

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ERKP (ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ)
YAPILAN HASTALARDA PREMEDİKASYONUN KOGNİTİF
FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**THE EFFECT OF PREMEDICATION ON THE COGNITIVE FUNCTIONS OF
THE PATIENTS UNDERGOING ERCP (ENDOSCOPIC RETROGRADE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY)**

Uzmanlık Tezi

Dr. İlker COŞKUN

TRABZON - 2010

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ERKP (ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ)
YAPILAN HASTALARDA PREMEDİKASYONUN KOGNİTİF
FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**THE EFFECT OF PREMEDICATION ON THE COGNITIVE FUNCTIONS OF
THE PATIENTS UNDERGOING ERCP (ENDOSCOPIC RETROGRADE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY)**

Uzmanlık Tezi

Dr. İlker COŞKUN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hülya ULUSOY**

TRABZON - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
ÇALIŞMA KAYIT-İZLEM DÖNEMLERİ LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları.....	3
2.2. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamalarında Karşılaşılan Sorunlar	5
2.3. Ameliyathane Dışı Sedasyon ve Anestezide Beklenen Komplikasyonlar	5
2.4. Ameliyathane Dışında Anestezi Uygulaması.....	5
2.5. ERKP’de Anestezi Uygulaması	6
2.6. Sedasyon.....	9
2.6.1. Minimal Sedasyon.....	9
2.6.2. Hafif Sedasyon (Bilinçli Sedasyon).....	10
2.6.3. Derin Sedasyon	10
2.6.4. Genel Anestezi	11
2.6.5. Sedasyona Bağlı Komplikasyon Riskini Artıran Durumlar.....	11
2.6.6. Sedasyon Öncesi Hazırlıklar	12
2.6.7. Sedasyon Öncesi Kayıtlar	13
2.6.8. Sedasyon Öncesi Açlık Süreleri.....	13
2.6.9. Sedasyon Uygulayıcısının Özellikleri.....	14
2.6.10. Sedatif ve Analjezik İlaçların Titrasyonu	14
2.6.11. Damar Yolu.....	14
2.7. Sedasyon Sırasında Hastanın İzlenmesi	14
2.8. Bilinçli Sedasyonda Sedasyon Düzeyinin Takip Edilmesi	15
2.9. Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS)	16
2.10. Bispektral İndeks (BİS).....	16

2.10.1. Tarihsel Gelişim.....	17
2.10.2. BİS Analizi	17
2.10.3. Klinik Yorumu.....	19
2.10.4. Uygulanması	19
2.10.5. BİS Monitörizasyonunun Yararları	20
2.11. Bilinçli Sedasyon İçin Kullanılan İlaçlar	21
2.12. Remifentanil	21
2.12.1. Fizikokimyasal Özellikler.....	22
2.12.2. Farmakokinetik Özellikler	22
2.12.3. Organ Sistemlerine Etkileri	23
2.12.4. Klinik Kullanımı	24
2.12.5. Yan Etkileri.....	25
2.13. Sedasyon Sonrası Hasta Gönderme Kriterleri.....	25
2.14. Premedikasyon	26
2.14.1. Premedikasyonun Komponentleri.....	26
2.14.2. Premedikasyonun Amaçları	27
2.14.3. Premedikasyon Uygulama Yöntemleri.....	28
2.15. Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar ve Doz Seçimi.....	28
2.16. Midazolam.....	29
2.16.1. Kimyasal Adı ve Formülü.....	29
2.16.2. Fizikokimyasal Özellikleri.....	30
2.16.3. Etki Mekanizması	30
2.16.4. Farmakokinetik Özellikleri	31
2.16.5. Metabolizması.....	31
2.16.6. Uygulama Formları ve Dozu	32
2.16.7. Organ Sistemlerine Etkileri	32
2.16.8. Endikasyonları	33
2.16.9. Premedikasyonda Kullanımı.....	33
2.16.10. Yan Etkileri.....	34
2.17. Tramadol	34
2.17.1. Kimyasal Adı ve Formülü.....	35
2.17.2. Fizikokimyasal Özellikleri.....	35
2.17.3. Etki Mekanizması	35
2.17.4. Farmakokinetik Özellikleri	36

