

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

ABDOMİNAL CERRAHİ GEÇİREN
GERİATRİK HASTALARDA DÜŞÜK DOZ KETAMİNİN
POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Osman ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

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

ABDOMİNAL CERRAHİ GEÇİREN
GERİATRİK HASTALARDA DÜŞÜK DOZ KETAMİNİN
POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Osman ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimizde büyük emekleri olan kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Şeref Otelcioğlu, Prof. Dr. Selmin Ökesli, Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun, Prof. Dr. Cemile Öztin Öğün, Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Doç. Dr. Aybars Tavlan, Doç. Dr. Atilla Erol, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Topal, Yrd. Doç. Dr. Gamze Sarkılar, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra Erdem Sarıtaş, Yrd. Doç. Hale Borazan, Yrd. Doç. Dr. Alper Kılıçaslan ve Yrd. Doç. Dr. Funda Gök'e, tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Yrd. Doç. Dr. Saniye Çimen'e, yoğun çalışma temposunda beraber zevkle sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterimiz Fatma Siyahgül'e Reanimasyon Ünitesi ve Ağrı Bilim Dalı ekibine, tüm ameliyathane personeline, beni bugünlere getiren annem ve babama, sonsuz sabır ve anlayışla bana destek olan hep yanımda hissettiğim, tezimin tamamlanmasında tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Özlem'e, sevgiye en muhtaç olduğu dönemde istemeden de olsa ihmal ettiğim biricik kızım Elif'e;

Sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mart 2013

Dr. Osman ŞAHİN

ÖZET

ABDOMİNAL CERRAHİ GEÇİREN GERİATRİK HASTALARDA DÜŞÜK DOZ KETAMİNİN POSTOPERATİF KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ, OSMAN ŞAHİN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013

Amaç: Bu çalışmada induksiyon öncesi subanestezi dozda uygulanan ketaminin, BİS rehberliğinde, genel anestezi altında elektif abdominal cerrahi operasyonu planlanan geriatrik olgularda kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Elektif alt abdominal cerrahi girişim planlanan, 65 yaş ve üzeri 40 hasta, rastgele iki gruba ayrılarak kontrol ve ketamin grupları oluşturuldu. İndüksiyondan 5 dk önce Kontrol grubu hastalara iv 5 ml SF, Ketamin grubu hastalara iv 0.5 mg/kg (SF ile sulandırılarak 5 ml) ketamin verildi. İndüksiyon öncesi, sonrası ve operasyon sonlanana kadar her 15 dk'da bir, KAH, SAB, DAB, OAB, BİS, SpO₂, ETCO₂ ve ET Sevo ölçüldü. Ekstübasyon zamanı, spontan göz açma zamanı, 2. ve 5. dklardaki Aldrete Derlenme Skorları kaydedildi. Operasyondan bir gün önce SMMT, TDT, SÇT yapılan hastaların postoperatif 1. ve 6. saatlerde testleri tekrarlanarak kognitif fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grubun demografik özellikleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Kontrol grubunda total remifentanil tüketimi ketamin grubundan anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.001$). Her iki grubun ekstübasyon süresi, göz açma süresi, 2. ve 5. dk.'lardaki Aldrete Derlenme Skorları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Kontrol ve ketamin grubu hastaların preoperatif dönemdeki SMMT, TDT ve SÇT ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark bulunmazken ($p>0.05$) 1. saat ve 6. saatteki sonuçların, ketamin grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol ve ketamin grubu ayrı olarak, Friedman analizi ile karşılaştırıldığında; her iki grupta da sonuçlarda farklılık belirlenmiştir ($p<0.001$). Farkın hangi ölçümler arasında olduğunu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon analizinde; Kontrol grubundaki hastaların postop. 1. saatte puanın düştüğü, 6. saatte puanının yükselmeye başlamasına karşın preoperatif dönemdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştır. Ketamin grubunda ise anlamlı farkın 1.saatten kaynaklandığı, postoperatif 1. saatteki değerlerin hem preoperatif hem de postoperatif dönemdekine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p<0.001$), 6. saatte yükselerek preoperatif dönemdeki düzeye ulaştığı saptanmıştır.

Sonuç: Genel anestezi altında elektif abdominal cerrahi operasyonu planlanan geriatrik olgularda subanestezi dozda ($0,5 \text{ mg. kg}^{-1}$) uygulanan ketaminin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin olumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ketamin, kognitif fonksiyon, geriatrik hasta, abdominal cerrahi

ABSTRACT

EFFECT OF LOW DOSE KETAMINE ON POSTOPERATIVE COGNITIVE FUNCTIONS IN GERIATRIC PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL SURGERY. OSMAN ŞAHİN, SPECIAL PROJECT, KONYA, 2013

Aim: We aimed in this study, effects of preoperatively administered ketamine with subanaesthetic dosage on cognitive functions in geriatric patients undergoing elective abdominal surgery under general anaesthesia using BIS.

Methods: Forty patients with their age 65 and over whom planned for elective abdominal surgery were randomly divided into two groups as control and ketamine. Control group has been administered serum physiologic 5 ml, and ketamine group had 0,5 mg/kg ketamine intravenously (iv.) (completed 5ml SF) 5 minutes (min.) before induction. The parameters as KAH, SAB, DAB, OAB, BIS, SpO₂, ETCO₂ and ET Sevo were measured every 15 min. Starting before induction and lasted till operation ended. Also, extubation time, spontaneous eye opening time and aldrete scores (at 2. and 5. min.s) were measured. SMMT, TDT, SÇT were measured 24 hour (hr.) before operation and cognitive functions were remeasured at 1.st and 6th hrs postoperatively.

Results: Demographic characteristics of two groups were not different from each other statistically ($p>0.05$). Total remifentaniil consumption in control group was significantly higher than ketamin group ($p<0.001$). There were no difference between two groups according to extubation time, eye opening time and aldrete recovery scores at 2nd and 5th min.s ($p>0.05$). Preoperatively measured SMMT, TDT, SÇT values were not statistically different ($p>0.05$) between groups but results at 1st and 6th hrs postoperatively were higher in ketamine group ($p<0.01$). Analysis of two groups with friedman methode evaluated difference ($p<0.001$). Thereafter ,Bonferroni corrected Wilcoxon analysis planned for finding results responsible fort his difference. Postoperatively 1st hr results were low in control group with 6th hr results had increaments ,but not reaching to preoperative values. Difference in ketamin group was because of 1st hr results so, postoperatively 1st hr results were lower than both preoperatively and postoperatively results significantly ($p<0.001$) and at 6th hr reaching to preoperative values.

Conclusion: We have concluded that ketamin with subanaesthetic dosage (0,5 mg. kg⁻¹) had positive effects on cognitive functions in geriatric patients undergoing elective abdominal surgery under general anaesthesia.

Key words: Ketamine, cognitive function, geriatric patient, abdominal surgery

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Geriatrik Anestezi.....	3
2.2. Ketamin	8
2.2.1. Kimyasal Özellikleri	8
2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri	9
2.2.3. Metabolizma.....	9
2.2.4. Etki Mekanizması	10
2.2.5. Organ sistemleri üzerine etkileri.....	10
2.2.5.1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	10
2.2.5.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	11
2.2.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2.2.5.4. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2.2.5.5. Diğer Sistemler Üzerine Etkileri.....	12
2.2.6. Klinik Kullanımı.....	13
2.2.7. Doz ve Uygulama.....	13
2.2.8. Kontrendikasyonları.....	14
2.2.9. İlaç Etkileşimleri.....	14
2.3. Anestezi Derinliğinin Monitörizasyonu	14
2.4. Bispektral İndeks.....	16
2.5. Kognitif Fonksiyonlar ve Testler	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR.....	59

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2. 1: Sedatif, hipnotik ajanların BİS değerlerinde yaptıkları değişiklikler.

Tablo 3. 1: Aldrete derlenme skoru.

Tablo 3. 2: Standardize Mini Mental Test

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri, cerrahi ve anestezi süreleri

Tablo 4.2: Toplam ilaç dozları

Tablo 4.3: Gruplar arası KAH değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.4: Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.5: Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.6: Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.7: Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.8: Gruplar arası BİS değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.9: Gruplar arası ET Sevo% değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.10. Gruplar arası ET CO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 4.11. Postoperatif değerlendirme

Tablo 4.12. Postoperatif bulantı kusma

Tablo 4.13. SMMT sonuçları

Tablo 4.14.. SMMT Preop, Postop 1. saat ve Postop 6. saat değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.15. TDT sonuçları

Tablo 4.16. TDT Preop, Postop 1. saat ve Postop 6. saat değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.17. Saat Çizme Testi sonuçları

Tablo 4.18. Saat Çizme Testi Preop, Postop 1.saat ve Postop 6.saat değerlerinin karşılaştırılması

GRAFİKLER, ŞEKİLLER, RESİMLER

GRAFİKLER

Grafik 4.1. Gruplar arası KAH 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. Gruplar arası BİS değerlerinin zaman içindeki değişimi.

Grafik 4.7. Gruplar arası ET Sevo değerlerinin zaman içindeki değişimi

Grafik 4.8. Gruplar arası ET CO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi

Grafik 4.9. SMMT sonuçları

Grafik 4.10. TDT sonuçları

Grafik 4.11. SÇT sonuçları

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Ketamin ve Fensiklidin Yapısı

Şekil 2.2. Ketaminin kimyasal yapısı

Şekil 3.1. “Trieger Dot” Testi

Şekil 3.2. “Saat Çizme” Testi

RESİMLER

Resim 2.1. BİS elektrodu

Resim 3.1. BİS Monitörizasyonu

KISALTMALAR ve SİMGELER

ASA	American Society of Anesthesiologists
BİS	Bispektral İndeks
CO₂	Karbondioksit
DAB	Diastolik Arter Basıncı
Dex	Deksmedetomidin
Dk	Dakika
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromyelografi
ET SEVO	End Tidal Sevofluran
ETCO₂	End Tidal Karbondioksit
GABA	Gama-Amino-Bütirik Asit
im	İntramuskuler
iv	İntravenöz
KAH	Kalp Atım Hızı
MAK	Minimum Alveolar Konsantrasyon
nAChRs	Nikotinerjik Asetilkolin Reseptör
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
O₂	Oksijen
OAB	Ortalama Arter Basıncı
POKD	Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
Preop.	Preoperatif
Postop.	Postoperatif
RAS	Retiküler Aktive Edici Sistem
S	Saat
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SÇT	Saat Çizme Testi
SMMT	Standardize Mini Mental Test
SpO₂	Periferik oksijen satürasyonu
SSS	Santral Sinir Sistemi
TDT	Triger Dot Testi
α	Alfa

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Genel anestezi de amaç; organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına en az zarar verecek koşullarda, ameliyat süresince yeterli derinlikte bilinç kaybı (hipnoz, mental blok), analjezi (sensoryel blok), arefleksi (refleks blok) ve motor blok (kas gevşemesi) sağlamaktır. Bunun yanı sıra ideal bir anestezi uygulaması, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına zarar vermeden uygun cerrahi ortamı ve hemodinamik dengeyi sürdürerek, kognitif fonksiyonların en az etkilendiği, kısa sürede, güvenli ve kaliteli bir uyanma ve derlenme dönemi sağlamalıdır.

Abdominal cerrahide yaygın uygulanan ve tercih edilen anestezi tekniği; bir intravenöz (iv) anestezik ve nöromusküler blokerle indüksiyon, idame için inhalasyon anesteziği ve nondepolarizan nöromusküler bloker kombinasyonuna sıklıkla bir opioid analjezik eklenerek oluşturulan “dengeli anestezi”dir. Ketamin uygulamasının dengeli anestezi de etkin bir role sahip olduğu ve anestezik gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (Solano 2006). İntraoperatif düşük doz anestezik ajan kullanımı ve postoperatif etkili ağrı tedavisi, olgunun erken derlenmesini ve erken mobilize edilmesini sağlayarak çoğu kez postoperatif ventilasyon desteği gereksinimi ve pulmoner komplikasyonların sıklığını azaltmaktadır (Schäfer 1995).

Anesteziklerin akut bilinç kaybının ötesinde santral sinir sistemi fonksiyonlarını değişik derecelerde ve sürelerle etkilediği bilinmektedir. Anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi zaman almaktadır (Breslin 2001). Ameliyat sonrası görülen bu psikomotor fonksiyon bozukluğu postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak tanımlanmaktadır. Yaş, gerek iv gerekse inhalasyon ajanlarının klinik etkilerinin değişmesine sebep olan önemli bir faktördür. Yaş arttıkça, anestezik ilaçların eliminasyonları gecikmekte, dağılım volümleri artmakta, Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK) değerleri düşmekte, etki süreleri uzamakta ve POKD insidansı artmaktadır (Moller 1999). Rahat ve hızlı derlenme, orta ve ileri yaşlarda erken nörolojik değerlendirmeye ve cerrahi patoloji dışındaki organ sorunlarının daha hızlı saptanmasına olanak sağlayabileceğinden, morbiditeyi ve POKD insidansını azaltabilir (Moller 1999, Breslin 2001).

Anestetiklerin tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla beraber asıl etkileri sinir sistemi üzerine olmaktadır. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olur. Genel anestezi uygulanan

hastaların hızla derlenmeleri ve mental anlamda da anestezi öncesi durumlarına gelmeleri anestezi uzmanları için önemli bir hedefdir (Hope 1998, Mashour 2005).

Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç; anestezi uzmanlarının artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini saptamak, ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmaktır. Postanestezi etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, hafıza, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de, anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir.

Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor kabiliyetlerde bozulmalar sıklıkla kısa süreli ve geçici olmaktadır. Bu semptomların çok kısa süreli anestezi uygulamalarını bile izleyebileceği gösterilmiştir. Yine anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlılarda mental organizasyonlar daha çok etkilenir.

Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psikomotor testler uygulanmaktadır. Ancak hala ortak bir karara varılmış testlerin yokluğu, erken postoperatif değerlendirmeyi güçleştirmektedir (Ebrinç 2000). Test sonuçları dil ve kültür farklılıklarından etkilendiğinden uygulanacağı toplum için güvenilirlik geçerlilik testlerinin yapılmış olması gerekir. Standardize Mini Mental Test (SMMT), Triger Dot Testi (TDT), Saat Çizme Testi (SÇT) ülkemiz için güvenilirliği ve geçerliliği olan testlerdir (Güngen 2002, Cangöz 2006).

Ketamin normal dozlarda kullanıldığında beyin fonksiyonlarını bozarak kognitif fonksiyonları etkilemektedir. İndüksiyon öncesi subanestezi dozda uygulanan ketaminin derlenme ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada; indüksiyon öncesi subanestezi dozda uygulanan ketaminin, anestezi derinliğini ölçmede son yıllardaki en popüler gelişme olarak kabul edilen bispektral indeks (BİS) rehberliğinde, genel anestezi altında elektif abdominal cerrahi operasyonu planlanan geriatric olgularda postoperatif derlenme ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Geriatrik Anestezi

Geriatric hastalarda meydana gelen fizyolojik ve anatomik değişiklikler nedeniyle bu yaşı grubunda anestezi tekniklerinin güvenli ve hızlı indüksiyon sağlanması, operasyon süresince hemodinamiyi minimal etkilemesi, hızlı uyanma ve daha düşük yan etki insidansına sahip olmalarına gereksinim duyulmaktadır (Schwender 1993). Genel anestezi uygulamasında yeni inhalasyon anestezikleri intraoperatif anestezi derinliğinin daha kolay sağlanabilmesi, minimal postoperatif yan etkiye neden olmaları, kısa ve tam derlenme sağlamaları gibi nedenlerle sıklıkla tercih edilmektedir (Biebuyck 1994, Ebert 1994). Volatil anesteziklerin rezidüel düzeyleri, santral sinir sistemi aktivitesinde değişiklikler meydana getirerek postoperatif kognitif fonksiyonu etkilemektedir.

Postoperatif kognitif bozukluk durumu hafıza ve konsantrasyonda bozukluk ile karakterizedir ve büyük cerrahi girişim uygulanmış yaşlı hastalarda postoperatif oldukça yüksek insidansa sahiptir (Williams 1992). Anestezi ve cerrahi tekniklerin ilerlemesi ile birlikte daha çok sayıda yaşlı hastaya major elektif ve acil cerrahi hizmeti sunulmakta ve bu nedenle yaşlıların yaşam süreleri daha da artmaktadır. Yaşlanma ile ilgili kesin bir başlangıç sınırı yoktur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yaşlılık sınırı 65 yaş olarak kabul edilir (WHO 1989, Muravchick 2006.).

Klasik olarak yaşlanma süreci beş aşamada incelenmektedir: (Güler 1997)

a.Moleküler Yaşlanma: Kollajen makromoleküllerin birikimi ile oluşan intra-intermoleküler köprüler, tendon, deri ve kan damarlarının elastisitesinde azalmaya yol açmaktadır.

b.Hücreyel Yaşlanma: Mutasyona uğramış hücrelerde artış olmaktadır.

c.Doku ve Organ Yaşlanması: Bir çok organda yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin ortaya çıkmasıdır. Hücre işlevlerinde ilerleyen bir azalma, stres durumlarında devreye giren rezervlerin azalması, nörolojik işlevlerde azalma ve duyuşal değerlendirme yetisinde azalma görülmektedir.

d.Bireysel Yaşlanma: Moleküler, hücreyel yaşlanma ile doku ve organların yaşlanması sonucu; kişinin çevreye uyum yeteneğinin azalması ile birlikte, giderek canlılık fonksiyonlarının bozulması kaçınılmaz hale gelmektedir.

e. Toplumsal Yaşlanma: Bir toplumdaki 65 yaş üzeri nüfusun toplam nüfus içindeki payını gösteren bir özelliktir (Vaguhan 2002).

Yaşla İlgili Anatomik ve Fizyolojik Değişiklikler:

A. Santral Sinir Sistemi (SSS): Yaşla birlikte görme, işitme, dokunma, tat alma, ağrı ve ısı gibi tüm uyarıların eşik değerinde bir artış görülür. Bu artış, reseptör sayısında ve afferent iletim yollarında azalma, sinirsel iletimde yavaşlama, beyin hücreleri ve aksonlarında kitlesel ufalma gibi çeşitli nedenlere bağlıdır. Efferent motor yolların iletim hızı yılda 0,15 metre/saniye azalmaktadır. Buna kortikal spinal iletimdeki yavaşlama da eklenince yaşlı kişilerde istemli motor aktivitenin neden geç başladığı anlaşılır. Benzer değişiklikler otonom sinir sisteminde de görülür (Docherty1998).

Seksen yaşına ulaşıldığında yaşlanan beyin kitlesinde de %20 bir azalma olur. Serebrospinal sıvıda artma olur. Bu kitlesel azalma ile orantılı olarak serebral kan akımı ve serebral oksijen tüketiminde azalır fakat serebrovasküler otonom regülasyon aynen korunur. Yaşın ilerlemesi ile nöron kaybı özellikle frontal lobda olmak üzere serebral kortekste belirgindir. Lokal ve genel anestezi için doz gereksinimleri azalır. Serebral ve serebellar korteks nöronları, lokus sereleus, talamus ve bazal ganglionlarda %50 azalma görülür (Feldman 1976).

Yaşlılarda; hafızanın zayıflaması, kognitif ve entellektüel fonksiyonlarda azalma, hareketlerin azalması, uyku düzeninin bozulması; vizuel, akustik, tat alma ve koklama duyularında azalma ve otonom sinir sistemi dengesizlikleri sıktır. Yaşlılarda, Parkinson hastalığı, depresyon, demans ve deliryum sık görülen santral sinir sistemi hastalıklarıdır (Weissman 1988, Blazer 1989, Reynolds 1994).

B. Kardiyovasküler Sistem: Normal olarak yaşlanmaya eşlik eden fizyolojik değişiklikler ile geriatrik popülasyonda sık görülen hastalıkların patofizyolojilerinin birbirinden ayrılması önemlidir. Yaşla birlikte parasempatik tonusun, beta reseptör duyarlılığının ve kalp damar elastikiyetinin azalması, kardiyovasküler sistemde görülen temel değişikliklerdendir. Bu anatomik değişikliklere klinikte sistolik hipertansiyon, kalp atım hızında düşme ve beta reseptörleri ilgilendiren tüm uyarılara inotrop ve kronotrop yanıtın azalması şeklinde rastlanmaktadır (Rooke 2000).

Yaşlı hastaların çoğunda kardiyak rezervin azalması, genel anestezi indüksiyonu sırasında kan basıncında abartılı azalma ile kendini gösterebilir. Yaşlı hastaların

hipovolemi, hipotansiyon veya hipoksiye, kalp hızı artışı ile yanıt verme yetenekleri zayıftır (Stratton 1994, Morgan 2002)

C. Solunum Sistemi: Akciğer dokusunun esnekliğinin azalması alveollerin aşırı distansiyonuna ve küçük havayollarının kollapsına yol açar. Bunlardan ilki, alveol yüzey alanını azaltarak gaz değişiminin etkinliğinin azalmasına yol açar. Hava yolu kollapsı rezidüel volümü (zorlu ekspirasyon sonunda akciğerde kalan havanın volümü) ve kapanma kapasitesini (küçük hava yollarının kapanmaya başlaması sırasında akciğerlerde mevcut hava volümü) artırır. Bunlar gerçekleştiği zaman, bazı hava yolları normal tidal volüm sırasında kapanır, bu da ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ile sonuçlanır. Bu amfizem benzeri değişiklikler ile arteriyel oksijen basıncının yılda ortalama 0,35 mmHg azaldığı söylenmektedir. Büyük hava yollarının çapları genişler, hem anatomik hemde fizyolojik ölü boşluk artmaktadır. Vital kapasite ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Ayrıca intervertebral mesafede azalma ve boy kaybı nedeniyle 70 yaşındaki bir hastada total akciğer kapasitesi %10 azalır. Yaşlı hastalarda aspirasyon pnömonisi olağan ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Aspirasyon pnömonisine bu yatkınlığın nedenlerinden biri yaşla beraber koruyucu laringeal reflekslerin progresif olarak azalmasıdır (Close 1989).

