognitif fonksiyonlar, hemodinami, sedasyon, analjezi, derlenme, cerrah ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

9.1. Histeroskopi

Histeroskopi, distansiyon ajanları aracılığıyla skopi eşliğinde vajen, endoservikal kanal ve uterin kavitenin görüntülenmesini sağlayan, intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kullanılacak güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bu özellikleri nedeniyle infertilite sebebinin araştırılmasında histerosalpingografinin, anormal uterin kanamanın araştırılmasında ve tedavisinde dilatasyon ve küretajın yerini almıştır (8).

Histeroskopi majör cerrahi girişim olmaksızın pek çok uterin anomalinin düzeltilmesine olanak sağlamaktadır. Morbiditesinin daha az, hastanede yatış süresinin daha kısa ve maliyetinin daha düşük olması bu yöntemin avantajlarıdır. Histeroskopi ile anormal uterin kanamaya yol açan polip, submüköz myom, endometrial hiperplazi ve karsinom gibi lezyonların teşhis edilebilmesi ve uygun olgularda aynı seansta operatif yöntemle tedavileri mümkündür. Yapılan çeşitli çalışmaların derlemesinde histeroskopinin tüm endometriyal patolojileri tespitteki sensitivitesi % 90 ile % 97 arasında, spesifitesi ise % 62-% 93 arasında değişmektedir. Histeroskopinin submüköz myomları tanınmasındaki sensitivite % 53-% 100, spesifitesi % 97-% 100 oranlarında tespit edilmiştir. Hiperplazi veya karsinomlardaki sensitivite ve spesifitesi ise sırasıyla % 90-% 100 ve % 97-% 100 arasında tespit edilmiştir (9).

Histeroskopi, servikal kanaldan uterin kaviteye ulaştırılan intrauterin diagnostik ve terapötik işlemlerin yapılabildiği endoskopik bir prosedürdür. Pahalı teknik donanım ve anestezi gereksinimi, distansiyon ortamına bağlı komplikasyonların ortaya çıkabilmesi ve invazif bir girişim olması bu yöntemin dezavantajları gibi gözükmektedir. Buna karşılık, histeroskopinin bildirilen komplikasyon oranı ancak % 1'ler düzeyindedir (10).

9.1.1. Tarihçe:

Histeroskopi ile ilgili çalışmalar yaklaşık 150 yıldır yapılmaktadır. İlk başarılı histeroskopi 1869'da Pantaleoni tarafından postmenapozal kanamalı bir vakada uygulanmış ve

endometriyal polip saptanmıştır. O dönemlerde uterin kavitenin gözlenmesinde histeroskopun en önemli problemlerinden biri, aletin endometriumla temas etmesi ile oluşan kanamalardır. Kanama histeroskopinin gelişmesindeki gecikmenin en önemli nedenlerinden biri olmuştur. Charles David 1907'de kontakt histeroskopi için kullanılan enstrümantasyonu tanımlamıştır. 1914 yılında Alfred Heinberg yeni bir histeroskop tanımı yapmıştır. Bu alet bir su püskürtme mekanizması ile çalışmaktaydı. Dolayısıyla gözlem esnasında uterin kavitenin temizlenmesi sağlanıyordu. Dr. I. C. Rubin 1925 yılında histeroskopide dönüm noktası oluşturmuştur. Sabit basınç altında devamlı olarak gaz insufle ederek uterusu şişiren Rubin, peritoneal kaviteden hızlı absorpsiyonu nedeniyle karbondioksiti kullanmış. Rubin aletin içine açılacak ikinci bir kanal kullanarak direkt gözlem altında doku örneklerinin alınabileceğini de düşünmüş, siklusun proliferatif fazında endometrial kavitenin daha az vasküler olduğunu ve aletlerin teması ile kolayca kanamadığını göstermiştir. Histeroskopun gelişimindeki bir sonraki basamak direkt gözlem altında parça alınmasıdır. Bunu ilk defa 1927 yılında Mikolicz-Radecki rapor etmiştir. 1934 yılında Cari Schroeder histeroskop ile resim almayı başaran ilk kişidir. Schroeder uterin kavitenin özelliklerini de incelemiştir. Farklı yüksekliklerden yapılan su instilasyonlarında intrauterin basıncı arttırmanın mümkün olduğunu ve uterus içi basıncı 55 mmHg'yi geçtiğinde sıvının fallop tüpleri vasıtasıyla periton boşluğuna geçtiğini tespit etmiştir. İlk kez 1952'de Vulmiere, Fourestier ve Gladu tarafından geliştirilen soğuk ışık fiberoptik sisteminin kullanılmaya başlanması histeroskopinin gelişmesindeki en büyük devrimdir (11).

Palmer 1957'de 5mm'lik histeroskop kullanımı ile servikal dilatasyon gerekliliğini gidermeye çalışmıştır. 1970 yılında Edström ve Fernstöm uterin distansiyon amacı ile %32 dekstran kullanmışlardır. Aynı yıllarda H. J. Lindemann uterin kaviteyi şişirmede karbondioksit kullanım ile ilgili tecrübelerini yayımlamış, histeroskopi ile intrauterin adezyonların tedavisi ilk olarak 1973'de yapılmıştır. 1980'de ise Jacques Hamou, Hamon mikrohisteroskopunu kullanıma kazandırmıştır. Büyütme olmadan panoramik görüntü elde edebilmenin yanı sıra 20x, 60x, 150x büyütme ayrıntılı kontakt incelemeye olanak tanıyan ve kolayca uygulanabilen bu alet, ışık kaynağı olarak 150 watt'lık bir lamba, distansiyon içinde karbondioksit kullanmaktadır (12). 1981'de Goldrath tarafından "Touch" tekniğinin, 1988'de ise Löffler tarafından "Nontouch" tekniğinin uygulamasıyla birlikte lazer histeroskopik teknikler içinde yerini almıştır. Distansiyon materyali ve aydınlatma ile ilgili problemlerin çözülmesi ile günümüzde histeroskopi intrauterin gözlemin teşhisteki doğruluğu artıracak veya tedavinin belirleneceği her durumda endikedir.

9.1.2. Histeroskopi Endikasyonları:

1. İnfertilite

a. Tanısal Amaçlı:

- Müllerian füzyon defektlerinin (MFD) araştırılması
- İntrauterin adezyonların araştırılması
- Submüköz polip ve myom araştırılması
- Açıklanamayan infertilite
- Anormal Histerosalpingografi (HSG)'yi takiben kavitenin değerlendirilmesi
- İn vitro fertilizasyon (IVF) ve tubal mikroşirurji öncesi
- Salpingoskopi

b. Tedavi Amaçlı:

- Uterin septum insizyonu
- Histeroskopik adezyolizis
- Submüköz myomların alınması
- Polip ekstirpasyonu
- Tubal kanülasyon ve balon tuboplasti

2. Anormal uterin kanama

a. Tanı Amaçlı:

- Premenapozal ve postmenapozal açıklanamayan uterin kanama
- Postpartum ve postabortus kanama
- Mol gebeliği
- Direkt gözlem altında endometriyal biopsi

b. Tedavi Amaçlı:

- Submüköz myom ve endometriyal polip eksizyonu
- Parsiyel endometriyal ablasyon

3. Disloke intrauterin rahim içi araç lokalizasyonunun saptanması ve çıkarılması

4. Serviks ve endometriyumun premalign ve erken evre malign lezyonlarının araştırılması

5. Diğer kullanım alanları:

- Fetoskopi ve embrioskop
- Fallop tüplerinin tuboskopik değerlendirilmesi
- Korion villus biyopsisi
- Histeroskopik tubal sterilizasyon

9.1.3. Histeroskopi Kontrendikasyonları:

A. Kesin Kontrendikasyonlar

1. Akut adneksiyal veya endometriyal enfeksiyon
2. İnvazif serviks karsinomu

3. Büyük submüköz myom ve çok geniş tabanlı septum

B. Rölatif Kontrendikasyonlar

1. Şiddetli intrauterin kanama
2. Erken postpartum ve postabortal evre
3. Serviks stenozu ve servikal konizasyon sonrası
4. İntrauterin gebelik (RIA+gebelik+CVS+Fetoskopi hariç).
5. Stage IV intrauterin adezyon.

Endometrium malignitelerinde histeroskopinin distansiyon medyumu aracılığı ile yayılıp prognozu kötüleştirdiğine ait kanıt olmadığını söyleyen çalışmalar olduğu gibi aksini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (13). Histeroskopi, gebeliğin sonlanmasına neden olabileceği için, gebelikte kullanımı sınırlıdır. Gebeliğin implantasyon fazında uygun biçimde yapılan histeroskopinin sanılandan daha az bir riski taşır (14).

9.1.4. Histeroskopi Komplikasyonları:

Histeroskopi komplikasyonları nadir görülmekle birlikte, bir kısmı yaşamı tehdit edebilmektedir. 26000'in üzerinde tanısal girişimin gözden geçirildiği bir çalışmada sadece 8 vakada kanama, perforasyon ve medikal komorbidite gibi ciddi komplikasyonlar rapor edilmiştir (15).

Sıvı yüklenmesi: Distansiyon ile ilgili komplikasyonlar kullanılan distansiyon ortamına bağlı olarak değişir. Büyük miktarlarda elektrolitsiz, düşük vizkoziteli sıvının emilimi hacim yüklenmesi ve bununla birlikte sıvı intoksikasyonu, pulmoner ödem, hiponatremi, hipoosmolarite ve beyin ödemeine yol açabilir. Kusma ve halsizlik gibi erken bulgular plazma sodyum konsantrasyonunun 125-130 meq/L'nin altına düştüğünde görülür. Bunu baş ağrısı, letarji, bilinç bulanıklığı ile birlikte plazma sodyum konsantrasyonu 115-120 meq/L nin altına düşerse konvülziyonlar, koma ve solunum arresti izleyebilir. Mevcut tablo ölüm ile sonuçlanabilir.

Yüksek vizkoziteli ortamlar, ozmotik etkileri nedeni ile hacim yüklenmesine yol açabilirler. Yüksek vizkoziteli ortamlarla ilişkili komplikasyonları azaltmadaki püf nokta prosedürlerde hacmi 500 ml'in altında tutmaktır. Yine de düşük hacimlerde bile komplikasyonlar görülebilmektedir. Genç sağlıklı bir kadında 1000 ml'yi; yaşlı ve kardiovasküler rezervi düşük hastalarda 750 ml'yi aşan sıvı defisiti sıvı yüklenmesi için ciddi risk taşır.

Elekcerrahi yaralanma: Elektrik ya da lazer enerjisinin termal etkilerinden kaynaklanır. Uterin kavite, barsak, mesane ve geniş pelvik damarlarda yaralanmalar tanımlanmıştır.

Travmatik komplikasyonlar: Histeroskopi sırasında en sık görülen iki komplikasyon olan servikal laserasyon ve uterin perforasyonların çoğu serviksin dilatasyonu sırasında olmaktadır. Kavitede yeterli distansiyonunun sağlanamaması perforasyonun işaretidir.

Enfeksiyon: Optimal şartlarda yapılan histeroskopi sonrası nadiren enfeksiyon görülür. % 2 gluteraldehit solüsyonu sterilizasyon için idealdir (16).

Hemoraji: İntraoperatif kanamanın potansiyel iki kaynağı servikal manipülasyonlara bağlı yırtılmalar ve uterin perforasyonlardır. Cerrahi sırasında fark edilen servikal laserasyonlardan kaynaklanan kanamalar elektrokoter ya da sütürlerle kontrol edilebilir. Postoperatif kanamalar ise uterin kaviteye foley kateteri sokup 1530 ml suyla şişirmekle tedavi edilebilir.

Emboli: Karbondioksit ya da hava embolisi kardiovasküler kollapsa sebep olabilir. Embolinin en erken belirtisi dispnedir.

Vazovagal reaksiyonlar: Vazovagal senkop genellikle sersemlik, bulantı, bradikardi, solukluk ya da terleme ile karakterize bir prodroma sahiptir. Böyle bir durumda prosedürü durdurmak hastayı sırtüstü yatırıp bacaklarını kaldırmak ve sıvı desteği yararlı olur.

9.1.5. Histeroskopide Anestezi Yöntemleri

1. Lokal anestezi sprey
2. Paraservikal veya intraservikal blok
3. İntravenöz sedasyon
4. Rejyonel anestezi (spinal ve/veya epidural)
5. Genel anestezi

Yapılan çalışmalarda lokal anestezi spreylerin histeroskopi sırasında oluşabilecek ağrının tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceği gösterilmiştir. Kullanımlarının kolay olması sprey lokal anesteziğin en büyük avantajlarıdır. Wieser ve arkadaşları, lidokain spreyin servikal pasajı geçerken oluşan ağrıyı azalttığı ve sonuçta anestezi ihtiyacını azaltarak histeroskopinin başarısını arttırdığını göstermiştir. Ağrının giderilmesi için paraservikal veya intraservikal blok yöntemi de kullanılmıştır. Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda bloğun kendisinin ağrılı olması, kanamaya neden olabilmesi ve intravazasyon görülebilmesi nedeniyle riskli bir lokal anestezi yöntemi olduğu görülmüştür (17). Downes ve Al-Azzawi, 100 perimenopozal kadında yaptıkları intraservikal blok ile sağlanan analjeziyle gününbirlik histeroskopinin iyi tolere edildiğini göstermiştir (18). Ancak Lau ve arkadaşları 100 hastada çift-kör, plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada, hastalara paraservikal blok yapmışlar ve paraservikal anestezi verilen hastaların histeroskopi sırasında ağrılarının azalmadığını, hatta bradikardi ve hipotansiyon gibi komplikasyonların görüldüğünü bildirmişlerdir (16).

Ofis histeroskopide ağrı en önemli sınırlayıcı etkidir. Histeroskopide ağrının vazovagal sendroma neden olduğu belirtilmiştir. 2010 yılında biri Cooper diğeri Ahmad tarafından yapılan çalışmalarda lokal anestezi ile ortalama ağrı skorundaki düşmenin klinik öneminin sınırlı olduğu belirtilmiştir (19).

Bu nedenlerle histeroskopi esnasında anestezi yöntemleri ile analjezi tercih edilmektedir.

Histeroskopi genel anestezi altında yapılacak ise propofol gibi hızlı indüksiyon sağlayan, kısa etki süreli, antiemetik etkili bir ajan tercih edilerek anestezi indüksiyonu yapılır. Tanısal histeroskopide azot protoksit, oksijen ve inhalasyon ajanları kullanılarak yüz maskesiyle veya larengeal maske ile anestezi idamesi sağlanır.

9.1.5.a. Genel anestezi: Hastaların yapılacak işlem ile ilgili endişeleri ve uyumayı tercih etmesi nedeniyle uygulanabilir. Obez veya yaşlı hastalar ile sınırda akciğer rezervi olan hastalarda litotomi veya Trendelenburg pozisyonuna alındıklarında, oksijen saturasyonları yakından izlenmelidir ve bu hastalarda genellikle bir hava yolu maskesi kullanılmalıdır (20).