2.17.5. Metabolizması.....	36
2.17.6. Uygulama Formları ve Dozu	37
2.17.7. Organ Sistemlerine Etkileri	37
2.17.8. Endikasyonları	38
2.17.9. Premedikasyonda Kullanımı.....	38
2.17.10. Yan Etkileri.....	38
2.18. Kognitif Fonksiyonlar	38
2.19. Kognitif Fonksiyonlar İle Anestezinin İlişkisi.....	39
2.20. Kognitif Bozukluklar.....	39
2.20.1. Postoperatif Kognitif Bozukluklar.....	40
2.20.2. POCD (Postoperative Cognitive Dysfunction).....	40
2.21. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	41
2.21.1. Mini Mental Test (MMT)	41
3. MATERYAL VE METOD	43
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇLAR.....	94
7. ÖZET	96
8. SUMMARY	97
9. KAYNAKLAR.....	98
10. EKLER	113

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

- ERKP** : Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
ASA : American Society Of Anesthesiologist
GİS : Gastro İntestinal Sistem
SSS : Santral Sinir Sistemi
EKG : Elektrokardiyografi
BİS : Bispektral İndeks
mRSS : Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası
EEG : Elektroensefalografi
CO₂ : Karbondioksit
GABA: Gaba Amino Bütirik Asit
POCD: Postoperative Cognitive Dysfunction
MMT : Mini Mental Test
KAH : Kalp Atım Hızı
OAB : Ortalama Arter Basıncı
SpO₂ : Periferik Oksijen Satürasyonu
NRS : Numerical Rating Scale
iv : intravenöz
im : intramuskuler
dk : dakika
sn : saniye
kg : kilogram
gr : gram
mg : miligram
µg : mikrogram
ng : nanogram
lt : litre
ml : mililitre
dl : desilitre
µ : mü
δ : delta
κ : kappa

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. ASA'nın Uygulama Öncesi Açlık Durumu ile İlgili Kuralları	13
Tablo 2. BİS, Klinik Durum ve EEG Arasındaki İlişki	18
Tablo 3. BİS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	18
Tablo 4. Takip Dönemleri.....	46
Tablo 5. Hastaların Demografik Verileri, İşlem Süresi, Aktif Kullanılan El, Eğitim Durumu ve Eğitim Süresi	50
Tablo 6. Olguların Dönemsel mRSS Değişimleri	57
Tablo 7. Olguların Takip Dönemlerindeki Ortalama mRSS ve BİS Değerleri	61
Tablo 8. Grup M İçin Olguların mRSS ve BİS Değerlerinin Korelasyonu	61
Tablo 9. Grup T İçin Olguların mRSS ve BİS Değerlerinin Korelasyonu	61
Tablo 10. Olguların Dönemsel NRS Değişimleri.....	62
Tablo 11. Hasta Memnuniyeti Skalası Değerleri.....	65
Tablo 12. Hekim Memnuniyeti Skalası Değerleri	66
Tablo 13. Gruplara Göre Yan Etki Dağılımı	67
Tablo 14. Gruplar Arasında Kg'a Göre Kullanılan Ortalama Toplam İnfüzyon.....	69
Tablo 15. Gruplar Arasında Kg'a Göre Kullanılan Ortalama Ek Bolus.....	69
Tablo 16. Gruplar Arasında Kg'a Göre Kullanılan Ortalama Hiyosin-N-butil bromür	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Remifentanilin Yapısal Formülü	22
Şekil 2. Midazolamın Kimyasal Yapısı	29
Şekil 3. Midazolamın pH Bağımlı Yapısı.....	30
Şekil 4. Tramadolun Kimyasal Yapısı.....	35
Şekil 5. Hastaların Ortalama Arter Basıncı Değişimleri	51
Şekil 6. Hastaların Kalp Atım Hızı Değişimleri	53
Şekil 7. Kalp Atım Hızı (KAH) Değerlerinin Gruplar İçi Değişimi	54
Şekil 8. Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu Değişimleri.....	55
Şekil 9. Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO ₂) Değerlerinin Grup İçi Değişimi.....	56
Şekil 10. Hastaların Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru Değişimleri	57
Şekil 11. mRSS Değerlerinin Grup İçi Değişimi.....	58
Şekil 12. Hastaların BİS Değişimleri.....	59
Şekil 13. BİS Değerlerinin Grup İçi Değişimi.....	60
Şekil 14. Toplam Puan Açısından MMT Değişimleri	63
Şekil 15. Alt Testler Açısından MMT Değişimleri	64
Şekil 16. Hasta Memnuniyeti Skalası Değerlerinin Gruplarda Dağılımı	65
Şekil 17. Hekim Memnuniyeti Skalası Değerlerinin Gruplarda Dağılımı.....	66
Şekil 18. Hipertansiyon Görülme Sıklığının Gruplarda Dağılımı	67

