

**T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ
(ERCP) YAPILACAK HASTALARDA SEDASYON AMAÇLI
UYGULANAN KETOFOL (PROPOFOL-KETAMİN) İLE PROPOFOL-
REMİFENTANİL İNFÜZYONLARININ İNTRAOPERATİF
HEMODİNAMİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Selçuk KÖKER

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2014

**T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ
(ERCP) YAPILACAK HASTALARDA SEDASYON AMAÇLI
UYGULANAN KETOFOL (PROPOFOL-KETAMİN) İLE PROPOFOL-
REMİFENTANİL İNFÜZYONLARININ İNTRAOPERATİF
HEMODİNAMİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Selçuk KÖKER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Atilla EROL

KONYA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle her konuda bana yardımcı olmaya çalışan; muhterem hocam, Anesteziyoloji ve

Reanimasyon A.D. Başkanı Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU'na,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖGÜN, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Prof. Dr. Aybars TAVLAN, Doç. Dr. Atilla EROL, Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM SARITAŞ, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇARSLAN ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, bölüm sekreterimiz Fatma SİYAHGÜL'e, ameliyathane, Algoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma, ayrıca tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Dahiliye Anabilim Dalı Gastroenteroloji öğretim üyeleri, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

*Yetişmemde ve eğitimimde büyük emekleri ve fedakarlıkları olan, dualarıyla yanımda olan çok kıymetli anneme, babama ve sevgili kardeşlerime,
Her zaman yanımda olan ve bana destek veren sevgili eşim Fatma KÖKER'e
ve varlığıyla mutlu olduğum canım oğlum Selçuk Eren KÖKER'e*

Teşekkürler !

Ocak 2014

Dr Selçuk KÖKER

ÖZET
ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFİ (ERCP)
YAPILACAK HASTALARDA SEDASYON AMAÇLI UYGULANAN KETOFOL
(PROPOFOL-KETAMİN) İLE PROPOFOL-REMİFENTANİL İNFÜZYONLARININ
İNTRAOPERATİF HEMODİNAMİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF
FONKSİYONLAR ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI,

SELÇUK KÖKER, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2014

Amaç: Bu çalışmada; endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi sırasında bilinçli sedasyon için rutin kullanılan propofol-ketamin (ketofol) ile propofol-remifentanil karışımlarının intravenöz infüzyonlarının, hemodinami, solunum, sedasyon düzeyi, yan etkiler, hasta-cerrah memnuniyeti, safra yolu (koledok) kanülasyon süresi ve girişim sonrası kognitif fonksiyonlara etkilerini gözlemsel olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: 18-65 yaşları arasında, Amerikan Anestezistler Birliği'nin (ASA) sınıflamasına göre I, II ve III anestezi risk grubuna giren 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ERCP işleminden 1 saat önce servisteki hasta odasında, yapılacak işlem anlatılarak onam belgesi alındı ve standardize mini mental test (SMMT) uygulandı. Hastalara kognitif fonksiyonları etkilememesi için işlem öncesi premedikasyon amaçlı herhangi bir ilaç yapılmadı. Girişim masasında non-invazif kan basıncı, 3 yollu EKG, pulsoksimetri monitörizasyonu uygulanan olguların, başlangıç kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) değerleri kaydedildi. Sedasyon skorları takibinde Ramsay sedasyon skoru (RSS) kullanıldı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup K'daki olgulara propofol-ketamin (ketofol), Grup R'deki olgulara ise yine aynı büyüklükte enjektörde hazırlanmış propofol- remifentanil karışımı infüzyonları intravenöz olarak uygulandı. Tüm hastalara 0,3-0,5 mg/kg⁻¹ propofol intravenöz bolus verildi ve ardından 100 µg/kg/dk hızında ketofol veya propofol-remifentanil infüzyonları başlandı. RSS 4-5 olacak şekilde infüzyon hızları ayarlandı. Olguların işlem süresince vital bulguları ve ramsey sedasyon skoru her beş dakikada bir kaydedildi. İşlem esnasında koledok kanülasyon süresi kaydedildi. İşlem sonrasında hastaların ilk göz açma süreleri ve Modifiye Aldrete Skoru (MAS) ile derlenme süreleri kaydedildi. Girişim bitiminde cerrah memnuniyeti sorgulanarak kaydedildi. Girişimden sonra birinci ve üçüncü saatlerde hastalara SMMT uygulandı ve hasta memnuniyeti sorgulanarak kaydedildi.

Bulgular: Her iki grubun demografik özellikleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Gruplar arası girişim süreleri bakımından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Toplam tüketilen propofol miktarı Grup K'da, Grup R'ye göre anlamlı düzeyde

fazla bulundu ($p<0.05$). İnteroperatif ölçülen hemodinamik ve solunumsal değerler Grup R'de, Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük seyretti. RSS değerleri açısından karşılaştırıldığında tüm işlem süresince gruplar benzer bulundu ($p>0.05$). Her iki grup SMMT puanları açısından karşılaştırıldığında; girişim öncesi, girişim sonrası 1. ve 3. saatteki değerler her iki grupta da benzerdi ($p>0.05$). SMMT puanları grup içi kıyaslandığında girişim öncesi ile girişim sonrası 1. saat değerleri ve girişim sonrası 1. saat ile girişim sonrası 3. saat değerleri arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Uyanma ve derlenme süreleri Grup R'de Grup K'ya göre daha kısa bulundu ($p<0,001$). Kanülasyon süreleri her iki grupta da benzerdi ($p>0.05$). Hasta ve cerrah memnuniyeti açısından her iki grupta da benzer sonuçlar elde edildi.

Sonuç: Uyanma ve derlenme süresinin kısa olup hasta sirkülasyonunun hızlı olmasının istendiği ERCP gibi gününbirlik cerrahilerde, propofol-remifentanil infüzyonunun daha tercih edilebilir olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: ERCP, kognitif fonksiyon, ketofol, sedoanaljezi, remifentanil.

ABSTRACT
**COMPARISON OF THE EFFECTS OF INFUSIONS OF KETOFOL (PROPOFOL-
KETAMIN) AND PROPOFOL-REMIFENTANIL ADMINISTERED AS SEDATION
IN PATIENTS TO UNDERGO ENDOSCOPIC RETROGRADE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY (ERCP) ON INTRAOPERATIVE
HEMODYNAMICS AND POSTOPERATIVE COGNITIVE FUNCTIONS**
SELÇUK KÖKER, DISSERTATION, KONYA, 2014

Aim: In this study, we aim to compare the effects of intravenous infusions of propofol-ketamin (ketofol) and propofol-remifentanil mixtures routinely used for conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedure on hemodynamics, respiration, sedation level, adverse effects, patient-surgeon satisfaction, bile duct (choledochus) cannulation time and postprocedural cognitive functions observationally.

Method: 80 cases aged 18-65 who, according to the classification of American Society of Anesthesiologists (ASA) fall into anaesthetic risk groups I, II and III were included in the study. 1 hour before ERCP procedure, the procedure was explained to all patients included in the study in their sickroom, and consent forms were taken from all, and standardised minimal state examination (SMMSE) was applied to all of them. Patients were not given any premedication drugs before the procedure to avoid their effects on cognitive functions. Initial heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation (SpO₂) values of cases who were applied non-invasive blood pressure, 3-way EKG, pulse oximetry monitorisation on procedure table were recorded. Ramsay Sedation Scale (RSS) was used in monitoring sedation scores. Patients were divided into two randomised groups. Cases in Group K were administered propofol-ketamin (ketofol), and cases in Group R were administered propofol-remifentanil mixture infusions, prepared in a syringe of same size, intravenously. All patients were administered 0.3-0.5 mg/kg⁻¹ propofol intravenous bolus, and ketofol or propofol-remifentanil infusions were started at a rate of 100 µg/kg/min. Infusion rate was adjusted such that RSS would be 4-5. Vital findings and Ramsay sedation scores of cases were recorded in every five minutes throughout the procedure. Choledochus cannulation time was recorded during the procedure. First eye opening durations, and recovery periods with Modified Aldrete Score (MAS) were recorded. At the end of the procedure, surgeon satisfaction was questioned and recorded. On the first and third hours after the procedure, patients were applied SMMSE, and patient satisfaction was questioned and recorded.

Results: Demographic characteristics of both groups did not indicate any statistically significant differences (p>0.05). There were no significant difference in terms of procedure

durations between groups ($p>0.05$). Total amount of propofol consumed by Group K was significantly higher than Group R ($p<0.05$). Progress of hemodynamics and respiratory values measured intraoperatively was statistically significantly slower in Group R than Group K. Groups were similar when compared in terms of RSS values throughout the procedure ($p>0.05$). When groups were compared in terms of SMMSE scores, values from before the procedure, on the first and third hours after the procedure were similar in both groups ($p>0.05$). When SMMSE scores were compared within the group, there were statistically significant differences between values from before the procedure and from the 1st hour after the procedure, and values from the 1st hour after the procedure and from the 3rd hour after the procedure for both groups ($p<0.05$). Awakening and recovery periods were shorter for Group R than Group K ($p<0.001$). Cannulation times were similar for both groups ($p>0.05$). Similar results were obtained in both groups in terms of patient and surgeon satisfaction.

Conclusion: We believe that in outpatient surgeries such as ERCP, where short awakening and recovery periods and rapid patient circulation are desired, propofol-remifentanil infusion is more preferable.

Keywords: ERCP, cognitive function, ketofol, sedoanalgesia, remifentanil.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar, ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.SEDASYON/ANALJEZİ VEYA SEDOANALJEZİ.....	3
2.2.ERCP.....	4
2.3.KOGNİTİF FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	5
2.4. STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST.....	8
2.5.KULLANILAN İLAÇLAR.....	9
2.5.1.PROPOFOL.....	9
2.5.2.REMİFENTANİL.....	12
2.5.3.KETAMİN.....	15
2.5.4.KETOFOL.....	19
3. MATERYAL METOD.....	20
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR.....	43

TABLolar ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Minimal sedasyon, orta derecede sedasyon/analjezi, derin sedasyon/analjezi ve genel anestezinin karşılaştırılması

Tablo 3.1. Modifiye Aldrete Derlenme Skoru

Tablo 3.2. Standardize Mini Mental Test

Tablo 3.3. Ramsey Sedasyon Skoru

Tablo 3.4. Hasta ve Cerrah Memnuniyeti Skoru

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların ASA ve cinsiyet özellikleri

Tablo 4.3. Girişim süresi

Tablo 4.4. İlaçların yan etkileri

Tablo 4.5. Gruplar arası KAH (atım/dk) değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.6. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.7. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.8. Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.9. Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.10. Gruplar arası RSS değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.11. Toplam propofol tüketimi

Tablo 4.12. SMMT sonuçları

Tablo 4.13. SMMT Girişim öncesi, Girişim sonrası 1. saat ve Girişim sonrası 3. saat değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.14. Gruplar arası uyanma, derlenme ve kanülasyon sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.15. Hasta ve cerrah memnuniyeti (%)

Şekil 2.1. Propofolün kimyasal yapısı

Şekil 2.2. Remifentanilin kimyasal yapısı

Şekil 2.3. Ketaminin kimyasal yapısı

Grafik 4.1. Gruplar arası KAH (atım/dk) değerlerinin zaman içindeki değişimi

Grafik 4.2. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Grafik 4.3. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Grafik 4.4. Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Grafik 4.5. Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi

Grafik 4.6. SMMT sonuçları

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği (American Society of Anesthesiologists)
CBF	: Beyin Kan Akımı
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
ES	: Endoskopik Sfinkterotomi
GABA	: Gama-aminobütirik asit
ICP	: İntra kranial basınç
im	: İntramüsküler
iv	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
MAS	: Modifiye Aldrete Skoru
NMDA	: N- Metil- D- Aspartat
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
POKD	: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
RSS	: Ramsey sedasyon Skalası
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SMMT	: Standardize Mini Mental Test
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVR	: Sistemik Vasküler Rezistans

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), duodenoskop ve röntgen ışınları yardımıyla, kontrast madde verilerek pankreas, safra kesesi ve karaciğerin drenajını sağlayan kanalların görüntülenmesi yöntemidir. Bu yöntemin pankreatikobiliyer patolojilerin hem teşhis, hem de tedavi aşamasında çok önemli rolü vardır. Koledok taşları ve malignitelere bağlı tıkanmalar ERCP'nin en sık uygulandığı patolojilerdir (Turan 2003).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi sırasında hasta konforunu sağlamak ve cerrahın çalışmasını kolaylaştırmak için bilinçli sedasyon uygulamaları yapılmaktadır (Chen 2005).

Sedoanaljezi terimi, hastaların uygun solunum ve dolaşım fonksiyonlarını ve minimal bilinç azalması hallerini korurken, hoş gitmeyecek kimi işlemleri tolere edebilmeleri durumunu tanımlar. Hastalar sözel ve/veya dokunsal uyarılara amaca uygun bir şekilde yanıt verebilecek halde olmalıdırlar (Akçaboy 2002).

Sedoanaljezinin amacı işlem sırasında rahat, koopere, kardiyovasküler açıdan stabil, hava yolunu koruyabilen bir hasta sağlamaktır. Ancak optimal hasta memnuniyetini gerçekleştirmek zordur. Çünkü sedatif ve analjezik ajanlara farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtta geniş bireysel değişkenlik nedeni ile hastaların ajanlara gereksiniminde farklılıklar oluşabildiği gibi, girişimler arasında rahatsızlığın derecesinde değişim farklı sedasyon düzeylerini gerektirebilmektedir (Rodrigo 2003, Irwin 1997, Rutkin 1991).

Sedasyon ve analjezi işlemlerinde ketamin, analjezik, sedatif ve amnezik özellikleri olan tek ilaç olması, propofol ise düşük dozlarda primer olarak sedasyon ve anksiyoliz oluştururken, artan dozlarda hipnoz oluşturup hızlı indüksiyon ve uyanma sağlaması nedeniyle yaygın olarak kullanılan intravenöz anestezi ilaçlarıdır.

Propofolün amnezi etkisi zayıf veya yoktur. Propofolden lokal ve rejyonel anestezi tekniklerinde sedasyon amacıyla yararlanılmaktadır. Ketaminle birlikte farklı oranlarda aynı enjektör içinde karıştırılarak kullanılabilir. Bu kombinasyon "ketofol" olarak adlandırılmaktadır.

Bir opioid analjezik olan remifentanil, hızlı etki başlangıcı ve dağılım hacminin az, klirensinin hızlı olması nedeniyle uzun süreli kullanımdan sonra bile hızlı derlenme, postoperatif dönemde solunum depresyonu olmaksızın uyanma profili sağlayabilme, non-spesifik esterazlar tarafından metabolize olma gibi özelliklere sahiptir. Propofol ile birlikte

kullanıldığında ek hipotansif ajan kullanımına gerek kalmadan etkin kontrollü hipotansiyon ve uygun cerrahi saha sağladığı bildirilmiştir (Glass 1999, Deqoute 2001).

Anesteziklerin akut bilinç kaybının ötesinde santral sinir sistemi fonksiyonlarını değişik derecelerde ve sürelerde etkilediği bilinmektedir. Anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi zaman almaktadır. Ameliyat sonrası görülen bu psikomotor fonksiyon bozukluğu postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlanmaktadır (Işık 2004).

Çalışmamızda ERCP yapılacak 18-65 yaş arası hastalarda rutinde kullanılan propofol-ketamin (ketofol) ile propofol-remifentanil infüzyonlarını gözlemsel olarak karşılaştırmayı ve değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEDASYON/ANALJEZİ VEYA SEDOANALJEZİ

Sedasyon/analjezi veya sedoanaljezi terimi, hastaların uygun solunum ve dolaşım fonksiyonlarını ve minimal bilinç azalması hallerini korurken, onların hoşla gitmeyecek kimi işlemleri tolere edebilmeleri halini tanımlar. Hastalar sözel ve/veya dokunsal uyarılara amaca uygun bir şekilde yanıt verebilecek halde olmalıdırlar (Akçaboy 2002).

Sedoanaljezi, ASA tarafından 1999 yılında yayınlanan ve 2004 yılında tekrar düzenlenen bildiriye göre dört başlık altında tanımlanmıştır (TARD 2005).

- 1- Minimal sedasyon (anksiyoliz)
- 2- Orta derecede sedasyon/analjezi (bilinçli sedasyon)
- 3- Derin sedasyon/analjezi
- 4- Genel anestezi

1. Minimal sedasyon (anksiyoliz): İlaçların etki süresince koruyucu reflekslerin kaybolmadığı fakat bilincin deprese olduğu, hastanın havayolu açıklığını koruyabildiği, fiziki ve sözel uyarılara uygun cevap verebildiği bir sedasyon tablosudur. Kognitif fonksiyonlar ve koordinasyonun bozulmasına rağmen, ventilasyon ve kardiyovasküler fonksiyonlar etkilenmemiştir (TARD 2005).