9.1.5.b. Rejyonel anestezi: Epidural ve spinal blokların ikisi de yeterli anestezi sağlar. Tüm sistoskopik işlemler için duyuşal bloğun T₁₀ düzeyinde olması güvenli anestezi sağlar. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda, 30 dakikadan uzun sürecek işlemlerde etkisinin hızlı başlaması nedeniyle spinal anestezi tercih edilir (20).

9.1.5.c. Sedoanaljezi: Ürolojik cerrahi girişimlerde minimal invaziv tekniklerin kullanımının artması genel anesteziye olan ihtiyacın azalmasına yol açmış ve sedoanaljezi tekniğı kullanılmaya başlanmıştır. Bu tip girişimlerde hastaların koopere olduğu ve fizyolojik reflekslerinin korunduğı sedoanaljezi tekniğinin, bilincin kapalı olduğu ve havayolunun korunmasını gerektiren genel anestezi uygulamalarına üstünlüğü bilinmektedir. Sedoanaljezi tekniğinin kullanımı ile hasta odasına dönmeden önce ayılmak zorunda kalmadığından hasta aralarında bekleme süresi kısalmakta, bu da ameliyat odasının dinamisini arttırmaktadır. Ayaktan gelen hastalara uygulanan günübirlik cerrahi işlemlerde bekleme süresini azaltmanın finansal ve sosyal yararları göz önüne alındığında, bu teknik ile cerrahi işlemlerin etkinliğinin arttığı tartışılmazdır. Bu özellikleriyle güvenlik, etkinlik ve maliyet açısından hem endoskopik hem de açık ürolojik cerrahi girişimler için sedoanaljezi, genel anesteziye tercih edilen alternatif bir yöntem haline gelmiştir (21).

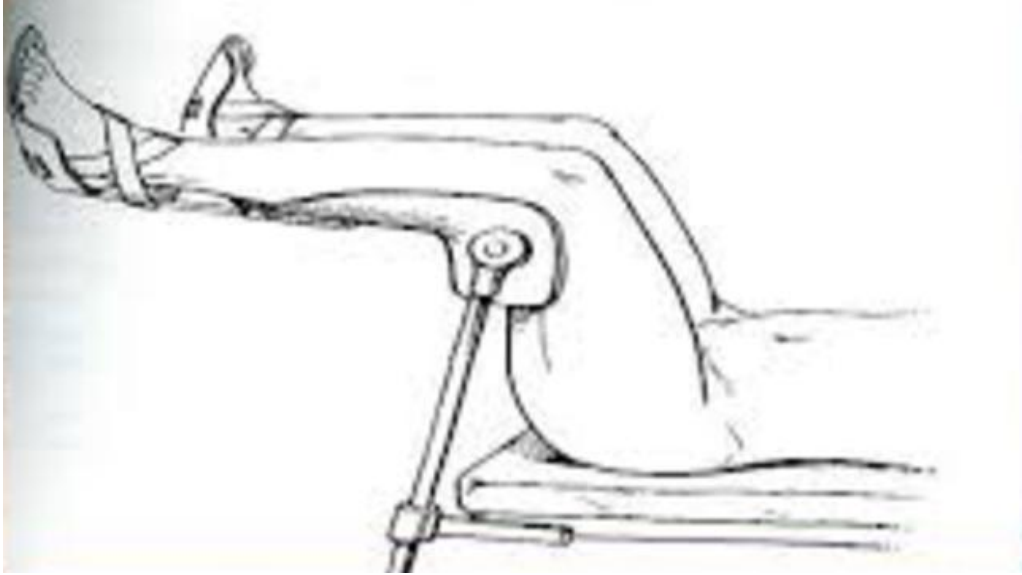
9.1.6. Histeroskopide Hasta Pozisyonuna Bağlı Özellikler

Cerrahi sırasında pozisyon vermenin amacı; cerrahın teknik yaklaşımını kolaylaştırmaktır. Operasyon masasına alınan bir hastada operatör, rahat çalışabilecek bir

operasyon sahası isterken, anestezi de damar ve hava yolunu engellemeyen, hastanın fizyolojik dengesini bozmayan, gerek intraoperatif gerekse postoperatif dönemde hastaya zarar vermeyecek bir pozisyon olmasını ister. Yani amaç en iyi pozisyonu, en az risk yaratarak sağlamaktır.

9.1.6.1. Litotomi Pozisyonu

Jinekolojik ve ürolojik cerrahide en sık kullanılan pozisyonudur. Vena Cava İnférieur'a bası yapan asit, hamilelik ve intraabdominal kitle varsa diafragm basısı sonucu solunum sıkıntısına neden olabilir. Litotomi pozisyonu bilateral kompartman sendromuna neden olabilir ve muhtemelen vakanın uzunluğu, bacak bantlarının sıkı olması, ayak bileklerinin dorsifleksiyonu ya da cerrahın askıdaki bacağa uzun süreli dayanması sonucu gelişir. Litotomi pozisyonunun düzeltilmesinden sonra, bacaklara dolan 500-800 ml kadar kan, özellikle girişim sırasında kompanse edilen kanama durumlarında hipotansiyona neden olabilir. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK), supin pozisyona oranla daha fazla azalır ve tidal volümde de azalma olur (22).



Şekil 1: Litotomi Pozisyonu

9.2. Sedasyon/Analjezi veya Sedoanaljezi

Sedasyon/analjezi veya sedoanaljezi, ASA tarafından 1999 yılında yayınlanan ve 2004 yılında tekrar düzenlenen bildiriye göre; minimal sedasyon (anksiyoliz), orta derecede

sedasyon (bilinçli sedasyon), derin sedasyon ve genel anestezi olmak üzere dört başlık altında tanımlanmıştır (Tablo I) (23).

9.2.1. Minimal sedasyon (anksiyoliz): İlaçlarla bilincin deprese olduğu ancak koruyucu reflekslerin baskılanmadığı, hastanın havayolu açıklığını koruyabildiği, fiziki ve sözel uyarılara uygun cevaplar verebildiği bir sedasyon tablosudur. Kognitif fonksiyonlar ve koordinasyon bozulmasına rağmen, ventilasyon ve kardiyovasküler fonksiyonlar etkilenmemiştir (23).

9.2.2. Orta derecede sedasyon/analjezi (bilinçli sedasyon): İlaçlarla bilincin deprese olduğu, hastanın herhangi bir müdahaleye gerek duymadan havayolu açıklığını sürdürebildiği yani spontan solunumun yeterli olduğu, sözel uyarılara uygun cevap veremese de taktik uyarılara uygun cevap verebildiği, kardiyovasküler fonksiyonların etkilenmediği sedasyon tablosudur (23).

9.2.3. Derin sedasyon/analjezi: İlaçlarla bilincin deprese olduğu veya tamamen kaybolduğu, koruyucu reflekslerin kısmen korunduğu veya tamamen kaybolduğu, hastanın kolay kolay uyandırılmadığı, fiziki ve sözel uyarılara uygun cevaplar veremediği, havayolu açıklığını korumak ve spontan solunumu sürdürebilmek için çoğunlukla müdahalenin gerektiği ancak kardiyovasküler fonksiyonların etkilenmediği, sedasyon tablosudur (23).

9.2.4. Genel anestezi: İlaçların neden olduğu, ağrılı uyaranlarda bile hastanın uyandırılmadığı şuur kaybıdır. Spontan ventilasyonun sürdürülemediği, havayolu açıklığını korumak ve ventilasyonu sürdürebilmek için mutlaka müdahalenin gerektiği, kardiyovasküler fonksiyonlarında etkilendiği bir tablodur (23).

Tablo 1: Minimal sedasyon, orta derecede sedasyon/analjezi, derin sedasyon/analjezi ve genel anestezinin karşılaştırılması

	Minimal sedasyon anksiyoliz	Orta derece sedasyon Bilinçli sedasyon	Derin sedasyon	Genel anestezi
Yanıt verme	Sözlü uyarılara normal yanıt	Sözlü ve taktik uyarılara maksatlı yanıt	Ağnrlı uyarılara maksatlı yanıt	Ağnrlı uyarılara yanıtısz
Havayolu	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmiyor	Müdahale gerekebilir	Sıklıkla müdahale gerekir
Spontan solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
KVS fonksiyon	Etkilenmemiş	Genellikle korunuyor	Genellikle korunuyor	Bozulmuş olabilir

9.3. Kognitif Fonksiyonlar

9.3.1. Kognitif Fonksiyonların Tanımı

Kognitif fonksiyonlar bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düş kurma, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesap yapma gibi yüksek beyin işlevlerini kapsamaktadır. Kişinin kendisini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal bir süreçtir (24).

9.3.2. Anestezinin Kognitif Fonksiyonlar ile İlişkisi

Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç anestezi ve cerrahi girişim sonrası ortaya çıkan mental değişiklikleri saptamak ve anestezi sonrası artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini araştırmaktır. Derlenme düzeyinin belirlenmesinde anestezi ajanlarının solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar hafıza, algı, dikkat, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir (25).

9.3.3. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu veya Postoperatif Kognitif Disfonksiyonun (POKD) Tanımı

Anestezik maddelerin akut bilinç kaybının ötesinde santral sinir sistemi fonksiyonlarını değişik derece ve sürelerde etkilediği bilinmektedir. Anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi zaman almakta ve ameliyat sonrası görülen bu psikomotor fonksiyon bozuklukları da postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu ya da postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlanmaktadır. Anestezi sonrası kognitif fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi en az 3-4 saat alabilirken, mental durum değerlendirme testlerindeki bozukluklar 1 ila 3 gün sürebilmektedir (26).

9.3. 4. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Oluşma Mekanizmaları

Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarının etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak nöron membranları, reseptörler, iyon kanalları, nörotransmitterler, Beyin kan akımı (CBF) ve Beyin metabolizma oksijen oranı (CMRO₂) de dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarını her seviyede etkileyen anestezi, potansiyel aday mekanizma olarak düşünülmüştür (27). Postoperatif kognitif disfonksiyonun etyopatogenezinde suçlanan bir diğer etken santral kolinerjik fonksiyonlardaki azalmadır. Kolinerjik nörotransmitterlerdeki yetersizlik ruhsal durum, bellek, bilişsel işlev ve motor fonksiyonlarda değişikliğe yol açarak birçok serebral alanda işlevsel anormallik sonrası kognitif fonksiyon bozukluklarına ait belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Asetilkolin dışında glutamat, noradrenalin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitter düzensizlikleri de POKD etyopatogenezinde suçlanmıştır. Bir diğer suçlanan etken, artan yaşla beyin morfolojisi, beyin fizyolojisi ve nöronal fonksiyonlardaki değişimlere bağlı beynin anestezik ve nonanestezik ilaçlara daha duyarlı olmasıdır. POKD gelişmesini stres ve inflamatuvar sitokin artışının da tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (26, 27). Anestezi uygulanan hastalarda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bazı faktörler de POKD gelişmesine zemin hazırlamaktadır (28).

9.3. 5. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluklarında Tanı

Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluklarında tanı; klinik olarak, diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) tanı kriterleri (Tablo XII, XIII), POKD'ye spesifik bir test bulunmamasına karşın mini mental durum testi (MMDT) (MMSE; mini mental state examination), konfüzyon belirleme metodu (CAM; confusion assesment method) gibi mental durum değerlendirme testleri, EEG, Bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyon tomografisi (Single photon emission computerized tomography, SPECT) gibi görüntüleme testleri ve serebral metabolizma değişikliklerini gösteren S-100 β protein, Nöron spesifik enolaz (NSE) gibi laboratuvar testleri ile konulmaktadır (29).

Tablo 2: DSM-IV Postoperatif kognitif disfonksiyon tanı kriterleri

- A.** Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması
- B.** Planlama, organizasyon, muhakeme, sonuç çıkarma gibi yönetsel fonksiyonlarda bozukluk
- C.** Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde bozulma
- D.** Kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında bozulma

Tablo 3: DSM-IV Postoperatif deliryum tanı kriterleri

- A.** Dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile giden bilinç bozukluğu (yani çevrede olup bitenin farkında olma düzeyinin azalması)
- B.** Daha önceden varolan, yerleşik ya da gelişen demans ile açıklanamayan algı bozukluğunun ortaya çıkması ya da bilişsel değişiklik (bellek, yönelim bozukluğu, dil bozukluğu gibi) olması.
- C.** Bu bozukluğun kısa bir süre içinde gelişmesi (genellikle saatler ya da günler içinde) ve gün içinde dalgalanmalar gösterme eğilimini taşıması
- D.** Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen verilerde bu bozukluğun genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmasıdır.

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan MMDT ya da daha yaygın kullanılan adıyla MMSE, Folstein ve ark'ları tarafından geliştirilen kognitif bozuklukları taramada, hastalığı ve tedaviyi izlemede oldukça kullanışlı, kısa ve uygulaması kolay bir testtir. Bu test nöropsikiyatrik açıdan bilişsel performansı değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamalarının 30 dakikadan daha uzun sürmesi nedeniyle hasta muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. MMDT, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dk gibi kısa bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Uygulama esnasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici, utandırıcı veya güçlük verici bir yanı bulunmamaktadır. MMDT; oryantasyon, dikkat ve hesap yapma, hafıza (kayıt hafızası ve yakın hafıza), hatırlama, dil ve görsel durumun değerlendirilebildiği 24 sorudan oluşan toplam puanı

30 olan, toplam skor 24 ve altında olduğunda POKD açısından anlamlı bir testtir. Yapılan çalışmalar MMDT'nin kognitif fonksiyonlarda kaybı olan hasta ile kaybı olmayan hastayı birbirinden ayırdığını, güvenilirlik ve geçerliliğinin yüksek olduğunu göstermiştir. MMDT ile postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kraniyal BT de saptanan serebral ventrikül hacim anomalileri, BİS'de saptanan EEG anomalilikleri ve SPECT'te saptanan serebral perfüzyon defisitleri arasında korelasyon saptanmıştır (30).

Postoperatif mental durum değerlendirme testlerinin anestezi madde ve metabolitlerinin tam elimine olabilmesi için en erken cerrahiden 1 hafta sonra yapılması önerilse de literatürde postoperatif 2. gün ve postoperatif 3. günde uygulanan testlerin de anlamlı sonuçlar verebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (31).

Minimal mental durum testi (MMDT) (Mini Mental State Examination, MMSE)

Sorular	Puan
Oryantasyon (Toplam puan 10)	
Hangi yıl içindeyiz?	(1)
Hangi mevsimdeyiz?	(1)
Hangi aydayız?	(1)
Hangi gündeyiz?	(1)
Bu günün tarihi nedir?	(1)
Hangi ülkede yaşıyoruz?	(1)
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	(1)
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	(1)
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	(1)
Şu an bu binada kaçınca kattasınız?	(1)
Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)	

Üç ismi adlandırınız: (elma, masa, kuruş) her biri için bir saniye. Ardından hastaya, sizden sonra üçünüde yinelemesini söyleyiniz ve bunu daha sonra tekrar soracağınızı vurgulayınız.