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Bir ERKP işleminin ve komponentlerinin; figüratif görünümü (A) işlem sırasındaki görünümü (B).	7
Resim 2. Bir ERKP işleminde duodenum, papilla vateri, pankreas ve pankreatik kanal, safra kesesi ve yollarının; figüratif görünümü (A) flurosکopi ile elde edilmiş radyolojik görünümü (B) ampullanın kanülasyonu ve stent konulmasının endoskopik görüntüsü (C).....	8
Resim 3. BİS XP Monitörü (A) ve kaba EEG datalarını dönüştüren işlemci (B) BİS ile Monitörize Edilmiş Bir Hasta Örneği (C).....	20

ÇALIŞMA KAYIT-İZLEM DÖNEMLERİ LİSTESİ

Takip Dönemleri :

- T₁ Premedikasyon verilmeden önce (Bazal)
- T₂ Premedikasyon uygulandıktan 30 dk sonra
- T₃ Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 1 dk sonra
- T₄ Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 3 dk sonra
- T₅ Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 5 dk sonra
- T₆ Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 10 dk sonra
- T₇ Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 15 dk sonra
- T₈ Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 30 dk sonra
- T₉ ERKP işlemi bittikten sonra (ERKP ünitesinden ayrılma sırasında)
- T₁₀ Derlenme ünitesinde (ERKP işleminden 1 saat sonra)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Teknolojinin ve cerrahinin gelişmesi ile ameliyathane dışındaki teşhis ve tedaviye yönelik günübürlük işlemler son derece artmıştır. Günümüzde çok çeşitli alanlarda tanı ve tedavi amaçlı girişimlerde ameliyathane dışı anestezi uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Hastanın ve yapılacak işlemin özelliklerine göre anestezi uygulamaları; monitörlene hasta bakımı temelinde sedasyon/analjezi ya da genel anestezi şeklindedir. Sedasyon/analjezi teknikleri ile hastanın anksiyetesi, huzursuzluğu ve ağrısı azaltılabilir veya tamamen yok edilebilir. Ayrıca, hareketsizlik gerektiren girişimlerde, küçük çocuk ve kooperasyon kurulamayan erişkin hastaların hareket etmesi önlenerek girişimin başarıları artırılır (2). Bu uygulamalar; hem hastaların konforu, hem de girişimin başarıyla sonuçlanmasına olanak sağlamakla birlikte ameliyathane koşullarında olduğu kadar kolay olmamaktadır. Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında güvenliğin ön koşulu, hastanın tıbbi durumunu önceden değerlendirmek, yapılacak girişimin özelliklerini bilmek ve ekipman gereksinimini ameliyathane içindeki anestezi yaklaşımı ile eşdeğer görmektir (2).

Bunun yanında sağlık harcamalarını azaltmak için daha az invaziv olan veya invaziv olmayan cerrahi seçeneklerin artması cerrahi dışı anestezi uygulamalarına duyulan ihtiyacı da artırmıştır. ERKP (Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi), yan görüşlü bir endoskoplara papilla vaterinin kanüle edilmesi sonrasında kontrast madde verilerek safra yollarının ve pankreas kanalının görüntülenmesi, böylece safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan invaziv bir tetkiktir.

Kognitif fonksiyonlar; bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, düşünme, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar (3,4). Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesindeki amaç, artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini saptamak ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmaktır.

Postanestezik etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir (5).

Preoperatif medikasyon, hastanın operasyon, invaziv ve noninvaziv girişime psikolojik ve farmakolojik olarak hazırlanmasını amaçlar. Premedikasyonda en önemli amaç korku ve endişe duygusunun baskılanması, hafif uyku hali ve amnezi sağlanmasıdır. Uygulamada ideal olan hastanın girişim öncesi dönemde sedasyonla girişim korkusundan uzaklaşması ancak medikasyonun bilinç kaybına neden olmamasıdır (6). Hasta ve hasta yakınlarıyla operasyon öncesi görüşme yapılması, operasyon hakkında bilgi verilerek hastanın psikolojik olarak operasyona hazırlanması premedikasyonun psikolojik komponentini oluşturur (6,7). Hastadaki mevcut olan veya oluşması muhtemel, istenmeyen problemlerin ve endişenin, ilaçlar kullanılarak engellenmesi ise premedikasyonun farmakolojik komponentini oluşturur (8,9).