2. Orta derecede sedasyon/analjezi (bilinçli sedasyon): İlaçların etki süresince bilincin deprese olduğu, koruyucu reflekslerin kaybolmadığı, spontan solunumun yeterli olduğu, sözel uyarılara uygun cevap veremese de taktik uyarılara uygun cevap verebildiği, kardiyovasküler fonksiyonların etkilenmediği sedasyon tablosudur (TARD 2005).

3. Derin sedasyon/analjezi: İlaçların etki süresince koruyucu reflekslerin tamamen kaybolduğu ya da azda olsa korunduğu, fiziki ve sesli uyarılara uygun cevap veremediği, havayolu açıklığını sürdürebilmek için çoğunlukla müdahalenin gerektiği ve ancak kardiyovasküler fonksiyonların etkilenmediği, sedasyon tablosudur (TARD 2005).

4. Genel Anestezi: İlaçların etki süresince koruyucu reflekslerin tamamen kaybolduğu, fiziki ve sesli uyarılara cevap veremediği, havayolu açıklığını korumak ve ventilasyonu sürdürebilmek için mutlaka müdahalenin gerektiği, kardiyovasküler fonksiyonların da etkilendiği bir tablodur (TARD 2005).

Tablo 2.1. Minimal sedasyon, orta derecede sedasyon/analjezi, derin sedasyon/analjezi ve genel anestezinin karşılaştırılması

	Minimal Sedasyon (Anksiyoliz)	Orta derecede Sedasyon /Anajezi (Bilinçli Sedasyon)	Derin Sedasyon/Analjezi	Genel Anestezi
Yanıt verme	Sözel uyarılara normal yanıt	Sözel ve taktıl uyarılara maksatlı yanıt*	Tekrarlayan veya ağrılı uyarılara maksatlı yanıt*	Ağrılı uyarılarla uyandırılmama
Havayolu	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmiyor	Müdahale gerektirebilir	Sıklıkla müdahale gerektirir
Spontan solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
Kardiyovasküler fonksiyon	Etkilenmemiş	Genellikle korunuyor	Genellikle korunuyor	Bozulmuş olabilir

*Ağrılı uyarana refleks geri çekme maksatlı yanıt olarak kabul edilmektedir.

2.2. ERCP

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), yan görüşlü bir endoskop kullanılarak papilla vaterinin kanüle edilmesi sonrasında kontrast madde verilerek safra yollarının ve pankreas kanalının görüntülenmesi için yapılan invaziv bir tekniktir. Pankreatikobiliyer patolojilerin hem teşhis, hem de tedavi aşamasında çok önemli rolü vardır.

Cerrahiye göre daha az invaziv bir yöntem olması, endoskopik sfinkterotomi temelli girişimlerdeki başarısı nedeniyle safra yolu hastalıklarının tedavisinde cerrahinin önüne geçmiş ve ana yöntem haline gelmiştir (Lambert 2000).

1. ERCP Endikasyonları

- Koledok kanalında taş varlığı (en sık)
- Safra ve pankreas kanalının benign ve malign darlıkları
- Oddi sfinkteri disfonksiyonu
- Tıkanma sarılığı ayırıcı tanısı
- Etyolojisi bilinmeyen tekrarlayan pankreatit varlığı
- Kolanjit teşhisi ve tedavisi
- Cerrahi sonrasında oluşabilecek safra yolları yaralanmalarının tedavisi

2. ERCP Komplikasyonları

Diğer endoskopik işlemlerden farklı olarak, ERCP işleminin önemli oranda komplikasyon riski vardır. İşleme bağlı mortalite oranı %0,1- 0,2'dir. ERCP' ye bağlı komplikasyonların sıklığı temelde hastayla ilgili faktörlere ve endoskopistin deneyimine bağlıdır.

ERCP' ye bağlı komplikasyonlar başlıca akut pankreatit, kolanjit, kanama ve daha az olarak da retroperitoneal perforasyondan oluşur. Bunlardan en çok pankreatit ve kolanjitlerle karşılaşılır (Cotton 1991, Chistoforidis 2002).

Koledokta taş, striktür, tümör ve benzeri patolojilerin varlığında endoskopik sfinkterotomi (ES) yapılarak terapötik işlemlere zemin hazırlanır. ES ampulla vaterinin elektrik akımı uygulanarak kesilmesi işlemidir. Bu işlem için sfinkterotom adı verilen endoskopun içinden geçirilen özel aygıtlar kullanılır.

ERCP sırasında hasta konforunu ve hekimin çalışmasını kolaylaştırmak, başarı oranını yükseltmek için bilinçli sedasyon uygulamaları yapılmaktadır (Chen 2005, Lichtenstein 2008).

Anksiyete, korku ve endişeyi gidermek, ağrı veren ya da hasta için korkutucu olan girişimlerde istenmeyen psikolojik cevapları en aza indirmek, istenmeyen motor davranışı kontrol etmek, amnezi oluşturmak, hastanın hareket kontrolünü sağlamak, istenildiğinde hasta ile koopere olabilmek, otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı hemodinamik değişiklikleri minimalize etmek, öğürme gibi istenmeyen reflekslerin ve sekresyonların baskılanması amacıyla ERCP sırasında sedasyon uygulanmalıdır (Çoban 2004).

Özellikle huzursuz, problemlili hastalarda ve zor girişimsel işlemlerde değişik düzeylerde sedasyon ve analjezi gerekebilir (Çoban 2004).

2.3. KOGNİTİF FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kognitif terimi Latince 'Cognita' sözcüğünden gelmektedir. Kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği bilgi ve bilgiyi içeren ruhsal süreçtir. Bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düşünme, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar (Köknel 1989, Louge 1996).

1.Kognitif Fonksiyon İle Anestezinin 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. Anestezi sonrası etkilenme süresinin belirlenmesinde kullanılan ilaçların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar,

hafıza, kognitif fonksiyonlar ve psikomotor yetenekler üzerine etkileri de önemlidir (Hope 1988).

Anestezik maddelere maruz kalımdan sonra, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda 10-12 saat süre ile bozulma olduğu, duyarlı testlerle bu bozulmanın 1-2 gün sürebildiği gösterilmiştir (Tzabar 1996). Anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, ciddi bir problemdir.

Yine anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlılarda ise mental durum daha çok etkilenir (Moller 1993, Tsai 1992).

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar dört gruba ayrılmaktadır (Karaca 2004).

a. Deliryum

Dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile seyreden akut bilinç bozukluğu ve kognitif değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu) ile karakterize ve gün içinde dalgalanmalar gösteren bir sendromdur (Karaca 2004, Zuurmond 1989).

b. Demans

Çoklu kognitif yetersizlik (dil, yönetsel işlev ve bellek bozukluğu) ile karakterizedir. Sözü edilen kognitif bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur (Karaca 2004, Zuurmond 1989).

c. Amnestik Bozukluklar

Yeni bilgileri öğrenme, daha önceden öğrenilmiş bilgileri ya da geçmişteki olayları anımsama yetilerinde bozulma ile karakterizedir. Diğer kognitif fonksiyonlarda belirgin bir bozukluğa rastlanmaz (Karaca 2004, Zuurmond 1989).

d. Nörokognitif bozukluk

İki veya daha fazla kognitif fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup, çoğunlukla iki haftadan önce düzelme göstermez. Bellek, yönetsel fonksiyonlar (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme), dikkat, konsantrasyon ve konuşma gibi kognitif fonksiyonlarda bozukluklar görülür. Kognitif fonksiyon bozuklukları nöropsikolojik testler ile kanıtlanır. Bu kognitif yetersizlikler toplumsal ve mesleki işlevsellikte ve diğer önemli alanlarda göze çarpan sorunlara yol açar (Zuurmond 1989).

Postoperatif kognitif bozuklukları iki ana grupta incelemek mümkündür. Bunlar; **postoperatif deliryum** ve **postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu (POKD)** dur (Zuurmond 1989).

1. Postoperatif deliryum

Yaşlı hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede kalma süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi artıran bir sendromdur. Deliryum, bilinç ve kognisyondaki akut bozukluklar ile karakterizedir. Kognitif fonksiyonlardan oryantasyon, konuşma, öğrenme ve hafızada bozukluklar görülür. Emosyonel rahatsızlıklar, anksiyete, hiddet ve depresyon görülebilir. Postoperatif deliryum gün içinde dalgalanmalar gösterir. Ameliyat sonrası sıklıkla görülen deliryum tipi postoperatif 1. ve 7. gün arasında görülen interval deliryumdur (Zuurmond 1989).

2. Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu (POKD)

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 (Öğün 2002, İşkesen 2007, Breslin 2001, Rasmussen 1998, Rasmussen 2006).

Anestezi sonrası kognitif fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi en az 3-4 saat alabilirken, mental durum değerlendirme testlerindeki bozukluklar 1-3 gün sürebilmektedir (Tzabar 1996).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları Tanı Kriterleri

1. Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması
2. Yönelimsel fonksiyonlarda bozukluk (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme)
3. Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama
4. Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama (Karaca 2004).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu Risk Faktörleri

Preoperatif:

- İleri yaş
- Kognitif bozukluk
- Kötü sağlık durumu
- Alkol bağımlılığı
- Glukoz, Na ve K değerlerinde dengesizlik

İntraoperatif:

- Cerrahi girişimler (Açık kalp ameliyatları, kalça kırığı cerrahisi)
- Girişim süresi

Postoperatif:

- Psikoaktif medikasyon
- Postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar
- Postoperatif ağrı (Karaca 2004).

2.4. STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Kognitif (bilişsel) fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullandığımız SMMT ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından 1975’de yayınlanmıştır (Folstein 1975).

Test, standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamada 30 dakikadan fazla zaman almalarından dolayı, uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme testi olarak üretilmiştir.

SMMT daha sonra hem klinik uygulamalarda hem de araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Geniş bir uygulanabilirlik alanı vardır. Yirmili yaşlardan seksenli yaşlara kadar değişik yaşlarda kullanılabilir (Mardaer 1995).

SMMT, 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. SMMT farklı kültürel ve etnik gruplarda kullanılmış ve orijinal dili İngilizce’den başka, Çince, İspanyolca ve Hindu dili gibi birçok dile çevrilmiştir. Testin modifiye bir versiyonu da işitme engelliler arasında başarı ile kullanılmıştır (Kaplan 1971).

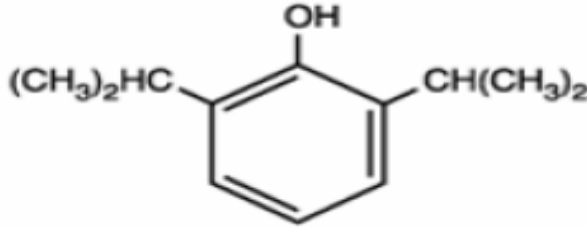
SMMT ile kraniyal BT anormallikleri ve serebral ventriküllerin hacimleri, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ile serebral perfüzyon defisitleri gibi radyolojik ölçümler arasında korelesyon gösterilmiştir (DeKosky 1990).

SMMT yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmakta ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Organik ve fonksiyonel bozuklukları ayırt etmede, genel anestezi sonrası mental fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan geçerli ve güvenilir bir testtir. 23 puanın altı kognitif bozukluğu göstermektedir.

2.5.KULLANILAN İLAÇLAR

2.5.1.PROPOFOL

Propofol, çok kısa etkili sedatif, hipnotik, amnezik ve minimal analjezik özelliklere sahip 1980'li yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmış bir iv anestezi ajanıdır. İndüksiyonda, anestezi idamesinde, kısa ve uzun süreli sedasyonda kullanılmaktadır.



Şekil 2.1. Propofolün kimyasal yapısı

2.5.1.1. Fizikokimyasal özellikleri

Propofol (2,6 diisopropilfenol), hipnotik özelliğe sahip bir alkilfenol bileşiğidir (James 1980). Günümüzde kullanılmakta olan % 1'lik formülü % 10 soya yağı, % 2.25 gliserol ve % 1,2 saf yumurta fosfatidi içermektedir (şekil 2.1.) (Collins 1981).

%1'lik ve %2'lik sulu çözeltileri mevcuttur. Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olur. Ağrı, enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu veya lidokainle propofolün karıştırılması ile (18 ml propofol ile 2 ml %1'lik lidokain) azaltılabilir (Traynor 1981). Metabolizması hızlıdır ve uygulanmasından 2 dakika sonra % 6'sı ve 30 dakika sonra ise % 81'i metabolize olmaktadır. Süt beyazı görünümünde ve hafif visköz yapıdadır.

Propofolün yumurta alerjisi olanlarda kullanımı sakıncalı değildir. Yumurta alerjisi yumurta beyazına (yumurta albumini) karşı gelişir. Propofolün yapısında bulunan yumurta lesitini ise yumurta sarısından elde edilir. Propofolün bakteriyel kontaminasyonda çok iyi bir besi yeri olması nedeniyle hazırlanması ve kullanılması sırasında steriliteye önem verilmelidir. Ampul açıldıktan sonra altı saat içerisinde uygulanmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı sepsis ve ölüm bildirilmiştir (De Waele 2006).

Mevcut propofol formülasyonları mikroorganizma üremesini geciktirmek üzere %0.005 disodyum edetat veya %0.025 sodyum metabisülfid içerir (Morgan 2002).

Propofol, yüksek oranda lipofilik olması nedeniyle iv yoldan verilmesini takiben beyin gibi yüksek perfüzyonlu dokulara hızlı ve yaygın olarak dağılır (Mackenzie 1985). Anestezi başlangıcı tiopentan ve metoheksitona benzer biçimde, kol-beyin dolaşımı içinde sağlanır (De Grood 1987, Suer 1993).

2.5.1.2.Etki mekanizması

Tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte etki mekanizmasının klor kanallarının aktivasyonu ile gama-aminobütirik asitin (GABA) etkilerini artırması şeklinde olduğu düşünülmektedir (Reves 2005). Propofol aynı zamanda glutamat reseptörünün alt tipi N-Metil- D- Aspartatın (NMDA) kanal yapısının değişimini inhibe eder (Orser 1995).

2.5.1.3.Farmakokinetik özellikleri

Propofolün kan beyin bariyerini hızlı geçmesi sonucunda etkisi hızlı başlar (kol beyin dolaşım zamanı), santral sinir sisteminden kas ve yağ gibi inaktif dokulara hızlı uzaklaştırılması ile de çabuk derlenme sağlar. Propofol, lipofilik özelliğinin fazla olması nedeniyle kandan santral sinir sistemine ve periferel dokulara hızlı dağılır. Plazma proteinlerine % 98 oranında bağlanır.

İki kompartman modelinde, başlangıç dağılım yarılanma ömrü 2-8 dk, eliminasyon yarı ömrü 1-3 saattir. Üç kompartman modelinde, başlangıç dağılım yarılanma ömrü 1-8 dk, tekrar dağılım yarılanma ömrü 30-70 dk, eliminasyon yarılanma ömrü ise 4-23,5 saat olarak bildirilmiştir (Kirkpatrick 1986). Bu uzun yarılanma ömrü, propofolün zayıf perfüze olan dokulardan, kana yavaş olarak tekrar geri dönüşümünü göstermektedir. Uzun süreli infüzyonlarında, birikim oluşabileceğinden dikkatli olunmalıdır (Reves 2005).

Propofolün metabolizması oldukça hızlı olup 30 dakika içinde %80 oranında metabolitlerine dönüşür. Çocuklardaki metabolizması ise daha hızlıdır (Sampson 1988). Propofol, karaciğerde inaktif glukronid veya sülfatlara metabolize olur. Metabolitlerinin bilinen farmakolojik aktivitesi yoktur. Bu ürünlerin %98'i idrarla %2'si feçesle atılır (Valtonen 1989). Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, önceden var olan hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlar daha yüksek dağılım hacmine ve yüksek klirens hızına sahiptir. Ancak eliminasyon yarı ömrü kadınlarda ve erkeklerde benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, fakat daha küçük bir dağılım hacmi vardır. Propofolün farmakokinetiği siroz veya böbrek yetmezliğinde çok fazla değişmemektedir (Morgan 2002, Miller 1994, Fulton 1995).

2.5.1.4.Farmakodinamik özellikleri

Santral sinir sistemine etkileri

Propofol serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda ortalama arter basıncı desteklenmediği takdirde, propofol serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşüşe neden olabilir. Propofol 2,5 mg/kg⁻¹ indüksiyon dozunu takiben bir kol-beyin dolaşım süresinde hipnoz oluşturur. Tepe etki süresi 90-100 saniyedir. Santral

sinir sistemini (SSS) doza bağımlı olarak baskılar. Düşük dozlarda sedasyon ve amnezi oluştururken, doz yükseldikçe hipnoz gelişir (Van 1997).

İndüksiyon sırasında kas seğirmesi, spontan hareketler, opistotonus veya hıçkırık gibi eksitatör fenomenler görülebilmektedir. Bu reaksiyonlar tonik klonik nöbetleri taklit edebilir. Bu hareketler gerçek bir kortikal aktiviteden çok subkortikal alanda yer alan eksitatör ve inhibitör sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda olmaktadır (Peck 2000). Propofolün antikonvülzan etkisi vardır ve status epileptikusun sonlandırılmasında etkilidir (Benoni 1990).