(Her doğru yanıt için 1 puan verilir) (Hasta bu üç cismin adını öğrenene dek sözcükleri yineleyiniz).

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

-Ben size durun diyene kadar, 100'den geriye doğru 7'şer 7'şer sayarmısınız? (Beş yanıtın sonra durunuz) (93) (86) (79) (72) (65).

-Diğer bir seçenek “Dünya sözcüğünün harflerini geriye doğru söyleyiniz”.

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyormusunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin (elma, masa, kuruş) (Her doğru isim için 1 puan verilir).

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2).

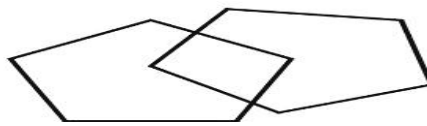
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin “Eğer yok, ve yok, ancak yok” (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir).

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın “Masada duran kağıdı sağ elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve dizlerinizin üzerine koyun lütfen” (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3).

d) Şimdi size göstereceğim kağıdın üzerindeki okuyun ve orada yazılı olanı yapın. “Gözlerinizi kapatın” (Doğru yapılan işlem için 1 puan verilir).

e) Şimdi bu kağıt üzerine tam bir cümle yazın. Yazmak istediğiniz konuda serbestsiniz. Eğitimsizler için diğer bir seçenek “Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin” (30 sn süre tanınır, anlamlı cümle için 1 puan verilir).

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dk süre tanınır, tüm kenarlar ve açılar korunmuşsa kesişim alanı yine bir dörtgen ise 1 puan verilir (Biri diğerinin içinde iki 2 eşkenar dörtgen).



9.3. 6. Postoperatif Kognitif Disfonksiyonlar (POKD)

Postoperatif kognitif disfonksiyonlar; postoperatif deliryum (POD) ve uzamış postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu olmak üzere 2 başlık altında incelenmektedir (32).

9.3. 6. a. Postoperatif Deliryum (POD)

Belirgin bir dezoryantasyon ve bazen artmış psikomotor aktivite ile karakterize, akut ya da subakut başlangıçlı, geri dönüşümü olabilen sıklıkla günler haftalar içinde sonlanan beyin metabolizma bozukluğu ile karakterize, birden fazla nöropsikiyatrik bozuklukları da içerebilen organik beyin sendromudur. Psikomotor aktivite ve uyanıklık düzeyine göre; hiperaktif (ajite, hiperalert), hipoaktif (letarjik, hipoalert) veya kombine olabilir (27, 32). Altmış beş yaş üzerinde deliryum % 10-15 sıklıkta; tıbbi hastalığı olanların % 10-30'unda, hastanede yatmakta olan yaşlıların % 10-40'ında, kanser hastalarının % 25'inde, AIDS hastalarının % 30-40'ında, postoperatif hastaların % 51'inde ve terminal hastalığı olanların % 80'inde görülen prevalansı oldukça yüksek bir klinik tablodur. Postoperatif deliryum insidansı majör kardiyak cerrahi geçiren hastalarda % 3-47, majör genel cerrahi operasyonu geçiren hastalarda % 10, majör ortopedik cerrahi geçiren hastalarda % 24-50 olarak saptanmıştır (27). Deliryum tedavi edilmediği takdirde morbidite ve mortalitede önemli artışa sebep olmaktadır (33).

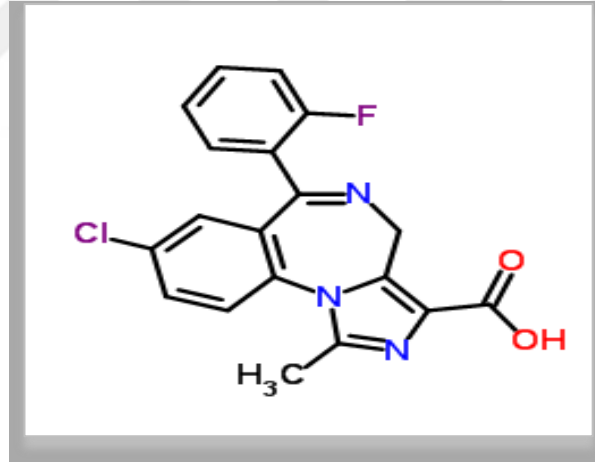
9.3. 6. b. Uzamış Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu (UPOKFB)

İlk kez 1955 yılında Bedford tarafından yaşlı hastalarda cerrahi ve anesteziyi izleyen dönemde gözlenen uzun süreli dezoryantasyon olarak tanımlanmıştır. UPOKFB, anestezi den günler veya haftalar sonra başlayan haftalar hatta aylarca sürebilen ve bazen kalıcı olabilen nörokognitif bozukluklara verilen addır. Kardiyak cerrahi dışında majör cerrahi geçiren 60 yaş ve üzeri, toplam 1218 hastada yapılan uluslararası çok merkezli bir araştırmada, ameliyattan bir hafta sonraki dönemde % 25.8 ameliyattan 3 ay sonraki dönemde ise % 9.9 oranında POKD saptanmıştır. Genel anestezi altında minör cerrahi geçiren, maksimum hastanede kalış süresi preoperatif bir gece veya postoperatif 1 gece olan ya da preoperatif hastanede kalışı olmayan, gününbirlik anestezi alıp aynı gün taburcu edilen 372 hastada yapılan bir başka çalışmada POKD insidansı; postoperatif yedinci günde % 6.8, postoperatif üçüncü ayda ise % 6.6 olarak saptanmıştır (34).

9.4. Sedoanaljezik İlaçlar

9.4.1. Midazolam

Walser tarafından 1976'de sentezlenmiştir. Molekül ağırlığı 325,77 olan midazolam, diazepam ile benzer farmakolojik etkiye sahip, ancak kısa etki süreli, özel bir solvent gerektirmeyen, suda eriyebilen bir benzodiyazepindir. Yüksek lipofilik olması, yüksek metabolik klirens, kısa terminal yarı ömür etki süresinin kısa olmasına neden olur. Suda eriyebilen özelliğinden dolayı yavaş iv enjeksiyon veya im uygulama için elverişlidir. Beyinden periferik dağılımı hızlı olduğundan uygulanan tek doz enjeksiyondan sonra, midazolamın etkisinin santral sinir sisteminden kalkması çabaktır. Operasyon sonrası mental ve psikomotor iyileşme hızlı olup postanestezi bakım süreci de kısadır. Literatürde monitörize anestezi bakım (MAB) açısından oldukça iyi tolere edilen bir ajan olarak adlandırılmıştır. Diğer benzodiazepinler gibi anksiyolitik, sedatif, uyku verici ve kas gevşetici özelliklere sahiptir. Diazepam'a göre belirgin avantajı, doku ve damarlarda irritasyon ve ağrıya neden olmamasıdır (35). Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine (% 94 oranında albumine) bağlanır.



Şekil 2: Midazolamın kimyasal yapısı

8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo (1,5-a)(1,4)

9.4.1.2. Farmakolojik Özellikleri

Benzodiazepinlerin santral sinir sisteminde etki yeri postsinaptik sinir ucundaki reseptörlerdir. Tüm bu reseptörler GABA reseptörlerinin yanında yerleşmiştir. GABA-A reseptör aktivasyonu reseptördeki protein yapılarında değişiklikle bir iyon kanalı oluşturur. Klor iyonlarının postsinaptik hücre içine girişi sonucu normal nöronal fonksiyonu inhibe eden membran polarizasyon değişikliğine neden olur. Benzodiyazepinlerin, hipnotik etkiyi kalsiyum

iyon akışına bağlı bir değişiklik sonucu oluşturduğu kabul edilmektedir. Midazolam doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını azaltır; doza bağımlı serebral hipoksiye karşı koruyucu etkiye sahiptir. Düşük dozlarda anksiyolitik, amnezik ve sedatif etki oluştururken, indüksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybına neden olur. Anterograd ve retrograd amneziye yol açar, ancak bu etki kısa sürelidir (36).

9.4.1.3. Kullanım Şekli ve Dozu

Midazolam (Dormicum) piyasada; 5 mg/5 ml, 50 mg/10 ml, 15 mg/3 ml'lik kullanıma hazır ampüller halinde bulunmaktadır. Midazolamla sedasyon oluşturabilmek için, iv infüzyon öncesinde 1-2.5 mg'lık iv yükleme dozu verilebilir, sürekli infüzyon dozu ise 0.03-0.2 mg/kg/sa'dır (1-9 mg/sa) (37).

9.4.1.4. Yan Etkileri

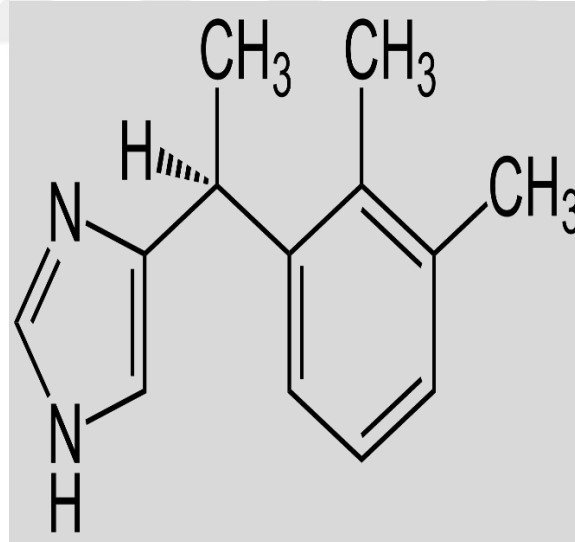
Sedatif dozlarda uzun süreli verildiğinde en önemli problem solunum depresyonu yapmasıdır. KOAH'lı hastalarda solunum depresyonu gelişebilir, kan basıncı düşebilir. Bazen yeterli dozda verildiği halde ekstasyon, agregasyon, davranış bozuklukları ile karakterize paradoksal veya disinhibitör reaksiyona neden olabilir.

Adrenerjik reseptörler, α_1 ve α_2 reseptörler olarak ikiye ayrılır. Alfa₂ adrenerjik reseptörler tüm vücutta yerleşmişlerdir. Kan damarları ve santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan reseptörler vazokonstriksiyona aracılık ederler, otonomik ve kardiyovasküler sistemlerin regülasyonunu sağlarlar. Sempatik sinir uçlarındaki α_2 adrenerjik reseptörlerin presinaptik aktivasyonu ise noradrenalin salınımını engellemektedir. Sempatik stimülasyonun azalması ve kardiyak vagal aktivitenin artması, kalp hızı ve kardiyak debide azalmaya sonuçlanır. Santral sinir sisteminde bulunan α_2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sedasyona neden olmaktadır. Alfa₂ adrenerjik agonistler, anestezi ve cerrahi girişimler sırasında kullanıldıklarında sedasyon, anestezi gereksiniminde azalma ve hemodinamik stabilite sağlarlar. Santral sinir sisteminde α_2 adrenerjik reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu da sempatik aktivasyonun inhibisyonuna, endotrakeal entübasyon ve cerrahi stres sırasında hemodinamik stabiliteye, anestezi ve opioid gereksiniminde azalmaya, sedasyon, anksiyolizis ve analjeziye neden olur. Alfa₂ adrenerjik reseptör agonistlerinin spinal kordda bulunan pre-sinaptik C fibrillerine ve post-sinaptik dorsal boynuz nöronlarına bağlanması ile analjezi sağlandığı bildirilmektedir (38). Alfa₂ adrenerjik reseptör agonistlerinin intratekal kullanımının, C-fibril transmitter salınımını deprese ederek ve post-sinaptik dorsal boynuz nöronlarında hiperpolarizasyon yaparak analjezi oluşturduğu ileri sürülmektedir. Alfa₂ adrenerjik agonistlerden klinikte en yaygın kullanılanları klonidin ve deksmedetomidindir. Klonidin, prototip α_2 adrenerjik agonist olup sedatif ve analjezik özellikleri uzun zamandır bilinmekte ve

perioperatif dönemde kullanıldığında anestezik ve analjezik gereksinimini azaltmaktadır (39). Klonidinin 6–10 saat gibi uzun yarılanma ömrü olması ek anestezik olarak rutin kullanımını sınırlar (15). Yapılan çalışmalarda klonidinin intradural, epidural veya periferik sinir bloklarında uygulanması ile lokal anestezik ajanların oluşturduğu duyuşsal ve motor blok süresini arttırdıkları gözlenmiştir (38).

9.4.2. Deksmetomidin

Deksmetomidin, ülkemizde son yıllarda klinik kullanıma giren sedatif özellikleri olan bir parenteral selektif α_2 adrenerejik reseptör agonistidir. Yüksek dozlarda selektivitesini kaybeder ve α_1 adrenerejik reseptörleri de stimüle eder. Deksmetomidin anestezi pratiğinde; sempatik aktivitenin inhibisyonu, hemodinamik yanıtta azalma ile birlikte spontan solunumu etkilemeksizin sedasyon, anksiyolizis ve analjezi oluşturması ayrıca orta derecede antisialog etkisi nedeniyle popülerite kazanmıştır. Kendine özgü özellikleri nedeni ile tüm perioperatif dönemde sedasyon ve analjezi için uygun bir ajan haline gelmiştir. Premedikasyonda, genel veya rejyonel anestezide adjuvan olarak, postoperatif sedatif ve analjezik etkide benzodiazepinler ile benzerlik gösterse de, daha yakından incelendiğinde α_2 reseptör agonistlerinin yan etkilerinin de faydalı olduğu görünmektedir (38).



Şekil 3: Deksmetomidin hidrokloridin kimyasal yapısı
(+)-(S)-4- [1-(2,3-dimethyl-phenyl)ethyl]-1H-imidazole

9.4.2.1. Farmakolojik Özellikleri

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d izomeri olan deksmetomidin, moleküler ağırlığı 236.7, moleküler formülü C₁₃H₁₆N₂HCl (Şekil-1), pKa'sı 7.1, pH'ı 4.6–7 arasında

olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Yaklaşık 6 dakikalık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı vardır. Deksmetomidin % 94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yarılanma zamanı 2–3 saattir ve karaciğerde faz I ve II reaksiyonlarıyla metabolize olarak, üriner ve fekal yolla atılır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun % 95'i idrarla ve % 4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Deksmetomidin % 94 oranında plazma proteinlerine bağlanır (40).