D. Metabolik ve Endokrin Fonksiyon: Bazal ve maksimal oksijen tüketimi yaşla birlikte azalır. 60 yaşından sonra kadın ve erkeklerin çoğu kilo kaybetmeye başlar. Isı üretimi azalır, ısı kaybı artar ve hipotalamik ısı regülasyon merkezleri daha düşük düzeylere ayarlanabilir. Strese nöroendokrin yanıt yaşlı sağlıklı hastaların çoğunda ya korunmuş ya da hafifçe azalmış görünmektedir.

E. Böbrek Fonksiyonu : Böbrek kan akımı ve böbreğin kitlesi yaşla azalır. Kas kütlesinin ve kreatinin yapımının azalmandan dolayı serum kreatinin düzeyi değişmez, ancak kan üre nitrojeni kademeli olarak artmaktadır. Sodyum atılımı ve tutulumunun bozulması, böbreklerin idrarı konsantre ve dilüe etme yeteneğinin azalması yaşlı hastalarda dehidratasyon veya sıvı yüklenmesi eğilimini artırır (Gürel 2003).

F. Gastrointestinal Sistem: Karaciğer kan akımının ve fonksiyonunun azalması karaciğer kütlesindeki azalma ile orantılıdır. Biotransformasyon hızı ve albumin üretimi azalır. Yaşlı erkeklerde plazma kolinesteraz düzeyleri düşer (Morgan 2002, Zeeh 2002).

G. Kas İskelet Sistemi: Kas kütlesi azalır. Mikroskopik düzeyde nöromusküler kavşak kalınlaşır. Yaşlılıkta cilt atrofisi gelişir ve cilt yapışkan bantlar, elektrokoter pedleri ve

elektrokardiyografi elektrodları ile travma gelişmesine yatkın hale gelir. Venler çoğu kez frajildir ve iv infüzyonlarla kolayca yırtılır (Morgan 2002).

H. Hematoloji ve İmmünoloji: Yaşlılarda kemik iliği üretimi ve T-cell fonksiyonları azalır, otoantikorlarda artma görülür. İntravasküler sıvı volümünde azalma sonucu dehidrate yaşlı hastaların hematokriti normal değerlerde olabilir. Bu olgular rehidratasyon ile anemik hale gelebilir.

Geriatrik Olgularda Preoperatif Değerlendirme

Geriatrik bir olgunun pre-anestezik değerlendirilmesi sırasında; resmi hitablar kullanılmalı, görsel ve işitsel kayıplar dikkate alınarak daha fazla zaman ayrılmalı ve sabırla dinlenmeli, anestezi uygulaması ve perioperatif dönemde yaşayacakları hakkında hasta bilgilendirilmeli, premedikasyon ve anestezi yöntemi ile ilgili seçim yapma şansı tanınmalıdır. 70 yaş üzerindeki cerrahi olguların %75'inde bir veya daha fazla yandaş sağlık sorununun varlığına dikkat çekilmiş, en sık rastlanan 5 patoloji hipertansiyon (%46.6), renal hastalık (%31.4), ateroskleroz (%26.9), myokard enfarktüsü (%18.5) ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (%14) olarak bildirilmiştir (Elar 2003). Goldman'ın Kardiyak Risk İndeksinde total puanın 26'yı aşması halinde risk o denli yüksektir ki operasyon ancak yaşamı tehdit eden koşullar için alınması gereken bir karar durumundadır (Goldman 1977).

Reserpin içeren antihipertansif ajanlar ve warfarin gibi antikoagülanlar dışında tüm kardiyak medikasyonlar operasyon sabahına dek sürdürülmeli; elektif cerrahi girişim öncesinde ciddi hipertansiyon (diyastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg) kontrol altına alınmış olmalı; cerrahi girişim iki hafta süreyle uygulanan etkin bir antihipertansif tedavi sonrasında gerçekleştirilmelidir.

Geriatrik cerrahi olgularda postoperatif mortalite yönünden risk faktörleri değerlendirildiğinde; major veya acil cerrahi girişim uygulanan, kardiyak, pulmoner hastalık, diyabetes mellitus ve renal patoloji gibi yandaş hastalıkları olan olgular yanısıra nutrisyonel durumu kötü, anemik, albumini 3.5 g/dl altında, ailesi ile yaşamayan, yatalak olguların içerdiği yüksek riske de dikkat çekilmiştir (Jin 2001).

Geriatrik Olgularda Anestezik Yaklaşım

Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler hastanın ilaçlara verdiği farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtın değişmesine neden olur. Anatomik ve fizyolojik değişiklikler ilaç emilimini etkileyebilmektedir. İlerleyen yaşla karaciğer

volümü, karaciğer kan akımının ve hepatik enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Anestezi uygulamasında kullanılan birçok iv ajanın karaciğerde metabolize olduğu, yaşa eşlik eden hepatik değişikliklerin, anesteziğin klirensinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Benzer şekilde ilerleyen yaşla birlikte renal klirenste gözlenen düşüşün böbrek yoluyla elimine edilen birçok ajanı etkileyebileceğine dikkat çekilmiştir. İlerleyen yaşla anestezi ajanlarına duyarlılığın artmasında rol oynayan mekanizma henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak oldukça farklı kimyasal özelliklere sahip ajanlarla yaşanan bu sorun, nöronal kitle veya serebral kan akımı kaybı gibi temel bir nörofizyolojik süreci tetiklemektedir (Jin 2001).

İndüksiyon Ajanları; Geriatrik cerrahi olguların anestezi indüksiyonunda daha az propofol gereksinimi duydukları gösterilmiştir. Scheepstra ve ark., propofolün indüksiyon dozunu gençler için 2.5 mg/kg, geriatrik olgular için 1.7 mg/kg olarak belirlemişlerdir (Scheepstra 1989) Propofol ile yeterli anestezi seviyesinin sürdürülmesi için yaşa göre ayarlanan infüzyon rejimleri ile, geriatrik olgularda infüzyon hızının %30-50 azaltılması gerektiği bildirilmiştir (Schnider 1998).

Geriatrik olgularda, sağladığı hemodinamik stabilizasyonla avantajlı bir seçenek oluşturan etomidat için de doz gereksiniminde yaşla ilişkili bir düşüş gözlenmiştir. Etomidat kullanımında dezavantajlar postoperatif bulantı, kusma ve infüzyonunda görülen adrenokortikal supresyondur. Ketamin iv ve intramusküler (im) olarak uygulanabilen sedatif, hipnotik, amnestik ve analjezik potent bir ajandır. Kardiyovasküler sistemi stimüle eder (Shafer 2000)

İnhalasyon Ajanları; artan yaşla halojenli ajan gereksiniminin ve MAK'ın azaldığı; bu azalmanın inhalasyon ajanından bağımsız olarak %30 gibi bir değere ulaştığı gösterilmiştir. Geriatrik olgularda inhalasyon ajanları için anestezi gereksiniminin azalması hücre dansitesi, serebral oksijen tüketimi ve serebral kan akımındaki düşüşle açıklanmıştır (Elar 2003).

Opioidler; geriatrik popülasyonda opioidler için doz gereksiniminde azalma ve etki süresinde uzama gözlemlendiği bildirilmiştir. Yaşlılarda opioidlere karşı artmış duyarlılığın ana mekanizması, artmış beyin sensitivitesidir. Hemodinamik stabilitenin kritik olduğu kardiyovasküler cerrahide potent ve hızlı etkili opioidler (fentanil, sufentanil, alfentanil) indüksiyonda tek başına kullanılabilirler. Bilinç kaybının yanısıra laringoskopi ve entübasyona karşı kan basıncı ve kalp atım hızında oluşan cevapları azaltırlar (Elar 2003).

Kas Gevşetici Ajanlar; Yaşlı hastalarda nondepolarizan kas gevşeticiler için başlangıç doz gereksiniminde bir fark bulunmadığını belirten Meistelman, nöromusküler bloğun başlamasının gecikebileceğine ve bu gecikmenin yaşla korelasyon gösterebileceğine dikkat çekmiştir (Meistelman 2002).

2.2. Ketamin

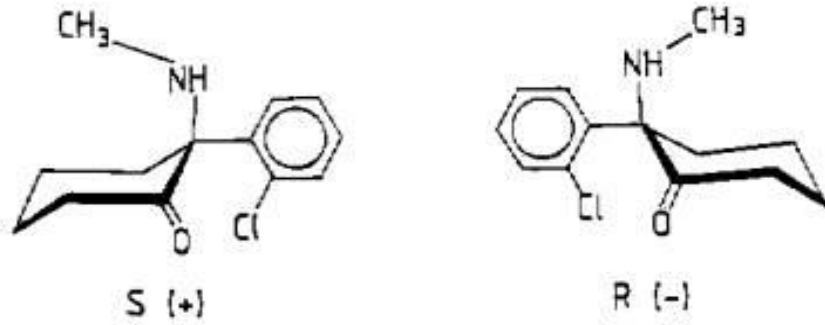
Ketamin 1962 yılında Stevens ve Mc Carthy tarafından sentezi yapılmış, 1965 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir iv anestezi olarak nitelendirilmiştir. Klinik kullanımı 1970 yılında serbest bırakılmıştır. 1997 yılında S-(+) ketamin klinik uygulamaya girmiştir. Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek iv anestezi maddesidir. Ketamin iv veya im enjeksiyonda edildiğinde dissosiyatif durum denilen, katelepsiye benzer bir “çevreden kopma” durumu oluşturur (Doenicke 1995, Kress 1997, Reves 2005). Hasta uyanık gibi görünür fakat bilinç kaybolmuştur, hareketsizdir, analjezi nedeniyle ağrılı uyarılara cevap veremez ve amnezi içindedir. Ketamin uygulanmasından sonra oluşan tabloya dissosiyatif anestezi (gözlerin açık kalması, nistagmus, sekresyon artışı, katelepsi, amnezi, hafif sedasyon ve analjezi) adı verilmektedir.

2.2.1. Kimyasal Özellikleri

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur (Şekil 2.1). Kimyasal formülü $rs-2-(2\text{-klorofenil})-2\text{-(metilamino)-sikloheksano hidroklorid}$ 'dir. Halen kullanılmakta olan ketamin solüsyonu rasemik bir solüsyondur. Ketaminin izomerleri de izole edilmiş olup; rasemik solüsyon 'RK', dekstro(+) izomeri 'PK' veya S(+); levo(-) izomeri 'MK' veya R(-) olarak ifade edilir (Şekil 2.2). Birçok Avrupa ülkesinde kullanılan S(+) izomeri pek çok bakımdan diğerlerinden farklılık gösterir. Örneğin anestezi etkinliği RK'nın 2 katı, R(-)'nin 3 katıdır; analjezik etkinliği daha fazla; psikomimetik etkiler ve nahoş rüya görme, bulantı-kusma gibi yan etkileri daha azdır (Kayhan-2004).



Şekil 2.1. Ketamin ve Fensiklidin Yapısı



S1(+) Ketamin Hidroklorid

R1 (-) Ketamin Hidroklorid

Şekil 2.2. Ketaminin kimyasal yapısı

2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

Alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp iv enjeksiyon sonrası kısa sürede kan beyin bariyerini aşp beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11-17 dk, eliminasyon yarı ömrü 2.5-4 saat (s)'tir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0,9), ketaminin rölatif olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü açıklar (Morgan 2004). Etkisinin kısa sürmesinin nedeni, beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır (Doenicke 1995, Morgan 2004, Reves 2010).

2.2.3. Metabolizma

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 (Findlow 1997, Reves 2010,) En önemli metaboliti demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. Norketamin hipnotik etkili olup, ketaminin 1\3 - 1\5'i etkinliktedir. Bu, bilincin dönmesinden sonraki sersemlik ve tam uyanamama halini açıklamaktadır (Kayhan 2004). İkinci metaboliti hidroksi-norketamindir. Norketamin ve hidroksi-norketamin suda eriyen hidrosilat ve glukronidat derivelerine konjuge edilirler ve % 91 idrarla, % 4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar (Findlow 1997, Reves 2010) Barbitüratlara benzer şekilde, ketamin, karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerde induksiyon 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 üzere giderek daha yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir (Kayhan 2004).

2.2.4. Etki Mekanizması

Ketaminin primer etkisi, diğer iv anestezi ajanları gibi beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemin (RAS) depresyonu değildir (Morgan 2004). Ketamin ilk olarak beyindeki asosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra RAS ve limbik sistem etkilenir (Kayhan 2004) Ketamin fonksiyonel olarak, sensoriyel implusları RAS'dan serebral kortekse ileten talamusu, duyuların farkında olunması ile ilişkili olan limbik sistemden dissosiyasyon eder (Morgan 2004). Bu şekilde talamokortikal sistem depresyonu limbik sistem aktivasyonu sonucu oluşan anesteziye dissosiyatif anestezi denir (Kayhan 2004). Hastalarda göz açma, yutkunma, kas kasılması gözlenir, fakat hastalar sensoriyel inputu değerlendirip uygun cevabı veremezler (Morgan 2004). Glutamat ve aspartat gibi eksituar nörotransmitterlerin reseptörü olan N-metil-D-aspartat (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 depolarizasyonunu azaltarak eksituar iletimi bloke eder. Glutamat'ın presinaptik salınımını azaltır ve inhibitör transmitter olan Gama-Amino-Bütirik Asit (GABA)'nın 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). Sinir kökünün kompresyonuyla lokal olarak üretilen inflamatuvar mediyatörler nötrofilleri aktive edebilirler, bunlar kan damarlarına yapışarak kan akımını yavaşlatırlar. Ketamin, inflamatuvar mediyatörlerin nötrofil üretimini suprese eder ve kan akımı düzelir. Lökositlerin endotel hücrelerine doğru migrasyonu ketamin ile azaltılır. Sitokinleri inhibe etmesi de ketaminin analjezik etkisine katkıda bulunur (Kapur 2002).

2.2.5. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

2.2.5.1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Ketamin SSS'de, spinal korda polisaptik refleksleri bloke eder. Ketamin formasyon-retiküleristen gelen duyu uyarıları beyin korteksine gönderen talamus ile duyu uyarılardan sorumlu limbik korteksin ilişkisini keser. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu ile beyin bu iki bölgesi dissosiyasyon olur. Klinik olarak dissosiyatif anestezi hastaların şuurlu kalmasına neden olur, fakat hastalar sensoriyel uyarıyı değerlendirme ve cevap verme yetisine sahip değildirler (Ronald 2005).

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

Ketaminin medial medüller retiküler formasyondaki iletim sinyallerini deprese ederek spinal korddan daha üst beyin merkezlerine olan nosiseptif duyunun affektif ve emosyonel komponentlerinin iletimini engeller. Santral sinir sistemindeki sodyum kanallarının blokajının ketaminin yaptığı anestezide rolü olduğu gösterilmiştir. Ketamin beyin ve spinal kord düzeyinde bazı opioid reseptörlere (özellikle mü reseptör) bağlanarak analjezik etki göstermektedir (Freye 1992). Ayrıca opioid uygulanmasından sonra akut tolerasyonu azaltır. Ketamin, postoperatif opioid ihtiyacını belirgin olarak azaltır, önemli ölçüde postoperatif aneljezi sağlar (Meniaux 2000).

Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, optik halüsinasyonlar gelişir. Hastalar postoperatif dönemde çift görmeden, vücutlarının değiştiğinden, boşlukta dolaştıklarından şikayet ederler. Bu şikayetler premedikasyonda benzodiazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dk (dk) içinde kaybolur. Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını % 60'a kadar artırarak kafa içi basıncı yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (Werner 1997).

2.2.5.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Ketamin diğer anestezi ajanlarından farklı olarak kardiyovasküler sistemi uyararak arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırır. İndirekt olarak kardiyovasküler etkilerini, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncı ve miyokardial aktivitede artış eşlik eder. Bu nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizması olan hastalarda ketamin kullanmaktan kaçınılmalıdır (Morgan 2004, Ronald 2005). Ketamin direkt negatif inotropik ve vazodilatör aktiviteye sahiptir, ancak bu etkisi indirekt semptomimetik aktivitesi ile baskılanmıştır (Goodman 2001).

Ketamine bağlı hemodinamik değişiklikler doz bağımlı değildir, 0.5-1.5 mg/kg dozunda iv uygulamalarda anlamlı farklılıklar olmaz. Tekrarlayan ketamin uygulamalarında ilk uygulamanın tersi hemodinamik etkiler oluşabilir. Ketamin ile anestezi indüksiyonundan sonra kardiyovasküler stimülasyon gelişirken, ikinci dozdan sonra kan basıncı ve kardiyak indekste azalma olur (Kaplan 2006).

2.2.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, karbondioksit (CO₂)'e cevabı değiştirmez. Başlangıçta solunum da geçici ve hafif depresyon olur ancak hava yolu açıktır ayrıca bronkodilatör etkisi vardır (Alam 1996).

Üst solunum yolu düz kaslarında (bronşiyal) histaminin spazmojenik etkisi üzerine antagonize edici etkiye sahiptir. Ayrıca ketaminin, adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyelize ettiği bilinmektedir (Doenicke 1995).

Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompliyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike trakeobronşiyal ve tükürük sekresyonundaki artıştır. Bu üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir (Doenicke 1995).

2.2.5.4. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Anestezi yüzeysel iken görülebileceği gibi yeterli derinlikte de olsa kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinilkolin, tüboküarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür (Kayhan 2004).

2.2.5.5. Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Ketamin göz içi basıncını artırır. Kornea refleksi korunur. Gözler açıktır ve anlamsız göz hareketlerine ve nistagmusa neden olur. İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir (Ronald 2005).

Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Kan şekerini % 12 oranında yükseltmektedir. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığı ve gücünü artırır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine direkt bir etkisi yoktur (Reves 2010).

2.2.6. Klinik Kullanımı

I-Analjezik olarak kullanılır,

II-Ameliyathane dışı pediatrik hastalarda terapötik, diagnostik işlemlerde uygun premedikasyondan sonra (kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik incelemeler vb.) kullanılır,

III-Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde şu durumlarda endikedir: Tekrarlanan, basit ve kısa süreli cerrahi müdahaleler, ağrılı blok uygulamalarında, maskesiz anestezi sağladığı için yüze uygulanacak cerrahi girişimlerde, hipotansif kardiyak tamponatlı veya şoktaki hastalarda, akut veya kronik bronşiyal hastalığı olanlarda, havayolu duyarlı hastalarda kullanılır. Sadece ketamin verilmiş bir hastada laringospazm riski nedeniyle entübasyon yapılmamalıdır. Entübasyon gereken durumlarda birlikte nöromusküler bloke edici bir ilaç uygulanmalıdır (Meniaux 2000).

2.2.7. Doz ve Uygulama

İv ya da im yolla verilebilir. Daha sık olarak parenteral kullanılmasına rağmen, ketaminin oral ve intranasal kullanımı çocukların premedikasyonunda uygundur.

Anestezi indüksiyonunda iv olarak 1-2 mg.kg⁻¹ dozunda kullanılır. Etkisi 30-60 saniyede başlar. Bilinç, 1 mg.kg⁻¹'lık dozun iv enjeksiyonundan 3-10 dk sonra geri dönmeye baslarken, 2 mg.kg⁻¹'lık dozdan sonra bu süre 10 dk'nın üzerindedir. Ancak bilinç döndükten sonra hasta çevresi ile ilgisizdir ve sözel ilişki kurmak bir saat sürebilir. Daha sonraki saatlerde yorgunluk, uykuya meyil, bulanık görme olabilir (Kapur 2002, Kayhan 2004) S (+) ketamin, rasemik karışımla karşılaştırıldığında daha kısa derlenme süresine sahiptir (Kayaalp 2005). İv uygulamanın analjezik etkisi 40 dk, amnestik etkisi ise 2 saat kadar sürer. İm olarak 3-5 mg.kg⁻¹ dozunda kullanılır. Etkisi 3-5 dk. sonra başlar. 10-20 dk. sürer. Nistagmus veya şaşılık indüksiyonun yeterliliğini gösterir. Gerektiğinde başlangıç dozunun 1\2-1\3 'ü kadar tekrarlanılabilir.

Analjezik etkileri iv 0.1-0.5 mg.kg⁻¹subanestezik dozlarda aşıkardır. Düşük doz (4µg.kg⁻¹.dk⁻¹) infüzyonu, 2 mg.s⁻¹ morfin infüzyonu ile eşdeğer postoperatif ağrı önleyici etkiye sahiptir. NMDA reseptör bloke edici etkisi, ketaminin preemtif analjezide ve opioidlere rezistans kronik ağrı durumlarında yüksek düzeyde etkili olmasına sebep olmaktadır (Barash 2001). Ketaminin operasyon sırası ve sonrası ağrı kontrolünde, yardımcı analjezik olarak artan bir rolü bulunmaktadır (Becke 2005). Erişkin infüzyon

dozu olan $0.05-1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{s}^{-1}$, çocuklarda tam olarak denenmemiştir (Subramaniam 2004, Tsui 2004). Birçok klinisyen $0.1-0.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{s}^{-1}$ 'ı tek başına tedavi ya da tamamlayıcı opioid tedavi olarak kullanmaktadır. Bu doz halüsinasyon ya da disfori ile ilişkili değildir. Melbourne Royal Çocuk Hastanesinde, iki morfin dozuna ($2 \times 20 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) rağmen hastada analjezi sağlanamazsa, hemşirenin bir ketamin bolus'u (0.1 mg.kg^{-1}) vermesine izin veren protokol başarıyla uygulanmaktadır (Anderson 2006). Olası nörotoksik etkisi bildirilmiş olmasına rağmen hem ketamin hem de enantiomeri S(+) ketamin yaygın olmamakla beraber intratekal ve epidural olarak akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Ketaminin topikal uygulanmasında etkinliğinin ancak yüksek konsantrasyonda mümkün olduğu bildirilmiştir (Morgan 2004).