En önemli yan etki “Propofol İnfüzyon Sendromu” diye isimlendirilen, nadir ama ölümcül olan, daha çok çocuk olgularda uzun süre (>48 saat) ve yüksek dozlarda (>4 mg/kg/saat) kullanımı sırasında ortaya çıkabilen; ağır metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps ile karakterize bir durumdur (Collins 1993).

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Propofol sistemik vasküler rezistanstaki belirgin azalmaya bağılı olarak diastolik ve ortalama arter basınçlarında %30'a kadar varan anlamlı düşüslere neden olur. Bu düşüş indüksiyon hızına ve doza bağımlıdır. Kan basıncını düşürücü etkisi tiopentale göre daha fazladır. Propofolün barorefleks mekanizmayı inhibe ederek hipotansiyona taşikardik yanıtı baskıladığı ileri sürülmüştür. Propofol indüksiyonu ile diastolik basınçta sistolik basınca göre daha fazla bir düşüş görülür (Kanto 1988).

Opioidler ile premedikasyon yapılmış hastalarda ortalama kan basıncındaki düşüş daha belirgindir. Fakat propofol endotrakeal entübasyona hemodinamik cevabı tiyopentale oranla daha fazla baskılar (Patrick 1985).

Propofole bağılı olarak gelişen hemodinamik değişiklikler yaşlı ve kardiyovasküler performansı bozuk hastalarda, özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş olanlarda daha belirgindir. Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon dozun ayarlanması ile minimuma indirilebilir. Propofol; atım hacminde, kardiak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak, sol kalbin işini önemli derecede azaltır (Stakes 1991).

Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen tüketimini belirgin olarak azaltır. Bu durum oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasını sağlar (Reves 2005).

Solunum sistemine etkileri

Propofol güçlü bir solunum depresanıdır ve genellikle indüksiyon dozlarını takiben apneye neden olmaktadır. Apne süresi genellikle 60 saniye ve daha az olmasına rağmen 3 dakikaya kadar uzayabilmektedir (Collins 1993). Üst solunum yolu reflekslerini inhibe

ederek, kas paralizisi olmadan entübasyona ve laringeal maske kullanımına yardımcı olur (Morgan 2002).

Diğer etkiler

Propofolün karaciğer üzerine minimal etkisi olmakla beraber, böbreklerin fonksiyonunu etkilemez (Mitterschiffthaier 1988). Antikonvülzan etkisi vardır. Göz içi basıncını düşürür (Foex 1991).

Propofolün sık kullanılan nöromusküler blokerlerden vekuronyum, atrakuryum ve süksinil kolin üzerine etkisi yoktur (Foex 1991). Malign hipertermi gelişme ihtimali olan hastalarda tercih edilen ajandır (Kasraire 1993). Porfirialı hastalarda güvenle kullanılabilir (Holford 1981, Minto 1997).

2.5.1.5. Kullanım şekli ve dozu

Genel anestezi indüksiyon dozu iv 1-2,5 mg/kg⁻¹'dir. Premedike edilmemiş hastalarda iv 2,25-2,5 mg/kg⁻¹'dan verilir. Yaşlı hastalarda doz azaltılması önerilir. Genel anestezi idamesinde iv 50-150 µg/kg/dk'dan azotprotoksit ve opioidlerle kombine olarak verilir. Sedasyon için önerilen doz iv 25-100 µg/kg/dk'dır. Antiemetik olarak 10-20 mg bolus 5-10 dakikada bir tekrarlanabilir veya 10 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan yapılabilir (Reves 2005). Total iv anestezi için, ilk 20-30 dakika süresince 12 mg/kg/sa, 20-30 dk süresince 9 mg/kg/sa, sonra 6 mg/kg/sa iv infüzyon hızı önerilir (Kayhan 2004).

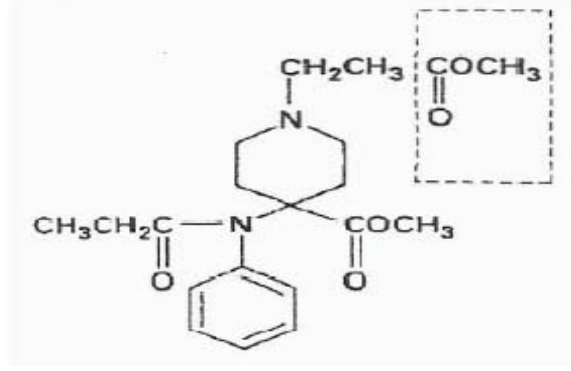
2.5.2.REMİFENTANİL

Genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde analjezi sağlamak amacıyla kullanımı, 1996'da FDA tarafından onaylanmıştır. Remifentanil farmakodinamik özellikleri ile diğer µ opioid reseptör agonistlerine (fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi) benzeyen, ancak sahip olduğu ester bağı nedeni ile diğer opioidlerden farklı, kanda ve dokularda non spesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilen, bu nedenle de yarılanma ömrü alfentanil, sufentanil veya fentanile göre anlamlı derecede kısa olan, sentetik bir opioid reseptör agonistidir (Davis 2005, Joshi 2000, Mason 2002).

Remifentanilin µ- reseptörüne afinitesi güçlü, δ ve κ reseptörlerine afinitesi ise daha azdır (Hughes 1992). Remifentanilin etkileri naloksan ile kompetitif olarak antagonize edilmektedir (Amin 1995, Scott 2005).

2.5.2.1. Kimyasal yapısı

4-anilidopiperidin yapısal sınıfının üyesi olan ve önceden GI-87084B olarak bilinen remifentanil, 3-[4-metoksikarbonil-4-[(1- oksipropil) fenilamino]-1-piperidin] propanoik asit metil esterinin hidroklorid tuzudur (şekil 2.2). Remifentanil'in moleküler ağırlığı 412,9 D'dir; *CHİRAL* merkezi yoktur, bu nedenle sadece tek bir formda bulunur (Smith 1997).



Şekil 2.2. Remifentanilim kimyasalyapısı

1, 2 ve 5 mg'lık flakonlar halinde piyasada mevcut olup, 25 veya 50 µg/ml solüsyonlar halinde uygulanması tavsiye edilir. Bu şekilde hazırlandığında, pH'sı $\pm 3,0$ ve pKa'sı 7.07'dir. Solüsyonun pH'sı 4'den küçük olduğunda 24 saat stabil olarak kalır. En etkili veriliş yolu iv sürekli infüzyondur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %92'dir (Glass 1999). Formülünde glisin bulunduğu için epidural ya da intratekal olarak uygulanması sakıncalıdır (Schuttler 1985).

Remifentanil iki şekilde metabolize olur. Minör metaboliti N-dealkilasyon yolu ile oluşur (GI-94219). Ana metaboliti; nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik hidrolizle oluşan karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir (Westmoreland 1993).

Remifentanil asit de aynı şekilde μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi (ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük) çok daha zayıftır (Egan 1993). Bu nedenle remifentanilden 1/1000-1/3000 oranında daha az etkilidir (Thompson 1996).

2.5.2.2.Farmakokinetik özellikleri

Remifentanilin yapısı diğer piperidin türevlerine çok benzer, ancak ester bağı içerdiğinden kan ve diğer dokulardaki nonspesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilir (Egan 1993, Glass 1995). Remifentanilin metabolizması, anormal plazma psödokolinesteraz etkinliğine neden olan konjenital ve kazanılmış durumlardan etkilenmemektedir. Klirensinde vücut ağırlığının, cinsiyetin veya yaşın etkisi yoktur. Klirensi renal veya hepatik fonksiyonlardan bağımsızdır.

Remifentanil psödokolinesteraz için bir substrat değildir. Neostigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, remifentanil metabolizmasında değişikliğe neden olmaz ve remifentanille birlikte uygulanması, esmolol ve süksinilkolin gibi esterazlar tarafından metabolize edilen diğer ilaçların yıkımını etkilememektedir (Glass 1999). Çalışmalarda bu bileşiğin ester

hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir (Hoke 1997).

Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (Hoke 1997).

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 o hasta üzerinde gerektiği şekilde titre edilmelidir (Kıskın 2004).

Remifentanilin birincil metaboliti böbreklerden atıldığından, böbrek yetersizliği olan hastalarda birikme görülebilir, ancak bu metabolit çok zayıf etkilidir. Simülasyonlar 24 saatlik infüzyondan sonra bile, klinik açıdan önemli konsantrasyonlara erişmeyeceğini göstermiştir (Dumont 1998, Hoke 1997).

Remifentanil, diğer piperidin sınıfındaki opioidler gibi plasentaya geçer, buna rağmen diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder (Egan 1993).

Remifentanil de diğer μ opioidleri gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Remifentanil infüzyonu sırasında spontan soluyan hastada solunum depresyonu fark edilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi, yeterli ventilasyon dürtüsünün genellikle 3 dakika içinde geri gelmesini sağlar (Glass 1999).

2.5.2.3.Farmakodinamik Özellikleri

Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneği, alfentanilden (miligrama miligram olarak) 20-30 kat güçlü bulunmuştur (Kıskın 2004).

Santral sinir sistemine etkileri

8 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ doza kadar remifentanil uygulanan hastalarda EEG'de epileptik değişiklikler görülmemiştir (Warner 1996). Yapılan çalışmalarda kafa travması geçirmiş, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda intrakraniyal basınç, serebral perfüzyon basıncı veya serebral kan akımı üzerine belirgin etkisi saptanmamıştır (Battershill 2006).

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Başlangıç dozu bir dakika içinde 1 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ 'ı aşmamalıdır. Remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir (Rayston 1996).

Remifentanille gözlenen postoperatif psikomotor iyileşme ve derlenme alfentanilden daha hızlıdır (Cartwright 1997).

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır. Remifentanil 2 µg/kg⁻¹'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. 5 µg/kg⁻¹ dozlarında histamin salınımına yol açmaz (Sebel 1995).

Kan basıncındaki belirgin düşmeler bradikardiye bağlı ortaya çıkmakta olup, atropin ve glikopirolat verilmesiyle önlenabilmektedir (Reves 2005, Glass 1993, Glass 1995).

Solunum sistemine etkileri

Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu deprese eder (Battershill 2006, Glass 1995). Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması vb. çok sayıda etkene bağımlıdır (Kıskın 2004). Spontan soluyan bir hastada, remifentanil infüzyonu ile gözlenen solunum depresyonu infüzyonun sonlandırılması ile hızla (genelde 3 dk içinde) düzelmekte ve yeterli ventilasyon sağlanabilmektedir (Amin 1995, Battershill 2006, Glass 1995). Solunum depresyonu etkisi naloksan tarafından antagonize edilebilir (Collins 1993).

2.5.2.4.Kullanım şekli ve dozu

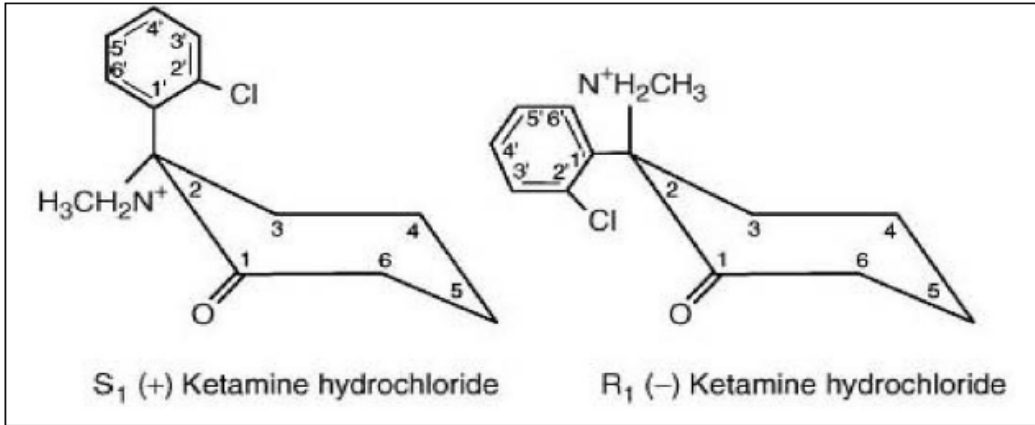
Sedasyon ve analjezide 0.05-0.25 µg/kg/dk iv dozdan, genel anestezide 1-2 µg/kg⁻¹ bolus doz ve 0,1-1 µg/kg/dk idame iv infüzyon dozundan ve gerektiğinde 0,1-1 µg/kg⁻¹ ilave iv bolus dozdan kullanılmaktadır (Cavaliere 2002, Fukuda 2005, Gravino 2005, Savoia 2005).

2.5.3. KETAMİN

Ketamin, sedatif ve analjezik özellikleri olan fensiklidin grubu nonbarbitürat bir iv anesteziktir (Petrack 2000). 1962 yılında Stevens tarafından sentezlenmiş ve 1965 yılında Corssen ve Domino tarafından ilk kez insanlar üzerinde kullanılmıştır (Corssen 1966). 1970'li yılların başında klinik kullanıma girmiştir. Ketamin, formasyo retiküleristen gelen duyuşal uyarıları beyin korteksine gönderen talamus ile duyuşal uyarılardan sorumlu limbik korteksin ilişkisini keser.

Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu ile beynin bu iki bölgesi dissosiyasyon olur. Dissosiyatif anestezi denilen bu durumda hasta gözlerini açabilir, yutkunabilir veya kas kontraksiyonları izlenebilir, fakat hasta duyuşal uyarıları algılayamaz (Morgan 2002, Esener 1997, Collins 1993). Onu işlemsel sedasyon ve analjezi işlemlerinde en çekici ilaç kılan özelliği hem analjezi hem de amnezi yapan tek ilaç olmasıdır.

2.5.3.1. Kimyasal yapısı



Şekil 2.3. Ketaminin kimyasal yapısı

Kimyasal formülü rs-2-(2-klorofenil)-2 (metilamino)-sikloheksano hidroklorid'dir. S(+) ve R(-) olmak üzere 2 stereoisomeri vardır. S izomeri daha potenttir ve daha az yan etkisi vardır (Şekil 2.3.). Ketamin HCl bu iki izomerin rasemik karışımıdır (Aun 1999, Başgül 2004).

Molekül ağırlığı 274, pKa değeri 7,5 olan suda eriyen beyaz kristaller halinde bulunur (White 1982). Solüsyonların pH'sı 3,5-5,5 civarındadır. Lipitte eriyebilirliği thiopentale göre 5-100 kez daha fazla olup proteinlere bağlanabilirliği düşüktür (%12). 10-50 veya 100 mg/ml konsantrasyonları olan iv, veya intramusküler, enjeksiyon için kullanılan steril solüsyonları bulunmaktadır.

2.5.3.2. Farmakokinetik özellikleri

Ketamin suda çözünebilir olması nedeniyle iv, im, oral, nazal ve rektal yol ile uygulanabilir (Cotsen 1997, Lokken 1994).

Daha çok alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp, tiyopentalden daha fazla lipid çözünürlüğü olması nedeniyle iv enjeksiyon sonu kısa sürede kan beyin kariyerini aşp beyinde yoğunlaşır.

Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2,5-4 saattir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0,9), ketaminin rölatif olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü açıklar (Öğün 2002). Etkisinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır (Reves 2010, Doenicke 1995, Morgan 2004).

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom P450'e bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar (Reves 2010, Findlow 1997).

En önemli metaboliti sitokrom p-450 sistemi ile N-demetilasyon sonucu oluşan norketamindir. Norketaminin potansi ketaminin 1/3' i oranındadır (Rainer 1998). Bu, bilincin dönmesinden sonraki sersemlik ve tam uyanamama halini açıklamaktadır (Kayhan 2004). Norketamin suda çözünen bir bileşiğe hidroksile ve konjuge edildikten sonra idrar ve feçes ile atılıma uğrar.

Ketamin, barbitüratlara benzer şekilde, karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerde indüksiyon yapar. Kısa aralıklarla uygulandığında gelişen kronik toleranstan bu etkinin sorumlu olduğu kabul edilir. Böylece, ketamin kendi metabolizmasından sorumlu enzimleri indükleyerek yıkımını arttırdığından, aynı etkiyi sağlamak için giderek daha yüksek dozlarda verilmesi gerekir (Kayhan 2004).

Oral ve rektal uygulamada yüksek oranda ilk geçiş etkisine maruz kalması nedeni ile daha yüksek dozlarda uygulanması gerekir (Grant 1983). İV 2 mg/kg⁻¹ dozda etkisi 30-60 saniye içinde başlar (şuur kaybı). Uyanma süresi 10-15 dakika kadardır. Ketaminin iv bolus anestezi dozları 2-2,5 mg/kg⁻¹, subanestezi dozları 0,25 mg/kg⁻¹'dir. İM yoldan ise 3-5 mg/kg⁻¹ dozunda kullanılabilir (Morgan 2013). Ketaminin benzodiyazepin ve barbitüratlarla kıyaslandığında doza bağlı geniş güvenlik aralığı olması bir üstünlüktür.