Deksmetomidinin α_2 adrenerjik reseptör afinitesi yüksektir ve diğer bir α_2 adrenerjik reseptör agonist olan klonidinden 8–10 kez daha potenttir. Yapılan çalışmalarda (39, 41) analjezik, sedatif-hipnotik ve sempatolitik özellikleri gösterilmiş olan deksmetomidin, yoğun bakım ünitelerinde ve anestezide sedasyon amacıyla sıklıkla kullanılan ve diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında, hasta kooperasyonunun daha fazla olduğu bir ajandır (40). Sedasyon sağlaması yanında analjezik etkinliğinin olması ve derin sedasyon dozlarında bile solunum depresyonu yapmaması en büyük avantajıdır (42).

9.4.2.2. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Deksmetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Anlamli derecede sedasyon oluşturan konsantrasyonlarda dakika solunum sayını azaltır ve CO₂ artışına neden olur (43). Ebert ve ark. spontan solunumu olan gönüllülerde 15 ng/ml üzerinde deksmetomidin infüzyonuyla arteriyel oksijenizasyon ve pH'da değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Çok yüksek dozlarda uygulandığında PaCO₂ % 20 artmıştır. Solunum hızı ilaç dozunun artmasıyla dakikada 14'ten 25'e çıktığı bulunmuştur (44).

Gönüllülerde, deksmetomidin 1 µg/kg yükleme dozunda verildikten sonra 0,6 µg/kg/sa infüzyona geçilerek PaCO₂ reaktivitesi ve otoregülasyon değerlendirilmiş, hafif derecede PaCO₂ yükselmesine karşın otoregülasyonun korunduğu gözlenmiştir (45).

9.4.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

α_2 agonistlerin kardiyovasküler sisteme başlıca etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler dirençte ve dolaylı olarak miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalmadır. Deksmetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri bifaziktir. 2 µg/kg iv injeksiyonu takiben 5 dakika sonra, kan basıncında % 22 artış meydana gelirken kalp hızında % 27' lik bir düşüş görülür. Başlangıçta kan basıncında görülen artış muhtemelen periferik α_2 reseptörler üzerindeki etkisi nedeniyle. Kalp hızı 15 dakika içinde bazal değerlere dönerken kan basıncı 1 saat boyunca tedrici olarak bazal değerinin % 15 altına iner (46).

Deksmetomidinin sempatolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını etkili bir şekilde baskılayarak

hemodinamik stabilite sağlar. Hayvanlarda kalp damarlarında ani oklüzyon gelişen durumda, deksmedetomidinin oksijen tüketimini azaltarak ve koroner kan akımını noniskemik alandan iskemik alana yönlendirme gibi yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Deksmetomidin koroner iskemisi olan köpeklerde serum laktat düzeyini azaltmıştır. Sonuçta; endokardiyal ve epikardiyal kan akımının % 35 arttığı gösterilmiştir (47).

9.4.2.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri

α_2 adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik α_2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α_2 adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak (α_2 agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik hızı azaltarak serebral kan akımını (SKA) etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir.

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv bolus uygulamayı takiben düşük doz (0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$) ve yüksek doz (0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$) deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'da azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonu azalmasına karşın SKA 30 dakika boyunca düşmeye devam etmiştir. Bu azalmanın direkt olarak serebral düz kaslardaki α_2 reseptörler yoluyla oluşan vazokonstriksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompensatuar SKA değişikliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (48).

Hayvan çalışmalarında deksmedetomidinin epilepsi eşiğini yükselttiği gösterilmiştir. Epileptik odak rezeksiyonu planlanan 8 kraniyotomi olgusunda, deksmedetomidin yeterli operatif koşulları sağladığı gösterilmiştir. Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (49).

9.4.2.5. Anestezik ve Analjezik Etkisi

α_2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Deksmetomidin spinal korddaki α_2 adrenoreseptörlere bağlanarak analjezik etki sağlar. Anksiyolitik, sedatif ve analjezik etkileri sayesinde premedikasyonda, entübasyona sempatik yanıtı azaltmada, intraoperatif ve postoperatif ağrı kontrolünde faydaları vardır. Yapılan pek çok çalışmada intraoperatif deksmedetomidinin adjuvan olarak kullanımının yeterli analjezi ve hemodinamik stabilite sağladığı, aynı zamanda postoperatif ağrı skorunu

azalttığı gösterilmiştir (50). Uyanık entübasyon esnasında deksmedetomidin kullanımının faydalı olduğunu bildiren yayınlar vardır (51).

Kısa etki süresi ve anestezi ajan kullanımını azaltıcı etkisi ile anestezide adjuvan ajan olarak kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

9.4.2.6. Diğer Etkiler

Deksmedetomidinin sık görülen yan etkisi, tükürük üretiminde azalmaya bağlı olarak gelişen ağız kuruluğudur. Teorik olarak α_2 agonistlerin, trombositlere bağlanabilme yeteneğine bağlı olarak trombosit agregasyonunu arttırabildikleri söylenmektedir (52).

Deksmedetomidinin bulantı ve kusmayı önleyici özelliği de bildirilmiş, pediatrik olgulardaki siklik kusma sendromunda (CVS) bu etkisi araştırılmıştır. Deksmedetomidin, CVS bulunan üç pediatrik olguda sedasyon, anksiyolizis, analjezi ve sempatik sinir sistemi yanıtını baskılayarak kusmayı engellemiştir (53). JR Cormark ve ark derlemelerinde deksmedetomidin meme cerrahisi ve laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde bulantı kusmayı azalttığını bildirmişlerdir (54).

9.4.3. Propofol

Propofol nonopioid, nonbarbitüat, sedatif-hipnotik bir ajandır. Etkisi kısa sürede başlar ve kısa sürede sonlanır. Amnestik bir ajandır ancak analjezik özelliği net olarak bilinmemekle birlikte bazı klinisyenler potansiyel analjezik olduğunu düşünerek ağrılı işlemlerde kullanmaktadır (55).

Propofolün farmakokinetiği, cinsiyet, hastalık, ağırlık, yaş ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Kadınlarda dağılım volümü ve klirensi yüksektir, fakat eliminasyon yarı ömrü erkek ve kadınlarda benzerdir. Yaşlılar azalmış klirens sahiptir fakat santral kompartman volümü daha azdır. Karaciğer hastalarında santral dağılım volümü artmıştır, klirens değişmez ancak eliminasyon süresi uzar. Propofol kinetiği, renal hastalarda değişmez. Propofol; kısa prosedürlerde ve ayaktan yapılacak girişimlerde etkisinin hızlı başlaması ve uyanmanın çabuk olması, psikomotor fonksiyonlarının tiyopental ve metoheksitale göre daha kısa sürede olması, bulantı, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerinin az olması nedeniyle anestezi indüksiyonu ve idamesinde tercih edilir. Tiyopental gibi antianaljezik etkisi olmayışı, aksine postoperatif dönemde hafif analjezik etki göstermesi de önemli bir üstünlüktür (56).

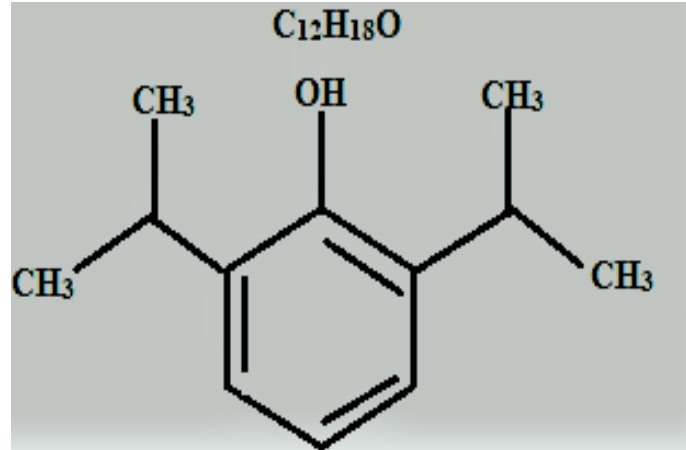
9.4.3.1. Etki Mekanizması

Propofolün genel anestezi oluşturmasındaki mekanizması, GABA aracılıklı inhibisyonudur. Propofol; primer olarak hipnotik etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, barbitüratlar gibi GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (57). Klor kanallarının aktivasyonu ile GABA subuniti olan β_1 fonksiyonunu

ve inhibitör sinaptik aktivasyonu artırdığı ileri sürülmektedir. Propofolün ayrıca, fenol deriveleri ve lokal anestezikler gibi Na-kanal bloğu yaptığı ve K-kanal bloğu etkisi ile vazodilatasyona neden olabileceği bildirilmektedir (58). Propofol ile oluşan uyku süresinin; α_1 antagonistlerle kısaldığı, α_2 agonistlerle ise uzadığı belirtilmekte ve propofol ile oluşan uykuda, santral sinir sisteminde nöroepinefrojenik nöronal aktivitenin sorumlu olabileceği belirtilmektedir (59).

9.4.3.2. Kimyasal Yapısı

Farklı yapıya sahip bir sedatif ajandır. Propofol (2,6-diisopropilfenol) iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur (Şekil). Yan zincir uzunluğunun değiştirilmesi potens, induksiyon ve derlenme özelliklerini etkiler. Suda çözünmez. Soya fasulyesi, gliserol ve yumurta lesitini içeren suda yağ emülsiyonu şeklinde, intravenöz kullanıma uygun % 1'lik çözeltisi mevcuttur. Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olur. Enjeksiyon öncesi lidokain kullanılması ağrıyı azaltır (18 ml propofol ile 2 ml lidokain karışımı). Yine bu formülasyon bakteri üremesine uygundur ve ampul açıldıktan sonra 6 saat içerisinde tüketilmelidir. Eğer propofol dilüe edilecekse, % 5 Dekstroz solusyonu kullanılması daha uygun bir seçenek olacaktır Molekül ağırlığı 178,27 daldondur ve oda ısısında renksizdir. % 1'lik propofol emülsiyonun her bir mililitresi 10 mg propofol, 100 mg soya fasulyesi yağı, 12 mg yumurta lesitini, 22,5 mg gliserol ve bakteri üremesini geciktiren % 0.005'lik disodyum edetat veya % 0,025 sodyum metabisülfid içerir. Enjekte edilecek emülsiyon izotoniktir ve pH'sı 7-8,5'tir (60).



Şekil 4: Propofolun kimyasal yapısı (2,6-diisopropilfenol)

9.4.3.3. Farmakokinetik Özellikleri

Sadece intravenöz anestezi için uygundur. Yağda yüksek oranda çözünmesi nedeniyle etki başlangıcı çok hızlıdır (kol-beyin dolaşımı). Çok kısa olan yarılanma ömrü nedeni ile tek

bir bolus dozdan uyanma hızlıdır (2-8 dk). Derlenme çok hızlıdır. Bu durum propofolü g nt birlilik anestezi için iyi bir ajan yapar. Propofolün büyük miktarı karaciğer tarafından metabolize olur. Tiyopentalin 10 katı eliminasyon hızına sahiptir. Propofolün farmakokinetiği cinsiyet, yaş, ağırlık, önceki hastalıklar ve birlikte verilen ilaç uygulamaları gibi birçok faktör tarafından değiştirilir. Uzun süreli infüzyonda özellikle çocuklarda lipemi, metabolik asidoz ve  l me yol açabilir. Metabolitleri idrarla atılır ancak kronik böbrek yetmezliği ana ilacın klerensini etkilemez (60).

9.4.3.4. Kardiyovasküler Sistem  zerine Olan Etkileri

Ana etkisi arteriyel kan basıncında sistemik vasküler direnç, kardiyak kontraktilite ve  ny kteki azalmaya bağlı olarak düşmedir. Hipotansiyonu şiddetlendiren faktörler; yüksek doz, hızlı enjeksiyon, tekrarlayan dozlar, dehidratasyon ve ileri yaştır. Propofol hipotansiyona normal arteriyel baroreflaks cevabı bozar. Kalp hızı ve debisindeki değişiklikler genelde geçicidir. Propofol miyokardiyal oksijen tüketime ve koroner kan akımını aynı oranlarda azaltır ki bu global olarak miyokardiyal O₂ sunum/ihtiyaç oranını korur (60).

9.4.3.5. Solunum Sistemi  zerine Olan Etkileri

Propofol respiratuar depresandır, genellikle indüksiyon dozunu takiben apneye neden olur. Apnenin sıklığı ve süresi uygulanan premedikasyona, kullanılan doza ve enjeksiyon hızına bağlıdır. Bilinçli sedasyon için kullanıldığında bile propofol infüzyonu, hipoksik ventilasyonu inhibe eder ve hiperkarbiye normal cevabı deprese eder. Apnenin başlangıcında genellikle tidal volümde azalma ve takipne ortaya çıkar. Propofolün 2,5 mg/kg dozda uygulanması 2 dakika içinde solunumu önemli derecede azaltır ve 4 dakikanın üzerinde propofol tidal volüme, solunum hızından daha fazla etkili olur. Sedatif dozlarında (0,3-0,6 mg/kg) solunum şekli, dakika volümü ve gaz değişimi etkilenmez, bronkodilatasyon yapar. Özetle respiratuar depresyon riski yüksektir (61). Çene ve farinks kaslarını gevşetir. Laringeal refleksleri deprese eder. Laringospazm,  ks r k, hıçkırık görülmez ve airway iyi tolere edilir. Tek başına veya narkotiklerle birlikte entübasyona olanak verir. Entübasyona hemodinamik yanıtı deprese eder (62). Propofol nadiren histamin salınımına yol aabilmekle birlikte, astmatik ve astmatik olmayan hastalarda barbitüratlar ve etomidatla karşılaştırıldığında wheezing insidansı daha düşüktür ve astmatik hastalarda kontrendike değildir. KOAH hastalarında bronkodilatasyona neden olur. Ancak halotanın özelliği olan bronkodilatasyon düzeylerine ulaşamaz (63).

9.4.3.6. Santral Sinir Sistemi  zerine Olan Etkileri

Propofol hipnotik bir ajandır. Bu etkisinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bulgular GABA aktivasyonlu klor kanallarını arttırmak yoluyla etki

ettiğini işaret etmektedir ve bu etki reversibldir. Etkisi hızlı başlar ve 2-2.5 mg/kg'lık dozu bir kol beyin dolaşım zamanında (5-10 dk arası) bilinç kaybına neden olur. Yaş propofolün indüksiyon dozunu belirgin olarak etkiler. İki yaşından küçüklerde indüksiyon dozu yükselirken (ED95 2.88 mg/kg) yaşın artması ile azalır. Propofolün subhipnotik dozları sedasyon ve amnezi sağlar. Kısa cerrahi girişimleri takiben mizaçta değişiklik yapabilir. Propofol uygulanmasından sonra hallüsinasyon, cinsel fantaziler bildirilmiştir. İndüksiyona subkortikal glisin antagonizmasına bağlı olarak kas seğirmesi, spontan hareketler, opistotonus ve hıçkırık gibi eksitator fenomenler eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofolün öncelikli antikonvülzan etkileri status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılır ve epileptik hastalara güvenle uygulanabilir (64). Propofol kafa içi basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Kafa içi basıncı artmış hastalarda serebral perfüzyon basıncını azaltır. Anti-pruritik özelliği vardır. Antiemetik olması gününbirlik anestezide tercih edilmesine neden olur. Hafıza ve mental fonksiyonlar üzerinde midazolamla karşılaştırıldığında daha az etkilidir. Antiepileptik etkiye sahiptir, status epileptikusta kullanılır. İntraoküler basıncı azaltır. Uzun süre kullanılmasında bile tolerans gelişmez. Propofol anestezi indüksiyonunda etkin bir intravenöz ajandır. İndüksiyon dozu 2 mg/kg'dır. Kan seviyesi, hızlı metabolizasyonuna bağlı olarak çok hızlı düşer. İntrakraniyal basıncı düşürür. Beyin metabolizma hızını azaltır (65). İstem dışı kas hareketlerine neden olabilir (66).