2.2.8. Kontrendikasyonları

İskemik kalp hastalıklarında, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyonda, pulmoner hipertansiyonda, katekolamin depoları tükenmiş hastalarda, intrakraniyal kitle varlığında ve kafa içi basıncı artmış hastalarda, intraoküler basıncı yüksek olanlarda, epilepside, hipertiroidide, psikiyatrik hastalığı olanlarda ketamin kontrendikedir (Schmid 1999, Kisin 2000, Kayhan 2004).

Üst solunum yollarının duyarlılığını ve sekresyonlarını artırdığı için bu bölgenin endoskopik girişimlerinde ve ağız veya farenks operasyonları için uygun bir ajan değildir (Kayhan 2004, Cote 2010).

2.2.9. İlaç Etkileşimleri

Teofilin ile ketamin kombinasyonunda epileptik kriz, opioidler ile ketaminin birlikte kullanımında uzamış apne görülebilir. Bezodiazepinler, ketaminin eliminasyonunu, kardiyovasküler etkilerini, halüsinasyon, illüzyon ve deliryum gibi psikomimetik yan etkilerini azaltır. Propranolol, fenoksibenzamin gibi sempatik antagonistler, halotan ve daha az olmak üzere diğer volatil anestezikler, ketaminin direkt kardiyo inhibitör etkisini ortaya çıkarabilirler. Ketamin nondepolarizan blokerlerin etkilerini artırır, lityum ve inhalasyon anestezikleri ketaminin etkisini uzatır (Morgan 2004).

2.3. Anestezi Derinliğinin Monitörizasyonu

İntraoperatif Farkında Olma (Awareness) ve Uyanık Olma (Wakefulness): Hafıza tek bir kavram değildir. Son sınıflandırmalar iki tip hafıza ortaya koyar: eksplisit hafıza veya implisit hafıza.

Eksplisit hafıza: Önceki deneyimlerin bilinçli yeniden hatırlanmasıdır (LaVone 1999, Richard 1999).

İmplicit hafıza: Önceki deneyimlerin bilinçli yeniden hatırlamalar olmadan oluşan performans ve davranış değişiklikleri anlamına gelir. Farkında olma kelimesi anestezi sırasındaki eksplisit hafızayı tanımlamak için kullanılır (Liu 1991, Feelings 1993,)

Farkında olma genellikle şu üç durumdan biri ile ilgilidir;

1- Sezaryen gibi belli bazı operasyonlarda, hipovolemik veya kardiyak rezervi azalmış hastalarda, anesteziyolog yüzeysel anestezi vermeyi tercih edebilir. Bu durum farkında olmanın en sık sebebidir ve başka bir deyişle iyatrojenik talihsizliği gösterir. Yetersiz anestezi almış fakat non-paralize hastalar, hareketlerle farkında olma arasında bağlantı kurarlar. Bu aşamada anesteziyi derinleştirmek farkında olmayı genellikle önler (Liu 1991).

2- Bazı hastalar yüksek anestezi ajan ihtiyacı gösterirler ve anestezi maddelerinin etkilerine diğerlerinden daha dirençli olabilirler. Genç yaş, madde kullanımı (tütün, alkol, opioidler veya anfetaminler) bilinçsizliğin sağlanması için gereken anestezi madde dozunu yükseltebilir (Liu 1991).

3- Anestezi makinesinin kötü fonksiyonu veya yanlış kullanılmasının sebep olduğu yetersiz anestezi madde verilmesi, farkında olma ve uyanıklığa neden olabilir (Moermon 2000).

Cerrahi sırasında ağrı hissedilmesinin, farkında olmanın en rahatsız edici özelliği olduğu konusunda hiç şüphe yoktur. Ameliyat esnasında olayların farkında olan hastaların % 10'u ağrıdan yakınıdır (Ghoneim 1997). Diğer yakınmalar ise cerrahi sırasında olayları duyabilme, zayıflık ve paralizi hissi, anksiyete, panik ve ölüme yaklaşma hisleridir (Domino 1999, Moermon 2000)

Bazı hastalarda farkında olma uyku bozuklukları, kabuslar ve gün içi anksiyete gibi geçici etkilere sebep olabilir. Bununla birlikte gelecekte anestezi ihtiyacı gösterirlerse farkında olmanın korkusu hastalarda kalabilir. Bazı vakalarda tekrarlayan kabuslar, anksiyete ve hassaslıkla kendini gösteren posttravmatik stres bozuklukları, ölüm kaygısı görülebilir.

İntraoperatif Farkında Olma ve Uyanık Olma Tanı Yöntemleri: Kas gevşeticilerin rutin kullanımından itibaren genel anestezi sırasındaki farkında olma giderek artan bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Farkında olma spektrumu rüyalardan özel olayların

hatırlanmasına kadar ve nadir olmakla birlikte tam bilinçliliğe kadar gider (Moermon 2000).

Anesteziye farkında olmayı tanımlamada kullanılan farklı tanı yöntemleri vardır. Bunlar; izole ön kol tekniği, (Özcan 2003) spontan özefagus alt uç kontraktilitesi testi, uyarılmış özefagus alt uç kontraktilitesi testi, fasiyal kas hareketlerinin izlenmesi, spontan Elektroensefalografi (EEG), uyarılmış EEG cevapları, elektroretinogram ve cilt iletkenliğindeki değişikliklerdir (Dirk 2002).

Anestezi Derinliğinin Monitörizasyonu: Anestezi derinliğinin saptanmasında kullanılan yöntemler son yıllarda çok zenginleşmiştir. Bu yöntemleri şöyle sıralayabiliriz.

1. Somatik ve otonomik refleksler
2. Anestezik gazların inspire edilen ve end-tidal konsantrasyonlarının ölçümü
3. İntravenöz anestezik ilaçların konsantrasyonunun saptanması
4. Hipnotik ilaç etkilerinin elektrofizyolojik ölçümleri:
 - a. Spontan yüzey elektromyografi
 - b. EEG: (Zaman dayalı analiz, frekansa dayalı analiz, BİS analiz)
 - c. Uyarılmış Potansiyaller
5. İzole önkol tekniği
6. Özefagus alt ucunun kontraksiyonunun frekansının ölçümü (Dirk 2002, Özcan 2003)

Özellikle elektrofizyolojik ölçümler günümüzde anestezi pratiğinde gittikçe daha çok kullanılmaktadırlar.

2.4. Bispektral İndeks

Aspect medikal sistemleri tarafından 1987 yılında geliştirilmiş kompleks bir EEG parametresidir. 1996'da anesteziklerin beyin üzerine etkilerinin incelenmesinde kullanımı için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almış olan tek ölçüm yöntemidir (Tunstall 1990, Dirk 2002)

Bispektral İndeks kullanarak anestezinin hipnotik komponentinin titrasyonu, hem uygulanacak anestezik dozunu azaltması, hem de hızlı derlenmeyi sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltması bakımından bugün klinik pratikte oldukça yaygın uygulama alanı bulmuştur (Tomokı 2009).

Bispektral İndeks, EEG kaynaklı bir analizdir ve ağırlı uyarana refleks veya somatik cevabı diğer EEG ölçütlerine göre daha iyi verir. Periferik uyarana yanıt verememe kortikal yapılardan bağımsızdır. Çünkü "spinal kord" anestezik etkinin primer alanı içerisindedir. Bu

durumda kortikal EEG'yi monitorize etmek, subkortikal seviyede primer bir kaynak varken yararsız olacaktır. Dolayısıyla BİS, diğer EEG derivatiflerinden “anestezi derinliği” ve “sedasyonun derecesini” ölçmesiyle ayrılır (Kearse 1998, Sleight 1999, Moermon 2000).

Bispektral İndeks analizinde 0 (izoelektrik) ile 100 (uyanıklık) arasındaki skala, EEG'deki değişik frekansların bileşkesidir. Genel anestezi altında 70' in altındaki BİS değerlerinde hatırlama ihtimalinin çok düşük olduğu ve 60' in altındaki BİS değerlerinin ise bilinç kaybıyla birlikte olduğu savunulmaktadır (Kearse 1998). BİS 90 değerinin üzerinde şuurun geri gelmesi beklenir (Sleight 1999).

Bispektral İndeks aynı zamanda genel anesteziden sonra bilincin kazanılmasının izlenmesinde de kullanışlı bir belirleyicidir (Tablo 2.1).

Tablo 2. 1. Sedatif, hipnotik ajanların BİS değerlerinde yaptıkları değişiklikler (Erdine 1993).

BİS Seviyesi	Klinik Durum	Ortalama EEG
100	Uyanık	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Sedatize, orta hipnotik seviye	Normal, düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik seviye	EEG de bir miktar supresyon
0	İzoelektrik EEG	Total supresyon

Bilinçsizlik için anestezi ajanlarından biri kullanıldığı zaman konsantrasyon yeterliliğini sağlamada BİS son derece önemlidir (Resim 2.1). Anestezi ajanların kişisel farklılıklar, farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerin geniş olması nedeniyle farklı hastalarda, farklı etkiler yapması mümkündür. BİS ile bilinçsizliği ve cerrahi anestezi derinliğini sağlamak için genel anestezi dozlarının kişisel titrasyonu yapılabilir (Chan 2000).



Resim 2.1. BİS elektrodu.

BİS Monitörizasyonunda Sinyal Kalitesi ve Elektriksel Aralık

Sedatize, spontan soluyan hastada EEG sinyali ve BİS ölçümünü de içeren anlamlı elektromyografi (EMG) aktivitesi görülebilir. BİS EEG sinyali olarak 47 Hz kullanmasına rağmen EMG sinyallerinin 30-300 Hz ve EEG sinyallerinin 0.5-30 Hz'de var olduğu düşünülür (Erdine 1993).

Yalancı BİS yüksekliğinde EMG aktivitesi yüksek frekanslı düşük amplitüdü dalgalar olarak değerlendirilir. Benzer şekilde yanlış yüksek BİS değerleri elektrodun uygunsuz yerleşme veya yetersiz yapışmasından kaynaklanabilir. Bu monitör 70-110 Hz aralığında yüksek frekanslı aktiviteyi EMG değişkeni olarak monitörün üst orta kısmında çubuk grafik olarak gösterir. 70-110 Hz aralığındaki EMG ile hatalı BİS yükselmesi arasında korelasyon yoktur. İyi bir klinisyen sinyal kalitesini değerlendirmeye ihtiyaç duyar (Erdine 1993).

BİS Kullanımı ile Hipnotik Titrasyon

BİS kullanılarak hipnozun gerçek zamanlı ölçümü, anestezi medikasyonunun hem daha az hem de aşırı alımını önlemek için, her bir hastaya optimal ilaç uygulanmasına izin verir. Hipnotik titrasyonun üst limiti, bellek ve farkında olmanın yok olması ile tanımlanır. Bu durum minimum, uygun hipnotik ajan dozu ile sağlanır. BİS analjeziyi monitörize etmez ve hemodinamik cevaplar veya hareket gibi ağırlı uyarana spinal kord reflekslerini tahmin edemez, bilincin dönmesinde tam anı belirleyemez (Triltsch 2002).

2.5. Kognitif Fonksiyonlar

Bilinç, insanın bilişsel (kognitif) işlevleri için gerekli olan koşulların en üst düzeyinde yer alan ruhsal bir süreçtir. Gerçekte bilinç sözcüğünün Latince karşılığı olan ‘conscientia’ da bilgi durumunda olmak, bilgiyle donatılmış olmak anlamındadır (Köknel 1989). Kognitif terimi Latince ‘Cognita’ sözcüğünden gelmektedir. Kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi içeren ruhsal süreçtir. Bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düşünme, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar (Köknel 1989, Louge 1996).

Anestezi İle Kognitif Fonksiyonların İlişkisi

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

Genel anestezi sonrası kognitif fonksiyonlarda bozulma yapan faktörlerin ve değerlendirilme yöntemlerinin bilinmesi, postoperatif kognitif bozukluklar konusunda daha güvenli bilgilere ulaşmamızı ve alınacak tedbirlerle sıklığının ve şiddetinin azaltılmasını sağlayacaktır (Berrin 2004).

Genel anestezi uygulamalarında hedeflenen dışarıdan verilen ilaçlarla vital fonksiyonlar korunurken, geçici bilinç kaybı, refleks aktivitede azalma ve değişen derecelerde kas gevşemesinin sağlanmasıdır. Bunlardan ilk ikisi genel anestezi ajanlarının SSS’de yaptığı inisi depresyonun sonucudur (Kayhan 1997). Genel anesteziklerin bilinç ve beynin bir işlevi olan kognitif fonksiyonlar üzerine doza ve süreye bağlı olarak etki ettiği bilinmektedir. Genel anestezi altında yapılan cerrahi bir girişim sonrası kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde amaç; genel anesteziklerin ve kullanılan ilaçların artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu kognitif fonksiyonlardaki bozulmayı araştırmaktır (Drummond 1975).

Postoperatif kognitif bozukluklar konsantrasyon güçlüğünden, deliryuma kadar uzanan geniş bir klinik yelpazededir (Moller 1998).

Anatomi-Fizyoloji

Dikkat, karmaşık dikkat, dil, algı, görsel algı, muhakeme, aritmetik, planlama, dizilendirme, yapılandırma ve praksi olarak bilinen kognitif fonksiyonlar beyindeki belli başlı mekansal dikkat, dil, bellek, emosyon, yönetici işlevler, yüz tanıma ve obje tanıma gibi ağlar üzerinde oluşmaktadır. Dış dünyadan gelen bilgiler duyular, iç dünyadan gelenler ise hipotalamus yolu ile alınırlar. Limbik kortikal bölgeler hipotalamus fonksiyonları ile uyumlu olarak bellek, emosyonlar, motivasyon, hormonal denge ve otonom işlevlerde temel roller üstlenirler. Dış dünya ile iç ortam arasındaki ilişki primer duysal ve motor korteksler ile modaliteye özgü asosiasyon korteksleri, üst düzey asosiasyon korteksleri, paralimbik kortikal bölgeler ve hipotalamus sırasıyla olur (Kirsner 2000).

Kognitif fonksiyonların ortaya çıkmasında bazı beyin alanlarının öncelikli olduğu laboratuvar çalışmaları ile ortaya konulmuştur. Hipokampus hafıza fonksiyonunda önemli bir role sahiptir (Levin 2002). Otoradyolojik çalışmalar hipokampüste alfa (α) 7 (Fabian 2001) ve α 4 nikotinik reseptörlerin varlığını göstermiştir (α 7 nikotinik asetil kolin reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur ve sinaptik transmisyonunda presinaptik ve postsinaptik seviyede önemli rol oynar.) (Pamela 2002). Amigdale uzak bellek üzerine nikotinik etkilerde çok önemli görünmektedir (Addy 2003). Bazolateral amigdalin korku belleği üzerine önemi bilinmektedir (Maren 1999). Frontal korteks, talamik nukleus gibi diğer beyin alanlarının, belleğe etkili nikotin içeriği de önemlidir (Levin 2002).

Nikotinik sistemin öğrenme, hafıza ve kognisyon üzerine etkileri insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Nikotin, nikotinerjik asetilkolin reseptör (nAChRs) agonistlerinin prototipidir. Dikkat üzerine direkt etkisiyle, öğrenme ve hafıza üzerine ise presinaptik nAChRs'den Ach, glutamat, dopamin, norepinefrin, serotonin ve GABA salınımını kolaylaştırarak etkiler (Wonnaot 1989, Levin 1998).

Genel anestezikler beynin fonksiyonlarını nöronal membranlar, reseptörler, iyon kanalları, nörotransmitterler, beyin kan akımı ve metabolizması üzerinden her seviyede etkiler.

Nikotinerjik asetilkolin reseptörleri de çeşitli tipte anesteziğe duyarlıdır. Barbitüratlar, ketamin ve volatil anesteziğe nöronal nAChRs'lerini deprese ederler. Bu

etki barbitüratlarda anesteziik etkiyle uyumlu değildir. Santral nAchRs'lerin üzerindeki bu sekonder etki hafıza veya kognitif yetersizliğin nedeni olabilir (Andoh 2001).

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılmaktadır (Karaca 2004):

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

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

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

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

Postoperatif kognitif bozuklukları ise iki ana grupta incelemek mümkündür: 'Postoperatif deliryum' ve 'hafif nörokognitif bozukluk'. Literatürde POKD olarak söz edilir (Karaca 2004).

Postoperatif Deliryum

Postoperatif deliryum, yaşlı hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede kalma süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi artıran bir sendromdur. Deliryum bilinç ve kognitif fonksiyonlarda akut bozukluklar ile karakterizedir. Kognitif fonksiyonlardan oryantasyon, konuşma, öğrenme ve hafıza da bozukluklar görülür. Emosyonel rahatsızlıklar, anksiyete, hiddet ve depresyon görülebilir. Postoperatif deliryum gün içinde dalgalanmalar gösterir.

Yatak başında uygulanabilen kognitif fonksiyon testleri mental değişikliklerin tesbitinde oldukça faydalıdır. Bu testler oryantasyon, kısa süreli bellek, dil, algılama ve bazı motor fonksiyonları değerlendirir. Folstein'in geliştirdiği SMMT, kısa ve uygulamasının kolay olması nedeni ile hasta başında sıklıkla uygulanan testtir (Levin 2002).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu

POKD yaşlı hastalarda düşünüldüğünden daha sık görülür. Uluslararası, çok merkezli geniş kapsamlı bir araştırmada 60 yaş üzeri 1218 hastanın % 25.8'inde ameliyattan 1 hafta sonraki, % 9.9'unda ise ameliyattan 3 ay sonra POKD görülmüştür. Orta yaşlı cerrahi hastalarda dahi ameliyattan 1 hafta sonraki POKD oranı oldukça yüksektir (% 19.2) (Kirsner 2000).

Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları Tanı Kriterleri (Karaca 2004).

- 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

Post-Operatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri (Karaca 2004).

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)

*Ameliyat süresi

Postoperatif: *Psikoaktif medikasyon

*Postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar

*Postoperatif ağrı

Cerrahi servislerinin günümüzdeki koşullarının belirgin olarak değişmesinden dolayı, hastanede cerrahi sonrası hastalar günlerce tutulmak yerine erken taburcu edilmek istenmektedir. Erken taburculuk üzerine olan bu büyük ilgi nedeniyle, hastaların ne zaman güvenli olarak eve gidebileceklerini saptamak için kriterlere gereksinim olmuştur (Marshall 1999). Güvenli bir anestezi uygulamasını takiben psikomotor ve kognitif

yetersizliğin en az düzeyde olmasını sağlamak için, taburcu olma durumu iyi değerlendirilmeli ve hastaların kooperasyonundan emin olunmalıdır (Korttila 1995).

Derlenme, erken devreleri intraoperatif bakımı da kapsayan devamlı bir süreçtir. Hastalar preoperatif fizyolojik durumlarına geri döndüğünde tamamen derlenmiş kabul edilir. Bu günler alabilir ve üç farklı fazda incelenebilir. Erken derlenme evresi uyanmayı, orta derlenme evresi eve taburculuğa hazır olmayı ve hastaneden taburcu olmayı, geç derlenme ise taburculuk sonrası dönemi içerir (Vlymen 2005). Hastalar hastaneden taburcu edildikten sonra da araba sürmek ve işe dönüş gibi normal günlük aktivitelerine geri dönene kadar psikomotor ve kognitif yetersizlik göstermektedirler (Korttila 1995).

Erken derlenme, anestezinin kesilmesinden hastaların koruyucu reflekslerini ve smotor fonksiyonlarını kazanıncaya kadar geçen süredir (Marshall 1999). Bu evrede yakın monitörizasyon gereklidir ve normal olarak postanestezi bakım ünitelerinde uygun olarak eğitilmiş hemşire grubu ile yapılır. Hastaların yataklarına gönderilmesi için uygun olup olmadığını belirlemede Aldrete skorlama sistemi kullanılır (Aldrete 1995).

Yeni anestezipler ve teknikler daha hızlı uyanmaya fırsat verir ve böylece erken derlenme operasyon odasında tamamlanabilir. Hastalar postanestezi bakım ünitesine girmeden ambulatuvar cerrahi ünitesine gidebilirler. Hastalar operasyon odasından ambulatuvar cerrahi ünitesine transfer edildiğinde, orta derlenme tamamlanana kadar orada kalmalıdır (örneğin: koordine, ayakta ve taburcu olmaya hazır olduğuna karar verilmiş). Hastalar hastaneden taburcu edilmelerine rağmen, kendi preoperatif fizyolojik ve fonksiyonel durumlarına dönene kadar derlenmenin tamamlandığı düşünülemez. Doktor bir hastanın ambulatuvar cerrahi ünitesini terk etmek için derlenme düzeyinin yeterli olduğuna ve bir yakını veya başka bakıcı tarafından bakılabileceğine karar vermelidir. Eğer hastanın evde refakatçisi yoksa işlem ertelenmeli veya hasta hastaneye alınmalıdır. Anestezi veya sedasyondan sonra araba kullanmama öğütleri anestezinin süresine göre 24 ile 48 saat arasında değişir. Psikomotor yetersizlikli hastalar, taşınma sırasında veya evde kazalara eğilimli olabilirler (Marshall 1999).

Dikkatlice seçilmiş psikomotor test serileri, araba sürme simulatörleri veya gerçek sürüş görevleri hastanın psikomotor derlenmesini değerlendirmek için kullanılabilir; bununla birlikte bu testler komplekstir ve klinik pratikte rutin olarak kullanılamaz. Anestezist ise esas olarak derlenme odasında hastanın ilgisiz bırakıldığında risk altında olup olmadığı ile ilgilenmelidir. Hastanın anesteziden ne kadar süre sonra hastaneden

güvenli olarak taburcu edilebileceği ve hastalarımızın ne zaman araba kullanmasına izin vereceğimiz karar vermemiz gereken durumlardır (Korttila 1995).