Glutamat ve aspartat gibi eksituar nörotransmitterlerin reseptörü olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun santral sensitizasyon ve primer afferent aktivite artışı ile ağrı iletim ve modülasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Ketamin, nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. NMDA reseptörünün kalsiyum kanallarında antagonist etki ile depolarizasyonu azaltarak eksituar iletimi bloke eder (Eti 2007). Glutamat'ın presinaptik salınımını azaltır ve inhibitör transmitter olan GABA (Gama-Amino-Bütirik Asit)'nin etkisini potansiyalize eder (Joshi 2000). Bunların sonucunda ketamin, oldukça kuvvetli analjezik etkinlik kazanır.

Ketamin, santral etki yanında spinal kord arka boynuz nöronları üzerinde de etki yapar. Opioid reseptörlerine bağlandığına ait bilgiler vardır. Bu etkileri nedeniyle intratekal veya epidural yoldan analjezik amaçla kullanılmıştır (Kayhan 2004).

2.5.3.3. Farmakodinamik Özellikleri

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Ketamin talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılmasına neden olur. Hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini kesmiş tipik kataleptik durumdadır (Collins 1993).

Ketamin erken derlenme döneminde halüsinasyonlar, kabuslar, kognitif fonksiyonlarda ve kısa dönemli hafızada değişiklikler gibi psikomimetik reaksiyonlara neden olabilir. Bu reaksiyonların insidansı doz bağımlıdır ve benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofol kullanımı ile azaltılabilir (White 1982).

Ketamin beyin damarlarını dilate edip beyin kan akımını (CBF) %60'a kadar artırarak kafa içi basıncını (ICP) artırır. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ancak beyin kan akımının otoregülasyonu değişmemektedir (Werner 1997).

Solunum sistemi üzerine etkileri

Ketaminin solunum merkezi üzerine etkisi minimaldir. İndüksiyon dozu sonrası solunum sayısında bir azalma gözlenir, nadiren doza ve premedikasyonda kullanılan diğer ajanlara bağlı apne gelişebilir (Tanaka 2000). Ketamin CO₂'e cevabı değiştirmez. Akciğer kompliyansını artırır ve havayolu rezistansını azaltır. Potent bir bronkodilatör olduğundan astımlı hastalarda iyi bir indüksiyon ajanıdır (Corssen 1972). Ketamin kullanımı ile bildirilen pulmoner aspirasyon vakaları olsa da laringeal tonus ve refleksler iyi korunmaktadır (Penrose 1972).

Tükürük ve trakeobronşiyal sekresyonlarda artışa yol açar. Tükürük ve trakeobronşiyal sekresyonlardaki artış özellikle çocuklarda laringospazma neden olabilir. Hastalarda oluşabilecek öksürük, aspirasyon ve laringospazmın engellenmesi için glikopirolat ya da atropin ile premedikasyon yapılması önerilmektedir (Mogensen 1986).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Ketamin kardiyovasküler sistemi uyararak arteriyel kan basıncını, kalp debisini ve kalp hızını artırır. Bu özelliği diğer anestezi ajanlarından farklıdır. Ketaminin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri doz bağımlı değildir. Ketaminin bu etkisi indirekt olarak kardiyak β -adrenoreseptörleri aktive ederek noradrenalin geri alınımını inhibe etmesine bağlıdır (Pfenninger 1997). Bu değişikliklerin yanında pulmoner arter basıncı ve miyokardial aktivitede artış meydana gelir. Bu nedenle koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizması olan hastalarda ketamin kullanmaktan kaçınılmalıdır (Miller 2005).

Buna karşın, arteryel kan basıncını düşürmediği için hipovolemik şoktaki hastalarda ve kardiyojenik şoktaki hastalarda kullanımı önerilmektedir (Greeley 1986).

Diğer etkileri

Ketamin uygulanmasını takiben, pupiller hafif-orta dilate olur ve horizontal vertikal niştagmus meydana gelir (Dekolsky 1990). Gözyaşı ve tükürük salgısında artış olur iken iskelet kas tonusu artar, kol ve bacaklarda istemsiz hareketler meydana gelir (Idvall 1979).

2.5.4. KETOFOL

Ketamin analjezik, sedatif ve amnezik özellikleri olan tek ilaç olması, propofol ise düşük dozlarda primer olarak sedasyon ve anksiyoliz oluştururken, artan dozlarda hipnoz oluşturup hızlı indüksiyon ve uyanma sağlaması nedeniyle sedasyon ve analjezi işlemlerinde yaygın olarak kullanılan iv anestezi ilaçlarıdır.

Propofolün amnezi etkisi zayıf veya yoktur. Propofol ketaminle birlikte 1:1 oranında (ketamin 10 mg/ml, propofol 10 mg/ml) aynı enjektör içinde “ketofol” olarak adlandırılarak kullanılmıştır (Atkinson 1993). Ketamin ve propofol kombinasyonu aynı enjektörde sedoanaljezi amaçlı farklı oranlarda da karıştırılarak kullanılmaktadır.

Ketofol sedoanaljezi amacıyla birçok gününbirlik cerrahi işlemde güvenle kullanılmıştır. Bu kombinasyonun tercih edilmesinin sebebi ketamin ve propofolün solunumsal ve hemodinamik etkilerinin birbirlerine zıt olmasıdır.

3. MATERYAL METOD

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi gastroenteroloji kliniğinde endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi planlanan, işlemden bir saat önce gastroenteroloji kliniğindeki odalarında çalışma ile ilgili bilgi verilip onamları alınmış 18-65 yaş arası ASA I-III risk grubuna giren, en az okur-yazar 80 hasta çalışmaya dahil edildi.

İletişimde zorluk çekilen (dil problemi, sağırılık gibi), kullanılan ilaçlara alerjisi olan, santral sinir sistemi hastalığı veya psikiyatrik bozukluğu olan, uzun süre opioid kullanımı, hamilelik şüphesi veya gebe olan, madde kötüye kullanım hikayesi olan, morbid obez, hiç eğitim görmemiş okuma yazma bilmeyen, daha önce ERCP işlemi olup sfinkterotomi yapılmış olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm ERCP işlemleri aynı gastroenteroloji doktoru tarafından yapıldı.

Hastalara işlemden bir saat önce servisteki odalarında standardize mini mental test (SMMT) (Tablo 3.2) yapılarak işlem öncesi kognitif fonksiyon düzeyleri tesbit edildi.

Girişim odasına alınan hastalara sağ el sırtından 20 G kanül ile periferik damar yolu açıldı ve %0,9 sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Hastalar rastgele 2 gruba (Grup K (n:40)=propofol-ketamin, Grup R (n:40)=propofol-remifentanil) ayrıldı. Hastalara kognitif fonksiyonları etkilememesi için işlem öncesi premedikasyon amaçlı herhangi bir ilaç uygulanmadı. Kalp atım hızı (KAH), sistolik arterial basınç (SAB), diyastolik arterial basınç (DAB), ortalama arterial basınç (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorize edildi (AMS Junior 620 Model, T.M). Sedasyon öncesi ölçülen değerler bazal değerler olarak kayıt edildi. Bazal değerlerin \pm % 20 sapması normal sınırlar olarak değerlendirildi. Bazal değerlerin \pm % 20'sinden daha büyük ve daha düşük değerler hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, bradikardi olarak kabul edildi. Hastalara işlem süresince nazal kanül yoluyla 2-4 lt/dk O₂ uygulandı.

Grup K'daki hastalara 40 ml %1 propofol (10mg/ml) ve 2 ml ketamin (50 mg/ml) karışımı (propofol; 9,52 mg/ml ve ketamin; 2,38 mg/ml) ile Grup R'deki hastalara 40 ml %1 propofol (10 mg/ml) ve 2 ml remifentanil (200 µg/ml) karışımı (propofol; 9,52 mg/ml ve remifentanil; 9,52 µg /ml) 0,6 ml/kg/sa hızında infüzyona başlandı. Tüm hastalara infüzyon öncesi 0,3-0,5 mg/kg⁻¹ propofol bolus uygulandı. Bolus sonrası 2. dakika ve sonrasında her 5 dakikada bir işlem sonuna kadar vital değerler ve Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) (Tablo 3.3) kayıt edildi. RSS=4-5 olacak şekilde infüzyon hızları ayarlandı ve hastaların sedoanaljezi derinliğinin azaldığı ve infüzyonun yeterli olmadığı zamanlarda 0,3-0,5 mg/kg⁻¹ propofol bolus uygulandı ve kayıt edildi.

İşlem esnasında endoskop ile duodenuma girilip ampulla vateri net şekilde görüntüledikten sonra süre tutularak koledok kanülasyon süresi kayıt edildi. Endoskopi cihazı gastroenterolog tarafından hastanın ağzından çıkarılana kadar infüzyona devam edildi. İşlem esnasında, kullanılan ilaçlara bağlı oluşan yan etkiler kayıt edildi. İnfüzyon stoplandıktan sonra hastaların girişim sonu vital bulguları kayıt edildi. İşlem bitiminden sonra hastaların ilk göz açma ve derlenme zamanları kayıt edildi. Derlenme süresi Modifiye Aldrete Skoru (MAS) (Tablo 3.1) ile değerlendirildi ve kayıt edildi. $MAS \geq 9$ olanlar oksijen desteği ile gözleme odasına alındı. Hastalara işlem boyunca uygulanan propofol miktarı kayıt edildi. İşlemden sonra 1. ve 3. saatte SMMT uygulandı. İşlemlerle ilgili hasta ve cerrah memnuniyetleri (Tablo 3.4) sorgulandı ve kayıt edildi.

Tablo 3.1. Modifiye Aldrete derlenme skoru.

Bilinç	Tamamen uyanık ve oriyente (isim, yer, gün)	2 puan
	Seslenmekle uyandırılabilir	1 puan
	Yanıtız	0 puan
Aktivite	Dört ekstremitelerini hareket ettirebilir	2puan
	İki ekstremitelerini hareket ettirebilir	1 puan
	Ekstremitelerini hareket ettiremez	0 puan
Solunum	Derin solunum yapar ve rahatça öksürür	2 puan
	Dispne, sınırlı solunum veya takipne	1 puan
	Apneik veya mekanik ventilasyonda	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı preanestezi düzeyin \pm %20'si	2 puan
	Kan basıncı preanestezi düzeyin \pm % 20-49'u	1 puan
	Kan basıncı preanestezi düzeyin \pm %50'si	0 puan
Oksijen Saturasyonu	Oda havasında $SpO_2 > 92$	2 puan
	Ek oksijen desteği ile $SpO_2 > 90$	1 puan
	Ek oksijen desteği ile $SpO_2 < 92$	0 puan

Tablo 3.2. Standardize Mini Mental Test

Sorular	Puan
1. Hangi yıl içindeyiz?	1
2. Hangi mevsimdeyiz?	1
3. Hangi aydayız?	1
4. Bugün ayın kaç?	1
5. Hangi gündeyiz?	1
6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	1
7. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	1
8. Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	1
9. Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	1
10. Şu an bu binada kaçınca kattasınız?	1
11. Size söyleyeceğim 3 ismi tekrarlayınız (masa, bayrak, elbise)	3
12. 100'den geriye doğru 7 çıkararak gidin	5
13. Biraz önce söylenen 3 kelimeyi hatırlıyor musunuz?	3
14. Bu nesnelerin ismi nedir? (saat, kalem vb.)	2
15. Cümleyi tekrarlayın (eğer ve fakat istemiyorum)	1
16. Masadaki kağıdı alıp, iki elinizle ikiye katlayıp yerine koyun	3
17. Size bir cümle vereceğim, okuyun ve yazıda söyleneni yapın	1
18. Size vereceğim kağıda anlamlı bir cümle yazın	1
19. Size göstereceğim şekli çizin	1
(biri diğerinin içinde eşkenar dörtgen, eğitimliler için üçgen içinde daire)	
Toplam	30

Tablo 3.3. Ramsey Sedasyon Skoru

1. Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
2. Koopere, oryante ve rahat hasta
3. Sadece emirlere yanıt veren hasta
4. Glabellaya vuru ve yüksek sesle uyarılara canlı yanıt veren hasta
5. Glabellaya vuru ve yüksek sesle uyarılara tembel yanıt veren hasta
6. Yanıt yok

Tablo 3.4. Hasta ve Cerrah Memnuniyeti Skoru

1. Hiç memnun değil
2. Memnun değil
3. Orta
4. Memnun
5. Çok memnun

4. BULGULAR

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi planlanan ASA I/II/III risk grubunda 80 olgu çalışmaya dahil edildi.

Gruplar arasında demografik verilerde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri (Ort \pm SS).

	Grup K (n=40) (Ort \pm SS)	Grup R (n=40) (Ort \pm SS)	P
Yaş (yıl)	47,28 \pm 11,16	49,42 \pm 11,09	0,390
Ağırlık (kg)	73,05 \pm 11,08	74,82 \pm 10,46	0,464

Tablo 4. 2. Hastaların ASA ve cinsiyet özellikleri (%) (Tablo 4.2)

	Grup K (n=40) (%)	Grup R (n=40) (%)
ASA		
I	10(%25)	6(%15)
II	25(%62,5)	30(%75)
III	5(%12,5)	4(%10)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	16(%40)/24(%60)	18(%45)/22(%55)

Gruplar arasında girişim süresinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Girişim süresi (Ort \pm SS).

	Grup K (n=40) (Ort \pm SS)	Grup R (n=40) (Ort \pm SS)	P
Girişim Süresi (dk)	18,75 \pm 4,63	19,85 \pm 6,65	0,394

Çalışmaya dahil edilen olgularda ilaçların yan etkilerine bakıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$), Grup R'de 6 vakada solunum depresyonu gözlenmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. İlaçların yan etkileri (%).

	Grup K n=40 (%)	Grup R n=40 (%)	P
Solunum Depresyonu	0	6(%15)	0,011*
Hipotansiyon	0	2(%5)	0,152
Hipertansiyon	1(%2,5)	0	0,314
Bradikardi	0	3(%7,5)	0,074
Taşikardi	3(%7,5)	0	0,077

* $p < 0,05$

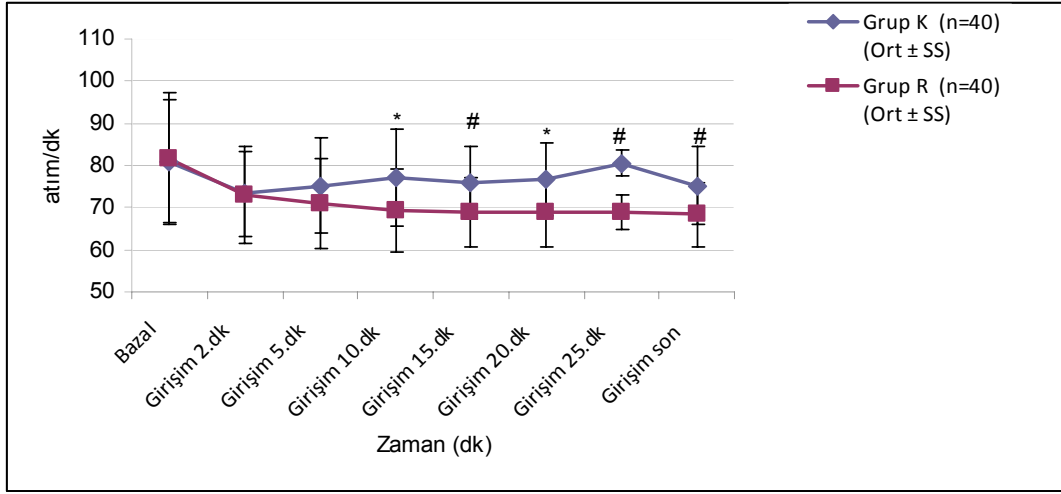
Grup K ve Grup R, kalp atım hızı değerleri açısından karşılaştırıldığında girişim öncesi, girişimin 2. ve 5. dk.sında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$), girişimin 10.ve 20. dk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0,05$). Girişimin 15., 25. dk ve girişim sonu değerlerde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark gözlendi ($p<0,001$) (Tablo 4.5) (Grafik 4.1).

Tablo 4.5. Gruplar arası KAH (atım/dk) değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort \pm SS).

	Grup K (n=40) (Ort \pm SS)	Grup R (n=40) (Ort \pm SS)	P
Bazal	80,85 \pm 14,60	81,58 \pm 15,55	0,830
Girişimin 2.dk	73,22 \pm 10,03	73,05 \pm 11,64	0,943
Girişimin 5.dk	75,22 \pm 11,19	70,92 \pm 10,64	0,082
Girişimin 10.dk	77,10 \pm 11,33	69,38 \pm 9,89	0,002*
Girişimin 15.dk	75,91 \pm 8,65	68,82 \pm 8,25	0,001#
Girişimin 20.dk	76,82 \pm 8,67	68,90 \pm 8,30	0,019*
Girişimin 25.dk	80,60 \pm 3,20	68,89 \pm 4,13	0,000#
Girişim sonu	75,22 \pm 9,11	68,30 \pm 7,54	0,000#

* $p<0,05$ # $p<0,001$

Grafik 4.1. Gruplar arası KAH (atım/dk) değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).