9.4.3.7. Klinik Uygulama ve Dozu

İndüksiyonda, anestezinin devamında diğer ajanlarla birlikte veya tek başına, yoğun bakımda veya bölgesel anestezi sırasında sedasyon amacı ile kullanılır. Etkinliği tiyopentalin 2 katıdır. Altmış yaş üzerinde doz gereksinimi giderek azalır. Çocuklarda biraz daha yüksek doz vermek (2,5-3,5 mg/kg) gerekir. Premedikasyon verilmediğinde bu dozu 4 mg/kg'a çıkarmak gerekir. Sadece % 5 Dekstroz ile 1/5'ten fazla olmamak üzere dilüe edilebilir (66).

9.4.3.8. Yan Etkileri

En önemli yan etkisi enjeksiyon yerinde ağrıdır. Çocuklarda bu olasılık % 24-85 olmak üzere daha yüksektir. Propofol ile anestezi indüksiyonu sırasında; enjeksiyon ağrısı, myoklonus, apne, hipotansiyon ve daha nadiren venlerin tromboflebiti gibi yan etkiler görülebilir. Çocuklarda daha fazla olmak üzere istenmeyen hareketler görülebilir. Bunlar distonik ve subkortikal kökenli olup kortikal bir epileptik aktivite söz konusu değildir. İndüksiyon dozunun biraz yüksek tutulması ile önlenir. Propofole bağlı apne genelde 30 saniye sürer. Opioid ilave edilmiş olması apne riski ve süresini artırır. Propofolün 48 saatten daha uzun sürede 4 mg/kg/sa'den daha yüksek dozda infüzyon şeklinde verilmesi propofol infüzyon sendromuna sebep olabilir. Bu sendrom ilk olarak çocuklarda tanımlanmış fakat sonradan

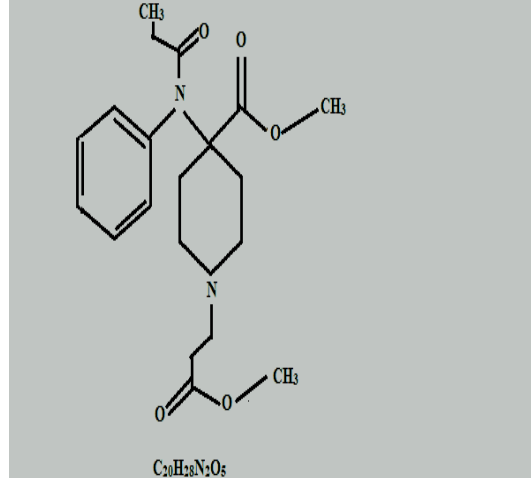
yoğun bakım erişkin hastalarında da gözlenmiştir. Propofol infüzyon sendromunun kliniği; tedaviye dirençli akut gelişen bradikardi, metabolik asidoz (baz açığı >10 mmol/L), rabdomyoliz, hiperlipidemi, büyümüş ve yağlı karaciğerin bir veya daha fazlasının eşlik etmesi halidir. Diğer özellikleri; akut kalp yetmezliğiyle birlikte kardiyomyopati, hiperkalemi, hepatomegali ve lipemiyi içerir. Sebebi net bilinmemekle beraber, mitokondriyal toksisite, mitekondriyal defektler, bozulmuş doku oksijenasyonu veya yetersiz karbonhidrat alımı suçlanmaktadır. Sendromun ilerlemesindeki major risk faktörleri; dolaşım bozukluğu, sepsis, kafa travması ve yüksek doz propofol infüzyonuna devam edilmesidir (67).

9.4.3.9. Diğer Etkileri

Uyarılmış elektromyogram veya seğirme üzerine etki etmez. Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve non depolarizan kas gevşetici etkisini potansiyalize etmez. Bununla birlikte tek propofol ile iyi entübasyon koşulları rapor edilmiştir. Propofol, tek doz veya uzun süreli kullanımında, kortikosteroid sentezini ve/veya ACTH sentezine normal cevabı değiştirmez. Karaciğer, böbrek veya hematolojik parametrelere olumsuz etki görülmemiştir. Bununla birlikte lipit emülsiyon invitro şartlarda trombosit agregasyonunu azaltır (67). Propofol, etomidat ve diazepam gibi içeriğindeki çözücüye bağlı olarak, invitro şartlarda polimorfonükleer hücre fonksiyonunu azaltır. Propofol, polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini azaltır, fakat fagositoz ve öldürme yetenekleri üzerine etkisi yoktur. Bununla birlikte, Staphlacoccus aerus ve Escherichia coli fagositozunu ve öldürülmesini inhibe eder. Bu özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlarla birlikte propofol kullanımında önemlidir (68). Propofolün, enfeksiyonlarda koruyucu rol oynayan makrofajlar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu ve nitrik oksite bağlı hücre ölümünü azalttığı belirtilmektedir (69).

9.4.4. Remifentanil

Remifentanil; piperidin türevi, potent ve kısa etkili μ opioid reseptör agonisti bir sentetik opioid olup analjezi sağlamak amacıyla kullanımı, 1996'da FDA tarafından onaylanmıştır. Kanda ve dokularda bulunan nonspesifik esterazlar tarafından hidrolize olan ester bağları içermesi ona diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır.



Şekil 5: Remifentanilin kimyasal yapısı

3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asid, metil esterinin hidroklorid tuzu

9.4.4.1. Farmakolojik Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(L-oksopropil)fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. İlaç sulandırılarak uygulanır hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH < 4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH: 7,4 değerinde 17,9'dur. Remifentanil plazma proteinlerine (çoğunlukla α_1 -asid glikoprotein) % 92 oranında bağlanır.

Remifentanilin, μ (mü) reseptörlerine, δ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine nazaran daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Remifentanil, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Analjezik etkisi 1 dk içinde başlayıp, 3-10 dakika içinde sonlanmaktadır. Bu nedenle de postoperatif analjeziye etkisi yoktur. Etkisinin hızlı başlayıp hızlı sonlanması klinik dozunun kolay titre edilebilmesine dolayısıyla infüzyon yoluyla verilebilmesine olanak sağlar. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (70).

Remifentanilin piyasadaki formülünde glisin de mevcuttur. Glisin santral sinir sisteminde inhibitor nörotransmitter olduğundan intratekal uygulama ile geri dönüşümlü motor hastalığa neden olabilir. Bu nedenle spinal ve epidural kullanımı önerilmez (71).

9.4.4.2. Farmakokinetik Özellikler

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, farkı kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan

bir ester bağı içermesidir. Kanda yapılan in vitro, köpeklerde yapılan in vivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İn vitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir.

Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Renal yetersizliği olan hastalarda uzun süre remifentanil infüzyonu major metabolitinin birikimine neden olur, ancak potansi remifentanile göre çok düşük olan bu metabolitin önemli klinik etkileri yoktur. Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentaya geçer, buna karşın diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu % 50 daha düşük tutulmalı ve gerektiği şekilde titre edilmelidir (71).

9.4.4.3. Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Remifentanil doza bağlı olarak solunumu deprese eder. Dış uyarılar olmadığında, bir grup hastada yapılan çalışmada; inspiryum havasında % 8 CO₂ varlığında, 0.05-0.1 µg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının % 50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır. Remifentanilin diğer µ-opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Aynı şekilde remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada gelişen solunum depresyonu, ilacın kesilmesi ile hızla (genelde 3 dakika içinde) geri dönecektir. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (72).

9.4.4.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır; 2 µg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Remifentanilin kalp atım hızını ve kan basıncını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler, glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (73).

9.4.4.5. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Elektroensefalogramda (EEG) doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akımı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer opioidlere benzerdir.

Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır. Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilin etkileri çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 µg/kg'ı aşmamalıdır. Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir. Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılacaksa bolus dozu vermeyip, infüzyonla vermek daha uygundur (74).

9.4.4.6. Analjezik Etkisi

Remifentanil, etki başlangıcı, etkisi süresi, kan/etki konsantrasyon dengesi ve yarı ömrü çok kısa olan seçici µ-opioid reseptör agonistidir. Analjezik etkinlik açısından potansi fentanile benzer, ancak alfentanilden 40-70 kez, sufentanilden ise 30 kez daha potentdir (75). Güçlü analjezik etkisi nedeniyle intravenöz veya volatil anestezi ile kombine edildiğinde hipnotik ihtiyacını azaltır. Analjezik etkinin hızla çekilmesi nedeniyle postoperatif ağrı kontrolünün erken planlanmasının gerektiği bildirilmiştir (76). Özellikle 60-90 dakika süreli infüzyonlardan sonra kesildiğinde paradoksik şekilde hiperaljeziye neden olmaktadır (77).

9.4.4.7. Kullanım Şekli ve Dozu

Sedasyon ve analjezide 0.05-0.25 µg/kg/dk dozdan, genel anesteziye 1-2 µg/kg bolus doz ve 0.1-1µg/kg/dk idame infüzyon dozundan ve gerektiğinde 0.1-1 µg/kg ilave bolus dozdan, MAB' de ise 0.05-0.1 µg/kg/dk dozdan kullanılmaktadır. 65 yaş üzeri hastalarda remifentanilin başlangıç yükleme dozunun % 50 düşük tutulması, sonraki dozlarının ise hastanın durumuna göre titre edilmesi önerilmektedir. 2-12 yaş arası çocuk hasta grubunda ise remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinlere benzerdir (21, 157). Piperidin sınıfı diğer opioidler gibi remifentanil de plasentadan kolaylıkla geçmekte, fakat diğer opioidlerin aksine fetal metabolizması hızlıdır (78).

9.4.4.8. Yan Etkileri

Remifentanil kullanımı ile solunum depresyonu, apne, hipotansiyon, bradikardi, kas rijiditesi, ajitasyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, titreme ve kaşıntı gibi yan etkiler gözlemlenmektedir (79).

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kadın Doğum ve Hastalıkları Bilim Dalı tarafından elektif histeroskopi planlanan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların en az 1 gün önce Anesteziyoloji ve Reanimasyon Polikliniğinde preoperatif değerlendirmesi yapıldı. Elektif histeroskopik girişim planlanan hastaların kendisi veya velisi/vasisinden yazılı ve sözlü onamı alındı. ASA I-II, 18-65 yaş arası 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Gerekli koşulları sağlamayan 12 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 70 hasta 35'er kişilik 2 gruba randomize edilerek çalışma başlatıldı. 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olanlar, onamı alınamayanlar, ciddi kardiyak, renal, hepatik veya respiratuar hastalığı olanlar, kullanılan ajanlara allerjik yanıtı olanlar, psikomotor fonksiyon bozukluğu olan toplam 12 hasta çalışma dışı bırakıldı. Olguların demografik verileri kaydedildi. Operasyon günü işlem öncesi cerrahi masasına alınan hastalara supin pozisyonda işlemin gerektirdiği standard rutin monitörizasyon yapıldı. Elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) ölçümleri yapıldı.

Sedasyon öncesi ve sonrası sedasyon derinliği Ramsey sedasyon skoru (RSS) grupların kognitif fonksiyonları ise Minimal mental durum testi (MMDT) ile değerlendirildi.

Operasyon saatinde olgulara sağ veya sol antekübital 20 gauge kanül ile damaryolu açılarak, 1000 ml izotonik (% 0,9 NaCl) iv verildi. Bütün olgular intravenöz 0,025 mg/kg midazolam (Demizolam, Dem, Türkiye) ile premedike edildi.

Hastalar Grup PR ve DR olmak üzere randomize iki gruba ayrıldı. Grup PR' ye Propofol (% 1 Fresenius Kabi, Türkiye) 1 mg/kg bolus yapıldıktan sonra 25-100 µg/kg/dk infüzyon dozuna geçildi. Grup DR' ye Deksmetomidin (Precedex®, Abbott, İstanbul, Türkiye) 1 µg/kg 10 dk bolus yapıldıktan sonra 0,4-0,7 µg/kg/sa infüzyon dozuna geçildi. Her iki gruba Remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline, Belgium) 0.25 µg/kg bolus sonrası 0.04 µg /kg/dk infüzyon dozuna geçildi. Tüm olgulara işlem boyunca nazal kanül ile 4-6 L dk⁻¹ O₂ verildi. Hastalar Ramsay Sedasyon Skalasına (RSS) göre RSS ≥4 olacak şekilde takip edildi. RSS <4 olması halinde gruba göre ek propofol yada deksmedetomidin yapıldı.

Olguların operasyon masasında ilaç uygulaması öncesinde vital parametreleri, kontrol değer olarak kaydedildikten sonra yükleme dozu öncesi ve sonrası girişim süresince her 5 dk da bir kaydedildi. Derlenme skoru ise Modifiye Aldrete skoru (MAS) ile ölçüldü. Ağrının değerlendirilmesinde Yüz ağrı ölçeği (YAÖ) kullanıldı.