Anesteziden derlenmeyi değerlendirmek ve basit bir üretken test bulabilmek için birçok girişim yapılmıştır. Bu testlerin çoğu başka alanlarda kullanılmış ve postanestezik dönem için adapte edilmiştir. Modifiye bir Gestalt test olan TDT 1969'da derlenmeyi ölçmek için önerilmiştir. Kullanılan öteki testler, "Maddox Wink" (ekstraoküler kas dengesini ölçmek için), araba sürme simulatörleri, reaksiyon zamanı testleri ve "Peg Board" testleri, "Flicker Fusion Threshold" testleri, algılama hız testleri ve "Digit Symbol Substitution" testtir. Bu testler klinik pratikte kendi yerlerini alamamışlardır (Marshall 1999)

Günümüzde anesteziden derlenme sırasında kognitif fonksiyonları ölçmek için sıklıkla tercih edilen ve pratik uygulamalarda kullanılan testler şunlardır:

1. "Triger Dot" Testi
2. "Saat Çizme" Testi
3. "Digit Symbol Substitution" Testi
4. "Verbal Learning" Testi
5. "Stroop Color and Word Interference" Testi
6. "Four Boxes" Testi
7. "Visual Verbal Learning" Testi
8. "Standardize Mini Mental Test"

Triger Dot Testi

TDT' de hastalardan noktalardan oluşmuş bir şekli noktaların üzerinden geçerek çizmeleri istenir. Noktalardan oluşan şekil çizgi şeklinde birleştirildikten sonra atlanılan nokta sayıları puan olarak kaydedilir (Larsen 2000).

Saat Çizme Testi

SÇT, ilk kez 1983 yılında Boston afazi bataryasının bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır. Testin pek çok farklı puanlama yöntemi kullanılmaktadır. SÇT entelektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan ayırt etmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir.

Testin ölçtüğü kognitif özellikler; kavrama, planlama, görsel bellek ve yeniden yapılandırma, görsel-mekansal beceriler, motor planlama ve yöntem, sayısal bilgi, soyut

düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan eğilimin ketlenmesi, konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans şeklinde sıralanabilir (Cangöz 2006).

Standardize Mini Mental Test

Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psikomotor testler uygulanmaktadır. Bu testlerden en sık kullanılanlardan birisi SMMT'dir. İlk kez 1975'de Folstein ve ark tarafından tanımlanmış ve kullanılmıştır (Folstein 1975, Oğuz 2003, Lopez 2005). Standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testler çok fazla soru içerdikleri ve uygulanmaları 30 dk'dan daha fazla zaman aldıkları için kullanışlı olmadıklarından özellikle de deliryumu ve/veya demansı olan yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilir kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. SMMT'nin toplam skoru 30'dur. Oryantasyon soruları 10 puan, kayıt hafızası ve hatırlama 6 puan, dikkat ve hesap yapma 5 puan, isimlendirme 2 puan, tekrarlama 1 puan, komutlar 3 puan, okuma 1 puan, yazı yazma 1 puan, yapılandırma becerisi 1 puandır. Uygulama süresi 5-10 dk kadardır. SMMT'i uygulamak ve puanlamak oldukça kolaydır (Akça 2002). Hastanede yatan hastalarda deliryum ve demans tanısında 23 puan sınır kabul edilmiş olup bu puanın altı kognitif bozukluğu göstermektedir. Testin sensitivitesi % 87 ve spesifitesi % 82 olarak bulunmuştur (Lopez 2005).

Mini mental durum testi, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dk gibi bir süre içerisinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilmektedir (Güngen 2002).

SMMT birçok farklı ülkede adaptasyonları yapılmış ve farklı dillere çevrilmiş bir testtir. Bu sebeple SMMT'in birçok araştırmacı tarafından validasyon çalışmaları yapılmıştır. SMMT'nin Türkçe formu güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Güngen ve ark. tarafından 2002 yılında yapılmıştır (Akça 2002). Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi tarafından Türkçe standizasyonu da yapılmış olup, aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyonu mevcuttur (Güngen 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 27.06.2012 tarih ve 2012/45 sayılı Etik Kurul onayı alındıktan sonra, elektif abdominal cerrahi planlanan, ASA I-II risk grubuna giren, en az okur-yazar, geriatric 65 yaş ve üzeri, kadın-erkek 40 hastada düşük doz ketaminin postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmak amacı ile gerçekleştirildi. Her hasta konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların 25'i Total Abdominal Histerektomi ve 15 vaka inguinal herni nedeniyle opere edilecek hastalardı.

Belirgin koroner, pulmoner, renal hepatik hastalığı, SSS ve kognitif fonksiyonları etkileyen nöropsikiyatrik hastalığı, ateş ve enfeksiyonu, metabolik ve endokrin hastalığı, malnütrisyon ve dehidratasyonu olan, B12 vitamini ve folik asit düzeyinin düşük olduğu bilinen, anemili hastalar, SSS etkileyen ilaç kullanan, alkol ve madde bağımlılığı olanlar, sigara kullananlar, acil vakalar, ASA III ve üzeri, 65 yaşın altında olan hastalar, operasyondan bir gün önce yapılan SMMT testi puanı 23 ve altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan bir gün önce, çalışmaya dahil ettiğimiz hastalara SMMT, TDT, SÇT yapılarak hastaların normal kognitif fonksiyon düzeyleri tespit edildi. Hastalara grup isimleri yazılı kapalı zarflar çektilerilerek rastgele kontrol ve ketamin grubu olarak iki grup oluşturuldu. Hastalara kognitif fonksiyonların etkilenmemesi için premedikasyon verilmedi. Operasyon odasına alınan hastalara 18 veya 20 gauge kanülle periferik damar yolu açıldı ve anestezi indüksiyonuna kadar 500 cc % 0.9 NaCl solüsyonu verildi. Elektrokardiyogram, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), non invaziv arteriyel basınç monitörizasyonu (Datex-Ohmeda S/5 Aisys[®], SWEDEN), BİS (BİS VISTA[™] Monitoring System USA), nöromusküler transport (NMT) monitörizasyonu (TOF-Watch S[®], Organon, Ireland) uygulandı (Resim 3.1). Bazal, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, operasyonun 15, 30, 45, 60, 75 ve 90. dakikalarında, ekstübasyon ve ekstübasyonun 5. dakikasında; Kalp Atım Hızı (KAH), Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diastolik Arter Basıncı (DAB), Ortalama Arter Basıncı (OAB), BİS, SpO₂, End Tidal Karbondioksit (ETCO₂), end tidal volatil anestezi ajan sevofluran konsantrasyonu ölçüldü (Datex, Capnomac[®] SWEDEN) ve kaydedildi. Hastalara %100 oksijen (O₂) ile 5 dk preoksijenizasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonundan 5 dk önce Kontrol grubu hastalara iv 5 ml serum fizyolojik (% 0.9 NaCl=SF), Ketamin grubu hastalara iv 0.5 mg/kg (SF ile sulandırarak 5 ml olacak şekilde) Ketamin (Ketalar[®] 10 mL flk, 50 mg.ml⁻¹ Pfizer, Türkiye) yapıldı.

Anestezi indüksiyonu amacı ile iv yoldan 0.5 µg/kg/dk remifentanil (Ultiva® GlaxoSmithKline, İtalya) infüzyonu başlandı ve iv 2-3 mg/kg propofol (Propofol® %1, Fresenius Kabi, Avusturya) verildi. Spontan solunum kaybolduktan sonra kas gevşemesi için 0.6 mg/kg dozunda rokuronyum (Esmeron®, Merck Sharp Dohme, USA) uygulandı. Uygulamadan 3 dk sonra hasta uygun endotrakeal tüple orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine (Datex-Ohmeda Aisys® SWEDEN Anestezi Cihazı ile) alındı. Anestezi idamesi % 50 O₂ + % 50 hava ile birlikte BİS değeri 40-60 arasında olacak şekilde 0.5-1 MAK sevofluran (Sevorane Likid®, Abbott, İngiltere) ve 0,1-0,3 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. 6-8 mL/kg tidal volüm, 10-14 /dk solunum sayısı ve ETCO₂ 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon sağlandı.

Operasyon süresince OAB ve KAH değerlerinin, bazal değerinin ± % 20 sınırında BİS değeri 40-60 arasında tutulacak şekilde anestezi ve analjezik gereksinimi düzenlendi.

Hastanın OAB değerindeki % 20'lik artış ve/veya KAH'nın > 90 atım/dk ve/veya BİS değerinin > 60 olması yüzeysel anestezi kabul edilerek remifentanil dozu % 25 artırıldı. Remifentanil dozunun artırılması yeterli gelmediğinde kullanılan genel anestezi ajan dozu artırıldı. OAB değerinde % 20 azalma ve /veya KAH'nın < 50 atım/dk ve/veya BİS değerinin < 40 olması ise derin anestezi olarak kabul edilerek remifentanil dozu % 25 azaltıldı. Remifentanil dozunun azaltılması yeterli olmadığında kullanılan genel anestezi ajan dozu azaltıldı. Buna rağmen 2 dk. süre ile devam eden bradikardi seyrinde atropin, hipotansiyon devam ettiğinde efedrin yapılması planlandı.

Cilt kapatılmaya başlandığında, genel anestezi ajan ve cilt tamamen kapatıldığında remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Postoperatif analjezi amacı ile tramadol HCl iv (Contramal® Abdi İbrahim) 1.5 mg/kg uygulandı. Tüm hastalara ilk 6 saat içinde ağrı olduğunda 75 mg im diklofenak uygulanarak analjezi standardize edildi. Hastalar BIS değeri 80 ve üzeri olduğunda ve TOF değeri en az % 75 olduğunda ekstübe edildi. Kas gevşetici etkisi devam eden olgularda (TOF değeri % 75 altında ise) iv 0,02 mg/kg neostigmin, 0,01 mg/kg atropin ile antagonizasyonunu takiben, spontan solunumları yeterli düzeye ulaştığında hastalar ekstübe edildi. Braun Perfüzör ile kullanılan toplam remifentanil miktarı kaydedildi.

Ekstübasyon zamanı, göz açma zamanı, ekstübasyon sonrası 2. ve 5. dk.'lardaki Aldrete Derlenme Skorları kaydedildi (Tablo 3. 1.). Aldrete Derlenme Skoru 9 olduğunda hastalar postoperatif bakım odasına alınarak takip edildi. Anestezi derlenmesinden sonra,

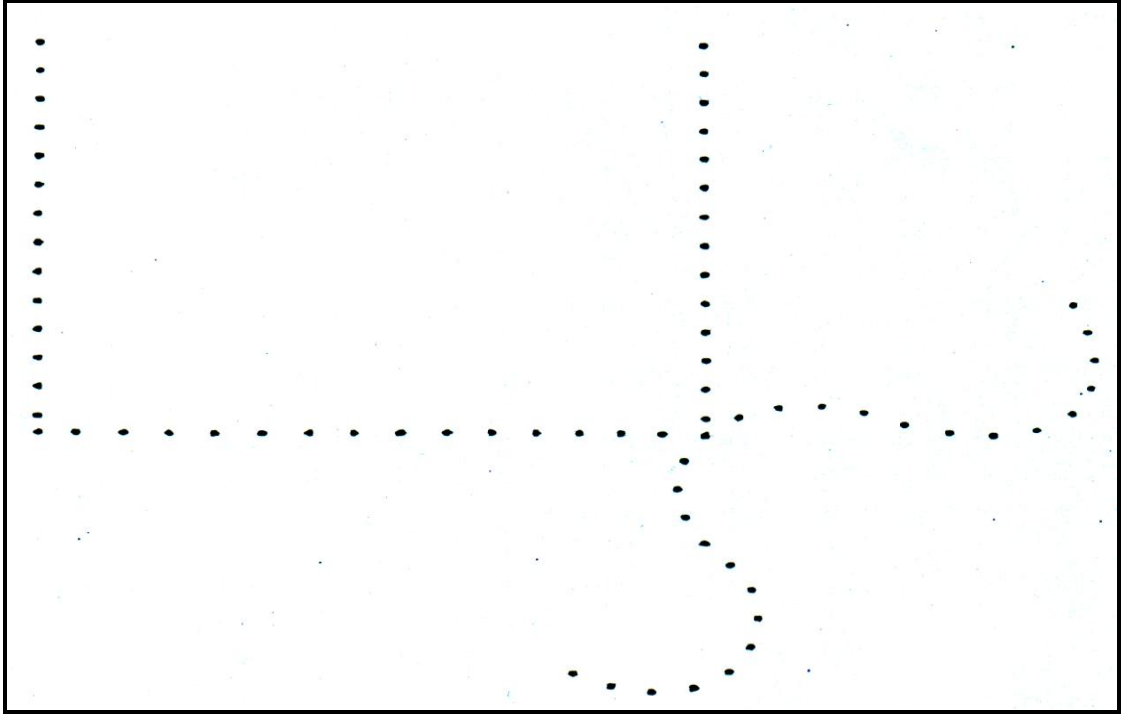
postoperatif 1. ve 6. saatlerde SMMT (Tablo 3.2.), TDT (Şekil 3.1.), SÇT (Şekil 3.2.) ile kognitif fonksiyonlar değerlendirildi.

Tablo 3.1. Aldrete derlenme skoru.

Bilinç	Tamamen uyanık ve oriyente (isim, yer, gün)	2 puan
	Seslenmekle uyandırılabilir	1 puan
	Yanıtız	0 puan
Aktivite	Dört ekstremitisini hareket ettirebilir	2puan
	İki ekstremitisini 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. Bu gün ayın kaççı?	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 kaçınıcı 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 hatırlıyormusunuz?	3
14. Bu nesnelere 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 çiziniz	1
(biri diğerinin içinde eşkenar dörtgen, eğitimliler için üçgen içinde daire)	Toplam 30



Şekil 3.1. “Triegeer Dot” Testi

SAAT ÇİZME TESTİ

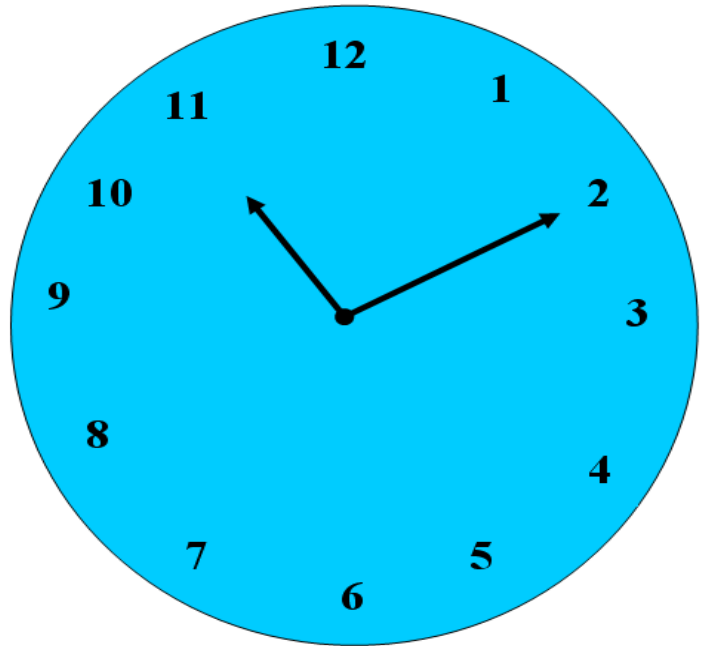
Adı Soyadı :

Cinsiyet :

Yaş :

Tarih :

Toplam Skor :



Şekil 3.2 “Saat Çizme” Testi



Resim 3.1. BIS Monitörizasyonu

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örneklemini belirlemede, daha önce yapılan araştırma sonuçlarına göre alfa güvenilirliği % 95, beta güvenilirliği (testin gücü) % 80 olacak şekilde SPSS programında yapılan örneklem sayısı hesabına göre her bir çalışma grubuna 20 kişi alınmasına karar verildi (Hudetz 2009). Çalışmanın verileri bilgisayar ortamında SPSS 16.0 (SPSS IL 16.0 Chicago, USA) paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi. Sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılarak, grupların homojenliği için cinsiyet ve ASA oranları Ki-kare testi ile yaş ortalamaları Mann Whitney U testi ile gruplara göre bulantı kusma ve ek medikasyon uygulanma dağılımları arasındaki fark Yates düzeltmeli Ki-kare analizi ile kontrol ve ketamin gruplarının vital bulgular ve ilaç tüketimleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile her bir grup için ayrı olarak zamana göre farklar ise Friedman analizi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Friedman analizinde anlamlı fark bulunduğunda ise, post-hoc ikili testlerde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Signed Ranks analizi kullanıldı. P değeri; $p > 0.05$ ise anlamlı fark yok, $p < 0.05$ ise anlamlı fark, $p < 0.01$ çok anlamlı fark ve $p < 0.001$ ise çok ileri düzeyde anlamlı fark olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Genel anestezi altında elektif abdominal cerrahi planlanan ASA I-II risk grubunda 40 olgu çalışmaya dahil edildi.

Gruplar arasında demografik veriler, ASA, cerrahi ve anestezi sürelerinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri, cerrahi ve anestezi süreleri (Ort \pm SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Yaş (yıl)	69.20 \pm 3.00	68.10 \pm 3.88	0.077
Ağırlık (kg)	74.95 \pm 10.48	75.00 \pm 8.58	0.881
Boy (cm)	166.75 \pm 6.71	166.80 \pm 7.09	0.860
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/8	13/7	1.000
Operasyon Süresi (dk)	88.55 \pm 6.1	88.65 \pm 5.01	0.978
Anestezi Süresi (dk)	105.65 \pm 6.08	107.30 \pm 5.71	0.277
ASAI/II	3/17	2/18	0.633

Her iki grubun total remifentanil tüketimi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.001$). Kontrol grubunda total remifentanil tüketimi 1445.75 \pm 168.56 μ g iken ketamin grubunda 1092.50 \pm 116.47 μ g olarak bulundu. Her iki grubun ortalama E_T sevofluran dozları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4.2.).

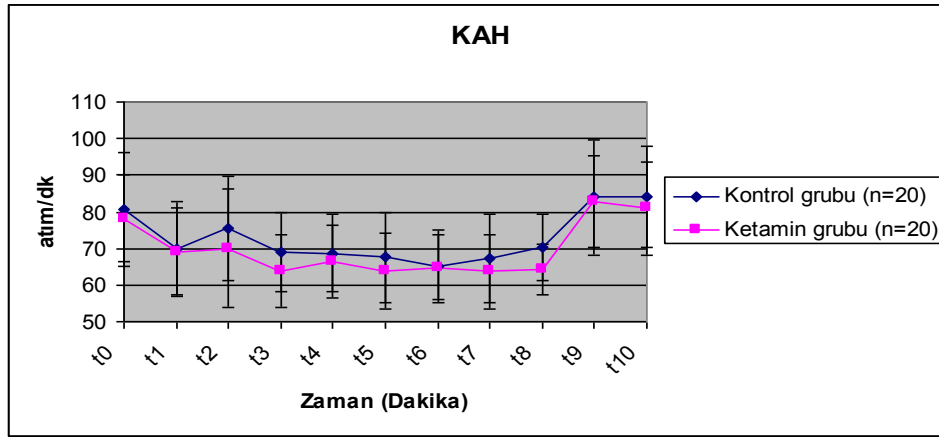
Tablo 4.2. Toplam ilaç dozları (Ort \pm SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Total remifentanil (μ g)	1445.75 \pm 168.56	1092.50 \pm 116.47	0.000*
Ortalama E_T sevofluran (%)	1.29 \pm 0.17	1.29 \pm 0.15	0.839

* $p < 0.001$ ileri düzeyde anlamlı fark.

Çalışmaya alınan hasta gruplarında hemodinamik açıdan benzer özellikler ve stabil bir seyir (bazal değerlere göre \pm %20'yi aşmayan) tespit edildi. Hemodinamik parametrelerin bazal, indüksiyon, entübasyon, 15, 30, 45, 60, 75, 90.dk, ekstübasyon ve entübasyon 5. dk verileri istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı. Her iki grupta da benzer şekilde SAB, DAB, OAB anestezi indüksiyonundan sonra düşme gözlemlendi. KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ yapılan ölçümlerde iki grupta da istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$) (Grafik 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5) (Tablo 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7)

Grafik 4.1. Gruplar arası KAH değerlerinin zaman içindeki değişimi.

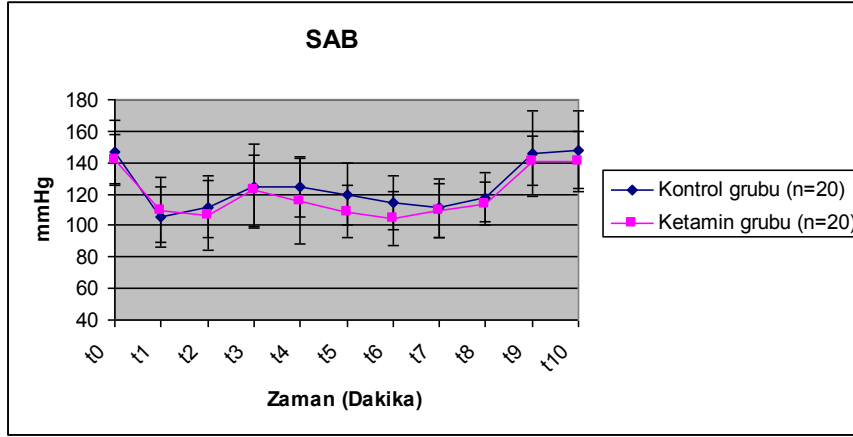


t₀: Bazal, t₁: İndüksiyon sonrası, t₂: Entübasyon sonrası, t₃:15. dk., t₄:30. dk., t₅:45.dk, t₆:60. dk., t₇:75. dk., t₈:90.dk, t₉:Ekstübasyon sonrası., t₁₀:Esktübasyondan 5 dk.sonra

Tablo 4.3. Gruplar arası KAH (atım/dk) değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort \pm SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Bazal	80.60 \pm 15.59	78.25 \pm 11.76	0.626
İndüksiyon	69.90 \pm 12.72	69.05 \pm 11.93	0.935
Entübasyon	75.60 \pm 14.25	70.00 \pm 16.22	0.228
Operasyon 15.dk	69.05 \pm 10.82	63.65 \pm 9.98	0.113
Operasyon 30.dk	68.70 \pm 10.58	66.30 \pm 9.86	0.408
Operasyon 45.dk	67.50 \pm 12.20	63.80 \pm 10.16	0.401
Operasyon 60.dk	65.30 \pm 9.94	64.85 \pm 8.68	0.892
Operasyon 75.dk	67.35 \pm 11.96	63.70 \pm 10.19	0.409
Operasyon 90.dk	70.20 \pm 9.17	64.30 \pm 6.83	0.060
Ekstübasyon	83.95 \pm 15.77	82.85 \pm 12.37	0.705
Ekstübasyon 5.dk	84.10 \pm 13.64	80.95 \pm 12.70	0.303

Grafik 4.2. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi.