*p<0,05

#p<0,001

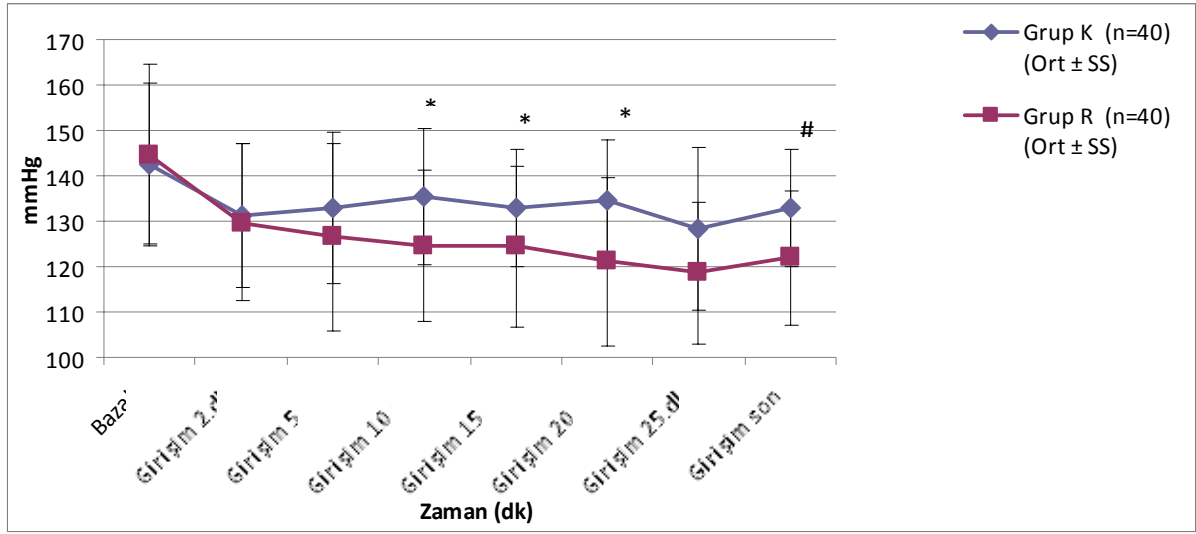
Grup K ve Grup R, sistolik arter basıncı değerleri açısından kıyaslandığında girişim öncesi, girişimin 2., 5. ve 25. dk.sında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$), girişimin 10., 15. ve 20. dk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Girişim sonu değerlerde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$). (Tablo 4.6) (Grafik 4.2).

Tablo 4.6. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup K (n=40) (Ort ± SS)	Grup R (n=40) (Ort ± SS)	P
Bazal	142,48±17,84	144,72±19,88	0,596
Girişimin 2.dk	131,30±15,68	129,65±17,34	0,657
Girişimin 5.dk	132,88±16,80	126,58±20,69	0,139
Girişimin 10.dk	135,28±15,07	124,60±16,66	0,004*
Girişimin 15.dk	132,91±12,73	124,39±17,54	0,027*
Girişimin 20.dk	134,67±13,39	121,14±18,56	0,010*
Girişimin 25.dk	128,40±17,78	118,56±15,74	0,305
Girişim sonu	132,90±12,97	122,00±14,75	0,001#

*p<0,05 #p<0,001

Grafik 4.2. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).



*p<0,05 #p<0,001

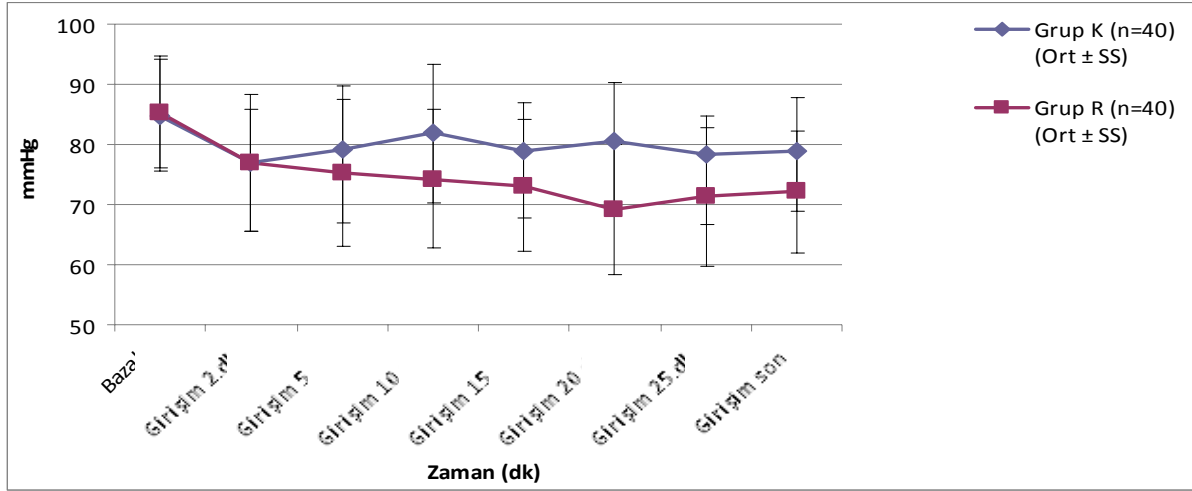
Grup K ve Grup R, diastolik arter basıncı değerleri açısından karşılaştırıldığında girişim öncesi, girişimin 2., 5. ve 25. dk.sında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$), girişimin 10., 15., 20. dk.sı ve girişim sonu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$). (Tablo 4.7) (Grafik 4.3).

Tablo 4.7. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup K (n=40) (Ort ± SS)	Grup R (n=40) (Ort ± SS)	P
Bazal	84,85±9,29	85,30±9,30	0,829
Girişimin 2.dk	77,05±8,75	76,88±11,41	0,939
Girişimin 5.dk	79,25±10,39	75,25±12,32	0,121
Girişimin 10.dk	81,90±11,32	74,25±11,60	0,004*
Girişimin 15.dk	78,88±8,16	73,11±10,97	0,018*
Girişimin 20.dk	80,67±9,72	69,15±10,79	0,001*
Girişimin 25.dk	78,20±6,49	71,33±11,48	0,246
Girişim sonu	78,98±8,93	72,20±10,13	0,002*

*p<0,05

Grafik 4.3. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).



*p<0,05

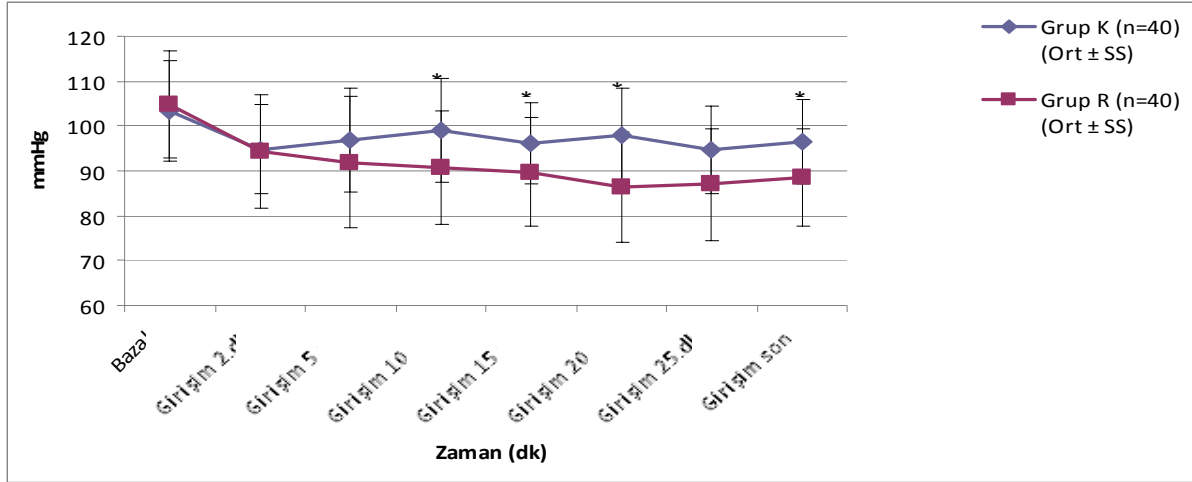
Grup K ve Grup R, ortalama arter basıncı değerleri açısından kıyaslandığında girişim öncesi, girişimin 2., 5. ve 25. dk.sında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$), girişimin 10., 15., 20. dk.sı ve girişim sonu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$). (Tablo 4.8) (Grafik 4.4).

Tablo 4.8. Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup K (n=40) (Ort ± SS)	Grup R (n=40) (Ort ± SS)	P
Bazal	103,40±11,10	104,78±11,84	0,594
Girişimin 2.dk	94,78±9,99	94,32±12,61	0,860
Girişimin 5.dk	96,85±11,61	91,98±14,53	0,102
Girişimin 10.dk	98,90±11,53	90,70±12,68	0,003*
Girişimin 15.dk	96,19±9,04	89,81±12,14	0,018*
Girişimin 20.dk	98,00±10,56	86,38±12,45	0,002*
Girişimin 25.dk	94,60±9,81	87,00±12,39	0,263
Girişim sonu	96,40±9,47	88,52±10,80	0,001*

*p<0,05

Grafik 4.4. Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).



*p<0,05

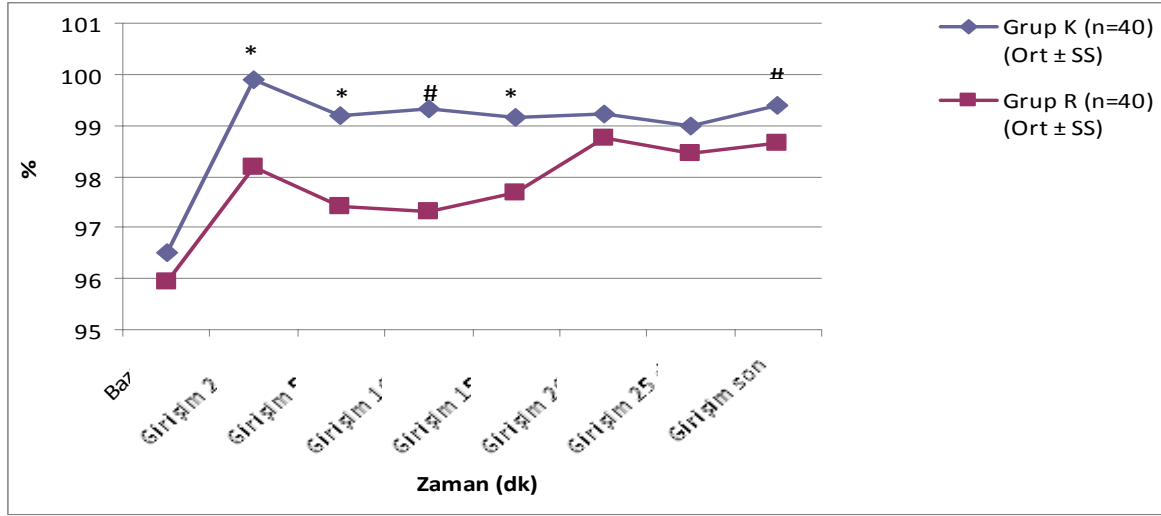
Grup K ve Grup R, SpO₂ değerleri açısından karşılaştırıldığında girişim öncesi, girişimin 20., ve 25. dk.sında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken (p>0,05), girişimin 2., 5. ve 15. dk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p<0,05). Girişimin 10. dk.sı ve girişim sonu değerlerinde ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). (Tablo 4.9) (Grafik 4.5).

Tablo 4.9. Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup K (n=40) (Ort ± SS)	Grup R (n=40) (Ort ± SS)	P
Bazal	96,52±1,26	95,95±1,35	0,053
Girişimin 2.dk	99,88±0,966	98,20±1,26	0,009*
Girişimin 5.dk	99,20±0,91	97,42±3,06	0,001*
Girişimin 10.dk	99,32±0,65	97,30±3,19	0,000#
Girişimin 15.dk	99,16±0,76	97,69±3,01	0,010*
Girişimin 20.dk	99,24±0,70	98,76±0,99	0,081
Girişimin 25.dk	99,00±0,70	98,44±0,72	0,192
Girişim sonu	99,38±0,540	98,65±1,00	0,000#

*p<0,05 #p<0,001

Grafik 4.5. Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).



*p<0,05

#p<0,001

Grup K ve R, RSS değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu (p>0,05). (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Gruplar arası RSS değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup K (n=40) (Ort ± SS)	Grup R (n=40) (Ort ± SS)	P
Girişimin 2.dk	4,20±,68	4,35±,62	0,309
Girişimin 5.dk	4,40±,59	4,52±,64	0,367
Girişimin 10.dk	4,38±,49	4,40±,49	0,821
Girişimin 15.dk	4,38±,49	4,25±,49	0,259
Girişimin 20.dk	4,25±,54	4,42±,50	0,138
Girişimin 25.dk	4,35±,48	4,18±,38	0,077
Girişimin 30.dk	4,30±,46	4,31±,47	1,00
Girişim sonu	4,38±,49	4,35±,48	0,819

Her iki grubun total propofol tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$). Grup K'da toplam propofol tüketimi $172,15 \pm 53,90$ mg iken, Grup R'de $146,30 \pm 44,14$ mg olarak bulundu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Toplam propofol tüketimi (Ort \pm SS).

	Grup K (n=40) (Ort \pm SS)	Grup R (n=40) (Ort \pm SS)	P
Toplam propofol (mg)	172,15 \pm 53,90	146,30 \pm 44,14	0,021*

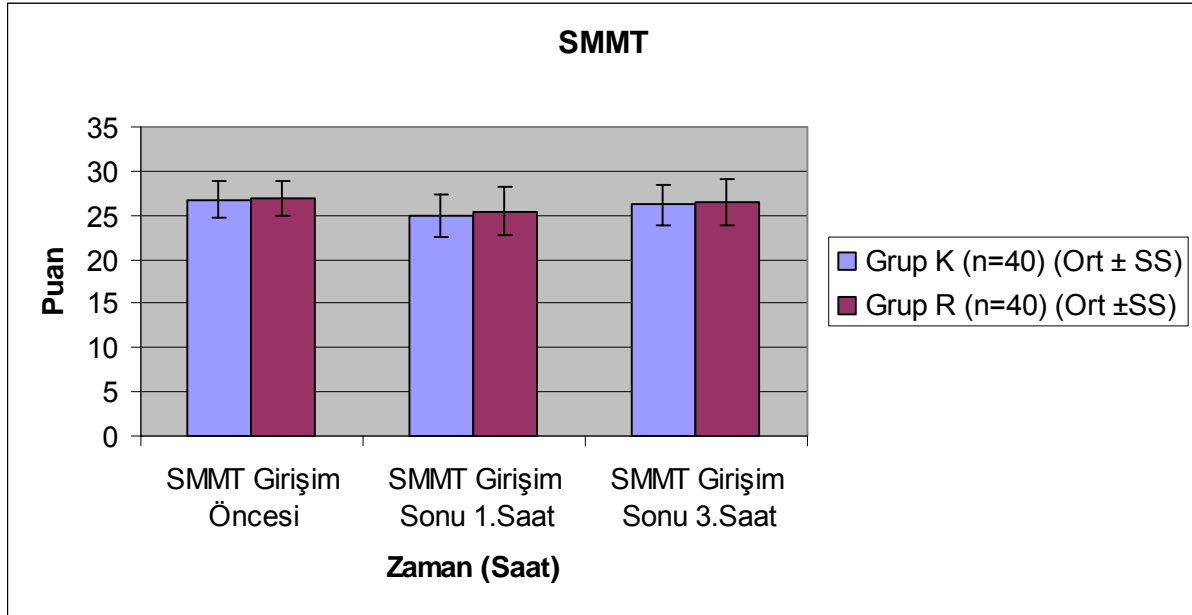
* $p < 0.05$

SMMT, 30 puan üzerinden değerlendirildi. Girişim öncesi SMMT puanı 23 ve altında olanlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Her iki uygulama grubu için zamana göre SMMT puanlarının karşılaştırılmasında, testin gücü (power) % 100, etki büyüklüğü ise Grup K için 0.92, Grup R için 0.93 olarak bulundu. Grup K ve R arasında girişim öncesi, girişim sonrası 1.saat ve 3.saat sonuçları arasındaki fark Mann Whitney U analizi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Grup K ve R arasında hastaların girişim öncesi dönemdeki SMMT ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4.12) (Grafik 4.6).

Tablo 4.12. SMMT sonuçları (Ort \pm SS).