Tablo 4: Ramsay sedasyon skalası

Ramsay Sedasyon Skalası (RSS)
1 - Uyanık, tedirgin, ajite, huzursuz hasta
2 - Uyanık, koopere, oryante ve sakin hasta
3 - Sadece emirlere yanıt veren hasta
4 - Uyuyan, glabellaya vurmakla hızlı yanıt veren hasta
5 - Uyuyan, uyarılara yavaş yanıt veren hasta
6 - Ağrılı uyarana yanıtız hasta

Tablo 5: Minimal mental durum testi

LİSAN
(Toplam puan 9)

Ad/Soyad : _____ Tarih : _____
Yaş : _____ Eğitim (yılı) : _____ Meslek : _____
Aktif El: _____ Toplam puan : _____

YÖNELİM
(Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bugün ayın kaçı
Hangi gündeysiz
Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğunuz semt neresidir
Şu an bulunduğunuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınıc kattasınız

KAYIT HAFIZASI
(Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanır) Her doğru isim 1 puan

DİKKAT ve HESAP YAPMA
(Toplam puan 5)

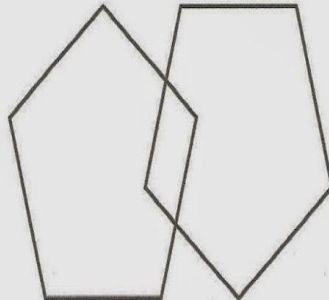
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA
(Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)

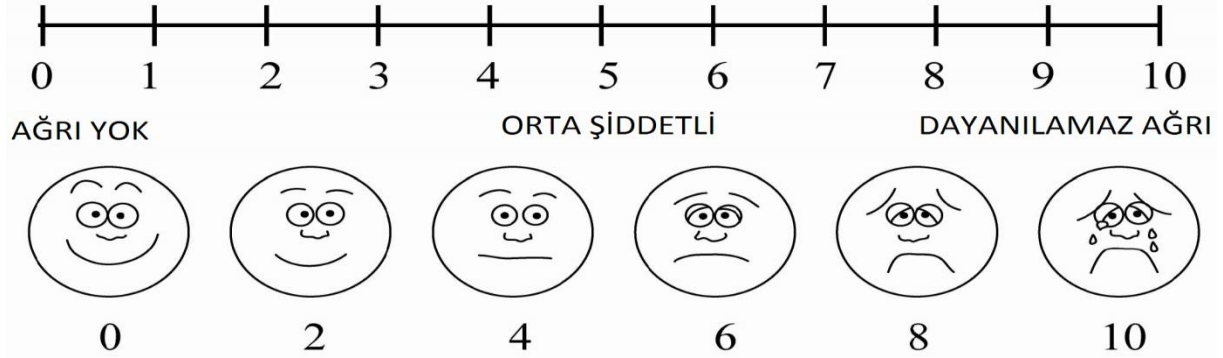
a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan.
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (aşağıda)
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (aşağıda) (1 puan)

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



Tablo 6: Modifiye aldrete skoru

Modifiye Aldrete Skorlaması		
Aktivite	Dört ekstremitte (dört ekstremitte hareket ediyor)	2
	İki ekstremitte (iki ekstremitte hareket ediyor)	1
	Hareket yok	0
Solunum	Derin nefes alabiliyor ve öksürebiliyor	2
	Dispne, yüzeysel solunum	1
	Apne ve tıkanıklık	0
Dolaşım	Kan basıncı preoperatif değerlere göre ± 20 mmHg farklı	2
	Kan basıncı preoperatif değerlere göre $\pm 20-50$ mmHg farklı	1
	Fark 50 mmHg'dan fazla	0
Bilinç	Tam uyanık, oryante	2
	Seslenmekle cevap var	1
	Cevap yok	0
Renk	Pembe	2
	Solukluk ve koyuluk	1
	Siyanotik	0



Şekil 6: Yüz ağrı ölçeği

SpO₂' nin % 90 altına 10 saniyeden daha fazla düşmesi oksijen desatürasyonu kabul edilip nazal kanül ile oksijen 8ml/dk, gerekirse balon maske ventilasyonu geçildi. KAH'ı bazal değere göre % 20 azalması bradikardi, KAH'ı bazal değere göre % 20 artması taşikardi, OAB'nın bazal değere % 20 azalması hipotansiyon, OAB'nın bazal değere göre % 20 artması

hipertansiyon olarak kabul edilip müdahale edildi. Solunum depresyonu, alerji, öksürük, öğürme, bulantı ve kusma gibi komplikasyonlar kaydedildi. Derlenme ünitesinde olguların her 5 dakikada bir MAS, YAÖ ve RSS çalışma ilaçlarını bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından kaydedildi. Her iki grupta hekim memnuniyeti operasyon bitiminde, hasta memnuniyeti MAS 8'in üzerine çıktığında değerlendirildi. Anestezi uzmanı, cerrah ve hasta memnuniyeti 10 puan üzerinden değerlendirildi (0:Hiç memnun değil, 10:Mükemmel).

İstatistik Veri Analizi:

Yapılan power analizinde primer ilgilenilen değişken Standardize mini mental test ve teste ait ortalamasının 20, standart sapmanın da (π) 4 olduğu varsayılarak; $\alpha = 0,05$ düzeyinde ve % 80 güç(power) değerine göre etki büyüklüğü (d) 1,4 varsayılarak , $n = \frac{z^2 \times \pi^2}{d^2}$ eşitliğine göre örneklem büyüklüğü : , $n = \frac{1,96^2 \times 4^2}{1,4^2} = 31$ olarak belirlendi. Güvenirlilik açısından her gruba 35'er hasta çalışmaya dahil edilmesi kararlaştırıldı.

Elde edilen verilerin analizi için SPSS for Windows 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler şeklinde; Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tekrarlı ölçümlü varyans analizi kullanıldı. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanıldı. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 kabul edildi ($P < 0,05$).

BULGULAR

Çalışmaya, Grup DR’de 35 hasta ve Grup PR’de 35 hasta olmak üzere toplam 70 hasta dahil edildi. Grupların demografik özellikleri değerlendirildi. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, ASA risk sınıflaması ve histeroskopi süreleri bakımından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$,Tablo7).

Tablo 7: Olguların demografik verileri

	Grup DR (n=35) (Mean±SD)	Grup PR (n=35) (Mean±SD)	P
Histeroskopi süresi (dk)	12,71±4,43	13,71±5,05	0,38
ASA	1,57±0,52	1,48±0,52	0,47
Boy (cm)	161,26±6,21	161,74±5,05	0,73
Kilo (kg)	71,63±14,35	74,89±11,02	0,29
Yaş (yıl)	40,00±10,84	36,23±8,85	0,11

Tablo 8: Olguların kullanılan sedoanaljezik ilaçlara göre ASA risk sınıflaması dağılımı

		ASA	
		1	2
Grup DR (n= 35)	Sayı /Oran	15 (%45,5)	20 (%54,1)
Grup PR (n= 35)	Sayı /Oran	18 (%54,5)	17 (%45,9)

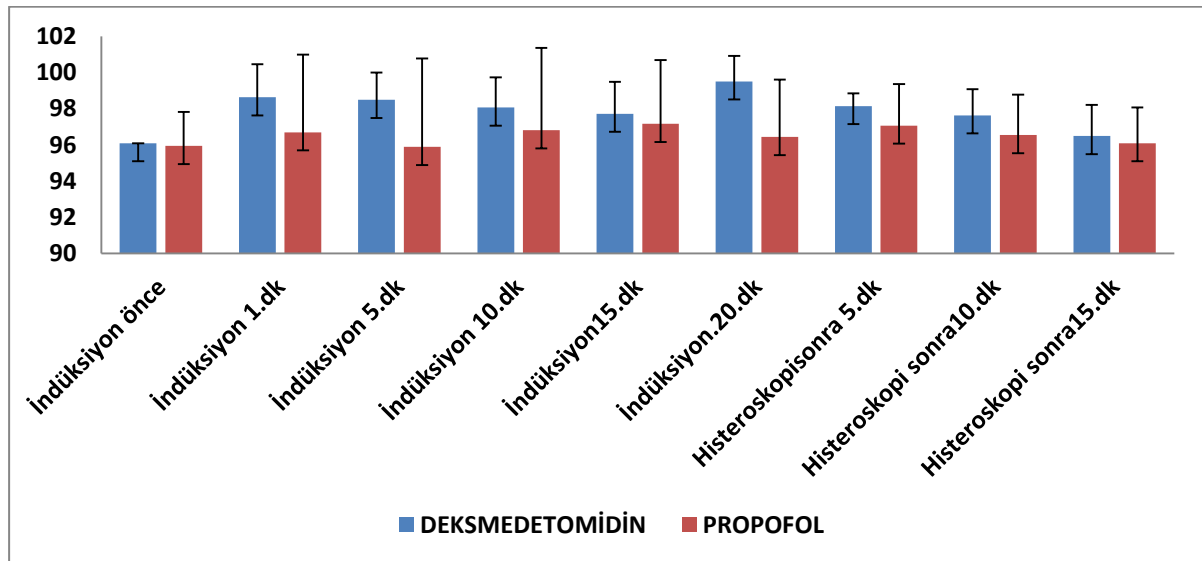
Her iki gruptaki olgular Minimal mental durum testi (MMDT) değerleri açısından değerlendirildi. Grup DR' de Preop ve Postop değişiklik olmazken; Grup PR'de Postop, Preop'a göre istatistiksel olarak anlamlı gerileme olduğu görüldü ($p<0,05$ Tablo 9).

Tablo 9: Grupların Preop ve Postop Minimal mental durum testlerin karşılaştırılması

	Grup DR (n=35) (Mean±SD)	Grup PR (n=35) (Mean±SD)	P
PREOP-MMDT	26,86±4,13	25,34±4,30	0,13
POSTOP-MMDT	26,86±4,13	21,74±5,54	0,01

Her iki gruptaki olgular periferik oksijen saturasyon (SpO_2) değerleri açısından değerlendirildi (Grafik 1). Grup DR'de sadece indüksiyon sonrası 5. dakikadaki değer Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Grafik 1).

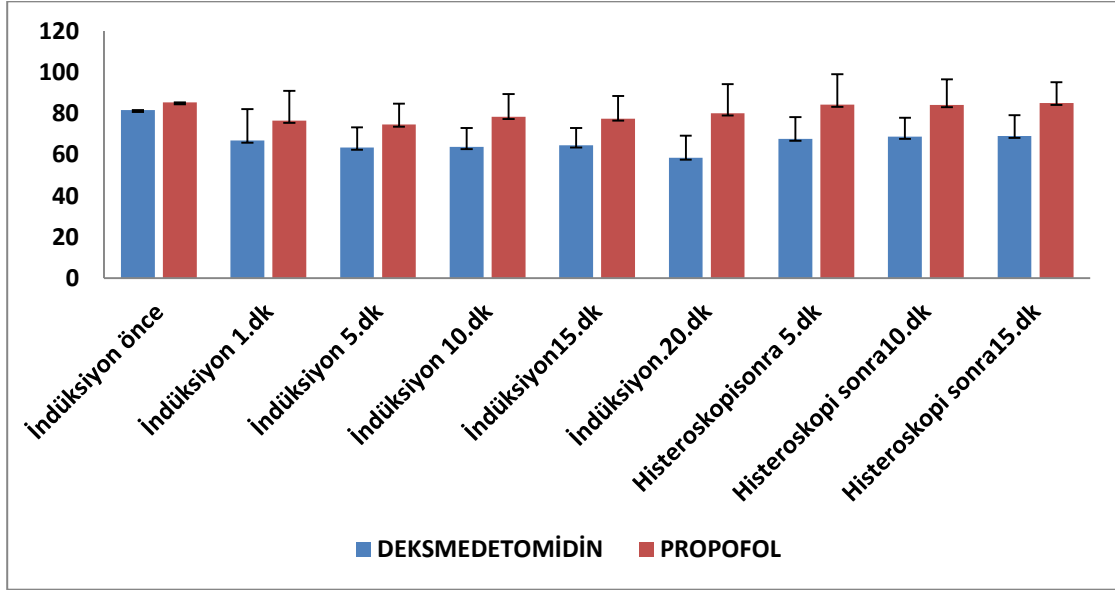
Her iki grubun indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası 1, 10, 15 ve 20. dakikaları, histeroskopi sonrası 5, 10 ve 15. dakikadaki SpO_2 değerleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$) (Grafik 1).



Grafik 1: Gruplara göre ortalama periferik O₂ saturasyonu değerleri

Her iki gruptaki olgular Kalp atım hızı (KAH) değerleri açısından değerlendirildi (Grafik 2). Her iki grubun indüksiyon öncesi ve indüksiyon sonrası 20. dakikadaki KAH'ı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$).

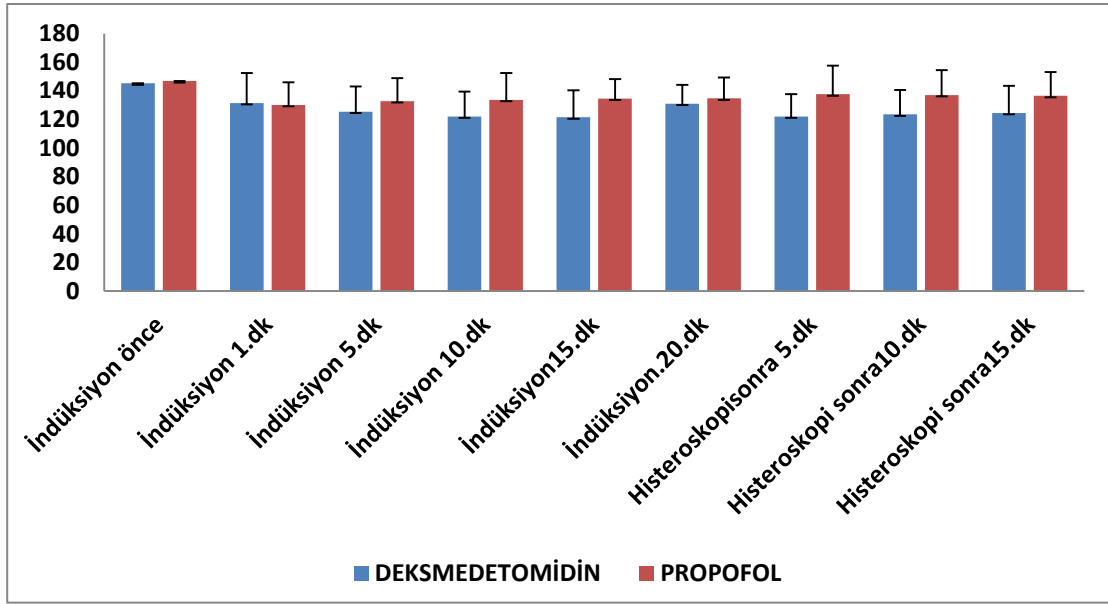
Grup DR'de indüksiyon sonrası 1, 5, 10 ve 15. dakikalardaki ve histeroskopi sonrası 5, 10 ve 15. dakikalardaki KAH'ı değerler Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$) (Grafik 2).