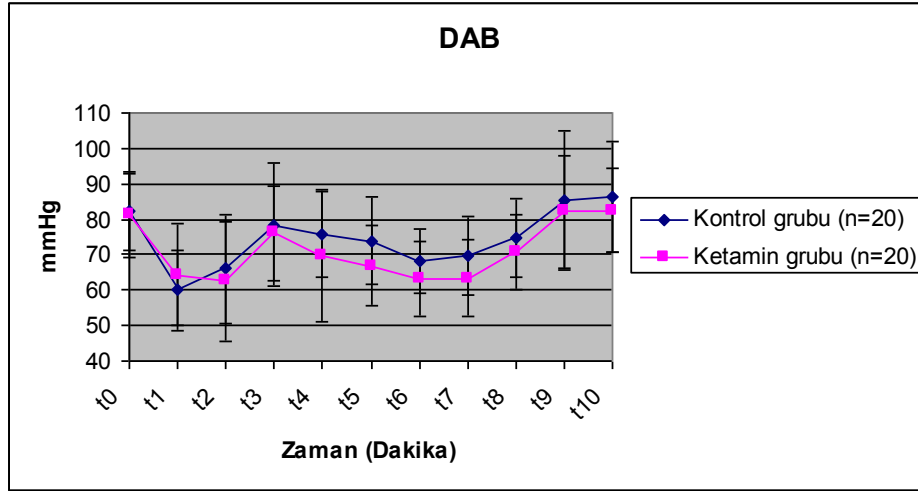


t₀: Bazal, t₁: İndüksiyon sonrası, t₂: Entübasyon sonrası, t₃:15. dk., t₄:30. dk., t₅:45.dk, t₆:60. dk., t₇:75. dk., t₈:90.dk, t₉:Ekstübasyon sonrası., t₁₀:Esktübasyondan 5 dk.sonra.

Tablo 4.4. Gruplar arası SAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Bazal	146.60±19.94	141.80±16.28	0.401
İndüksiyon	105.75±19.35	109.90±20.44	0.465
Entübasyon	111.65±19.64	106.85±22.06	0.297
Operasyon 15.dk	124.85±26.92	122.95±22.80	0.581
Operasyon 30.dk	124.65±18.81	115.70±27.08	0.096
Operasyon 45.dk	119.90±19.36	108.85±16.48	0.070
Operasyon 60.dk	114.75±17.04	104.65±17.24	0.088
Operasyon 75.dk	111.40±18.67	109.05±17.08	0.665
Operasyon 90.dk	118.00±15.94	113.95±13.44	0.490
Ekstübasyon	145.55±27.25	141.00±15.57	0.776
Ekstübasyon 5.dk	148.20±24.38	140.60±19.51	0.440

Grafik 4.3. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi.

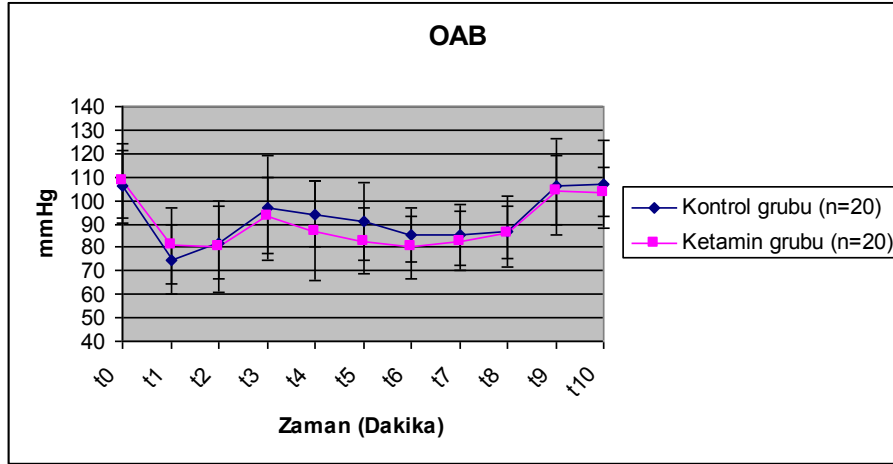


t₀: Bazal, t₁: İndüksiyon sonrası, t₂: Entübasyon sonrası, t₃:15. dk., t₄:30. dk., t₅:45.dk, t₆:60. dk., t₇:75. dk., t₈:90.dk, t₉:Ekstübasyon sonrası., t₁₀:Esktübasyondan 5 dk.sonra.

Tablo 4.5. Gruplar arası DAB değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Bazal	82.15±11.17	81.15±11.74	0.675
İndüksiyon	60.00±11.41	64.20±14.35	0.394
Entübasyon	66.10±15.33	62.55±16.88	0.228
Operasyon 15.dk	78.30±17.36	76.15±13.36	0.571
Operasyon 30.dk	75.70±11.92	69.75±18.47	0.189
Operasyon 45.dk	73.90±12.37	66.85±11.47	0.110
Operasyon 60.dk	68.10±9.08	63.10±10.55	0.113
Operasyon 75.dk	69.70±10.88	63.20±10.82	0.081
Operasyon 90.dk	74.80±11.21	70.80±10.64	0.271
Ekstübasyon	85.40±19.73	82.20±15.89	0.551
Ekstübasyon 5.dk	86.50±15.63	82.50±11.64	0.321

Grafik 4.4. Gruplar arası OAB değerlerinin zaman içindeki değişimi.

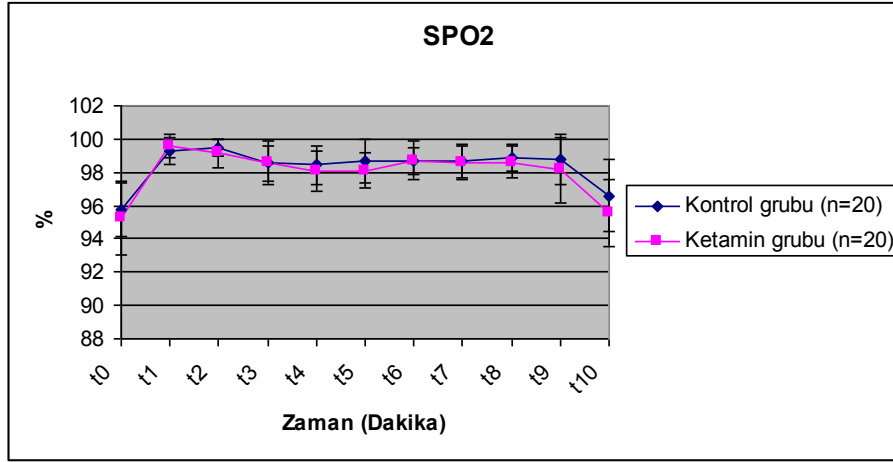


t₀: Bazal, t₁: İndüksiyon sonrası, t₂: Entübasyon sonrası, t₃:15. dk., t₄:30. dk., t₅:45.dk, t₆:60. dk., t₇:75. dk., t₈:90.dk, t₉:Ekstübasyon sonrası., t₁₀:Esktübasyondan 5 dk.sonra.

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

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Bazal	105.85±15.42	108.10±15.91	0.850
İndüksiyon	74.80±14.65	80.70±16.44	0.285
Entübasyon	81.90±15.44	80.25±19.30	0.323
Operasyon 15.dk	96.55±22.31	93.50±16.32	0.611
Operasyon 30.dk	94.15±14.16	87.00±21.29	0.110
Operasyon 45.dk	91.10±16.21	82.65±13.88	0.123
Operasyon 60.dk	85.10±11.50	80.05±13.24	0.213
Operasyon 75.dk	85.40±12.77	82.55±12.61	0.579
Operasyon 90.dk	86.65±15.29	86.35±10.95	0.820
Ekstübasyon	105.85±20.56	104.35±14.51	0.607
Ekstübasyon 5.dk	106.95±18.47	103.40±10.35	0.860

Grafik 4.5. Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi.



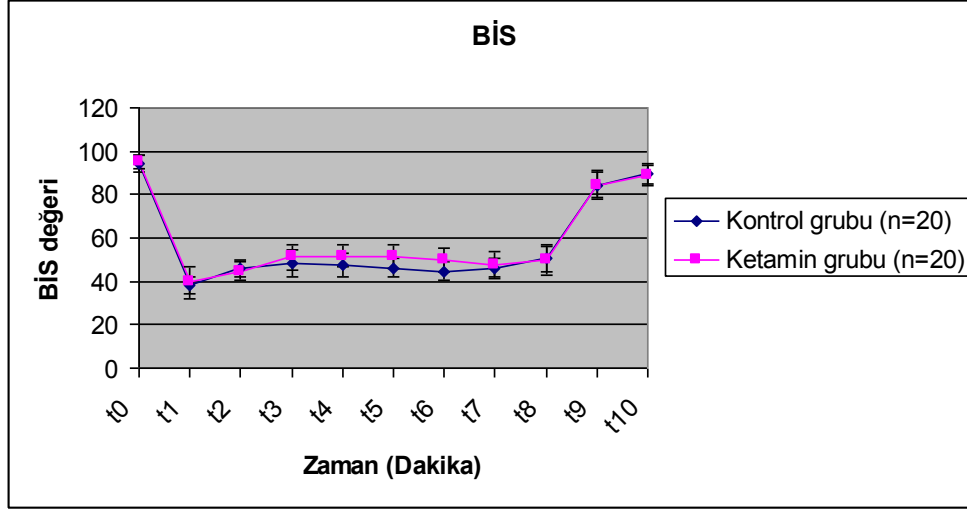
t₀: Bazal, t₁: İndüksiyon sonrası, t₂: Entübasyon sonrası, t₃:15. dk., t₄:30. dk., t₅:45.dk
t₆:60. dk., t₇:75. dk., t₈:90.dk, t₉:Ekstübasyon sonrası., t₁₀:Esktübasyondan 5 dk.sonra.

Tablo 4.7. Gruplar arası SpO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Bazal	95.80±1.61	95.25±2.17	0.238
İndüksiyon	99.30±0.80	99.55±0.69	0.260
Entübasyon	99.50±0.51	99.15±0.88	0.237
Operasyon 15.dk	98.60±1.31	98.55±1.05	0.670
Operasyon 30.dk	98.45±1.15	98.05±1.19	0.334
Operasyon 45.dk	98.65±1.31	98.10±1.07	0.124
Operasyon 60.dk	98.70±1.17	98.70±0.80	0.788
Operasyon 75.dk	98.65±1.04	98.60±0.94	0.843
Operasyon 90.dk	98.85±0.81	98.60±0.94	0.384
Ekstübasyon	98.75±1.52	98.15±1.95	0.268
Ekstübasyon 5.dk	96.60±2.19	95.55±2.06	0.134

Her iki grubun BİS ölçümleri değerlendirildiğinde; tüm ölçümlerde BİS değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Grafik 4.6) (Tablo 4.8.).

Grafik 4.6. Gruplar arası BİS değerlerinin zaman içindeki değişimi.



t₀: Bazal, t₁: İndüksiyon sonrası, t₂: Entübasyon sonrası, t₃:15. dk., t₄:30. dk., t₅:45.dk

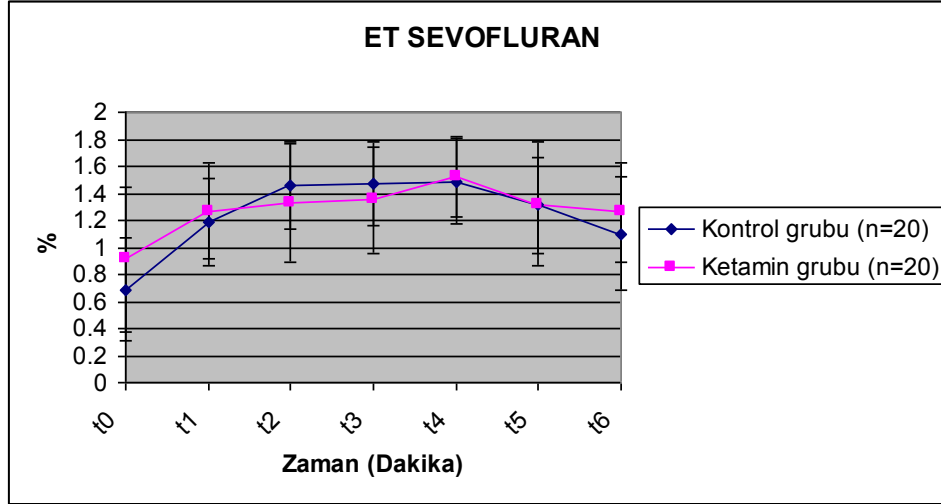
t₆:60. dk., t₇:75. dk., t₈:90.dk, t₉:Ekstübasyon sonrası., t₁₀:Esktübasyondan 5 dk.sonra.

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

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Bazal	94.45±3.76	94.90±3.26	0.783
İndüksiyon	38.40±3.80	39.40±7.51	0.201
Entübasyon	46.05±3.97	44.75±4.15	0.260
Operasyon 15.dk	48.10±6.37	51.20±6.03	0.132
Operasyon 30.dk	47.45±5.30	51.65±4.99	0.119
Operasyon 45.dk	46.15±4.30	51.55±5.39	0.102
Operasyon 60.dk	44.65±4.42	49.75±5.45	0.102
Operasyon 75.dk	45.75±4.56	47.80±6.00	0.363
Operasyon 90.dk	50.50±5.99	49.60±6.95	0.860
Ekstübasyon	84.45±6.33	84.45±5.61	0.935
Ekstübasyon 5.dk	89.65±4.88	88.60±4.78	0.220

Her iki grubun ET Sevo ölçümleri değerlendirildiğinde; tüm ölçümlerde end tidal sevofluran ortalaması arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Grafik 4.7) (Tablo 4.9).

Grafik 4.7. Gruplar arası ET Sevofluran değerlerinin zaman içindeki değişimi



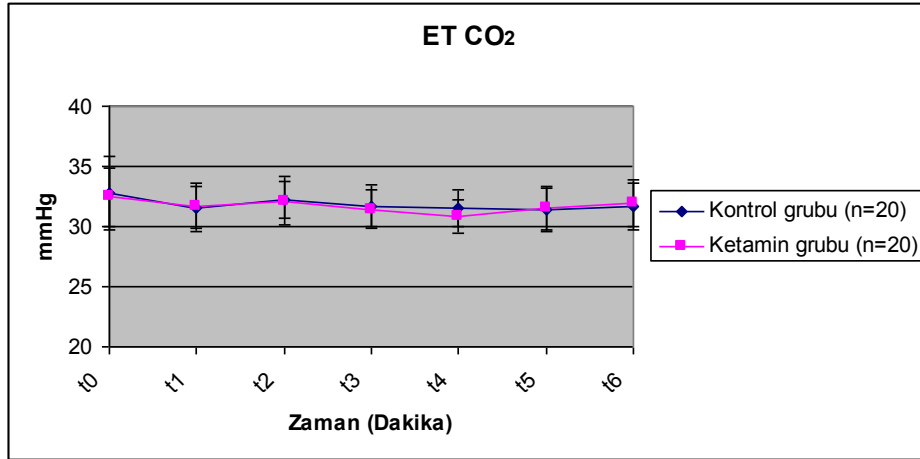
t₀: Entübasyon sonrası t₁: 15. dk., t₂: 30. dk., t₃: 45.dk., t₄: 60. dk., t₅: 75. dk., t₆: 90.dk

Tablo 4.9. Gruplar arası ET Sevo% değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Entübasyon	0.69±0.38	0.91±0.53	0.183
Operasyon 15.dk	1.19±0.32	1.27±0.36	0.154
Operasyon 30.dk	1.46±0.32	1.33±0.44	0.550
Operasyon 45.dk	1.47±0.31	1.35±0.39	0.335
Operasyon 60.dk	1.49±0.32	1.52±0.30	0.796
Operasyon 75.dk	1.31±0.35	1.32±0.46	0.924
Operasyon 90.dk	1.10±0.42	1.26±0.37	0.277

ET CO₂ ölçümleri değerlendirildiğinde; tüm ölçümlerde iki grubun end tidal karbondioksit ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Grafik 4.8) (Tablo 4.10).

Grafik 4. 8. Gruplar arası ET CO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi



t₀: Entübasyon sonrası t₁: 15. dk, t₂: 30. dk., t₃: 45.dk, t₄: 60. dk., t₅: 75. dk., t₆: 90.dk

Tablo 4.10. Gruplar arası ET CO₂ değerlerinin zaman içindeki değişimi (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Entübasyon	32.75±3.09	32.45±2.39	0.902
Operasyon 15.dk	31.55±2.01	31.60±1.76	0.922
Operasyon 30.dk	32.20±1.54	32.15±2.03	1.000
Operasyon 45.dk	31.70±1.75	31.45±1.57	0.706
Operasyon 60.dk	31.55±1.50	30.85±1.42	0.134
Operasyon 75.dk	31.45±1.70	31.50±1.88	0.967
Operasyon 90.dk	31.70±1.92	31.95±1.99	0.762

Kontrol ve ketamin grubu hastaların ekstübasyon süresi ve göz açma süresi arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$ gruplar benzer). Her iki grubun operasyon sonrası 2 ve 5. daklardaki Aldrete Skorları değerlendirildiğinde; ketamin grubundaki hastaların hem 2. hemde 5.dk.daki aldrete skoru değerleri arasında kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$ gruplar benzer) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Postoperatif değerlendirme (Ort \pm SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	P
Ekstübasyon süresi (dk)	7.04 \pm 1.20	6.89 \pm 1.54	0.136
Göz açma süresi (dk)	8.64 \pm 1.36	8.26 \pm 1.56	0.198
Aldrete skoru 2. dk	7.10 \pm 0.71	7.30 \pm 0.65	0.247
Aldrete skoru 5. dk	9.10 \pm 0.64	9.30 \pm 0.47	0.318

Çalışmamızda, postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ketamin grubunda 9, kontrol grubunda 5 hastada olmak üzere ketamin grubunda daha fazla hastada bulantı-kusma gözlemlendi. ($p>0,05$) (Tablo 4.12)

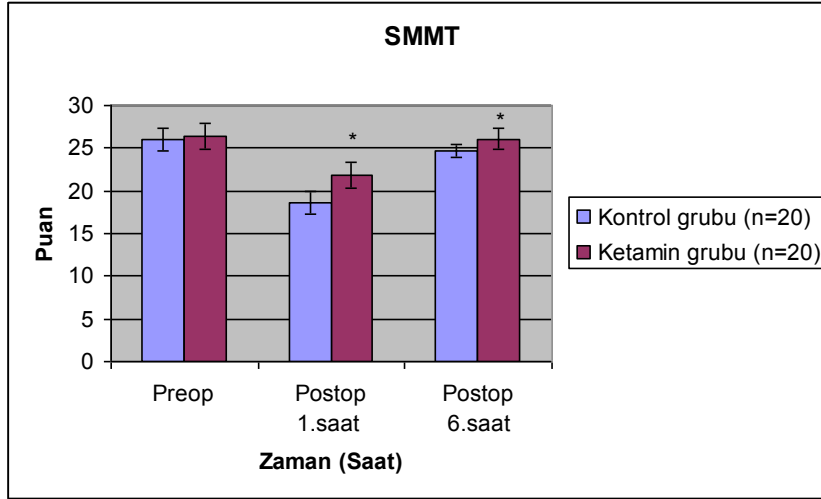
Tablo 4.12. Postoperatif bulantı kusma

	Grup Kontrol n=20 (%)	Grup Ketamin n=20 (%)	P
Postoperatif Bulantı Kusma	5 (12.5)	9(22.5)	0.185

SMMT, 30 puan üzerinden değerlendirildi. Preoperatif SMMT puanı 23 ve altında olanlar çalışma kapsamı dışına alındı. Her iki uygulama grubu için zamana göre SMMT puanlarının karşılaştırılmasında, testin gücü (power) % 100, etki büyüklüğü ise kontrol grubu için 0.93, ketamin grubu için 0.94 olarak bulundu. Kontrol ve ketamin grubu arasında preoperatif, postoperatif 1.saat ve 6.saat sonuçları arasındaki fark Mann Whitney U analizi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Kontrol ve ketamin grubu hastaların preoperatif dönemdeki SMMT ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$ gruplar benzer). Ancak 1. saat ve 6. saatteki SMMT ortalamaları arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) ketamin grubunun puan ortalamasının (ketalar 1.saat: 21.85 \pm 1.46, 6.saat: 26.10 \pm 1.17) kontrol grubuna (kontrol 1.saat: 18.55 \pm 1.32; 6.saat: 24,65 \pm ,81) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Grafik 4.9) (Tablo 4.13)

Kontrol ve ketamin grubu ayrı olarak, hastaların preoperatif dönemdeki, postoperatif 1. saat ve 6. saatteki SMMT puan ortalamaları Friedman analizi ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da üç ölçüm arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 4.13).