	Grup K (n=40) (Ort \pm SS)	Grup R (n=40) (Ort \pm SS)	P
SMMT Bazal	26,72 \pm 2,08	26,88 \pm 2,02	0,745
SMMT Girişim sonrası 1.Saat	25,00 \pm 2,44	25,48 \pm 2,72	0,415
SMMT Girişim sonrası 3.Saat	26,18 \pm 2,34	26,38 \pm 2,61	0,720

Grafik 4.6. SMMT sonuçları



Her iki grubun SMMT puanları grup içi kıyaslandığında; girişim öncesi ile girişim sonrası 1. saat değerleri ve girişim sonrası 1.saat ile girişim sonrası 3. saat değerleri arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Girişim sonrası 1. saatte SMMT puanınının düştüğü, girişim sonrası 3. saatte puanın girişimden önceki düzeye ulaştığı saptanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. SMMT girişim öncesi, girişim sonrası 1. saat ve girişim sonrası 3. saat değerlerinin karşılaştırılması

	Grup K P	Grup R P
SMMT Girişim öncesi-SMMT Girişim sonrası 1.Saat	0.041*	0.043*
SMMT Girişim öncesi -SMMT Girişim sonrası 3.Saat	0,245	0.252
SMMT Girişim sonrası 1.Saat-SMMT Girişim sonrası 3.Saat	0.043*	0.044*

* $p < 0.05$

Grup K ve R uyanma ve derlenme süreleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,001$). Uyanma ve derlenme süresi Grup K’da daha uzundu. Her iki grubun koledok kanülasyonu süresine bakıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$). (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gruplar arası uyanma, derlenme ve kanülasyon Süresi değerlendirilmesi (Ort \pm SS).

	Grup K (n=40) (Ort \pm SS)	Grup R (n=40) (Ort \pm SS)	P
Uyanma süresi(dk) (göz açma)	5,35 \pm 2,10	2,40 \pm 1,11	0,000#
Derlenme süresi(dk) (MAS \geq 9)	10,52 \pm 2,85	4,90 \pm 1,37	0,000#
Kanülasyon Süresi(dk)	4,33 \pm 0,75	4,50 \pm 0,73	0,511

$p < 0,001$

Grup K ve R, hasta ve cerrah memnuniyeti açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$), (Tablo 4.15).

Tablo 4. 15. Hasta ve Cerrah Memnuniyeti (%).

	Grup K (n=40) (Ort \pm SS)	Grup R (n=40) (Ort \pm SS)
Hasta Memnuniyeti		
Memnun	2(%5)	1(%2,5)
Çok Memnun	38(%95)	39(%97,5)
Cerrah Memnuniyeti		
Orta	1(%2,5)	0
Memnun	5(%12,5)	4(%10)
Çok Memnun	34(%85)	36(%90)

5. TARTIŞMA

ERCP uygulanacak toplam 80 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmada; sedoanaljezi amacıyla infüzyon şeklinde uygulanan propofol-remifentanil (Grup R) ile propofol-ketamin (Grup K) kombinasyonlarının, hemodinami, solunum, sedasyon düzeyi, hasta ve cerrah memnuniyeti, kanülasyon süresi, girişim sonrası kognitif fonksiyonlara etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Hemodinamik ve respiratuar açıdan Grup K'daki olgular daha stabildi. Uyanma ve derlenme süreleri Grup R'de daha kısa bulundu. Hasta ve cerrah memnuniyetleri, sedasyon düzeyleri ve kanülasyon süreleri her iki grupta da benzer bulundu. Uygulanan toplam propofol miktarı Grup R'de, Grup K'ya göre anlamlı olarak azdı. Girişim öncesi, girişim sonrası 1. ve 3. saatte ölçülen SMMT değerleri her iki grupta da benzerdi.

Hastalarda tüm koruyucu reflekslerin sürdüğü, hastanın kendi havayolu açıklığını koruyabildiği, fiziksel uyarı ve sözel komutlar ile istenilen yanıtı verdiği bilinçli sedasyon yöntemi, ERCP uygulamalarında sık uygulanan bir yöntemdir (Korkmaz 2002). Hızlı derlenme hastalar için olduğu kadar, hasta sirkülasyonunun hızlı olması istenen hastaneler ve gününbirlik cerrahi üniteleri için de bir avantajdır. Bilinçli sedasyonda hastalar koruyucu hava yolu reflekslerini devam ettirirler ve çoğunlukla birkaç saat içinde eve gönderilebilecek şekilde derlenebilirler. Çalışmamızda, bu sebeple yan etkilerinden kaçınmak ve etkili sedasyon sağlamak amacı ile propofole eklenen düşük doz ketamin ile düşük doz remifentanil kombinasyonlarını uyguladık.

ERCP, yan görüşlü bir endoskop kullanılarak ağızdan girilip duodenuma kadar ilerlenen papilla vaterinin kanüle edilmesi sonrasında kontrast madde verilerek safra yollarının ve pankreas kanalının görüntülenmesi için yapılan invaziv bir tekniktir. Bu işlem sedasyon verilmeden uygulandığı zaman hem hasta hem de uygulayan kişi açısından oldukça rahatsızlık verici bir işlemdir (Riphaus 2005).

ERCP girişiminde, uygulanacak ilaçların dozları, oluşabilecek hemodinamik ve solunumsal yan etkilerinden dolayı iyi titre edilmeli ve monitorizasyon yöntemleri ile hasta yakın takip edilmelidir (Demiraran 2007). Bu nedenle hastaların elektrokardiyografileri, periferik oksijen saturasyonları, noninvaziv kan basınçları monitorize edilmelidir (Prielipp 2002, İyilikçi 2006). Çalışmamızda da hastaların, vital bulguları tüm girişim boyunca monitörize edildi ve her 5 dakikada bir kayıt altına alındı.

ERCP girişimlerinde bilinçli sedasyon için uygulanacak olan en uygun ilaç ve en uygun sedasyon seviyesi farklılık arzedebilir. Bunların seçimi, hastanın yaşına, genel sağlık durumuna ve anesteziistin deneyimine göre yapılmalıdır. Bilinçli sedasyon amacıyla kullanılan

ilacın yan etkileri az olmalı, hastanın bilinç düzeyini kontrollü deprese etmeli, koruyucu havayolu reflekslerinin baskılanmasını önlemeli, solunumun baskılanmasına neden olmamalı, hemodinamik stabilite sağlamalı, girişim sonrası erken ve kaliteli derlenme sağlamalı, metabolitleri inaktif olmalı ve tekrar sedasyona yol açmamalıdır (Yüceyar 1994, Karaman 2005).

Propofol, uygulandığında kısa sürede karaciğerde konjugasyon ve oksidasyonla inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olan ve metabolitleri idrarla atılan iv hipnotik ajandır. Propofolün klirensi hepatik kan akımından fazladır ve bu nedenle propofol sonrası anesteziden derlenme oldukça hızlıdır (Morgan 1996, Esener 1997). Zacny ve ark. (Zacny 1992), sağlıklı gönüllülerde propofol infüzyonuna ait psikomotor etkileri araştırdıkları çalışmanın sonucunda, sedasyon, amnezi, hızlı ve tam derlenme özellikleri ile propofolün gününbirlik cerrahi için uygun bir ajan olduğunu belirtmişlerdir. Smith ve ark. (Smith 1994), subanestezik dozlarda uygulanan propofol infüzyonunun yeterli derinlikte ve kolay kontrol edilebilen bir sedasyon sağladığı, düşük yan etki insidansına ve hızlı bir derlenmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Propofolün uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanmasından sonra bile, hastada uyanma hızlı ve tamdır. Hastanın, ilacın kesilmesinden 30 dakika sonra yardımsız ayakta durabilecek düzeyde olduğu bildirilmiştir (Fukuda 2009).

ERCP sırasında sedasyon sıklıkla benzodiyazepinler, opioidler, propofol veya bunların kombine edilmesiyle sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda propofol ile uygulanan sedasyonun, opioidler ve benzodiyazepinler ile yapılanaya göre daha avantajlı olabileceği gösterilmiştir (Koshy 2000, Tellan 1998). Çalışmamızda da her iki grupta hem bolus hem de infüzyon şeklinde propofol kullanılmıştır.

Fritz ve ark. (Fritz 2006), ERCP yapılacak olgularda aralıklı bolus 0.5 mg/kg^{-1} propofol ve $0.5 \text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}$ fentanil ile başarılı ve etkin sedasyon uygulamışlardır. Wehrmann ve ark. (Wehrmann 2008), yaptıkları retrospektif çalışmada, sedasyon amacıyla aralıklı 20 mg bolus propofol uygulamışlar ve sedasyona bağlı mortalite oranının %0.03 olduğunu saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda hem Grup K hem de Grup R'de olgulara propofol $0,3-0,5 \text{ mg/kg}^{-1}$ dozunda iv bolus olarak uygulandı ve olguların RSS'si 4-5 olacak şekilde, $12.5-100 \text{ } \mu\text{g/kg/dk}$ iv infüzyona devam edildi. Uyguladığımız bolus propofole bağlı hiçbir olguda komplikasyon gelişmedi. Propofolün bu dozlarda ERCP işleminde sedasyon amaçlı güvenle kullanılabilmesi kanaatindeyiz.

Sedoanaljezi amacıyla kullanılacak anestezik ajanlar hastalarda solunum ve dolaşım ile ilgili ciddi sorunlar oluşturabilmektedirler. Bu nedenle ideal bir sedasyon ilacı bulmak için

çabalar artmaktadır. Buradan yola çıkılarak, ilaçların daha düşük dozlarının karıştırılması yolu ile istenmeyen etkilerinin önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Propofol ve ketaminin karıştırılarak kullanılması da bu sebebe dayanmaktadır (Shadangi 2011).

Günübirlik cerrahilerde sedoanaljezi amacıyla propofol ile ketamin kombinasyonu gerek aynı enjektör içinde farklı oranlarda karıştırılarak infüzyon şeklinde, gerekse ayrı olarak bolus tarzında sıklıkla kullanılmaktadır. Ketaminin uyarıcı etkileri propofolün sedatif etkilerini kısmen antagonize etmektedir (Nagata 1998, Mortero 2001).

Bilinçli sedasyon sırasında uygulanan opioidlerin, hipnotik ajanların derlenme süresini uzattıkları ve girişim sonrasında derlenme ünitesinde bulantı-kusma insidansını artırdıkları bilinmektedir. Uzamış opioid etkisinin, kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkilerini elimine etmek amacıyla seçilecek opioid, kısa etki süresine ve iyi derlenme profiline sahip olmalıdır.

Biz de çalışmamızda sedoanaljezi amacıyla, çoğu etkilerinin zıt olmasından dolayı propofol-ketamin kombinasyonu ile sedatif ve güçlü analjezik etkileri olup, etki süresinin çok kısa olmasından dolayı propofol-remifentanil kombinasyonlarını uyguladık.

Turan ve ark. (Turan 2003), bilinçli sedasyon ile septoplasti girişimi uygulanacak hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ek olarak remifentanili 0.05 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan, Savoia ve ark. (Savoia 2005), derin veya yüzeysel servikal blok, lumbal epidural ve/veya periferik blok ile birlikte bilinçli sedasyon uygulayacakları vasküler cerrahi geçirecek hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ek olarak remifentanili 0.05-0.1 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan, Gravino ve ark. (Gravino 2005), torakoskopide torakar girişinden önce %0.2'lik ropivakain verdikleri hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ek olarak remifentanili 0.05 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan ve Dilger ve ark. (Dilger 2004), %1'lik lidokain ile (epinefrinli) lokal anestezi altında meme biyopsisi uygulanacak hasta grubuna sedatif-hipnotik ajana ek olarak remifentanili 0.05 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda propofole eklediğimiz remifentanili, yan etkilerini en aza indirmek ve bunun yanında etkili sedasyon ve analjezi sağlamak için 0.05-0.1 µg/kg/dk iv infüzyon dozundan uyguladık.

Daabiss ve ark. (Daabiss 2009), günübirlik cerrahi uygulanan 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sedoanaljezi amacıyla farklı oranlarda hazırlanmış ketofol kombinasyonlarını karşılaştırmışlardır. Birinci gruba ketofol (1:1) 10ml propofol %2 (20mg/ml) ile 4ml ketamin (50mg/ml) ve ikinci gruba ketofol (4:1) 10ml propofol %2 (20mg/ml) ile 1ml ketamin (50mg/ml) kombinasyonunu uygulamışlardır. Her iki gruba da 0,6 mg/kg⁻¹ bolus sonrası 100 µg/kg⁻¹ karışımdaki propofol dozunda ketofol infüzyon

uygulamışlardır. Hastaların işlem esnasındaki hemodinamik ve solunumsal verileri değerlendirilmiştir. İşlem esnasındaki sedasyon düzeyi RSS ile değerlendirilmiştir. Hastaların derlenme düzeyleri ise MAS'a göre belirlenmiştir. Her iki grubun da sedasyon düzeyleri benzer bulunmuştur. Grup 1'de sekiz hastada, grup 2'de ise iki hastada havayolu obstruksiyonu ve apne gelişmiştir. Hemodinamik ve solunumsal değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. İşlem sonrası taburculuk süresi grup 2'de grup 1'e göre daha kısa bulunmuştur. Sonuç olarak düşük doz ketamin ile yapılan ketofol karışımının solunumsal ve psikomimetik yan etkileri en aza indirmede ve kısa taburculuk süresi sağlamada daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

Biz de çalışmamızda hem etkin ve güvenli bir sedoanaljezi sağlamak hem derlenme süresini kısaltmak, hem de yan etkilerini en aza indirmek amacıyla 4:1 oranında ketofol tercih ettik.

Göksu ve ark. (Göksu 2007), yaptıkları çalışmada SAB'ın 90 mmHg, OAB'nin 60 mmHg'nin altına düşmesini hipotansiyon, KH'nin 45'in altına düşmesini bradikardi ve SpO₂'nin %90'nin altına düşmesini oksijen desatürasyonu olarak değerlendirmişlerdir. Biz de çalışmamızda SpO₂'nin %90'nin altına 10 saniyeden daha fazla düşmesini oksijen desatürasyonu, KH'nin dakikada 45'in altına düşmesi veya kontrol değerden %20 azalmasını bradikardi, KH'nin 110'un üzerine çıkması veya kontrol değerden %20 artmasını taşikardi, OAB'nin 60 mmHg'nin altına düşmesi veya kontrol değerden %20 azalmasını hipotansiyon, OAB'nin 150 mmHg'nin üzerine çıkması veya kontrol değerden %20 artmasını hipertansiyon olarak değerlendirdik.

Kramer ve arkadaşlarının yaptığı üçüncü molar diş çekimi sırasında sedasyon amaçlı propofol-ketamin ile propofol-remifentanil infüzyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada her iki grupta da, intraoperatif OAB'nin girişim öncesi değere göre düşüş gösterdiği fakat bu azalmanın hem gruplar arası hem de girişim öncesi değerlere göre anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır. Buna ilaveten remifentanil grubunda kalp atım hızındaki azalmanın, ketamin grubuna göre anlamlı fark oluşturduğu tespit edilmiştir (Kramer 2012).

Remifentanilin santral vagotonik etkisi ile periferik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde μ -reseptörlerini stimüle ederek, arteriyel tansiyonda %15-20 azalmaya ve ılımlı bradikardiye yol açtığı belirtilmiştir (Sebel 1995, Bürkle 1996). Moerman ve ark. (Moerman 2004), çalışmalarında kolonoskopide sedasyon uygulamasında propofol ve remifentanili birlikte kullandıklarında OAB'da düşme saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde Grup R'de hem anestezi öncesi değerlerine göre hem de Grup K'ya göre kan basınçları anlamlı derecede düşük gözlendi.

Kramer ve ark.nın yaptığı çalışmadan farklı olarak Grup R'de 10., 15. ve 20. dakikalardaki OAB, Grup K'ya göre daha düşük seyretti. Grup R'de iki hastada müdahale gerektirecek düzeyde hipotansiyon gelişti. Grup K'da ise bir hastada hipertansiyon gelişti. Buna rağmen kognitif fonksiyonların her iki grupta da benzer çıkması hipotansiyonun bu konuda etkin bir faktör olmadığını ileri süren çalışmalar ile benzer düşünmemize neden olmaktadır (Moller 1998). Çalışmamızda Grup R'de 10, 15, 20 ve 25. dakikalardaki kalp atım hızı Grup K'ya göre daha düşüktü. Grup R'de 3 hastada müdahale gerektirecek bradikardi gözlemlendi ve atropin sülfat ile tedavi edildi. Grup R'de kalp atım hızındaki düşüşün hem propofol hem de remifentanilin kardiyovasküler sistem üzerine olan deprese edici etkileri ile oluştuğunu düşünmekteyiz. Grup K'da ise hiçbir hastada bradikardi gözlemlenmedi. Grup K'da belirgin hipotansiyon ve bradikardi olmamasının nedeninin, propofolün kardiyovasküler depresan özelliğinin subanestezi dozda kullanılan ketaminin uyarıcı etkisiyle dengelenmesi olduğu kanısındayız.