Premedikasyonda ilaçlar, sedasyon ve anksiyolizis, ağrının giderilmesi, sekresyon azaltımı, alerji profilaksisi, anestezi ajan gereksinimini azaltmak ve refleksleri baskılamak için kullanılmaktadır (10). İdeal bir premedikasyonda; kolay uygulanım, verilen ilacın hastayı rahatsız etmemesi, hasta tarafından kabul edilebilirliğinin yüksek olması, hızlı etkili olması, anestezinin etkisini uzatmaması ve yan etkilerinin olmaması amaçlanır (11). Oral ilaç uygulaması doğal, rahat olması nedeni ile özellikle pediatrik olgularda tercih edilen bir premedikasyon yöntemidir (12). İdeal oral ilaç uygulamasında tadı iyi, etkinliği yüksek, küçük volümde uygulanabilen ve yan etkileri az olan ilaç seçilmelidir (11). Klinik çalışmalarda premedikasyonda birçok ajan kullanılmasına rağmen hala ideal bir ajan ile dozu ve uygulanış yolu hakkında bir fikir birliği yoktur.

Bu çalışmada; ERKP yapılacak hastalara, premedikasyonda verilecek oral midazolamın ve tramadolun, sedatif ve analjezik etkileri ile kognitif fonksiyonlara olan etkilerini kıyaslamak, varsa işlem sırasında sedasyon ihtiyacına olan katkılarını, ERKP işleminde uygulanan sedasyonun solunumsal ve hemodinamik etkilerini, işlem sırasında ve sonrasındaki olası olumlu veya olumsuz etkilerini ortaya çıkarmak amaçlandı. Bu amaçla; 06.2008-11.2008 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kliniklerinde ERKP uygulamaları için sedasyon uygulanması endikasyonu konan 18-70 yaş aralığındaki, anestezisi riski (ASA) I, II veya III olan hastalarda uygulanacak, prospektif, randomize, klinik Faz IV ilaç araştırması olarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları

Günümüzde, teknolojik ve farmakolojik gelişmeler sonucunda, ameliyathane dışı ortamlarda tanı ve tedavi amacıyla invaziv olmayan girişimlerin yanı sıra, daha invaziv ve karmaşık girişimler daha ağır hastalarda uygulanmaya başlanmıştır (2).

Bu uygulamalar; elektif, acil ve yarı acil olabilir. Ameliyathane dışında anestezi, sedasyon ve analjezi uygulamalarının yapıldığı yerler başlıca;

- **Radyoloji:** Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, girişimsel radyoloji, nöroradyoloji, ultrasonografi eşliğinde tanı ve tedavi girişimleri.
- **Radyoterapi:** Teleterapi, brakiterapi.
- **Psikiyatri:** Elektro-konvülsif terapi
- **Ürolojik Girişimler:** Sistoskopi, litotripsi.
- **Kardiyoloji:** Kateterizasyon, kardiyoversiyon, transözafagealekokardiyografi, ventrikülostomi, perikardiyosentez, radyofrekans ablasyo.
- **Gastroenterolojik Girişimler:** ERKP, üst GİS endoskopisi, kolonoskopi, gastrostomi, karaciğer biyopsisi.
- **Yoğun Bakım veya Acil Servis Uygulamaları:** Acil endotrakeal entübasyon, santral ven kateteri uygulamaları, perkütan trakeotomi, bronkoskopi, torakotomi, torasentez, toraks tüpü takılması, tanısal periton lavajı.
- **Diğer:** Kemik iliği biyopsisi, ortopedik girişimler, nörofizyoloji laboratuvarı, dış servislerindeki uygulamalar, yanık ünitesi uygulamaları.

Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında güvenliğin ön koşulu, hastanın durumunu önceden değerlendirmek, yapılacak girişimin özelliklerini bilmek ve anestezi gereksinimini ameliyathane içindeki şartlara uygun hale getirmektir (2). Bu uygulamalar, gerekli donanım ve ekipmanlar açısından ameliyathane dışında anestezi uygulamalarına

göre planlanmadığından ameliyathane koşullarında olduğu kadar kolay olmamaktadır. Ameliyathane dışı yerleşimlerde, güvenliği göz ardı etmeden hastalarda bu uygulamaları gerçekleştirmek için uygun monitorizasyon ve ekipman konusunda temel standartları sağlamakta çaba harcanmalıdır (2).

Ameliyathane dışında anestezi uygulaması yapılan yerlerin gerekli donanım ve ekipmanlara göre planlanmaması, hasta grubunun genellikle çocuk ve ayaktan gelen hasta olması anestezi uygulama riskini ve komplikasyonlarını arttırmaktadır. Bu nedenle sedasyon uygulanan hastaların güvenliğini artırmak amacıyla sedasyon rehberleri geliştirilmiştir. Bu rehberlerde hastanın bilgilendirilmesi ve izninin alınması, sedasyon uygulamasından önceki açlık süreleri, vital bulguların takip edilmesi ve kaydedilmesi, fizyolojik monitorizasyonun kullanılması, hastanın yaşına ve girişime uygun ekipmanın hazır durumda bulundurulması, anestezi uygulaması yapabilecek kapasitede personelin varlığı, derlenme ve taburcu edilme kriterlerine uyulması gibi konulara açıklık getirilmiştir.

Ameliyathane dışında anestezi uygulamaları ile ilgili rehberler American Society Of Anesthesiologist (ASA) tarafından yayınlanmaktadır. Bu standartlara uyum için aşağıda belirtilen donanım gerekmektedir (2);

1. Güvenilir bir oksijen kaynağı ve yedeği
2. Aspiratör, aspirasyon sondaları ve atık gaz sistemi
3. Pozitif basınçlı ventilasyon yapabilecekambu sistemi, temel anestezi monitörizasyon standartlarına uygun monitorizasyon ekipmanı ve anestezi makinesi
4. Elektrik prizleri, elektrik güç kaynağı, yeterli ışıklandırma ve izolasyon
5. Gerekli anestezi ve yardımcı ilaçlar, defibrilatör, acil ilaçlar ve aletleri
6. Yardım çağrılabilmesi için gerekli telefon hatları
7. Deneyimli anestezi ekibi
8. Hastaya ulaşım için yeterli alan ve gerektiğinde hasta transportu için donanım sağlanmalıdır.

2.2. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamalarında Karşılaşılan Sorunlar

- Mekandan kaynaklanan fiziksel sorunlar (dar, ışıklı, soğuk)
- Genellikle eski, iyi tanınmayan ya da eksik anestezi araç-gereci
- Girişimin ve anestezinin gereksinimleri arasındaki çelişkiler
- Anestezik bakım yönünden daha az deneyimli personel ile çalışma zorunluluğu
- Acil yardım gerektiğinde merkezden uzak olunması
- Yalnızca komplike hastalarda anesteziist çağırılması
- Girişim ameliyathanede yapılmadığı için anestezi riskinin küçük sanılması
- Monitörizasyon araçlarının eksikliği veya monitörizasyona önem verilmemesi

2.3. Ameliyathane Dışı Sedasyon ve Anestezide Beklenen Komplikasyonlar

- Ekibin zarar görmesi (elektromanyetik dalgalara, radyasyona veya anestezik gazlara maruziyet, çevresel hasarlar)
- Desatürasyon-hipoksi
- Hipotermi veya hipertermi
- Hipotansiyon veya hipertansiyon
- Bulantı, kusma
- Aspirasyon
- Solunum ve dolaşım depresyonu
- Taşikardi veya bradikardi
- Yetersiz veya uzamış sedasyon
- Ajitasyon, deliryum
- Alerji ve anafilaktik şok

2.4. Ameliyathane Dışında Anestezi Uygulaması

Hastanın ve yapılacak işlemin özelliklerine göre anestezi uygulamaları, monitörize hasta bakımı temelinde sedasyon/analjezi ya da genel anestezi şeklindedir. Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında anestezi teknikleri açısından bir sınır yoktur. Bu

uygulamalar temel olarak; hastanın, girişimi yapacak kişinin ve anesteziistin ortak kararına bağlı olmalı, kullanılan anestezi tekniği bile minimal vital değişiklikler yaparak yeterli analjezi, immobilizasyon ve amnezi sağlamalı, hızlı uyanma ve taburculuk sağlamalıdır.