Grafik 2: Grupların kalp atım hızı değerleri

Her iki gruptaki olgular Sistolik kan basıncı (SKB) değerleri açısından değerlendirildi (Grafik 3). İki grup indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası 1. ve 5. dakikaları, histeroskopi süresince her beş dakikada bir bakılan değerler SKB'ı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

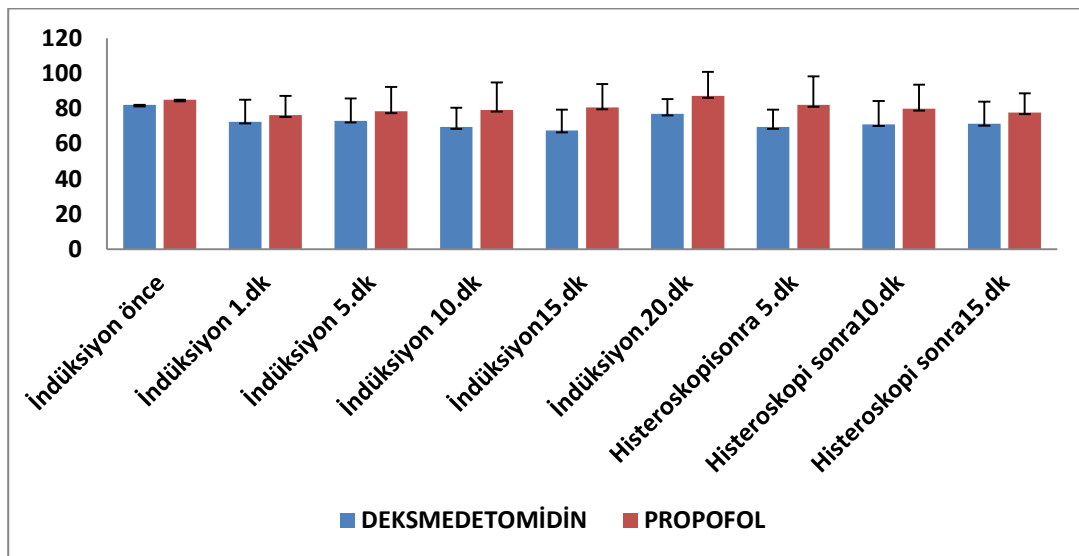
Grup DR'de histeroskopi sonrası 5, 10 ve 15. dakikalardaki bakılan değerler SKB'ı açısından değerlendirildiğinde Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$) (Grafik 3).



Grafik 3: Grupların sistolik arter basıncı değerleri

Her iki gruptaki olgular Diastolik kan basıncı (DKB) değerleri açısından değerlendirildi (Grafik 4). İki grup indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası 1, 5 ve 20 dakikalari, histeroskopi sonrası 15. dakikadaki DKB'ı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

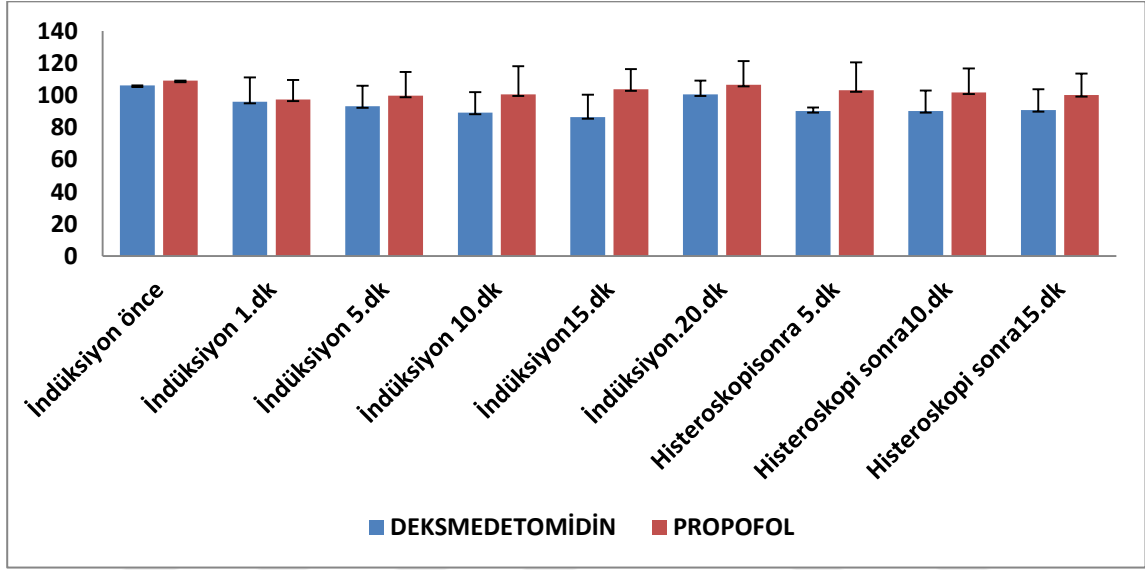
Grup DR'de indüksiyon sonrası 10 ve 15. dakikadaki, histeroskopi sonrası 5 ve 10. dakikalardaki bakılan değerler DKB'ı açısından değerlendirildiğinde Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$) (Grafik 4).



Grafik 4: Grupların diastolik arter basıncı değerleri

Her iki gruptaki olgular Ortalama kan basıncı (OKB) değerleri açısından değerlendirildi (Grafik 5). İki grup induksiyon öncesi, induksiyon sonrası 1, 5 ve 20. dakikadaki OKB'ı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$).

Grup DR'de induksiyon sonrası 10 ve 15. dakikadaki, histeroskopi sonrası 5, 10 ve 15. dakikalardaki bakılan değerler OKB'ı açısından değerlendirildiğinde Grup PR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$) (Grafik 5).



Grafik 5: Grupların ortalama arter basıncı değerleri

Gruplar arasında Ramsey Sedasyon Skalası açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$ Tablo 10). Grup DR'de Modifiye Aldrete skorlaması açısından Grup PR'ye göre yüksek, Yüz ağrı ölççeği skorları ise daha düşüktü ($p<0,05$ Tablo 10).

Tablo 10: Grupların RSS, YAÖ ve MAS'ların karşılaştırılması

	Grup DR (n=35) (Mean±SD)	Grup PR (n=35) (Mean±SD)	P
Ramsey sedasyon skalsı	4,23±0,43	4,57±0,61	0,08
Yüz ağrı ölçeği	0,14±0,36	2,71±1,64	0,01
Modifiye aldrete skorlaması	9,60±0,69	8,63±0,69	0,01

Grup DR'de Grup PR'ye göre işlem sonrası Cerrah, Hasta ve Anestezist memnuniyeti istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,05$ Tablo 11).

Tablo 11: Grupların işlem sonrası Cerrah, Hasta ve Anestezist memnuniyetinin karşılaştırılması

	Grup DR (n=35) (Mean±SD)	Grup PR (n=35) (Mean±SD)	P
Cerrah memnuniyeti	9,80±0,47	7,09±1,88	0,01
Hasta memnuniyeti	9,86±0,38	7,34±1,81	0,01
Anestezist memnuniyeti	9,74±0,51	6,94±1,94	0,01

Grup DR'de Desatürasyon ve Solunum depresyonu gözlenmezken, Grup PR'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,05$ Tablo 12). Grup DR' de 3 hastada Bradikardi olmasına rağmen, gruplar arasında bradikardi açısından istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$ Tablo 12).

Tablo 12: Gruplarda gözlenen yan etkiler

Yan Etkiler	Grup DR (n, %)	Grup PR (n, %)	P*
Desatürasyon ($SpO_{2<90}$)	-	13 (% 37,1)	0,01
Solunum depresyonu	-	8 (% 22,9)	0,03
Bradikardi	3 (% 8,6)	-	0,77

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, 1 µg/kg 10 dk bolus yapıldıktan sonra 0.4-0.7 µg/kg/sa infüzyon şeklinde uyguladığımız deksmedetomidin ile kognitif fonksiyonların daha az etkilendiğini daha kısa sürede derlenme gerçekleştiğini gözlemledik. Cerrah ve hasta memnuniyeti açısından da, deksmedetomidin-remifentanil grubunu propofol-remifentanil grubundan üstün bulduk.

Histeroskopi planlanan hasta grubunda deksmedetomidin-remifentanil ve propofol-remifentanili kognitif fonksiyonlar, hemodinami, sedasyon, analjezi, hasta ve cerrah memnuniyeti açısından karşılaştırdığımız çalışmamızda, tüm olgularda başarılı bir bilinçli sedasyon ve analjezi sağladık.

Çalışmamızda uyguladığımız dozlarda propofol ve deksmedetomidin ile inaktif metabolitlerinin olmaması ve tekrar sedasyona yol açmaması nedeniyle hastalarımızın bilinçlerinin iletişim kurulabilecek kadar açık, ancak cerrahi konfor sağlayacak kadar sedatize ve aynı zamanda derlenme kalitesinin yeterli olması sağlanmıştır.

Histeroskopide ağrı hastaları son derece rahatsız eden ve uterin kaviteye ulaşımı zorlaştıran bir durumdur (80). Bu işlem esnasındaki ağrının % 0,21-30 arasında vazovagal senkop'a neden olduğu belirtilmiştir (81). Kısa süren bir işlem olan histeroskopi esnasında ağrı kontrolü sağlamak önemlidir. Bu nedenle remifentanil kullandık.

Litotomi pozisyonunda lokal anestezi, rejyonal anestezi, genel anestezi, sedoanaljezi ya da MAB tekniği ile gerçekleştirilebilen kısa süreli bir endoskopik cerrahi girişim olan histeroskopi sadece lokal anestezi uygulanımı ile gerçekleştirilebilse de, hastalar lokal anestezi ile gerçekleştirilebilen bu girişimleri anksiyete ve pozisyonundan ötürü tolere edememektedirler (82).

Lokal veya rejyonal anestezi uygulanan hastalar uyanık iken görsel ve işitsel birçok uyarandan etkilenir. Bu hastalar ani beklenmedik bacak hareketleri sonrası cerrahi görüşü ve sterilizasyonu bozarak, doku zedelenmesi ya da perforasyona yol açabilir. Bu sebeplerden dolayı hastalarımıza lokal anestezi ya da rejyonal anestezi uygulamayı tercih etmedik.

Lokal ve rejyonal anestezi altında yapılan girişimlerde sedasyon sağlanması için yapılan çalışmalarda deksmedetomidin için de farklı dozlar önerilmiştir. Arain ve ark. (83), intraoperatif sedasyon amacıyla 1 µg kg⁻¹ başlangıç deksmedetomidin dozunu 10 dakikada uyguladıktan sonra, 0,4 µg kg⁻¹sa⁻¹ dozunda infüzyon ile idame sağlamışlar, Mc Cutheon ve ark. (84), rejyonal anestezi altında karotis endarterektomi yapılacak olan olgularda 0,5 µg kg⁻¹ başlangıç deksmedetomidin dozunu 5 dakikada verdikten sonra 0,2 µg kg⁻¹sa⁻¹ dozunda idame uygulamışlar. Balcı ve ark. (85), lokal anestezi altında el cerrahisi yapılacak olan olgularda 1 µg kg⁻¹ başlangıç deksmedetomidin dozunu 10 dakikada verdikten sonra, 0,6 µg kg⁻¹sa⁻¹ dozunda idame uygulamışlardır. İbache ve ark. (86) çocuklarda sevofluran anestezisi sonrası ajitasyonu

gidermek ve sedasyon sağlamak için tek doz 0,3 µg kg⁻¹ deksmedetomidini 10 dakikada iv olarak vermişlerdir.

Çalışmamızda Grup DR' ye Deksmetomidin 1 µg/kg 10 dk bolus yapıldıktan sonra 0.4-0.7 µg/kg/sa infüzyon dozuna geçildi. Kullandığımız bu dozlar ile hastalarda iyi bir sedasyon sağlarken, hemodinami, solunum parametreleri ve derlenme skorları üzerine olumsuz bir etki saptamadık.

Kaygusuz ve ark. (87) ekstrakorporeal şok dalgası (ESWL) planlanan hastalarda deksmedetomidin ve propofol infüzyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında ilave fentanil ihtiyaçlarını değerlendirmişler ve deksmedetomidin grubunda fentanil gereksiniminin daha az olduğunu kaydetmişlerdir. Çalışmamızda deksmedetomidinin analjezik etkisi olduğu için remifentanil gereksiniminin daha az olduğunu gördük.

Ramsay ve ark'ları (88), morbid obez, uyku apne sendromu olan trakeal stenoz nedeniyle rezeksiyon uygulanacak hastaya bilinçli sedasyon sağlamak amacıyla deksmedetomidin uygulamışlar, oda havasında spontan solunum ile takip ettikleri hastada desatürasyon gözlemlenmemişlerdir. Scher ve Gitlin de, anamnezinde zor entübasyon hikayesi bulunan uyanık fiberoptik entübasyon planladıkları olguda solunum depresyonu yapmamasından ve antisialog etkisinden dolayı deksmedetomidini tercih etmişlerdir. Hastanın oksijen satürasyonunda ve ventilasyon durumunda ek medikasyon veya havayolu manüplasyonuna gerek duyulacak değişiklik olmadan bu işlemi sedatize ve rahat bir şekilde tolere ettiğini bildirmişlerdir (89).

Çalışmamızda benzer şekilde Grup DR'de desatürasyon ve solunum depresyonu gözlenmezken, Grup PR'de solunum depresyonu anlamlı düzeyde yüksekti.

Bilinçli sedasyon sağlanması için yapılan çalışmalarda propofol için değişik dozlar önerilmiştir. Fritz ve ark. (90) ERKP yapılacak olgularda aralıklı bolus 0.5 mg kg⁻¹ propofol ve 0.5 µg kg⁻¹ fentanil ile başarılı ve etkin sedasyon uygulamışlardır. Wehrmann ve ark. (91) yaptığı retrospektif çalışmada sedasyon amacıyla aralıklı 20 mg bolus propofol uygulamışlar, komplikasyon gelişen olgularda propofol kullanımının daha yüksek dozda olduğunu, derin sedasyon uygulandığını ve sedasyona bağlı mortalite oranının % 0.03 olduğunu saptamışlardır. Propofolün sedasyon amacıyla kullanılması güvenlidir; ancak hiçbir yan etkisi olmayacak anlamına gelmemelidir. Çalışmamızda Grup PR' ye Propofol 1 mg/kg bolus dozu uygulandı ve olguların RSS'u ≥4 olacak şekilde 25-100 µg/kg/dk infüzyon dozuna geçildi. Her iki gruba Remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline, Belgium) 0,25 µg/kg bolus sonrası 0.04 µg/kg/dk infüzyon dozuna geçildi.

Çalışmamızda oldukça pratik kullanımı olan MMDT adı verilen ve hatırlama, dikkat ve hesaplama yapımını değerlendirmek amacıyla soru yanıtta oluşan bir test kullandık. Bu test 1975 yılında Folstein ve ark. (92) tarafından olguların kognitif durumlarının derecelendirilmesi amacıyla oluşturulmuştur. Tüm dünyada yaygın kullanımı olan bu test, kesin tanı testi olmayıp, klinisyenler tarafından olguların kognitif yıkım derecelerinin ölçülmesi açısından gerek taramada, gerekse tedavi sürecinin izlenmesinde kullanılmaktadır. Testin Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik araştırması İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır (93).

Çalışmamızda gruplar erken derlenme açısından karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak belirgin fark gözlenmiştir. Modifiye Aldrete skorları 9-10 olduğunda olgulara MMDT uygulanmış propofol grubuna göre deksmedetomidin grubunda kognitif fonksiyonlarda anlamlı olarak hızlı düzelleme olduğu saptanmıştır. Ancak literatürde yapılan çalışmalarda kognitif fonksiyonlar genellikle genel anestezi sonrası olgularda değerlendirilmiş olup, çalışmamızda gününbirlik anestezide sedasyon öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir.