Yapılan bir sedoanaljezi çalışmasında başlangıç dozu olarak $300 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ propofol bolus uygulanmış ve hastalarda bolus sonrası herhangi bir solunum depresyonuna rastlanmamıştır (Kramer 2012).

Bizim çalışmamızda da hastalara başlangıç dozu olarak $300\text{-}500 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ dozunda propofol bolus uygulandı ve bolus sonrası hiçbir hastada solunum depresyonuna rastlanmadı. İnfüzyon öncesi düşük dozda propofol bolus uygulanmasının hastalarda herhangi bir respiratuar depresyona neden olmadan yeterli sedasyon sağlayarak, infüzyonun başlaması ile endoskopun ağızdan girmesi arasındaki süreyi kısalttığı kanaatindeyiz.

Remifentanil doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapmakta ve bu etki infüzyon sonlandırıldıktan sonra yaklaşık üç dakika içinde sona ermektedir. Ünlügenç, Amin, Moerman ve ark. (Ünlügenç 2002, Amin 1995, Moerman 2004), yaptıkları çalışmalarda remifentanile bağlı solunum depresyonu ile karşılaşmışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde Grup R'de 6 hastada (%15) apne gözlemlenmiştir. Oluşan bu apneler hastalarda ciddi bir problem oluşturmadan basit müdahaleler ile tedavi edilmiştir. Çalışmamızda periferik oksijen saturasyon değerleri tüm işlem süresince Grup R'de Grup K'ya göre daha düşük seyretti. Oluşan bu apnelerin ve SpO_2 düşüklüğünün, remifentanilin solunumu deprese edici etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ketamin grubunda hiç apne olmamasını, ketaminin subanestezi dozlarında hem hemodinamiyi hem de solunumu uyarıcı etkisine bağlamaktayız.

An ve ark. (An 2009), yaptığı bir çalışmada periferik oksijen saturasyonu %80'in altına düştüğünde kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu görülmüştür. SpO_2 %90'ın üzerine

çıkarıldığında ise düzelmiştir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada SpO₂ değeri %80'in altına düşmemiştir. Remifentanil grubunda 6 hastada SpO₂ değeri %90'in altına düşmüş olup basit müdahaleler ile tekrar %90'in üzerine çıkmıştır. Ketaminin 0.32-0.85 mg/kg⁻¹ doz aralığında kullanılmasının propofolün apneik etkisini arttırmadığı ileri sürülmektedir (Hui 1995). Bizim çalışmamızda da ketofol karışımındaki ketamin aynı doz aralığında kullanılmış olup ketofol grubundaki hiçbir hastada apne ve SpO₂ düşüklüğü tesbit edilmemiştir.

Kramer ve ark. (Kramer 2012), üçüncü molar diş çekimi sırasında sedasyon amaçlı propofol-remifentanil ve ketofol infüzyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, ketofol grubunda daha fazla propofol gereksinimi olduğunu tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde Grup K'daki hastaların Grup R'deki hastalara oranla daha fazla propofol gereksinimi oldu.

Anestezi uygulanan tüm hastalarda en kısa sürede ameliyat öncesi performansa dönülebilmesi ve nöro-kognitif bozukluk gelişmemesi amaçlanmaktadır. Anestezistler günümüzde hastanın derlenmesinde, psikomotor performans testlerine daha fazla önem vermektedir. Hastanın gözlerini açabilmesinden ileri performans testlerine kadar pek çok yöntem kullanılmaktadır (Zuurmond 1989, Akman 1990, Tsai 1992, Ulusoy 1992, Tzabar 1996).

Kognitif fonksiyonları ölçmek için kullandığımız SMMT literatürde oldukça sık kullanılan güvenilirlik ve geçerlilik düzeyi yüksek bir testtir. Yirmili yaşlardan seksenli yaşlara kadar değişik yaşlarda kullanılabilir (Mardaer 1995). Kısa ve uygulamasının kolay olması nedeni ile hasta başında sıklıkla kullanılır (Karaca 2004). Bu test ülkemiz için adapte edilmiş olup ve dünyada en yaygın olarak kullanılan şekliyle Kısa Kognitif Muayene (Standardize Mini Mental Test) olarak bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada SMMT için 0-17 arasındaki skorlar şiddetli kognitif bozukluk, 18-23 puan hafif kognitif bozukluk, 24-30 puan ise normal olarak bildirilmiştir (Kramer 1985). Bizim çalışmamızda işlem öncesi yapılan SMMT puanı 23 ve altında ölçülen olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik testlerin hepsinin "öğrenilebilme" özelliği bilinmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da, bazı olgular bellek sorgulaması (kelime testleri) ve matematiksel düşüncenin değerlendirildiği testlerde, giriş değerinden daha yüksek puan almıştır. Testlerin öğrenilebilme özelliği dışında, ilk değerlendirmedeki düşük başarıdan girişim öncesi kaygı ve depresyonun da sorumlu olabileceği unutulmamalıdır (Funder 2009). Çalışmamızda da bazı olgularda girişim öncesi bakılan SMMT değeri işlem sonrası bakılan değerlerden daha düşük çıkmıştır. Girişim öncesi SMMT'in girişimden en az bir gün önce yapılmasının bu sorunun minimize edilmesini sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Erken postoperatif dönemde kognitif fonksiyonların olumsuz yönde etkilenmesini ve anestezi öncesi dönem değerlerine ulaşması için gereken süreyi belirleyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında uygulanacak cerrahinin türü, anestezi ve anestezide kullanılan yardımcı ilaçlar (steroid, antikolinergikler gibi), anestezi süresi, peroperatif oluşabilecek hipotansiyonun düzeyi ve süresi, hormon seviyeleri (TSH, seks hormonları), premedikasyon amacı ile kullanılan sedatif ve anksiyolitik ilaçlar, hastaların yaşı ve eşlik eden hastalıklar sayılabilir (Dodds 1998). Çalışmamıza dahil edilen olgular sayılan faktörler bakımından standardize edilmiştir.

Hem girişim öncesi hem de sonrası 1. ve 3. saatte bakılan SMMT değerleri gruplar arasında benzer bulundu. Bunun yanında SMMT skorlarında her iki grupta da girişim sonrası 1. saatte anlamlı düşme gözlemlendi. Yine her iki grupta da girişim sonrası 3. saatte girişim öncesi bazal değerlere döndü.

Ketamin, subanestezi (0.1-0.5 mg/kg⁻¹) dozda kullanıldığında NMDA kanallarını bloke etmektedir. Ketaminin nöroprotektif etkinliğinden dolayı postoperatif kognitif fonksiyonları olumlu etkilemesine ilişkin görüşler mevcuttur (Aydın 2004, Hudetz 2009). Biz de çalışmamızda ketamini ortalama 0.5 mg/kg⁻¹ dozunda kullandık.

Derlenme sürecini değerlendiren testler, bilincin geri dönüşünün değerlendirilmesi gibi basit olanlardan, kompleks psikomotor testlere kadar değişkenlik gösterebilir. Postoperatif komplikasyonları önlemek ve uyanma odasından taburcu olabilmek için olguların Aldrete Derlenme Skoru ile değerlendirilmesi, bu skorun toplam sekiz ve üzerinde olması istenmektedir (Tanaka 2000).

Çalışmamızda uyanmayı değerlendirmek için ilk göz açma zamanı; tam derlenmeyi yani, hastaların cerrahi girişim öncesi sistem fonksiyonlarına tekrar sahip olduğu zamanı saptayabilmek için ise bilinç düzeyinin yanında, solunum ve dolaşım sistem fonksiyonlarını ve kas aktivitesini de değerlendirme olanağı veren Modifiye Aldrete Skoru (MAS) kullanılmıştır. İşlem sonrası MAS değeri dokuz ve üzeri olan hastalar derlenme odasından alınarak kendi odalarına gönderilmiştir.

Çeşitli ajanlarla yapılan indüksiyondan sonra genel anesteziden uyanma zamanı karşılaştırılmış, ketamin kullanılan olgularda uyanmanın daha geç olduğu bildirilmiştir. Ketaminin bu özelliği premedikasyon amacıyla rektal yolla kullanılması halinde de görülmekte, ketaminin dozu arttırıldıkça genel anesteziden uyanma süresinin uzadığı belirtilmektedir (Ostreikov 2001).

Çalışmamızda Ostreikov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde, hastaların ortalama göz açma zamanı ve ortalama derlenme zamanı Grup K'da Grup R'ye göre daha uzun bulunmuştur.

Remifentanil sahip olduğu ester bağı nedeni ile diğer opioidlerden farklı, kanda ve dokularda non spesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilmektedir. İlacın klinik üstünlüğü; vücuttan atan organın işlevine bağlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olması nedeniyle etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır (Calderon 2001). Bu nedenle remifentanil uygulanan hastalarda anesteziden uyanma ve derlenme hızlı olur.

Safra kanalı (koledok) kanülasyonu başarılı bir ERCP için ilk ve en önemli adımdır (Pamuk 1996). Kanülasyonun kısa sürede ve az sayıda deneme ile yapılması istenmektedir. Kanülasyonun kısa sürede yapılması ERCP süresini kısaltacağı için hem hasta sirkülasyonunu hızlandırır hem de ERCP sonrası komplikasyonları minimize eder. Yapılan bir çalışmada zor kanülasyon derecelendirmesinde kanülasyon süresinin, deneme sayısına göre daha objektif ve daha doğru bir değerlendirme aracı olduğu belirtilmiştir (Tian 2013).

Önceki çalışmalar zor kanülasyonun pankreatit gibi ERCP sonrası komplikasyonlar için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Freeman 2001). Çalışmamızda Grup R ve Grup K'da kanülasyon süreleri benzer bulunmuştur. Opioid grubu ilaçların safra kanalı ve oddi sfinkterinde spazm yapıcı etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda bulunan kanülasyon sürelerinin benzer olması kullanılan remifentanil dozunun düşük olmasıyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

ERCP oral yolla duodenoskop ile girilerek yapılan bir işlem olduğu için hastalar açısından oldukça rahatsızlık verici bir işlemdir. Hastalar bu nedenle işlem sırasında tamamen uyuyup ERCP sonunda işlemle ilgili herhangi birşey hatırlamak istememektedirler. Endoskopist açısından ise hastanın hareketsiz olması ve öğürme gibi işlemi zorlaştıracak reflekslerin en aza indirilmesi arzu edilir.

Bizim çalışmamızda her iki grupta da hasta ve cerrah memnuniyeti açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların tamamı işlem sırasında olanları hatırlamadıklarını bundan dolayı memnun veya çok memnun olduklarını belirtmişlerdir. Cerrah memnuniyeti açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ERCP girişimi planlanan 18-65 yaş arası toplam 80 olgu üzerinde yaptığımız bu çalışma, ketofol (4:1) ile propofol-remifentanil kombinasyonu infüzyonlarının intraoperatif hemodinami ve girişim sonrası kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Hemodinamik ve respiratuar açıdan ketofol grubu daha stabil bir seyir göstermiştir. Kognitif fonksiyonlar hem girişim öncesi hem girişim sonrası benzer bulunmuştur. Uyanma ve derlenme süreleri Grup R'de daha kısa bulunmuştur. Hasta ve cerrah memnuniyetleri açısından her iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sedasyon düzeyleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Kanülasyon süreleri her iki grupta da benzer sürelerde ölçülmüştür. Uygulanan toplam propofol miktarı Grup K'da Grup R'ye göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak; uyanma ve derlenme süresinin kısa olup hasta sirkülasyonunun hızlı olmasının istendiği ERCP gibi gününbirlik cerrahilerde, propofol-remifentanil infüzyonunun daha tercih edilebilir olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Akçaboy EY, Akçaboy ZN, Anestezi uzmanları tarafından uygulanacak sedasyon/analjezi, Güncel Gastroenteroloji Derisi 6/1 Mart 2002
- Akman H, Evlice YE, Aslan S, Akyön G, Eriş O: Genel anesteziden sonra motor ve mental işlevlerin geriye dönüşü. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1990;3:295-302.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guideline. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. GI endoscopy 2008; 68: 815-26.
- Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM: Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. J Pharmacol Exp Ther 274: 34-9, 1995.
- An H, Liu Q, Chen Y, Lin W. Evaluation of MR-derived cerebral oxygen metabolic index in experimental hyperoxic hypercapnia, hypoxia, and ischemia. 2009 Jun;40(6):2165-72.
- 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>.
- Atkinson RS, Rushman GB, Lee AJ: Anesthesiology. 11th edition. Butterworth Heinemann, Oxford, 691-719, 1993.
- Aun CS. New i.v. agents. Br J Anaesth 1999;83:29-41.
- Aydın ON, Uğur B, Özgün S, Eyigör H, Copcu Ö. Tonsillektomi/adenoidektomi cerrahisinde ketaminin preemptif analjezik özellikleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004;5(3):15-20.
- Başgül E, Çeliker V. Elektrokonvülsif tedavide anestezi yaklaşımı: Türk Psikiyatri Dergisi. 2004; 15(3): 225-235.
- Başgül E, Çeliker V. Yeniden güncellenen bir ilaç: Ketamin. Anestezi Dergisi 2004;12:7-15.
- Battershill AJ, Keating GM: Remifentanil: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. Drugs 66: 365-385, 2006.
- Benoni G, Cuzzolin L, Gilli E. Pharmacokinetics of propofol: Influence of fentanyl administration. Eur J Anaesthesiol 1990; 183: 1457.
- Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, McBrien ME: Sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia supplemented with remifentanil: effect on recovery and cognitive function. Anaesthesia 56: 114-9, 2001
- Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H: Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. Anesth Analg., 83(3): 646-651, 1996.
- Calderon E, Pernia A. A Comparison of two constant- dose continuous infusions of remifentanil for severe postoperative pain. Anesth Analg 2001; 92: 715-9.

- Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, Remy B, Knape JT, Noronha D, Upadhyaya BK: A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 85:1014-9, 1997.
- 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.
- Chen W, Lin H, Zhang W, Gu Q, Zhong X, Yu C, Li Y, Gu Z, Sedation and safety of propofol for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary pancreat Dis Int*, VOL 4, No 3. August 15, 2005
- Chistoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient related and operative risk factors. *Endoscopy*. 2002; 34: 286-292.).
- Collins J, Wincert; *Principles of Anaesthesiology*. Third edition: 712-22,768-72.
- Collins VJ. Intravenous anesthesia: Nonbarbiturates-non narcotics. In: *Principles of anesthesiology general and regional anesthesiology*. Third edition, Philadelphia: Lea&Febiger, 1993:734-87.
- Collins VJ. *Principles of Anesthesiology*, (3rd ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, pp 701-733.
- Corssen G, Gutierrez. Ketamine in the Anesthetic Management of Asthmatic Patients *Anesthesia and Analgesia* 1972;51:588-594.
- Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia. Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* 1966; 45: 29-40
- Cotsen MR, Donaldson JS, Uejima T. Efficacy of ketamine hydrochloride sedation in children for interventional radiologic procedures. *Am J Roentgenol*. 1997;169:1019-22.
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:383-393.
- Çoban Ş. ve Özden A.: Premedikasyon. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 8(3): 190- 198, 2004.).
- Daabiss M, Elsherbiny M, AlOtibi R, Assessment of different concentration of ketofol in procedural operation, *BJMP* 2009;(2)1 27 – 31.
- Davis PJ, Cladis FP: The use of ultra-short-acting opioids in pediatric anaesthesia: the role of remifentanyl. *Clin Pharmacokinet* 44: 787-96, 2005.
- De Grood PMRM, Mitsukuri S, Van Egmond J, Rutten JMJ, Crul JF. Comparison of etomidate and propofol for anesthesia in microlaryngeal surgery. *Anesthesia* 1987; 42: 366.
- De Waele JJ, Hoste E. Propofol infusion syndrome in a patient with sepsis. *Anaesthesia and Intensive Care* 2006; 34: 676-7.
- DeKosky S.T, Shih W.J, Schmith F.A, Coupal J, Kirkpatrick C. Assessing utility of singlephoton emission computedtomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity, *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; 4(1):14-23.