Grafik 4.9. SMMT sonuçları



* $p < 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı fark

Tablo 4.13. SMMT sonuçları (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	Mann Whitney U (P)
SMMT Preop	26.10±1.33	26.35±1.50	0.571
SMMT Postop1.Saat	18.55±1.32	21.85±1.46	0.000*
SMMT Postop6.Saat	24.65±.81	26.10±1.17	0.000*

* $p < 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı fark

Farkın hangi ölçümler arasında olduğunu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmiş Wilcoxon analizinde; kontrol grubundaki hastaların tüm ikili ölçümlerinin ortalamaları arasında çok anlamlı fark olduğu ($p < 0.001$), postoperatif dönemde 1. saatte puanın düştüğü, 6. saatte SMMT puanının yükselmeye başlamasına karşın preoperatif

dönemdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştır. Ketamin grubunda ise anlamlı farkın 1.saatten kaynaklandığı, postoperatif 1. saatte SMMT puanının hem preoperatif hem de postoperatif dönemdekine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p<0.001$), 6. saatte minimal test puanının yükselerek preoperatif dönemdeki düzeye ulaştığı ($p>0.05$) saptanmıştır (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. SMMT Preop, Postop 1. saat ve Postop 6. saat değerlerinin karşılaştırılması

Wilcoxon Signed	Kontrol grubu P	Ketamin grubu P
SMMT Preop-SMMT Postop 1.Saat	0.000*	0.000*
SMMT Preop-SMMT Postop 6.Saat	0.001 [#]	0.282
SMMT Postop 1.Saat-SMMT Postop 6.Saat	0.000*	0.000*

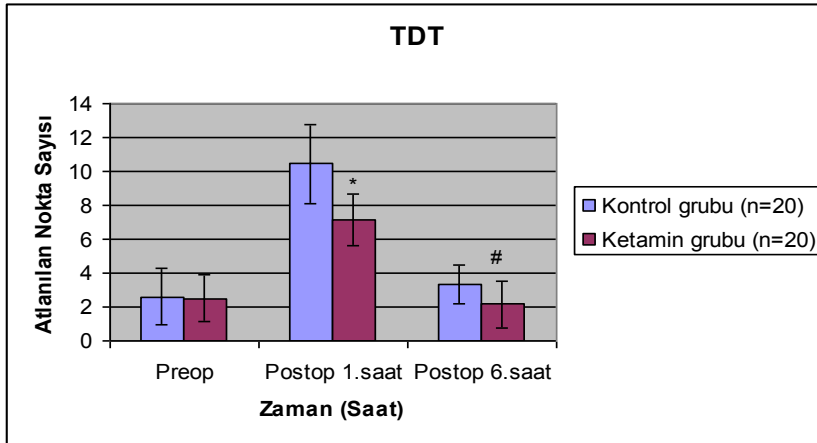
* $p < 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı fark

[#] $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı fark

TDT' de de hastalardan noktalardan oluşmuş bir şekli noktaların üzerinden geçerek çizmeleri istendi ve atlanılan nokta sayıları kaydedildi Her iki uygulama grubu için zamana göre TDT puanlarının karşılaştırılmasında, testin gücü (power) % 100, etki büyüklüğü ise 0.96 bulundu. Kontrol ve ketamin grubu arasında preoperatif, postoperatif 1.saat ve 6.saat sonuçları arasındaki fark Mann Whitney U analizi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Kontrol ve ketamin grubu hastaların preoperatif dönemdeki TDT ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$ gruplar benzer). Ancak 1. saat ve 6. saatteki TDT ortalamaları arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark olduğu ($p<0.001$) ketamin grubunun puan ortalamasının (ketamin 1. saat: 7.10 ± 1.52 ; 6.saat: 2.15 ± 1.42) kontrol grubuna (Kontrol 1.saat: 10.45 ± 2.33 , 6.saat: 3.35 ± 1.14) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Grafik 4.10) (Tablo 4.15).

Kontrol ve ketamin grubu ayrı olarak, hastaların preoperatif dönemdeki, postoperatif 1. saat ve 6. saat TDT puan ortalamaları Friedman analizi ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da üç ölçüm arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.15).

Grafik 4.10. TDT sonuçları



* $p < 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı fark

$p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı fark

Tablo 4.15. TDT sonuçları (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	Mann Whitney U (P)
TDT Preop	2.60±1.64	2.50±1.40	0.956
TDT Postop1.Saat	10.45±2.33	7.10±1.52	0.000*
TDT Postop6.Saat	3.35±1.14	2.15±1.42	0.004#

* $p < 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı fark

$p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı fark

Farkın hangi ölçümler arasında olduğunu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon analizinde; kontrol grubundaki hastaların tüm ikili ölçümlerinin ortalamaları arasında çok anlamlı fark olduğu ($p < 0.001$), postoperatif dönemde 1. saatte puanın düştüğü, 6. saatte TDT puanının yükselmeye başlamasına karşın preoperatif dönemdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştır. Ketamin grubunda ise anlamlı farkın 1. saatten kaynaklandığı, postoperatif 1. saatte TDT puanının hem preoperatif hem de postoperatif dönemdekine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p < 0.001$), 6. saatte TDT puanının yükselerek preoperatif dönemdeki düzeye ulaştığı ($p > 0.05$) saptanmıştır (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. TDT Preop, Postop 1. saat ve Postop 6. saat değerlerinin karşılaştırılması

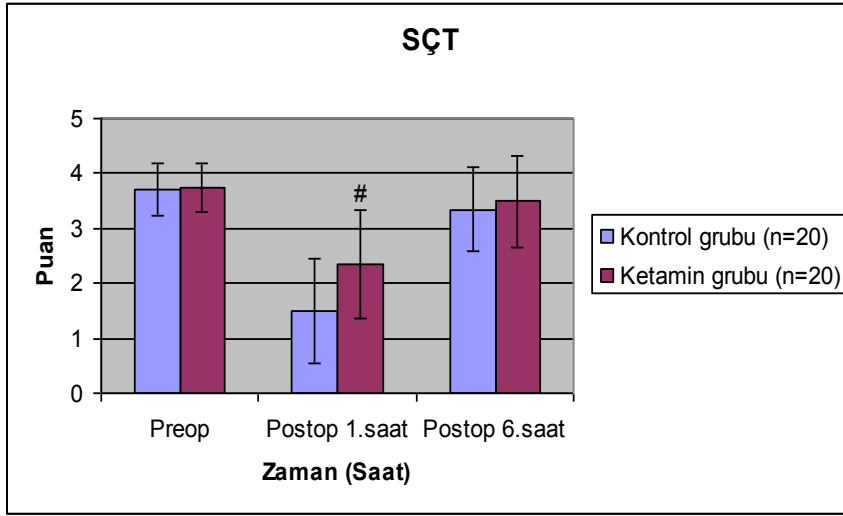
Wilcoxon Signed	Kontrol grubu P	Ketamin grubu P
TDT Preop-TDT Postop 1.Saat	0.000*	0.000*
TDT Preop-TDT Postop 6.Saat	0.056	0.343
TDT Postop 1.Saat-TDT Postop 6.Saat	0.000*	0.000*

* p < 0.001 çok ileri düzeyde anlamlı fark

SÇT 'de hastalardan boş bir alana bir saat resmi çizmesi rakamları doğru konumda olacak şekilde yerleştirmesi ardından akrep ve yelkovanın onbiri on geçeyi gösterecek şekilde çizmesi istendi. Her iki uygulama grubu için zamana göre SÇT puanlarının karşılaştırılmasında, testin gücü (power) % 100, etki büyüklüğü ise kontrol grubunda 0.87, ketamin grubunda ise 0.77 bulundu. Kontrol ve ketamin grubu arasında preoperatif, postoperatif 1.saat ve 6.saat sonuçları arasındaki fark Mann Whitney U analizi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Kontrol ve ketamin grubu hastaların preoperatif dönemdeki SÇT ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$) Ancak 1. saat SÇT ortalamaları arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) ketamin grubunun puan ortalamasının (ketamin 1. saat: 2.35 ± 0.99) kontrol grubuna (kontrol 1. saat: 1.50 ± 0.95) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. SÇT postop 6. saatte ise ketamin grubunun puan ortalaması (ketamin 6. saat: 3.50 ± 0.83) kontrol grubuna (kontrol 6. saat: 3.35 ± 0.75) göre benzerdi. Ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p>0.05$) (Grafik 4.11) (Tablo 4.17).

Kontrol ve ketamin grubu ayrı olarak, hastaların preoperatif dönemdeki, postoperatif 1. saat ve 6. saat SÇT puan ortalamaları Friedman analizi ile karşılaştırıldığında, her iki grupta da üç ölçüm arasında çok ileri düzeyde anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.17).

Grafik 4.11. SÇT sonuçları



p < 0.01 çok ileri düzeyde anlamlı fark

Tablo 4.17. Saat Çizme Testi sonuçları (Ort ± SS).

	Grup Kontrol (n=20)	Grup Ketamin (n=20)	Mann Whitney U (P)
SÇT Preop	3.70±0.47	3.75±0.44	0.727
SÇT Postop 1.Saat	1.50±0.95	2.35±0.99	0.008 [#]
SÇT Postop 6.Saat	3.35±0.75	3.50±0.83	0.375

[#]P < 0.01 ileri düzeyde anlamlı fark

Farkın hangi ölçemler arasında olduğunu belirlemek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon analizinde; kontrol grubundaki hastaların tüm ikili ölçümlerinin ortalamaları arasında çok anlamlı fark olduğu (p<0.001), postoperatif dönemde 1. saatte puanın düştüğü, 6. saatte SÇT puanının yükselmeye başlamasına karşın preoperatif dönemdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştır (p<0.05). Ketamin grubunda ise anlamlı farkın 1. saatten kaynaklandığı, postoperatif 1. saatte SÇT puanının hem preoperatif hemde postoperatif dönemdekine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu (p<0.001), 6. saat SÇT puanının yükselerek preoperatif dönemdeki düzeye ulaştığı (p>0.05) saptanmıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Saat Çizme Testi Preop, Postop 1.saat ve Postop 6.saat değerlerinin karşılaştırılması

Wilcoxon Signed	Kontrol grubu P	Ketamin grubu P
SÇT Preop-SÇT Postop 1.Saat	0.000*	0.000*
SÇT Preop-SÇT Postop 6.Saat	0.088	0.206
SÇT Postop1.Saat- SÇT Postop6.Saat	0.000*	0.005 [#]

*p < 0.001 çok ileri düzeyde anlamlı fark,

[#]p < 0.01 ileri düzeyde anlamlı fark

5. TARTIŞMA

Genel anestezi sonrası kognitif fonksiyonların değerlendirilmesindeki amaç, anesteziden derlenmenin derecesini saptamak olduğu kadar cerrahinin ve anestezinin artık etkilerini saptamaktır. Bu değişiklikler anestezik ajana bağlı olabileceği gibi, anesteziden kaynaklanan fizyolojik değişikliklere de bağlı olabilir. Sorunsuz anestezi indüksiyonu ve idamesi yanı sıra, en kısa sürede ameliyat öncesi performansa dönülebilmesi ve kalıcı kognitif bozukluk gelişmemesi amaçlanmaktadır. Anestezistler giderek hastanın derlenmesinde psikomotor performans testlerine önem vermektedir. Hastanın gözlerini açabilmesinden ileri performans testlerine kadar pek çok yöntem kullanılmaktadır (Tsai-1992, Tzabar-1996, Zuurmond-1989, Ulusoy-1992, Akman-1990).

Literatürde, geriatrik hastalarda kognitif fonksiyonların ve anesteziden derlenmenin kognitif fonksiyonları ölçen testlerle değerlendirildiği çalışma sayısının fazla olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda, nöroprotektif etkinliği bilinen ketaminin, genel anestezi altında elektif abdominal cerrahi operasyonu planlanan geriatrik olgularda indüksiyon öncesi subanestezik dozda uygulanmasının postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini SMMT, TDT ve SÇT ile ölçerek belirlemeyi amaçladık. Kognitif fonksiyonları ölçmek için kullandığımız SMMT, TDT ve SÇT; literatürde oldukça sık kullanılan testlerdir. Standardize Mini Mental Test; kısa ve uygulamasının kolay olması nedeni ile hasta başında sıklıkla kullanılır (Karaca 2004). Bu test ülkemiz için adapte edilmiş 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 arasındakiler hafif kognitif bozukluk, 24-30 arasındakiler ise normal olarak bildirilmiştir (Kramer-1985). Bizde çalışmamızda operasyondan bir gün önce yapılan SMMT puanı 23 ve altında ölçülen olguları çalışma dışı bırakılmıştır.

Cerrahi ve anestezideki teknolojik gelişmeler cerrahi sürelerini kısaltmış, anestezik tekniklerin çoğalması ve yeni anestezik ilaçların kullanıma girmesiyle daha konforlu anestezi uygulama imkanları doğmuş ve doğmaktadır. Bunların sonucunda hastaların anesteziden sonra derlenmeleri de daha hızlı olmaktadır. Böylelikle postoperatif solunumsal ve hemodinamik komplikasyonlar daha az ortaya çıkmakta ve mental fonksiyonların geri dönüşü daha çabuk olabilmektedir. Yine operasyon sonrası yan etki insidansları (bulantı, kusma, titreme gibi) çok daha az görülebilmektedir. Ayrıca ayılmada

kalış zamanı ve hastaneden taburcu olma süreleri de oldukça kısalmaktadır (Weinbroum-2001, Sigl-1994, Hall-2002, Bekker-2000).

Anestezi uygulamasında temel amaç; önemli hemodinamik değişiklikler olmadan, hızlı ve yumuşak bir anestezi induksiyonu, preoperatif hemodinamik stabilitenin devamı, majör yan etkiler olmaksızın hızlı bir derlenme ve erken mobilizasyonun sağlanmasıdır.

Abdominal cerrahi geçirecek olgularda genel anestezinin temel ilkelerine ek olarak, karın ön duvarında iyi bir gevşeme, cerrahi uyarılara sempatik ve hemodinamik refleks yanıtların baskılanması, ısı ve sıvı kayıplarının önlenmesi, postoperatif komplikasyonların minimale indirilmesi için iyi bir derlenme ve analjezi sağlanmalıdır (MacIntyre 2002) Abdominal cerrahide iyi bir anestezi düzeyi, hemodinamik stabilite ve iyi bir derlenme için, inhalasyon ajanı ile birlikte güçlü bir opioidin kombinasyonu önerilmektedir (Billard-2004). Ağrılı uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtların baskılanması, intraoperatif analjezi, postoperatif ağrının giderilmesi ve endotrakeal entübasyonun tolere edilmesini kolaylaştırmak amacıyla opioidler, anestezide yaygın olarak kullanılırlar (Barash 1999).

İnhalasyon anestezikleri ile kombine edilen güçlü opioidler, özellikle ağrılı cerrahi girişimlerde intraoperatif analjezi ve hemodinamik stabilitenin korunması için güvenle kullanılmaktadır (Geszteti 1999). Bununla birlikte, uygulanan opioidlerin inhalasyon ajanlarının derlenme süresini uzattıkları ve operasyon sonrasında derlenme ünitesinde bulantı kusma insidansını artırdıkları bilinmektedir. Uzamış opioid etkisinin, kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkilerini elimine etmek amacıyla seçilecek opioid, intraoperatif analjeziyi sağlarken, kısa etki süresine ve iyi derlenme profiline sahip olmalıdır.. Remifentanil diğer opioidlerin aksine, non-spesifik esterazlarla yıkılan, yarı ömrü infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-6 dakika ve terminal eliminasyon yarı ömrü 10-20 dakika olan, böylece derlenmeyi etkilemeyen, bu özelliği nedeni ile diğer opioidlere göre avantaja sahip yeni bir μ -opioid reseptör agonisti ajandır (Bilotta 2007). Çalışmamızda bu özellikleri taşıyan en kısa etkili opioid olan remifentanil tercih edildi. Remifentanil her iki grupta da, anestezi induksiyon ve idamesinde iv infüzyon şeklinde kullanıldı. Pinsker ve Carroll (Pinsker 1999), yaptıkları bir çalışmada, remifentanilin anestezik adjuvan olarak kullanılmasının geleneksel opioidlerle kıyaslandığında, çalışmamızla benzer şekilde postoperatif bulantı-kusma ve rezidüel sedasyon insidansında anlamlı bir artış oluşturmadığını göstermişlerdir.

Guignard ve ark (Guignard 2002), N₂O kullanılmayan, remifentanil destekli desfluran anestezisi ile major abdominal cerrahi geçirecek olan olgularda intraoperatif

küçük doz ketamin kullanımının postoperatif opioid gereksinimini azalttığı hipotezini test etmişlerdir. Çalışmada birinci gruba 0.15 mg/kg iv bolus ketamin bolus sonrası 2 µg/kg/dk infüzyon, kontrol grubuna ise salin solüsyonu verilmiştir. Tüm hastalara cerrahi bitiminden yarım saat önce 0.15 mg/kg morfin iv verilmiştir. Postoperatif 24 saat boyunca ağrı skorları ve morfin ihtiyacı kaydedilmiştir. Ketamin kullanılan grupta kontrol grubuna göre intraoperatif remifentanil gereksinimi daha az olmuştur ($p<0.01$). Postoperatif ilk 15 dakikadaki ağrı skorları, kontrol grubunda önemli derecede yüksek ($p<0.01$), sonraki değerler iki grupta benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Postoperatif morfin gereksinimi ketamin grubunda daha az olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Çalışmacılar, sonuç olarak remifentanil destekli anestezide küçük doz ketamin kullanımının yan etkilerde artışa neden olmaksızın, intraoperatif remifentanil ihtiyacını, postoperatif opioid tüketimini ve ağrı skorlarını azalttığını saptamışlardır. Biz de çalışmamızda Guignard ve ark'larının çalışmasına benzer şekilde ketamin grubunda intraoperatif ortalama remifentanil tüketimini 1092.50 ± 116.47 µg, kontrol grubunda ise ortalama 1445.75 ± 168.56 µg bularak istatistiksel olarak ($p< 0.001$) ileri düzeyde anlamlı fark tespit ettik.

Anesteziklerin akut bilinç kaybının ötesinde santral sinir sistemi fonksiyonlarını değişik derecelerde ve sürelerle etkilediği bilinmektedir. Anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi zaman almaktadır (Çertuğ 2004).

Geriatric hastalarda meydana gelen fizyolojik ve anatomik değişiklikler nedeniyle bu yaş grubunda anestezi tekniklerinin güvenli ve hızlı indüksiyon sağlaması, operasyon süresince hemodinamiyi minimal etkilemesi, hızlı uyanma ve daha düşük yan etki insidansına sahip olmalarına gereksinim duyulmaktadır (Schwender-1993). Genel anestezi uygulamasında yeni inhalasyon anesteziği intraoperatif anestezi derinliğinin daha kolay sağlanabilmesi, minimal postoperatif yan etkiye neden olmaları, hızlı ve tam derlenme sağlamaları gibi nedenlerle sıklıkla tercih edilmektedir (Biebuyck 1994, Ebert 1994). Volatil anesteziğin rezidüel düzeyleri, santral sinir sistemi aktivitesinde değişiklikler meydana getirerek postoperatif kognitif fonksiyonu etkilemektedir. Postoperatif kognitif bozukluk durumu hafıza ve konsantrasyonda bozukluk ile karakterizedir ve büyük cerrahi girişim uygulanmış yaşlı hastalarda oldukça yüksek insidansa sahiptir. Yaşlılarda postoperatif deliryum oluşması, artmış morbidite, gecikmiş fonksiyonel derlenme ve hastanede kalış süresinde uzamaya neden olur (Chen 2001). Ortopedik major cerrahi girişim geçiren yaşlı hastalarda geçici postoperatif kognitif yetmezlik insidansı %44–61 gibi yüksek bir orana

sahiptir. Bu nedenle klirensi yüksek, metabolizması düşük anestezi ajanlarının kullanımı geriatric hastalarda kognitif fonksiyonlar açısından avantaj sağlayabilir (Williams 1992). Propofol IV. uygulandığında kısa sürede KC de konjugasyon ve oksidasyonla inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olur ve metabolitleri idrarla atılır. Propofolün klirensi hepatic kan akımından fazladır ve bu nedenle propofol sonrası anesteziden erken uyanılır (Esener 1997, Morgan 1996). Biz de bu nedenle çalışmamızda metabolizmaları hızlı olan anestezi induksiyonunda propofol ve remifentanil idamede ise sevofluran ve remifentanil kullanarak her iki grubu standardize etmeye çalıştık.

Cerrahi nosisepsiyon sonrası, NMDA reseptörlerinin ve parsiyel olarak da nörokinin reseptörlerinin uyarılması sonucu santral duyarlılık oluşur. Bu nedenle ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerini kullanarak, nosiseptif uyarıları bloke etmek ve santral duyarlılığı önlemek yoluyla; preemptif analjezi ile postoperatif dönemin ağrısız geçmesi sağlanabilir. Çalışmamızda kullandığımız, bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, yalnızca periferik afferent stimülasyonu önlemekle kalmaz, aynı zamanda nosiseptörlerin santral duyarlılığını da önler. Ketamin, induksiyonda 2 mg/kg dozunda kullanıldığında, pik etkisi 2-3 dk., dağılım yarı ömrü 8-9 dk., eliminasyon yarı ömrü ise 2,2-2,9 saattir(Collins-1993). Ketamin, subanestezi (0.1-0.5 mg/kg) dozda kullanıldığında NMDA kanallarını bloke eder. Ketamin'in nöroprotektif etkinliğinden dolayı postoperatif kognitif fonksiyonları olumlu etkilemesine ilişkin görüşler mevcuttur (Aydın 2004, Hudetz 2009). Biz de çalışmamızda bu nedenle ketaminin dozunu 0.5 mg/kg olarak tercih ettik.

Propofol ile ketamin birlikte kullanıldığında, ketaminin propofolün yan etkilerini kaldırmada etkili olduğu, stabil arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı sağlandığı bildirilmektedir (Guit 1991). Çalışmamızda oluşan hemodinamik değişiklikler her iki grupta benzer seyretti. Her iki grupta da benzer şekilde SAB, DAB, OAB anestezi induksiyonundan sonra düşme, entübasyon sonrası yükselme ve anestezi idamesinde stabil seyir izlenmiştir. Bu durum kullandığımız ketaminin subanestezi dozda olması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızdaki bu durum Aydın ve ark'larının bu konuda yapmış oldukları çalışma ile uyum göstermektedir.