Deksmedetomidinin deneysel araştırmalarla kanıtlanmış nöroprotektif etkisi, tek tip reseptör üzerinden etki göstermesi, antikolinergik yan etkiye sahip olmaması gibi özellikleri (94, 95) ile postoperatif kognitif fonksiyonların daha az etkilenmesinin nedeni olabilir.

Grup DR'de Modifiye Aldrete skorlaması açısından Grup PR'ye göre yüksek, Yüz ağrı ölçüğü skorları ise daha düşüktü. Çünkü deksmedetomidinin artan plazma konsantrasyonlarında ağrı hissini azaltır ve analjezik etkiyi artırır. α_2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Deksmedetomidin spinal korddaki α_2 adrenoreseptörlere bağlanarak analjezik etki sağlar.

Sonuç olarak; Histeroskopilerde sedasyon uygulamasında Deksmedetomidin-Remifentanil kombinasyonun; Propofol-Remifentanil kombinasyonuna göre daha iyi postoperatif kognitif fonksiyon, derlenme koşulları, analjezi, hasta ve cerrah memnuniyeti sağladığı kanısındayız. Bu kombinasyonun çeşitli zaman periyotlarında kan basıncı düşüklüğüne neden olduğunu gözlemlese de hiçbir olguda tedavi gerektirmedi. Ancak, histeroskopi dışındaki girişimlerde de bilinçli sedasyon için deksmedetomidinin etkinliğinin araştırılması gerekmektedir. Konu ile ilgili daha geniş hasta gruplarında ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Visnovsky J, Zubor P, Galo S, Klobusiaková D, Fiolka R, Kajo K. Validity of hysteroscopy in clinical setting: single centre analysis of 605 consecutive hysteroscopies. *Ceska Gynekol* 2008; 73: 365-9.
- 2- Kabil N, Tulandi T. A randomized trial of outpatient hysteroscopy with and without intrauterine anesthesia. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15(3):308-10.
- 3- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: *Clinical Anesthesiology*. 3rd (ed), Mc Graw Hill, New York 2002, P. 882-888.
- 4- Jansen FW, Van Dongen H. Hysteroscopy: useful in diagnosis and surgical treatment of intrauterine lesions]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152: 1961-6.
- 5- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD. *Anesthesia*, 6th edition. New York: Churchill Livingstone, 2005:317-79.
- 6- Benedict P, Tremper K. The anesthetic plan for healthy patients. In: Longnecker D, Brown D. *Anesthesiology*, First edition. Pennsylvania: The McGraw-Hill Company, 2008;68-87.
- 7- Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 221-6.
- 8- Mercurio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, Tessitore G, Nappi C. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 43:277-81.
- 9- Deichert U, Van de Sandt M. Transvaginal hysterosalpingocontrastsonography: The assesment of tubal patency and uterine abnormalities by contrast enhanced sonography. *Advances in echo-contrast*. Lancaster, UK: Kluwer Medical Information Services;1993.
- 10- Lalchandani S, Phillips K. Evaluation of endometrial cavity—investigation options *Reviews in Gynaecological Practice*. 2003;3: 165-70.
- 11- Haldun Güner: Cerrahi histeroskopi: Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi 69:1105,2005.
- 12- Hamou J, Taylor PJ.:Panoramik, contact nad microcolpohysterescopy in gynecologic practice. *Curr. Prob. Obstet Gynecol* Vol VI, No 2 (oct 82).

- 13- Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, Carson LF. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5 Pt 1):1030-3.
- 14- American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG : technology assessment in obstetrics and gynecology:hysteroscopy: *Obstet Gynecol.* 2005 Aug;106(2):439-42.
- 15- Clark, TJ, Voit, D, Gupta, JK, et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002; 288:1610.
- 16- Agostini, A, Cravello, L, Shojai, R, et al. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002; 77:766.
- 17- Wong AY, Wong K, Tang LC. Stepwise pain score analysis of the effect of local lignocaine on outpatient hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2000; 73:1234-7.
- 18- Mercurio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, Tessitore G, Nappi C. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 43:277-81.
- 19- Paulo AA, Solheiro MH, Paulo COIs pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis : hysteroscopy scope size and pain. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Nov;292(5):987-94. doi: 10.1007/s00404-015-3731-0.
- 20- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: *Genitoüriner Ameliyatlarda Anestezi. Klinik Anesteziyoloji. Üçüncü baskı.* Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP(eds). Türkçe, Türkçe çev. ed: Tulunay M, Cuhruk H. Güneş Kitabevi 2004, S. 692-705.
- 21- Rudner R, Jalowiecki P, Kawecki P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious analgesia/sedation with remifentanil and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy.* 2003;57:657-63.
- 22- Oya ÖZATAMER, *Anestezi Güncel Konular II, Hasta Pozisyonlarının Fizyolojik Etkisi,* Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010, 5. bölüm, syf: 88-89.
- 23- ASA: Continuum of depth of sedation definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia (Approved by ASA House of Delegates on October 13, 1999, and amended

on October 27, 2004). Available from: URL: <http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/20.pdf>.

24- Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Pena O, Roscitano C, Fodale V: Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses* 2005; 65: 972-82, 2005.

25- Deren S, Ün C, Temur İ, Örnek D, Şen İ, Yılmaz A, Özçiftçi S. "Postoperatif Erken Dönemdeki Deliryuma Yaklaşım. *Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society* 2010;38:388-394, 27.

26- Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, McBrien ME: Sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia supplemented with remifentanyl: effect on recovery and cognitive function. *Anaesthesia* 56: 114-9, 2001.

27- Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Pena O, Roscitano C, Fodale V: Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses* 2005; 65: 972-82, 2005.

28- Tuğlu C, Yıldırım E. Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda sık karşılaşılan psikiyatrik bir sendrom: Deliryum. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 19: 55-64, 2002.

29- Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, Moriarty DC: Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth* 52:137-42, 2005.

30- Jiang ZY, Zheng LL: Inter-and intra-hemispheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. *J Zhejiang Univ Sci B* 7: 357-64, 2006.

31- Hanning CD: Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 95: 82-7, 2005.

32- Bryson GL, Wyand A: Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 53: 669-77, 2006.

33- Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y: Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 51:1002-6, 2003

34- Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 1204-10, 2003.

35- Mitchell AR, Chalil S, Boodhoo L, et al. Diazepam or midazolam for external DC cardioversion (the DORM Study). *Europace*. 2003; 5(4):425.

- 36- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD: Intravenous nonopioid anesthetics: Anaesthesia. Sixth edition. Miller RD (ed) Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, P. 317-379.
- 37- Gravino E, Griffo S, Gentile M, Storti M, Grossi N, Gily B: Comparison of two protocols of conscious analgo-sedation in video-assisted talc pleurodesis. *Minerva Anesthesiol* 71: 157-65, 2005.
- 38- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN: Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 14: 13-21, 2001.
- 39- Paris A, Toner PH: Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 18: 412-8, 2005.
- 40- Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263–268.
- 41- Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705.
- 42- Balcı C, Karabekir S, Kuru İ, Maralcan G, Taylan B. Monitörize anestezi bakımında propofol ve deksmedetomidinin hemodinamik ve bispektral indeks değerleri açısından karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2006; 14:90-4.
- 43- Yung-Wei H, Robertson K, Young C, et al: Compare the respiratory effects of remifentanyl and dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2001; 95:A1357.
- 44- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382–394.
- 45- Lam AM, Bhatia S, Lee LA, et al. Influence of dexmedetomidine on CO₂ reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. *ASA Meeting Abstract number* 2001; A-341.
- 46- Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Heard S, Cheung A, Son SL, Kallio A: The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 90: 834-9, 2000.
- 47- Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, et al: Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesth Analg* 2003; 96:657–764.
- 48- Richard C, Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage D, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J: Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 95: 1052-1059, 2002.

- 49- Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, et al. Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. 2003; ASA Meeting Abstract number A- 290.
- 50- Hwang W, Lee J, Park J, Joo J Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2015 Feb 24;15:21. doi: 10.1186/s12871-015-0004-1. eCollection 2015. PMID:25750586.
- 51- Xu T, Li M, Ni C, Guo XY. Dexmedetomidine versus remifentanyl for sedation during awake intubation using a Shikani optical stylet: a randomized, double-blinded, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2016 Aug 2;16(1):52. doi: 10.1186/s12871-016-0219-9.
- 52- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005; 317-378.
- 53- Khasawinah TA, Ramirez A, Berkenbosch JW, et al. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Am J Ther.* 2003; 10:303-307.
- 54- Cormack JR, Orme RM, Costello TG, The role of α -2 agonists in neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005 :12(4):375-378).
- 55- William EV, Andolfatto G. A Prospective Evaluation of 'Ketofol' (Ketamin/Propofol Combination) for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2007;49:23-30.
- 56- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). *Nonvolatile Anesthetic Agents. Clinical Anesthesiology* (4th edd). Mc-Graw-hill, 2006; pp-151-176.
- 57- Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999; 82: 418–26.
- 58- Westphalen RI, Hemmings HC Jr. Selective depression by general anesthetics of glutamate versus GABA release from isolated cortical nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304:1188-1196.
- 59- Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, et al. Alpha-2 Adrenireceptor Activity Affects Propofol- Induced Sleep Time. *Anesth Analg* 2002;94:1201-1206.
- 60- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Miller RD (edd). *Miller Anesthesia* (6th ed).USA,2005;pp-317-378.

- 61- Oklu E, Bulutcu FS, Yalcın Y, et al. Which Anesthetic Agent Alters the Hemodynamic Status During Pediatric Catheterization? Comparison of Propofol Versus Ketamine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:686-690.
- 62- Esener Z. İntravenöz Anestezikler. Kayhan Z (Editör). *Klinik Anestezi* (3. Baskı), Logos, İstanbul, 2004:120-123.
- 63- Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM. Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: effects of preservative. *Anesthesiology* 2001; 94: 851-5.
- 64- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Anesthetics. In: Miller R.D (ed), *Miller's Anesthesia*. (6 th ed). Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, pp 318-326.
- 65- Girard F, Moundjian R, Boudreault D, et al. The effect of sedation on intracranial pressure in patients with an intracranial space-occupying lesion: remifentanil versus propofol. *Anesth Analg*. 2009;109:194-198.
- 66- Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:380-386.
- 67- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al. Intravenous Nonopioid Anesthetics . Miller RD (edd). *Miller Anesthesia* (6th ed).USA,2005;pp-317-378. 37.
- 68- Heine J, Jaeger K, Meingaertner N, et al. Effects of Different Preparations of Propofol, Diazepam and Etomidate on Human Neutrophils in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:213-220.
- 69- Chang H, Tsai SY, Chang Y, et al. Therapeutic Concentrations of Propofol Protects Mouse Macrophages from Nitric Oxide-Induced Cell Death and Apoptosis. *Can J Anesth* 2002;49:477-480.
- 70- Mason P: Remifentanil. *Intensive Crit Care Nurs* 18: 355-357, 2002.
- 71- Scott LJ, Perry CM: Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 65: 1793-823, 2005.
- 72- White PF, Freire AR: Ambulatory (Outpatient) anesthesia: *Anesthesia*. 6th ed Miller RD (ed). Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, S. 2589-637.
- 73- Ozkayra AK: Laparoskopik Ameliyatlarda Propofol-Remifentanil Anestezisinin Sevofluran-Remifentanil Anestezisi ile Karşılaştırılması, *Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği*. İstanbul, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.

- 74- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg*. 1999;89(4 suppl):S7-S14.
- 75- Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, P epion C, Gomola A, Ozier Y. Remifentanyl-propofol vs. sufentanyl-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:84-9.
- 76- Guignard B, Bossard AE, Coste C, ve ark. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409-17.
- 77- Hwang W, Lee J, Park J, Joo J Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2015 Feb 24;15:21. doi: 10.1186/s12871-015-0004-1. eCollection 2015. PMID:25750586.
- 78- Cavaliere F, Antonelli M, Arcangeli A, Conti G, Costa R, Pennisi MA, Proietti R: A low-dose remifentanyl infusion is well tolerated for sedation in mechanically ventilated, critically-ill patients. *Can J Anesth* 49: 1088-1094, 2002.
- 79- Battershill AJ, Keating GM: Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs* 66: 365-385, 2006.
- 80- A Favilli, I Mazzon, S Gerli Pain in office hysteroscopy: it is not just a matter of size. Comment on:" Paulo AA, Solheiro MH, Paulo CO. Is pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis: hysteroscopy scope size and pain. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May 7". *Archives of gynecology and obstetrics* 293 (3), 687.
- 81- Paulo AA, Solheiro MH, Paulo CO Is pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis : hysteroscopy scope size and pain. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Nov;292(5):987-94. doi: 10.1007/s00404-015-3731-0.
- 82- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: *Genito riner Ameliyatlarda Anestezi. Klinik Anesteziyoloji.  c nc  baskı.* Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP(eds). Türkçe, Türkçe  ev. ed: Tulunay M, Cuhruk H. Güneş Kitabevi 2004, S. 692-705.
- 83- Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002;95:461-6.

- 84- McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, et al. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:668-75.
- 85- Balcı C, Karabekir S, Kuru İ, Maralcan G, Taylan B. Monitörize anestezi bakımında propofol ve dekmedotomidinin hemodinamik ve bispektral indeks değerleri açısından karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2006;14:90-4.
- 86- Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, Morales AL. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane in children. *Anesth Analg* 2004;98:60-3.
- 87- Kaygusuz K, Gökce G, Gursoy S, et al. A comparison of sedation with dexmedetomidine or propofol during shock wave lithotripsy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008;106:114-119.
- 88- Ramsay MA, Saha D, Hebler RF: Tracheal resection in the morbidly obese patient: the role of dexmedetomidine. *J Clin Anesth* 18: 452-4, 2006.
- 89- Scher CS, Gitlin MC: Dexmedetomidine and low dose ketamine provide adequate sedation for awake fiberoptic intubation. *Can J Anaesth* 50: 607-610, 2003.
- 90- Fritz E, Kirchgatterer A, Hubner D, Asch G, Hinterriter M, Stadler B. ERCP is safe and effective in patients 80 years of age and older compared with younger patients *Gastrointest Endosc* 2006;64,53-9.
- 91- Wehrmann T, Andrea R. Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: A risk factor analysis. *Scan J Gastroenterol* 2008; 43: 368-74.
- 92- Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR. 'Mini Mental State' A practical method for grading the cognitive state of patients for the patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- 93- Ertan T, Eker E, Güngen C et al. The standardized Mini Mental State examination for illiterate Turkish elderly population. 2th International Symposium on Neurophysiological and Neurophysiological Assesment of Mental and Behavioral Disorders 1999: 28-30.
- 94- Mantzs J: Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc)* 35: 151-157, 1999.
- 95- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM: Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 54: 146-65, 1999.