- Demiraran Y, Korkut E, Tamer A, Yorulmaz I, Kocaman B, Sezen G, Akcan Y. The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: A prospective, randomized study. *Can J Gastroenterol* 2007;21:25-9.
- Deqoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreuil C, Banssillon V, Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty, *Can J Anaesth.* 2001 Jan;48(1):20-7.
- Dilger JA, Sprung J, Maurer W, Tetzlaff J: Remifentanil provides better analgesia than alfentanil during breast biopsy surgery under monitored anesthesia care. *Can J Anaesth* 51: 20-4, 2004.
- Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br J Anaesth* 1998; 81:449-62.
- Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tornow J. *Anaesthesiologie 7.Auflage.*Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest.Springer Verlag 1995; 70-6.
- Dumont L, Picard V, Marti RA, Tassonyi E. Use of remifentanil in a patient with chronic hepatic failure. *Br J Anaesth* 1998;81(2):265-7.
- Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new shortacting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 79(5): 881-892, 1993.
- Esener Z. *Klinik Anestezi. İkinci Baskı. İstanbul: LogosYayıncılık; 1997: 98-101.*
- Eti Z. Postoperatif ağrı tedavisi, Ağrı. Erdine S. 3. baskı Nobel kitapevi 2007;150-67.
- Findlow D, Aldigre LM, Doyle E. Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine ilioinguinal nerve block for orchidopexy in children.*Anesthesia* 1997; 52:1110-3.).
- Foex P, Sear JW, Diedericks J. Cardiovasculer effects of Propofol. Focus on infusion—intravenous anaesthesia. Edit Prys- Roberts C, Grundy E, Yate P, *Current Med Lit.* London 1991; 1: 95.
- Folstein M.F, Folstein S, McHugh P.R . "Mini Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
- Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
- Fritz E, Kirchgatterer A, Hubner D, Asch G, Hinterrriter 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.
- Fukuda K. Depra D. İntranevous anesthetic In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds). *Clinical Anesthesia* 6th edition. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2009, 379-422
- Fukuda K: İntravenous Opioid Anesthetics: *Anaesthesia. Sixth Edition.* Miller RD Churchill Livingstone, Philadelphia 2005, P: 379-439.
- Fulton B, Sorkin EM: Propofol: An overview of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs.* 1995; 50: 636-57.

- Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. : Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2009 May;75(5):329-32.
- Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort- acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 77: 1031-40, 1993.
- Glass PS: Remifentanil: a new opioid. *J Clin Anesth* 7: 558-63, 1995.
- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil, *Anesth. Analg.* 1999 Oct;89(4 Suppl):S7-14.
- Göksu S, Arık H, Demiryürek S. Mumbuc S, Oner U, Demiryurek AT. Effect of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2007;7:1-7.
- Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR. Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth.* 1983;55:1107-1111
- Gravino E, Griffo S, Gentile M, Storti M, Grossi N, Gily B: Comparison of two protocols of conscious analgesedation in video-assisted talc pleurodesis. *Minerva Anesthesiol* 71: 157-65, 2005.
- Greeley WJ, Bushman GA, Davis DP, Reves JG. Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. *Anesthesiology* 1986;65:666-668.
- Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 226-232.
- Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;87(3):533-41.
- Holford NGH, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship: of pharmacodynamics-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinetic.* 1981, 6: 429– 53.
- Hope AT, Woolman PS. Gray WM, Asbury AJ, Millar K. A System For Psychomotor Evaluation Design, Implementation And Practise Effects In Volunteers. *Anesthesia* 1988; 76: 545-50.
- Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Aug;53(7):864-72.
- Hughes MA., Glass PSA., Jacobs JR.: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 76(3): 334-341, 1992.
- Hui T, Short T, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*;1995: 82; p: 641-648.
- Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions :Pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesthesia* 1979 51 :1167-73.

- Işık B, Anestezinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi, T Klin Anest Reanim 2004, 2
- Irwin M.G., Thompson N., Kenny G.N.: Patient- maintained propofol sedation. Assessment of a target-controlled infusion system, Anaesthesia.; 52(6):525-530, 1997.
- İşkesen İ, Yıldırım F, Şirin H: Koroner arter bypass cerrahisinde kardiyopulmoner bypass'ın nörokognitif fonksiyonlara etkisi. Turk J Thorac Cardiovasc Surg 15: 275-280, 2007.
- İyilikçi L, Çakmak Ş, Ögdül E, Candüz B, Boyacı F, Özdemir E. ve ark. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamalarında Deneyimlerimiz . Türk Anest Rean Der Dergisi 2006; 34:169-76.
- James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation and preliminary structure activity considerations of a series of alkylphenol as intravenous anesthetics agents. J Med Chem 1980; 23: 1350- 53.
- Joshi GP, Jamerson BD, Roizen MF, Fleisher L, Twersky RS, Warner DS et al. Is there a learning curve associated with the use of remifentanyl. Anesth Analg 2000; 91: 1049-55.
- Kanto J, Voltonen M. et al. Comparison of propofol and thiopental for induction for anaesthesia in children. 9 th. World Congress of Anaesthesiologists, Abstracts Volume 2. A. 0809. Washington, 22- 28 May, 1988.
- Kaplan H.İ, Sadock B.J. Structured interaction: a new technique in group psychotherapy, Am J Psychother 1971; 25(3): 418-427.
- Karaca S. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. 38. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresi, Özet Kitabı Antalya. 2004;57-60.
- Karaman S, Akarsu T, Fırat V. Epidural anestezide bilinçli sedasyon; remifentanyl ve propofol karşılaştırması. Türk Anest Rean Der Dergisi 2005;33:313- 20.
- Kasraire N, Causing TB. Propofol and the patient with hereditary porphria. Anaesth Analg 1993;77: 862-63.
- Kayhan Z. Genel anestezi, Klinik Anestezi. 3. Baskı : Logos yayıncılık, Mayıs 2004: 65-125.
- Kayhan Z. İntravenöz anestezi. Klinik Anestezi 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 121.
- Kıskın Özkayra A, Laparoskopik ameliyatlarda propofol-remifentanyl anestezisinin sevoflurane-remifentanyl anestezisi ile karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). İstanbul:T.C Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.
- Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS: Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. Br J Anaesth 1986; 58: 1075-1079
- Korkmaz T, Ateş Y. Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları. Editörler: Özatamer O, Alkış N, Batıslam Y, Küçük. Anesteziye Güncel Konular. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002:371-91.)
- Koshy G, Nair S, Norkus EP, Hertan H, Pitchumoni S. Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. Am J Gastroenterol 2000;95:1476-9.
- Köknel Ç, Özüğurlu K, Bahadır GA. Davranış Bilimleri (Ruh Bilim). İstanbul: Bayrak Matbaacılık 1989:60-63.

- Kramer M, German PS, Antony JC. Patterns of mental disorders among the elderly Residents of Eastern Baltimore. *J Am Geriatric Soc* 1985; 33(4): 236-245.
- Kramer KJ, Ganzberg S, Prior S, Rashid RG. Comparison of propofol-remifentanil versus propofol-ketamine deep sedation for third molar surgery. *Anesth Prog.* 2012 Fall;59(3):107-17.
- Lambert R. Clinical outcome of EUS in biliary diseases. *Endoscopy* 2000;32:558-61.)
- Lokken P, Bakstad OJ, Fonnelop E. Conscious sedation by rectal administration of midazolam or midazolam plus ketamine as alternatives to general anesthesia for dental treatment of uncooperative children. *Scand J Dent Res.*1994; 102:274-80.2.
- Louge PE, Schmitt FA. Psychological Assessment Of Intelligence And Personality. *Neurosurgery İkinci Baskı.* Wilkins R, Rengachory S, (Eds). Churchill Livingstone New York:1996: 59-66.).
- Mackenzie N, Grant IS. *Br. J,Anaesth.* 1985; 57: 725–31.
- Mardaer SR. Psychiatric rating scales. In: Kaplan H, Saddock B (Eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Sixth edition. Baltimore: Williams-Wilkins;1995. p.630-1.
- Mason P: Remifentanil. *Intensive Crit Care Nurs* 18: 355-357, 2002.
- Miller RD: 4th ed.Churchill Livingstone, NewYork, *Anesthesiology.*1994: 269-273.
- Miller R.D. İntreveouns Nonopioid Anesthetics. *Miller’s Anesthesia.*6 Edition 2005; 345-6.
- Minto CF, Schnider TX, Egan TD: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Imodel development.* *Anesthesiology.*1997; 86: 10–23.2).
- Mitterschiffthaier G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br. J,Anaesth.* 1988;60: 109–1 11.
- Moerman AT, Struys MM, Vereecke HE, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP: Remifentanil used to supplement propofol does not improve quality of sedation during spontaneous respiration. *J Clin Anesth.,* 16(4): 237-243, 2004.
- Mogensen F, Mueller D,Valentin N: Glycopyrrolate during ketamine/diazepam anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:332-336.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS. Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in elderly. *İSPOCD-1 study.* *Lanset* 1998; 351: 857-61.
- Moller JT, Svenild I et al. Perioperative Monitoring With Pulse Oximetry And Late Postoperative Cognitive Dysfunction. *BJ Anaesth* 1993; 71: 340-47.
- Morgan E. Mikhail MS, Murray MJ, Larson PC. *Nonvolatil Anestezik Ajanlar, Klinik Anesteziyoloji.* Çev. Tulunay M. Cuhruk H.ed. Ankara: Güneş kitabevi; 2004; 169-72.
- Morgan E.G, Mikhail M.S. *Clinical Anesthesiology Lange Medical Book Fifth Edition Chapter II Nonvolatile Anesthetic Agents* P:143.
- Morgan GE, Mikhail MS (eds). *İnhalasyon Anestezikleri.* İn: *Klinik Anesteziyoloji.* Lüleci N (çev ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. Lange. 2002; 109-27.

- Morgan GE, Mikhail MS (eds). Nonvolatil Anestezik Ajanlar. İn: Klinik Anesteziyoloji. Lüleci N (çev ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. Lange. 2002: 128-47.
- Morgan GE, Mikhail MS, editors. Nonvolatil anesthetic agents. Clinical Anesthesiology. 2 ed. New Jersey: Apple and Lange; 1996:141-3.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology 4. Ed NewYork: Mc Graw Hill Co, 2002; 151- 77.
- Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA. The Effects of Small-Dose Ketamine on Propofol Sedation: Respiration, Postoperative Mood, Perception, Cognition, and Pain. Anesth Analg 2001;92:1465-9
- Nagata A, Nakao S, Miyamoto E, Inada T, Tooyama I, Kimura H. et al. Propofol inhibits ketamine-induced expression in the rat posterior cingulate cortex. Anesth Analg 1998;87:1416-20.
- Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF. Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-metil-D-aspartat subtype of glutamate reseptor in cultured hippocampal neurones. Br J Pharmacol. 1995; 116: 1761- 8.
- Ostreikov IF, Vasil'ev lal, Milenin VV, Pivovarov SS, Babaev BD. Clinical picture of awakening after general anesthesia with midazolam, propofol, ketamine and fluothane in children treated at one-day ambulatory facility. Anesteziol Reanimatol 2001; 1: 36-8.
- Öğün CÖ, Topal A, Duman A, Erol A, Ökesli S: Remifentanil-sevofluranazotprotoksit anesteziinde propofol ve tiyopenton'un orta ve ileri yaştaki kadınlarda derlenmeye ve erken kognitif fonksiyonlara etkisi. Türk Anest Rean Cem Mec 5:209-217, 2002.
- Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. Postgrad. Med. J. 1985; 61(3): 23–27.
- Penrose BH: Aspiration pneumonitis following ketamine induction for general anesthesia. Anesth Analg 1972;51:41-43.
- Petrack EM. Ketamine.Clin Ped Emerg Med 2000; 1:281-284.
- Pfenninger E, Himmelseher S. Neuroprotection by ketamine at the cellular level, Review, German. Anaesthesist 1997; Suppl I: 47-54.
- Pharmacology for anaesthesia and intensive care Greenwich Medical Media London, 2000.
- Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. Anesth Analg 2002; 95:1052-9.
- Rainer Kohrs, MD.Ketamine:Teaching an old drug new tricks.Anesth Analg. 1998;87:1186 -93.
- Rasmussen LS, Moller JT: Cognitive dysfunction after anaesthesia. Current Anaesth Crit Care 9: 307-311, 1998.
- Rasmussen LS: Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20: 315-330, 2006.

- Rayston D, Kirkham A, et al. Remifentanyl based total intravenous nesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses through surgery (abstract) *Anesthesiology* 1996; 85: A83.
- Reves GJ, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD (Ed). *Anesthesia*. 6. ed Philadelphia / Pennsylvania Churchill Livingstone ; 2005. p. 317- 78.
- Reves JG, *et al.* Intravenous anesthetics. In Miller RD (ed): *Anesthesia*, vol I, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.
- Riphaus A, Stergiou N, Wehrmann T. Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: A randomized,controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1957-63.
- Rodrigo M.R, Irwin M.G, Tong C.K, Yan S.Y: A randomised crossover comparison of patient-controlled sedation and patient-maintained sedation using propofol, *Anaesthesia*; 58(4):333-338, 2003.
- Rutkin G.E., Osborne G.A., Curtis N.J.: Intra-operative patient-controlled sedation, *Anaesthesia*.; 46(2): 90-92, 1991.).
- Sampson IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA. Comparison of propofol and aintenance of anaesthesia for outpatients surgery. *Br. J.Anaesth*, 1988; 61: 707– 11.
- Savoia G, Loreto M, Gravino E, Canfora G, Frangiosa A, Cortesano P, Russo F: Monitored anesthesia care and loco-regional anesthesia. *Vascular surgery use. Minerva Anesthesiol* 71: 539-42, 2005.
- Schuttler J, Schwilden H, Stoeckel H. Infusion strategies to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypnotic drugs: etomidate as an example.*Eur J Anaesthesiol* 1985; 2: 133.
- Scott LJ, Perry CM: Remifentani: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 65: 1793-823, 2005.
- Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrationsand hemodynamic responses after remifentani. *Anesth Analg.*, 80(5): 990-993, 1995.
- Shadangi BK, Garg R, Pandey R, Das T. Effects of intrathecal midazolam in spinal anaesthesia: a prospective randomised case control study. *Singapore Med J*. 2011;52:432-435.
- Smith I, Monk TG, White PF, Yifeng D. Propofol infusion during regional anaesthesia: sedative, amnestic and anxiolytic properties. *Anesth Analg* 1994; 79 :313-9.
- Smith MA, Morgan M. Remifentani. *Anaesthesia* 1997;52(4):291-3.
- Stakes D.N. Hutten P. Rate dependent induction phenomena with propofol, implication for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anaesth Analg*.1991; 72: 578.
- Suer AH, Esen H, Tatar H, Çiçek MS. Koroner arter cerrahisinde fentanil/propofol anestezi ile alfentanil/propofol anesteziilerinin hemodinamik kıyaslaması. *Türk Anesthezi ve Cem. Mecmuası*, 1993; 51: 147–152.
- Tanaka M, Sato M, Saito A, Nishikawa T. Revaluation of rectal ketamine premedication in children: comparison with rectal midazolam. *Anesthesiology* 2000; 93: 1217-24.

- Tellan G, Fegiz A, Iannarone C, Baumgartner I, Navara M, Fantera A. The use of dihydroxypropylphenol (propofol) in endoscopic procedures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2:147-50.
- Thompson JP. and Rowbotham DJ.: Remifentanil an opioid for 21st century. *Br J Anaesth.*, 76: 341-343, 1996.
- Tian C, Gamboa A, Chaudhury B, Willingham FF, Keilin S. and Cai Q. Cannulation time is a more accurate measure of cannulation difficulty in endoscopic retrograde cholangiopancreatography than the number of attempts. *Gastroenterology Report* (2013) 1–5, doi:10.1093/gastro/got024
- Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery anaesthetic complications . *Br J Anaesth* 1981; 53: 153.
- Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *BR J Anaesth* 69 (3): 255-258, 1992.
- Turan A, Erk Köse H, Karamanlıoğlu B, Süt N, Günday I. Monitörize anestezi bakımında: sufentanil ve remifentanilin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 31: 131-136, 2003.
- Turan M, Karadayı K, Duman M, Koyuncu A, Aydın C, Topçu Ö, Şen M, Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERKP) Deneyimimiz, *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 25 (4):171 – 176, 2003
- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Klavuzları. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları 2005; Kasım.
- Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K. Cognitive Failures After General Anesthesia For Day Case Surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:194-7.
- Ulusoy B, Kayaaltı B, Yegül İ, Akarsu D: Propofolün üst kortikal beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 259-260.
- Ünlügenç H., Özalevli M., Güler T., Işık G.: Sedoanaljezide farklı dozda remifentanil uygulaması. *Anestezi Dergisi*, 10(4): 268-272, 2002.
- Valtonen M, Lisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children, pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesth.* 1989; Second 33: 152–55.
- Van Hemelrijk J, White PF. Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Eds). *Clinical Anesthesia* 3.ed. Philadelphia Lippincott-Raven. 1997 p: 311-27.
- Warner DS, Hindman B.J, Todd M.M, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348–53.
- Wehrmann T, Andrea R. Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: A risk factor analysis. *Scan J Gastroenterol* 2008; 43: 368-74.
- Werner C, Reeker W, Engelhard K, Kochs H. Ketamine racemate and S-(+)-ketamine. Cerebrovascular effects and neuroprotection following focal ischemia. *Anaesthesist.* 1997; 46 Suppl 1: 55-60. Review. German.

- Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 79(5): 893-903, 1993.
- White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
- Yüceyar L. Peridural anestezi sırasında propofol sedasyonun solunum ve dolaşım sistemine etkileri (Uzmanlık tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1994.
- Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW, Finn RS, Uitvlugt AM, Glosten B, et al. Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1992; 76:696-702.
- Zuurmond WW, Balk VA, van Dis H, van Leeuwen L, Paul EA. Multidimensionality Of Psychological Recovery From Anaesthesia. *Anaesthesia* 1989;44:889-92.