Aydın ve ark'larının (Aydın 2002) çalışmasında iki gruba ayrılan olguların anestezi induksiyonları; I. grupta (Grup P) 2.5 mg/kg propofol, II. grupta (Grup K/P) 0.5 mg/kg ketamini takiben 1 dk sonra 2.5 mg/kg propofol ile gerçekleştirildi. Olguların anestezi, ekstübasyon, uyanma odasına alma, uyanma odasından taburcu olma süreleri, Aldrete skorları ile postoperatif gelişen komplikasyonlar izlenerek kaydedildi. Her iki grubun

hemodinamik değişiklikleri benzerdi. Bizim alışmamızda ise her iki grupta oluşan hemodinamik değişiklikler ve her iki grubun ekstübasyon ve göz açma süreleri benzerdi ($p>0.05$). Kontrol ve ketamin gruplarının 2. ve 5. dk. Aldrete skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca her iki gruptaki hastaya uyanma odasında postoperatif 1. saatin sonunda kognitif fonksiyonlarını belirleyen testler yapıldıktan sonra servislerine gönderilmişlerdir. Servise gönderilme zamanları arasında uzama veya fark saptanmamıştır.

Ketamin'in intraoperatif kullanımına ilişkin bir çalışmada Fu ve ark (Fu 1997), abdominal cerrahi geçiren olgularda; preemtif 0.5 mg/kg bolus ve cerrahi süresince 10 µg/kg/dk devamlı infüzyonla ketamin verilenlerle, postoperatif tek doz 0.5 mg/kg ketamin uygulanan olgulardaki postoperatif analjezik ihtiyacını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, ketaminin preemtif olarak kullanıldığı grupta postoperatif 48 saatlik süreçte morfin ihtiyacının azalmış olduğunu gözlemişlerdir.

Aydın ve ark'nın, (Aydın 2004) yaptığı başka bir çalışmada izofluran anestezisi ile tonsillektomi uygulanacak olgulara preemtif olarak 0.5 mg/kg ketamin iv bolus sonrası 6 µg/kg/dk ketamin infüzyonuna kanama kontrolüne kadar devam edilmiş, bir diğer gruba sadece kanama kontrolünde 0.8 mg/kg ketamin verilmiş, kontrol grubuna ise sadece serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif dönemde analjezik olarak bütün olgulara 1 mg/kg iv tramadol ve 6. saatten sonrası için 6 mg/kg oral parasetamol verilmiştir. Aydın ve ark.ları'nın çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde anesteziden uyanma ve hemodinamik bulgular gruplar arası benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Çalışmacılar, sonuç olarak preemtif 0.5 mg/kg ketamin uygulanmasının, yan etkiye yol açmadan 0.1 mg/kg morfinle eş analjezi sağladığını ve postoperatif havayolu obstrüksiyonu riski olan hastalarda ketaminin güvenli bir ilaç olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,185$, $p>0.05$) ketamin grubunda 9, kontrol grubunda 5 hastada olmak üzere ketamin grubunda daha fazla hastada bulantı-kusma gözlendi. Bu durum ketaminin postoperatif bulantı-kusmayı arttırıcı etkisinden kaynaklanabilir.

Solano ve ark (Solano 2006), köpeklerde ketamin uygulamasının dengeli anestezide etkin bir role sahip olduğunu ve izofluran MAK değerini azalttığını göstermişlerdir. Bizim alışmamızda ise inhalasyon anestezisi olarak kullandığımız ortalama E_T Sevofluran kontrol grubunda % 1.29 ± 0.17 , ketamin grubunda % 1.29 ± 0.15 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$) Bizim alışmamızda ketamin grubunda ortalama E_T Sevofluran değerinin azalmamasının nedenini yine ketamin'in

dozuna (0.5 mg/kg) bağlayabiliriz. Oysa Solano ve ark.'nın ketamin'in izofluran'ın MAK değerini azalttığını gösterdikleri çalışmada ketamin'in dozu 2 mg /kg dır.

Vücudun ağırlı uyarılara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin, bu hedefine ulaşabilmesi için yeterli derinlikte olması gerekmektedir. İntraoperatif anestezi derinliğinin yeterli olmasıyla beraber, operasyon bitiminde ‘‘anesteziden erken uyanma’’ da genellikle hedeflenen bir durumdur. Özellikle bazı girişimlerde hastanın, reflekslerinin hızlı dönmesi ve erken uyanması çok gereklidir (Sigl 1994, Lehmann 2002)

Operasyon sırasında anestezinin yüzeysel olması birçok problemi de beraberinde getirmektedir (Kearse 1994). BIS, anesteziklerin ve sedatiflerin eklenmesiyle oluşan hipnotik etkiyi ölçmek için spesifik olarak geliştirilmiş bir EEG parametresidir. Kullanım kolaylığı, sayısal sonuç elde edilebilmesi ve sürekli takibe izin vermesi açısından bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu, bilinç değişikliği takibinde tercih edilebilir. Sıklıkla genel anestezi sırasında kullanılmakla birlikte sedasyon sırasında da hastanın takibinde kullanılabilen ve sedasyon derinliği hakkında bilgi vermektedir. Anestezi derinliğinin ölçümünde kullanılan BIS monitörizasyonunun kullanımıyla daha az ilaç sarfı, hastaların ameliyat sonu derlenmelerinin hızlı olması ve hastaneden daha erken taburcu olma gibi avantajlar sağlandığı ve bütün bunların sonucunda da maliyetin yarı yarıya azaldığı belirtilmektedir (Chen 2002, Hanakala 1999)

Biz çalışmamızda, kullandığımız anestezik ajanların konsantrasyon yeterliliğini sağlayarak, kişisel farklılıkları mümkün olduğunca ortadan kaldırıp, anestezi derinliği ve sedasyon derecesini her iki grup olguda da standardize etmek ve yüzeysel veya çok derin anestezinin istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasını engellemeye çalışmak amacıyla BIS kullandık. Çalışmamızda, anestezi derinliğini belli düzeylerde (40-60) sabitleyerek remifentanil infüzyon hızı ve sevofluran konsantrasyonu BIS'e göre belirlenmiştir. Ayrıca anestezi derinliğinin monitörizasyonu ile de hastaların daha az anestezik ajan almasının sonucunda komplikasyonların da aynı oranda azalacağını ek olarak ekonomik yönden farklılık olmayacağını da belirlemeye çalıştık.

Palvin ve ark (Palvin 2001)'nın yaptıkları bir çalışmada BIS kullanılan grupta end tidal anestezik gaz konsantrasyonları desfluran için (% 2.8±0.3) ve sevofluran için (%0.9 ±0.3) saptanmış, kontrol grubunda desfluran için (% 5.4±0.4) ve sevofluran için (%1.8±0.5) olarak bulunmuş ve BIS kullanılan gruplarda ajan konsantrasyonlarının daha düşük olduğu vurgulanmıştır. Biz ise infüzyon şeklinde uyguladığımız remifentanil infüzyon hızlarını sevofluran konsantrasyonlarını hastaların BIS değeri, kan basıncı ve

kalp hızı parametrelerine göre belirledik ve her iki grupta ilaç tüketimini benzer olarak bulduk.

Hanakala ve ark (Hanakala-1999) propofol ve sevofluran ile yaptıkları bir çalışmada, propofol grubunda hastaların operasyon öncesi BIS değerleri 97 ± 1 olarak ölçülmüş, induksiyondan sonra hızla 45 ± 2 düzeyine düşmüş ve entübasyondan sonra da 60 ± 1 değerlerine yükselmiştir. Biz de propofol ve sevofluran kullandığımız çalışmamızda giriş BIS değerleri ortalama kontrol grubunda 94.45 ± 3.76 , ketamin grubunda 94.90 ± 3.26 olarak ölçülmüş olup, induksiyondan sonra ortalama kontrol grubunda 38.40 ± 3.80 , ketamin grubunda 39.40 ± 7.51 değerine düşmüş ve entübasyondan sonra ise ortalama kontrol grubunda 46.05 ± 3.97 , ketamin grubunda ise 44.75 ± 4.15 değerleri bulunmuştur. Bu da induksiyonda kullanılan intravenöz anesteziklerin anestezi derinliğini hızla artırarak BIS sayısal değerini düşürdüğünü ve hatta ağırlı uyaran olan laringoskopi ve entübasyonun sırasında bile BIS sayısal değerlerinin induksiyon sonrası değerlere çok yakın kalmasını sağladığı gözlenmiştir.

Guignard ve ark (Guignard 2002), orotrakeal entübasyon sonrası BIS ve hemodinamik yanıtlara remifentanilin etkilerini inceleyen bir çalışmada; BIS değişikliklerinin ağırlı uyarandan sonra oluşan hemodinamik yanıtlarda anestezinin analjezi komponentindeki defisiti göstermede duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Ketamin EEG’de teta, beta ve sigma aktivitesini artırmaktadır. Buna rağmen ketaminin 0.25-0.5 mg/kg bolus dozlarının BIS üzerine etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Suzuki ve ark genel anestezi altında elektif cerrahi geçirecek olgularda induksiyondan önce iv 0.1-0.25-0.5 mg/kg ketamin verilmesinin BIS üzerine ve EEG’de delta, teta, beta, alfa dalgaları üzerine etkilerini incelemişlerdir. Ketamin’in kullanılan dozlarında başlangıç değerine göre anlamlı fark olmadığı ve BIS üzerine ketaminin etkisinin olmadığı, ketamine bağlı sedasyon skoru ile BIS değerlerinin korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (Suzuki 1998). Morioka ve ark (Moriok 1997) da ketaminin BIS değerini etkilemediği hatta paradoksal artmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir Bizim çalışmamızda da gruplar arası BIS değerlerinin zaman içindeki değişimleri arasında fark olmaması ($p>0.05$) bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Paventi ve ark (Paventi 2001) sevofluran ve remifentanil kombinasyonu ile abdominal cerrahi yapılan hastalardan, BIS monitörizasyonu yapılan grupta sevofluran kullanımında %40, remifentanil kullanımında ise %10 azalma ile derlenme süresinde kısalma saptamışlardır

Biz çalışmamızda her iki gruptaki olgularda BİS monitörizasyonu uyguladık. Sonuçlarımız, dengeli genel anestezi uygulamasında kontrol ve ketamin grubunun BİS değerlerine etkilerinin birbirlerinden farklı olmadığı şeklindedir. Bu durum, intraoperatif sevofluran tüketiminin gruplar arasında farklı olmayışı ile de paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda, anestezi sonrası ekstübasyon süresinin, göz açma ve oryantasyon süresinin ketamin yapılan ve yapılmayan gruplarda benzer bulunması ketaminin induksiyonda 0,5 mg/kg gibi subanestezik dozda kullanılmasına bağlı olabilir. Aynı zamanda uyanmadan taburcu olma süresinin, Aldrete Derlenme Skorları'nın ekstübasyon sonrası 2. ve 5. dakikalarda benzer bulunması da ketaminin subanestezik dozda kullanılmasına bağlı olabilir.

Ostreikov ve ark (Ostreikov 2001) çeşitli ajanlarla olan induksiyondan sonra genel anesteziden uyanmayı karşılaştırdıkları çalışmalarda ketamin yapılan olgularda uyanmanın daha geç olduğunu bildirmişlerdir. Ketaminin dozu arttırıldıkça genel anesteziden uyanma süresinin uzadığı belirtilmektedir (Tanaka 2000). Ostreikov ve ark.'larının çalışmasındaki ketamin dozu 2 mg/kg dır.Bizim çalışmamızda ise subanestezik dozda (0,5 mg/kg) kullandığımız ketamin grubunda postoperatif derlenme (ekstübasyon ve göz açma süreleri, 2.ve5.dk. Aldrete Skorları) kontrol grubuna göre benzer bulunmuştur.

Derlenme sürecini değerlendiren testler bilincin geri dönüşünün değerlendirmesi gibi basit olanlardan; kompleks psikomotor testlere kadar değişkenlik gösterebilir. Çalışmamızda tam derlenmeyi yani, hastaların cerrahi girişim öncesi sistem fonksiyonlarına tekrar sahip olduğu zamanı saptayabilmek için bilinç düzeyinin yanında, solunum ve dolaşım sistem fonksiyonlarını ve kas aktivitesini de değerlendirme olanağı veren Modifiye Aldrete Skoru' nu kullandık. Postoperatif komplikasyonları önlemek ve uyanma odasından taburcu olabilmek için olguların Aldrete Derlenme Skoru ile değerlendirilmesi, bu skorun toplam 8 ve üzerinde olması istenmektedir (Tanaka2000). Olguların uyanma odasından Aldrete Skorlarına göre taburcu ederken özellikle solunumlarının, aktivitelerinin, uyanıklık ve çevreyle ilgilerinin tam olarak geri dönmesi beklenmelidir Çalışmamızda bu skor subanestezik dozda ketamin yapılan ve yapılmayan gruplarda ekstübasyon sonrası, 2. ve 5. dk.'larda benzer bulundu. Bu benzerliğin nedenini ketaminin düşük dozda yapılmasına ve etki süresinin anestezi süresinden kısa olmasına bağladık. Çalışmamızda, postoperatif dönemde subanestezik dozda ketamin yapılan ve yapılmayan tüm gruplarda anlamlı KAH, SAB, DAB, OAB, SPO₂ ve BİS değişimleri saptanmadı. Bu durumda aynı şekilde ketaminin etki süresinin(10-15 dk.) olgularımızdaki

anestezi süresinden (95-125 dk.) çok daha kısa olmasına ve subanestezik dozda (0.5 mg/kg) yapılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Genel anestezi sonrasında hiç kuşkusuz solunum ve dolaşım ile ilgili komplikasyonlara rastlanabilmektedir. Kognitif fonksiyonlarda da bozulmalar ya da geriye dönüşte uzamalar meydana gelebilmektedir (Donald 2000, Mikail 2002). Günümüzde postoperatif solunum fonksiyonları ve dolaşım sistemi izlemi teknolojik imkanlar da kullanılarak daha dikkatli ve özenli yapılmaktadır. Maalesef aynı özen ve titizlik postoperatif kognitif psikomotor bozukluklar için çoğu zaman gösterilmemekte ya da üzerinde önemle durulmadan geçiştirilmektedir.

Anesteziden sonra, inme gibi ciddi serebral komplikasyonların kognitif disfonksiyonlara kıyasla daha nadir görüldüğü belirtilmektedir. Postoperatif kognitif disfonksiyon iki ana kategoriye ayrılır. Bunlar deliryum ve POKD olarak nitelenmektedir (Moller 1999). Major cerrahi geçiren yaşlı hastalarda sık olarak görülür POKD'nun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.. Etken faktörlerin birden fazla olduğuna inanılmaktadır. Bu faktörler arasında hastanın predispozisyonu, postoperatif faktörler (örn: opioid analjezikler) anestezi ilaçları ve anestezide kullanılan yardımcı ilaçlar (steroid, antikolinergikler gibi), ileri yaş, anemi enfeksiyonlar, alkol bağımlılığı, elektrolit dengesizliği, var olan kognitif bozukluklar ve ameliyatın tipi (açık kalp ameliyatı gibi cerrahi girişimler), ameliyat süresi, genetik faktörler, uzun süreli hipertansiyon ve hipotansiyon, hormon seviyeleri (TSH, seks hormonları), preoperatif medikasyon, postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar, postoperatif ağrı yer almaktadır (Dodds 1999). Bizim çalışmamızdaki olgular POKD için yaş dışında mevcut risk faktörlerini içermemektedir. Yaş dışında riskli olabilecek hastaları çalışma kapsamı dışına aldık. Olguların ameliyat tipinden etkilenmemesi için vakaları abdominal cerrahi geçirecek yaşlı hastalardan seçerek standardize etmeye çalıştık ve hastalara preoperatif medikasyon vermedik. Anestezi ilaçlarının seçimi de postoperatif bilişsel durumu etkileyebilir; çünkü volatil anestezi ilaçlarının rezidüel seviyeleri SSS aktivitesinde değişimler oluşturabilir. Bu nedenle, hızlı eliminasyon ve düşük metabolizmayla birlikte olan anestezi ilaçlarının kullanımı bu hasta popülasyonunda avantaj sunabilir.

Kalman ve ark (Kalman-1993) izofluran anestezisi alan major abdominal cerrahi geçiren hastalarda postoperatif psikomotor fonksiyon bozuklukları saptadıklarını bildirmişlerdir. Tzabar ve ark (Tzabar 1996) yaptıkları bir çalışmada desfluran ve sevofluran anestezisi sonrası hastaların % 51-57' sinde ameliyattan 1 saat sonra ve % 9-11'

inde 3 saat sonra preoperatif dönemle karşılaştırıldığında kognitif fonksiyon bozukluğu olduğunu bildirmişler, postoperatif 6. saatte bu kognitif fonksiyonların bazal düzeylere döndüğünü göstermişlerdir. Çobanoğlu ve ark (Çobanoğlu 2012), geriatric hastalarda erken postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında desfluran ve sevofluran anesteziyelerinin birbirlerine üstün olmadığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise her iki grup hastalarda inhalasyon anesteziği olarak sevofluran tercih edilmiştir. Çalıştığımız kognitif fonksiyon testlerin (SMMT,TDT,SCT) sonuçları ise; kontrol grubundaki hastaların tüm ikili ölçümlerinin ortalamaları arasında çok anlamlı fark olduğu ($p<0.001$), postoperatif dönemde 1. saatte puanın düştüğü, 6. saatte testlerin puanının yükselmeye başlamasına karşın preoperatif dönemdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştır. Ketamin grubunda ise anlamlı farkın 1.saatten kaynaklandığı, postoperatif 1. saatte testlerin puanının hem preoperatif hem de postoperatif dönemdekine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p<0.001$), 6. saatte testlerin puanının yükselerek preoperatif dönemdeki düzeye ulaştığı ($p>0.05$) saptanmıştır.

Kognitif disfonksiyonlar açık kalp cerrahisi sonrası % 80'e ulaşan oranlarda ve 12 aya dek uzayan sürelerde görülebilmektedir (Savageau 1982, Taylor 1998) Hudetz ve ark (Hudetz -2009), ketaminin kardiyak cerrahi sonrası postop. kognitif disfonksiyonları azaltacağına dair hipotezi test etmişlerdir. Bu çalışmada hastalar cerrahi olmayan 26 hasta kontrol grubu ,kardiyak cerrahi yapılan 26 hasta ketamin grubu ve 26 hasta plasebo grubu olarak üçe ayrıldı.Anestezi indüksiyonu esnasında hastalardan ketamin grubuna 0.5mg/kg iv bolus ketamin,plasebo grubuna iv %0.9 saline verildi. Temel nörokognitif ve depresyon skorları cerrahiden bir hafta önce ve sonra , cerrahi olmayan kontrol grubunda ise bir hafta bekleme periyodundan sonra değerlendirilmişlerdir. Serum CRP düzeyleri cerrahi öncesi ve postop. birinci günde çalışılmıştır. Temel nörokognitif ve depresyon skorları plasebo, ketamin ve cerrahi olmayan kontrol gruplarında aynıydı. Cerrahi olmayan kontrol grubuna göre cerrahi sonrası kognitif performans plasebo grubunda 21 hastada, ketamin grubunda ise 7 hastada azalmıştır ($p<0.001$). Postop CRP değerleri ketamin verilen grupta plasebo grubuna göre önemli ölçüde düşük tespit edilmiştir ($p<0.001$). Hudetz ve ark. bu çalışmanın sonunda düşük doz ketaminin antiinflamatuvar ve nöroprotektif özelliği ile kardiyak cerrahiden 1 hafta sonra POKD'u azalttığı sonucuna varmışlardır.

Erken postoperatif kognitif fonksiyonları değerlendirdiğimiz bizim çalışmamızda ise;1.saatin sonunda her iki grubun testlerinin değerleri düşmüştür. Ancak Hudetz ve ark.larının çalışmasına benzer şekilde 1.saatin sonunda ketamin grubunun SMMT, TDT,

SÇT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). 6.saatin sonunda ise ketamin grubu testlerinin değerleri preop. düzeylere dönerken kontrol grubu testlerinin 6.saat değerleri preop.değerlere ulaşamadığı tespit edilmiştir.

Non-kardiyak cerrahi sonrası POKD hakkında bilgiler sınırlıdır (Moller 1999). Postoperatif kognitif bozukluk; özellikle major cerrahi ameliyat geçiren yaşlı hastalarda hafıza ve konsantrasyonda bozuklukla karakterize, oldukça sık görülen bir durumdur (Chen 2001). Genel anestezi alan 60 yaş üzerinde hastalarda yapılan bir çalışmada, major non-kardiyak cerrahi sonrası, postoperatif 7. günde % 25.8 oranında, 99 gün sonra ise % 9.9 oranında kognitif disfonksiyon saptanmıştır. Mollar ve ark. majör nonkardiyak cerrahiye giren yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarını postoperatif 3 ay süreyle değerlendirdikleri uluslararası çok merkezli çalışmada; artan yaş, uzamış anestezi süresi, düşük eğitim düzeyi, ikinci bir operasyon, postoperatif enfeksiyonlar ve solunumsal komplikasyonları erken postoperatif kognitif disfonksiyona neden olabilecek risk faktörleri olarak saptamışlardır (Moller1998). Uluslararası çok merkezli bir çalışmada altmış yaş üzeri 1218 hastanın % 25.8' de ameliyattan 1 hafta sonra, % 9.9'unda ise ameliyattan 3 ay sonra POKD olduğu görülmüştür. Orta yaşlı cerrahi hastalarda dahi ameliyattan 1 hafta sonra ki POKD oranı % 19.2 saptanmıştır (137)(Briedler-1999). Abildstrom ve ark. pek çok vakada postoperatif kognitif disfonksiyonun düzelebilen bir durum olduğunu ancak yine de yaşlı hastaların %1'inde bu durumun devamlılık gösterdiğini rapor etmişlerdir (Abildstrom 2000)

Ancak genel anesteziden derlenme süresi ve kognitif disfonksiyon arasında bir ilişkiden bahsedilmemektedir. Genel anesteziden uyanma ve derlenme gerçekleştiği halde kognitif fonksiyonların preoperatif düzeylere dönmemiş olabileceği ve bu dönüşün aylarca uzayabildiği bilinmektedir (Moller 1999, Savageau 1982, Moller 1998) Bizim çalışmamızda da preoperatif yapılan her üç testin değerlerinin her iki grupta hastaların derlenmiş olmasına rağmen postoperatif 1.saatte anlamlı düzeyde düştüğü gözlemlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada periferik oksijen saturasyonu ve kognitif fonksiyonlar karşılaştırılmış ve periferik oksijen saturasyonu % 80' in altına düştüğünde kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu görülmüştür. Bu bozulma periferik oksijen saturasyonunun tekrar % 90' in üzerine çıkarılması ile düzelmiştir (An 2009). Bizim çalışmamızda da periferik oksijen saturasyonunun her iki grupta da tüm saatlerde bakılan MMT skorları ile pozitif korelasyonun olduğu bulundu. Hiçbir hastada % 90' in altında SpO₂ değeri olmadı.

Prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada düşük kan basıncının kognitif fonksiyonlarda azalma ve bozulma ile pozitif yönde ilişkisi bulunmuştur. Bu ilişki iki sebeple açıklanmış; Birincil olarak beyinde başlayan olaylar daha sonra tansiyon düşüklüğüne neden olmuş ya da uzun süre düşük seyreden tansiyon beyin kan akımının azalmasına yol açarak nihayetinde kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olmuştur (Maule 2008). Bizim çalışmamızda genel olarak kan basınçları stabildi, hiçbir olguda uzun süren hipotansiyon ya da hipertansiyon görülmedi ve yapılan testler ile herhangi bir korelasyonu bulunamadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Toplam 40 abdominal cerrahi operasyonu planlanan geriatric olgu üzerinde yaptığımız bu çalışma, induksiyon öncesi subanestezik dozda uygulanan ketaminin postoperatif derlenme ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini belirlemek amacı ile gerçekleştirildi. Kognitif fonksiyonlar, SMMT,TDT,SÇT testleri preoperatif olarak ve postoperatif 1, 3. saatlerde uygulanarak değerlendirildi.

Anestezi induksiyonundan sonra hemodinamik açıdan her iki grupta benzer ve stabil bir seyir tespit edildi. Ekstübasyon ve göz açma süresi kontrol ve ketamin grupları arasında benzerdi. Her iki grubun operasyon sonrası 2 ve 5. dakikalardaki Aldrete Derlenme Skorları istatistiksel olarak farklı bulunmadı. SMMT,TDT,SÇT testleri ile ölçülen postoperatif dönemdeki kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi ketamin grubunda daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak; geriatric hastalarda subanestezik dozda uygulanan ketamin anestezisinin, stabil bir hemodinami sağlanmasının yanı sıra intraoperatif opioid gereksinimini azalttığı ve postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olduğu kanaatine varıldı.

Kognitif fonksiyonlara olumlu etkisi olan ajanların belirlenmesi kadar, genel anestezi sonrası kognitif fonksiyonlarda bozulma yapan faktörlerin ve değerlendirme yöntemlerinin bilinmesi, postoperatif kognitif bozukluklar konusunda güvenli bilgilere ulaşmamızı ve alınacak tedbirlerle sıklığının ve şiddetinin azaltılmasını sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Nov;44(10):1246-51.
- Addy N, Nakajama A, Levin E. Nicotinic mechanisms of memory: effect of acute local DHbE and MLA infusions in the basolateral amygdala. *Cogn Brain Res* 2003;16:51-7
- Akça-Kalem Ş, Öktem Ö, Emre M. Kısa Blessed oryantasyon-bellek konsantrasyon testi (BOMC) ve standardize mini mental test (SMMT) betimsel istatistik değerlerinin bir normal erişkin Türk örnekleminde saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2002;39:95-.
- Akman H, Evlice YE, Aslan S, Akyön G, Eriş O: Genel anestezi sonrası motor ve mental işlevlerin geriye dönüşü. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1990;3:295-302.
- Alam S, Saito Y, Kosaka Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can J Anaesth* 1996;43:408-13.
- Aldrete JA: The post anaesthesia recovery score revisited (Letter) *J Clin Anesth* 1995;7:89-91.
- An H, Liu Q, Chen Y, Lin W. Evaluation of MR-derived cerebral oxygen metabolic index in experimental hyperoxic hypercapnia, hypoxia, and ischemia. *40(6):2165-72-2009*.
- Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Jun;19(3):285-92.
- Andoh T. Effect of general anesthetics on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and their roles in the mechanisms of anaesthesia. *Masui*. 2001 Oct;50(10):1072-84.
- Aydın ON, Uğur B, Erpek G, Özgün S. İndüksiyonda subanestezik dozda uygulanan ketaminin anesteziden uyanma üzerine etkisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;3:19-24.
- Aydın ON, Uğur B, Özgün S, Eyigör H, Copcu Ö. Tonsillektomi/adenoidektomi cerrahisinde ketaminin preemtif analjezik özellikleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;5(3):15-20.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Nonopioid Intravenous Anaesthesia, Ketamine 2001:336-7.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. (Çeviri: Elar Z.) *Klinik Anestezi El Kitabı*. İstanbul: Logos yayıncılık, 1999;115-27.
- Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schüttler J et al. Intraoperative low-dose S-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Pediatr Anesth* 2005;15:484-90.
- Bekker AY, Berklyd P, Osborn I, Bloom M, Yarmush J, Turndorf H. The recovery of cognitive function after remifentanil-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients. *Anesth Analg*. 2000;91:117-22.
- Berrin I. The relationship of the anesthesia and cognitive functions. *T Klin Anest Reanim* 2004;2:94-102.
- Biebuyck JF, Eger EI II. New Inhaled Anesthetics. *Anesth* 1994; 80(4): 906-18.
- Billard V, Servin F, Guignard B, Junke E, Bouverne MN, Hedouin M et al. Desflurane-remifentanil-nitrous oxide anaesthesia for abdominal surgery: optimal concentrations and recovery features. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(3):355-64.
- Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Favaro R, Araimo F, Pinto G, et al. Early postoperative cognitive recovery after remifentanil-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 Feb;24(2):122-7.
- Blazer D. Depression in elderly. *N Eng J Med* 1989;320:154-6

- Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, McBrien ME: Sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia supplemented with remifentanyl: effect on recovery and cognitive function. *Anaesthesia* 2001;56:114-19.
- Briedler A, Juckenhofel S, Larsen R. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" (ISPOCD 1), *Anaesthesist* 1999;48(12):884-895.
- Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlilik çalışmaları. *Türk Geriatri Dergisi* 2006;9(3):136-142.
- Chan MTV, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Mar;17(3):146-8.
- Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients. A comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2001;93:1489-94.
- Chen X, Tang J, White PF, Wender RH, Ma H, Sloninsky A, et al. A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2002;95:1669-74.
- Close G, Woodson GE. Common upper airway disorders in the elderly and their management. *Geriatrics* 1989;44:67-72.
- Collins VJ. Intravenous anesthesia: Nonbarbiturates-nonnarcotics. In: *Principals of anesthesiology general and regional anesthesiology*. Third edition, Philadelphia: Lea&Febiger, 1993:734-87.
- Cote CJ. Pediatric Anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. p. 2567.
- Çertuğ A. Geriyatrik Hastaya Yaklaşım. TARK 2004 Özet Kitabı. Syf. 279.
- Çobanoğlu H, Tavlan A, Topal A, Kılıçaslan A, Erol A, Otelcioğlu Ş. The effect of sevoflurane and desflurane on the early postoperative cognitive functions in geriatric patients. *Eur J Gen Med* 2013;10(1):32-37.
- Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med.* 2002 Feb;28(2):178-83.
- Docherty JR. Effect of age on the response of target organs to autonomic neurotransmitters. In: Klopfenstein CE, Herrmann FR, Michel JP, Clergue F, Forster A. The influence of an aging surgical population on the anesthesia workload: A ten year survey. *Anesth Analg* 1998;86:1165-1170.
- 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.
- Domino KB, Posner KL, Calpan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-1061.
- Donald D Koblin. Mechanisms of action. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*, 5th edition. New York: Churchill Livingstone Inc; 2000. 48-73.
- Drummond GB. The assesment of postoperative mental function. *Br J Anaesth* 1975;47:130-42.
- Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Effects of sevoflurane on hemodynamics and sympathetic neural activity in humans: A comparison to isoflurane. *Anesth* 1994;81:133-4.

- Ebrinç S. Psikiyatrik derecelendirme ölçekleri ve klinik çalışmalarda kullanımı. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:109-16.
- Elar Z, Hepağuşlar H. Yaşla ilgili anatomik ve fizyolojik değişiklikler. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi 2003;1:18-24.
- Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık 1993 sayfa 201-208.
- Esener Z. Klinik Anestezi. İkinci Baskı. İstanbul: LogosYayıncılık; 1997:98-101.
- Fabian FR, Skhel P, Errington M.L, Davies HA, Sher E, Steward MG, et al. Ultrastructural distribution of the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit in rat hippocampus. J Neurosci. 2001;21:7993-8003
- Feelings. Anesthesiology 1993;79:454-464.
- Feldman ML. Aging changes in the morphology of cortical dendrites. In: Terry RD, Gershon S, (eds). Neurobiology of aging. New York, NY: Raven Press, 1976;11.
- 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.
- Flood P, Coates KM. Sensitivity of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor to isoflurane may depend on receptor inactivation. Anesth Analg 2002;95:83-7
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
- Freye E, Latosch L. Pharmacodynamic effects of S-(+)- ketamine on EEG, evoked potentials and respiration. Anesthesist 1992;41:527-533 .
- Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 1997;84(5):1086-90.
- Gesztesi Z, Mootz BL, White PF. The use of a remifentanil infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. Anesth Analg 1999;89(5):1282-7.
- Ghoneim MM, Block RI. Learning and memory during general anesthesia. An update Anesthesiology 1997;87:387-410.
- Ghoneim MM. Awareness during anesthesia. Anesthesiology 2000; 92: 597-602.
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 1977;297:845-850.
- Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth edition 2001;347.
- Guignard B, Coste C, Costes H, Sesler DI, Lebrault C, Morris W et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg 2002;95(1):103-8.
- Guit JBM, Koning HM, Coster ML, Niemeijer RPE, Mackie DP. Ketamine as analgesic for total intravenous anesthesia with propofol. Anesthesia 1991;46:24-27.
- Güler Ç. Toplum Sağlığı Sorunu olarak Yaşlılık, In: Gökçe Kutsal Y, Çakmakçı M, Ünal S (eds) Geriatri I. Ankara Medicographics Ajans ve Matbaası. 1997. pp 50-60.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13(4):273-81.
- Gürel A. Yaşla ilgili anatomik ve fizyolojik değişiklikler. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi. 2003;1:1-7
- Hall DL, Weaver J, Ganzberg S, Rashid R, Wilson S. Bispectral EEG index monitoring of high-dose nitrous oxide and low-dose sevoflurane sedation. Anesth Prog. 2002;49:56-62.

- Hanakala AY, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG Bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anesthesia: Analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:545-9.
- Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar KA. A system for psychomotor evaluation design, implementation and practice effects in volunteers. *Anaesthesia.* 1998;53:545-50.
- 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.
- Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions: Pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesthesia* 1979;51:1167-1173.
- Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth.* 2001;87:608-24.
- 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.
- Kalman SH, Jensen AG, Ekberg K. Early and late recovery after major abdominal surgery. Comparison between propofol anesthesia with and without nitrous oxide and isoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993;37:730-6.
- Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, Konstadt SN. Kaplan's Cardiac Anesthesia. Fifth edition. 2006:18.
- Kapur N, Friedman R. Oral Ketamine: A promising treatment for restless leg syndrome. *Anesth Analg* 2002;94:1558-9.
- Karaca S. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. 38. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresi, Özet Kitabı Antalya. 2004;57-60.
- Kayaalp O. Narkotik (Opioid) Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji.* Onbirinci baskı, Ankara 2005; cilt 2; 1916-2023.
- Kayhan Z. Genel Anestezi, Klinik Anestezi. 3. Baskı : Logos yayıncılık, 2004:65-125.
- Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayınevi,1997:1-12
- Kearse LA, Manberg P, Chamoun N, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:1365-70.
- Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998 Jan;88(1):25-34.
- Kirsner HS. Approaches to intellectual and memory impairments. In: Bradley WG, Daroff BD, Ferichel GM, Marshden CD, eds. *Neurology in clinical practice principles of diagnosis and management.* Butterworth-Heinemann. 2000:71-81
- Kissin I, Bright CA, Bradley ER Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000;1483-8.
- Korttila KT. Post-anaesthetic psychomotor and cognitive function. *Eur J Anaesthesiol. Suppl.* 1995;10:43-46.
- Köknel Ö, Bahadır GA, Özüğurlu K. Davranış Bilimleri (Ruh Bilim). İstanbul: Bayrak Matbaacılık; 1989:60-3.
- Kramer M, German PS, Antony JC, Von Korff M, Skinner EA. Patterns of mental disorders among the elderly residents of eastern Baltimore. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(4):236-245.
- Kress HG. Mechanisms of action of ketamine. *Anaesthesist.* 1997;46 Suppl 1: 8-19.

- Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2000 Jan;90(1):168-74.
- Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1499-504.
- Lehmann A, Boldt J, Thaler E, Piper S, Weisse U. Bispectral Index in patients with target-controlled or manually-controlled infusion of propofol. *Anesth Analg* 2002;95:639-44.
- Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology* 1998;138:217-30
- Levin ED. Nicotinic receptors subtypes and cognitive function. *J Neurobiol*. 2002;53(4):633-40
- Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437.
- Lopez MN, Charter RA, Mostavafi B, Nibut LP, Smith WE. Psychometric properties of the Folstein mini mental state examination. *Assessment* 2005;12:137-44.
- Louge PE, Schmitt FA. Psychological assesment of intelligence and personality. *Neurosurgery*. In: Wilkins R, Rengachory S, (Eds). 2nd edition. Churchill Livinstone New York: 1996: 59-66.
- Mac Intyre P. General Surgery. Alman KG, Wilson HI. (Eds)Oxford. Handbook of anaesthesia. New York: Oxford University Pres; 2002.p.277-98.
- Maren S. Neurotoxic basolateral amygdala lesions impair learning and memory but not the performance of conditional fear in rats. *J Neurosci* 1999;19:8696-703
- Marshall SI, Chung F. Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 508-517.
- Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:349-364.
- Maule S, Caserta M, Bertello C, Verhovez A, Naso D, . Bisbocci D, et al. Cognitive decline and low blood pressure: The other side of the coin. *Clin Exp Hypertens*. 2008 Nov;30(8):711-9.
- Meistelman C. 24th ESA Annual Meeting Euroanaesthesia, Refresher Course Lecture. 2002: pp 193-198.
- Meniaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand K, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*. 2000 Jan;90(1):129-35.
- Mikail MS, Murray MJ. Inhalation anesthetics. In: Morgan GE (Ed). *Clinical Anesthesiology*. 3th edition. NewYork: McGraw- Hill Companies; 2002:127- 39.
- Miller RD. Intravenous Nonopioid Anesthetics Miller's Anesthesia 6 Edition 2005:345-348 .
- Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology*. 1993 Sep;79(3):454-64.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998 Mar 21;351(9106): 857-61.
- Moller JT, Rasmussen LS: Cerebral complications following anaesthesia. Refresher Course Lectures. 7th ESA Annual Meetings, 1999; p.1-3.
- Moller JT. Cognitive dysfunction after anaesthesia. ESA European Society of Anaesthesiologist.6 th ESA Annual Meeting Barcelona 1998:77-80 .

- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Nonvolatil Anestezik Ajanlar, Klinik Anesteziyoloji. Çev. Tulunay M. Cuhruk H.ed. Ankara: Güneş kitabevi; 2004; 169-72.
- Morgan GE, Mikhail GS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. Third edition. NewYork: The McGraw-Hill Companies 2002;875-880.
- Morgan GE, Mikhail MS, editors. Nonvolatil anesthetic agents. Clinical Anesthesiology. 2 ed. New Jersey: Apple and Lange; 1996:141-3.
- Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Suzuki H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. Anesthesiology 1997;87:502.
- Muravchick S. Anesthesia for the geriatric patient. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. Fifth edition. Philadelphia Lipincott Williams&Wilkins. 2006, 1219-1228.
- Nishiyama T. Auditory evoked potentials index versus bispectral index during propofol sedation in spinal anesthesia. J Anesth (2009) 23:26–30.
- Oğuz M, Yener G, Baklan B, Uzunel F, Yılmaz M, Şengün İ. Comparison of Turkish version of mini mental state examination and short orientation-memory-concentration test of cognitive impairment in Alzheimer Disease. Journal of Neurological Sciences 2003; 20: 29–33.
- Ostreikov IF, Vasil'ev I, Milenin VV, Pivovarov SA, 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 Jan-Feb;(1):36-8.
- Özcan B. Anestezi derinliğinin monitörizasyonu. TARD XXXVII. Ulusal ve II. Uluslararası Özet Kitabı.s.48-52, Antalya 2003.
- Palvin DJ, Hong JY, Freund PR, Koerschgen ME, Bower JO, Bowdle TA. The effect of Bispectral Index monitoring on end-tidal gas concentration and recovery duration after outpatient anesthesia. Anesth Analg 2001;93:613-9.
- Paventi S, Santevecchi A, Metta E, Annetta MG, Perilli V, Sollazzi L et al. Bispectral index monitoring in sevofluran and remifentanil anesthesia. Analysis of drugs management and immediate recovery. Minerva Anestesiol. 2001;67(6):435-9.
- Pinsker MC, Carroll NV. Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanil in a pediatric population. Anesth Analg 1999;89(1):71-4.
- Reves JG, et al. Intravenous anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia, vol I, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.
- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, et al. Intravenous Nonopioid Anesthetics.Miller RD (edd). Miller Anesthesia (6th ed).USA,2005;pp-317-378.
- Reynolds CF, Zubenko GS, Pollock BG, Mulsant BH, Schulz R, Mintun MA, et al. Depression in late life. Current Opinion in Psychiatry 1994; 7: 18-21.
- Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation Agitation Scale for adult critically ill patients. Crit Care Med 1999;27:1325–1329.
- Rooke GA. Autonomic and cardiovascular function in the geriatric patient. Anesthesiology Clinic of North America, 2000;18:31-46.
- Savageau JA, Stanton B, Jenkins CD, Frater RWM: Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84:595-600.
- Schäfer R, Reinhard M (Çeviri: TM. Yelbuz). Anesteziyoloji. İstanbul: Yüce Yayınları;1995:249-90,348-58.
- Scheepstra GL, Booij LH, Rutten CL, Coenen LG. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: comparison between younger and older patients. Br J Anaesth 1989;62:54-60.

- Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-25.
- Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesth* 1998; 88:1170-1182.
- Schwender D, Muller A, Madler M, Faber-Züllig E, Ilmberger J. Recovery of psychomotor and cognitive functions following anesthesia. Propofol / alfentanil and thiopental / isoflurane / alfentanil. *Anaesth* 1993; 42(9): 583-5.
- Shafer SL. The Pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. In: Silverstein JF (ed). *Anesthesiol North America* 2000; pp 18:1-29.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the EEG. *J Clin Monit* 1994;10:392-404.
- Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg*. 1999 Mar;88(3):659-61.
- Solano AM, Pypendop BH, Boscan PL, Ilkiw JE. Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 2006;67(1):21-5.
- Stratton JR, Levy WC, Schwartz RS, Abrass IB. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994;89:1648-55.
- Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482-95.
- Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit Comput* 1998;14:373.
- Tanaka M, Sato M, Saito A, Nishikawa T. Reevaluation of rectal ketamine premedication in children: comparison with rectal midazolam. *Anesthesiology* 2000; 93: 1217-24.
- Taylor KM: Brain damage during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:20-6.
- Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*. 2002;30(5):1007-14.
- Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 1992 Sep;69(3):255-8.
- Tsui BC, Davies D, Desai S, Malherbe S. Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 678-80.
- Tunstall ME, Awareness caesarean section and the isolated forearm technique. *Anaesthesia* 1990; 45(8):686.
- Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K: Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth* 1996;76(2):194-197.
- Ulusoy B, Kayaaltı B, Yegül İ, Akarsu D: Propofolün üst kortikal beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 259-260.
- Vaguhan S. 'The Elderly Patient' in High risk patient Ed. By Ian Mc Conachia, Greenwich Medical Media Ltd. Sanfrancisco, USA 2002;101-116.
- Vlymen JM, White PF. Outpatient anesthesia. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*, 6th edn. Pennsylvania, USA: Churchill Livingstone, 2005; 2589-2623.

- Weinbroum A, Geller E. Flumazenil improves cognitive and neuromotor emerge and attenuates shivering after halothane-enflurane and isoflurane based anesthesia. *Can J Anesth* 2001; 48:963-72.
- Weissman MN, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, et al. Affective disorders in five United States communities, *Psychol Med* 1988;18:141-153.
- 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.
- WHO, Health of Eldery, Tec.Rep.Series N. 79.WHO. Geneva, 1989.
- Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME. Post-operative delirium: Predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 759-67
- Wonnacott S, Irons J, Rapier C, Thorne B, Lunt GG. Presnaptic modulation of transmitter release by nicotinic reseptors. *Prog Brain Res* 1989;79:157-63
- Zeeh J, Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology*. 2002;48:121-7.
- Zuurmond WW, Balk VA, Van Dis H, Leeuwen L, Paul EA: Multidimensionality of psychological recovery from anaesthesia. *Analysing six recovery tests. Anaesthesia* 1989; 44: 889-892.