Hastanın mevcut yandaş hastalığı, yaşı ve fiziksel durumu, girişimin tipi, yeri ve süresi, ayaktan gelen hasta grubundan olması, cerrah ve anesteziistin istem ve deneyimi seçilecek olan anestezi tekniğini belirleyen faktörlerdir.

Ameliyathane dışı anestezi uygulanacak bütün hastalar, genel anestezi yapılacakmış gibi düşünülerek işlem öncesinde değerlendirilmelidir (2,13). Anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkik, ASA sınıfı, hava yolu muayenesi, genel durum, yaş sigara, alkol, bulantı-kusma, alerji öyküsü, uygulanacak işlem, uygulanacak anestezi yöntemi ve olası komplikasyonlar hasta formuna işlenerek gerekli ekipman hazırlanmalıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem, obezite, aritmi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hipotansiyon ve geçirilmiş enfarktüs gibi sedasyona bağlı kardiyopulmoner depresyonu kolaylaştıracak faktörler dikkate alınmalıdır.

Girişim boyunca sürekli olarak uygulanan oksijen desteğinin hipoksemi epizotlarını ortadan kaldırdığı veya önlediği gösterilmiştir (14). Bu nedenle hastalara uygulama sırasında oksijen desteği sağlanmalıdır.

Hasta ve/veya hastanın yasal sorumluluğunu taşıyan kişiye (anne, baba vs.) sedasyon/analjezi planı, yararları, olası tehlike ve komplikasyonlar hakkında bilgi verilmeli, alternatif yöntemler açıklanmalı ve onam alınmalıdır.

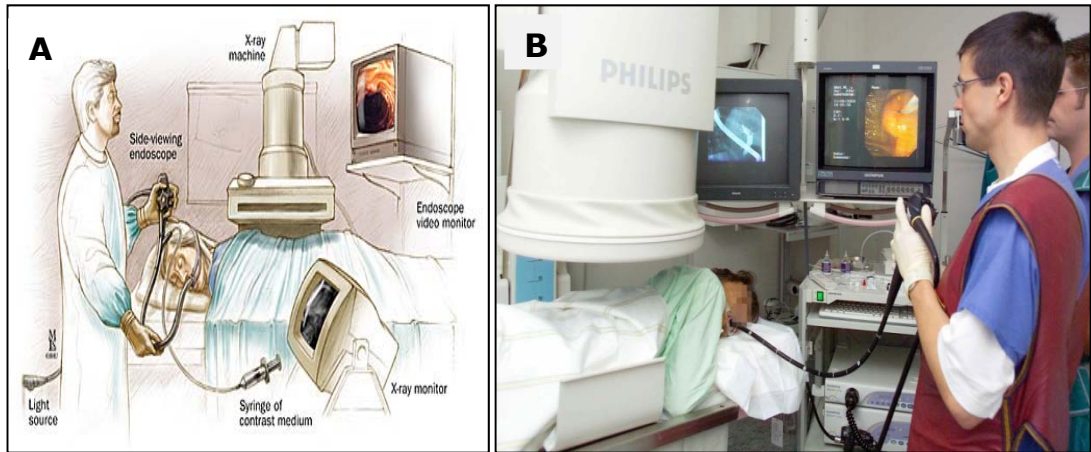
Elektif olguların yeterli süre aç kalmaları sağlanmalıdır. Acil durumlarda veya bazı hastalıklarda mide boşalma zamanının uzayacağı düşünülerek, hedeflenen sedasyon düzeyi, girişimin ertelenme olasılığı ve entübasyonla trakeanın korunması göz önüne alınmalıdır (2).

2.5. ERKP'de Anestezi Uygulaması

ERKP; karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıklarının teşhis ve tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Yan görüşlü bir endoskopta ağızdan girilerek duodenumdaki safra ve pankreas kanallarının açıldığı papilla vaterinin kanüle edilmesi sonrasında kontrast madde verilerek, ana safra kanalı, karaciğer içi safra yolları ve pankreas kanallarının görüntülenmesi yoluyla safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin araştırılmasında

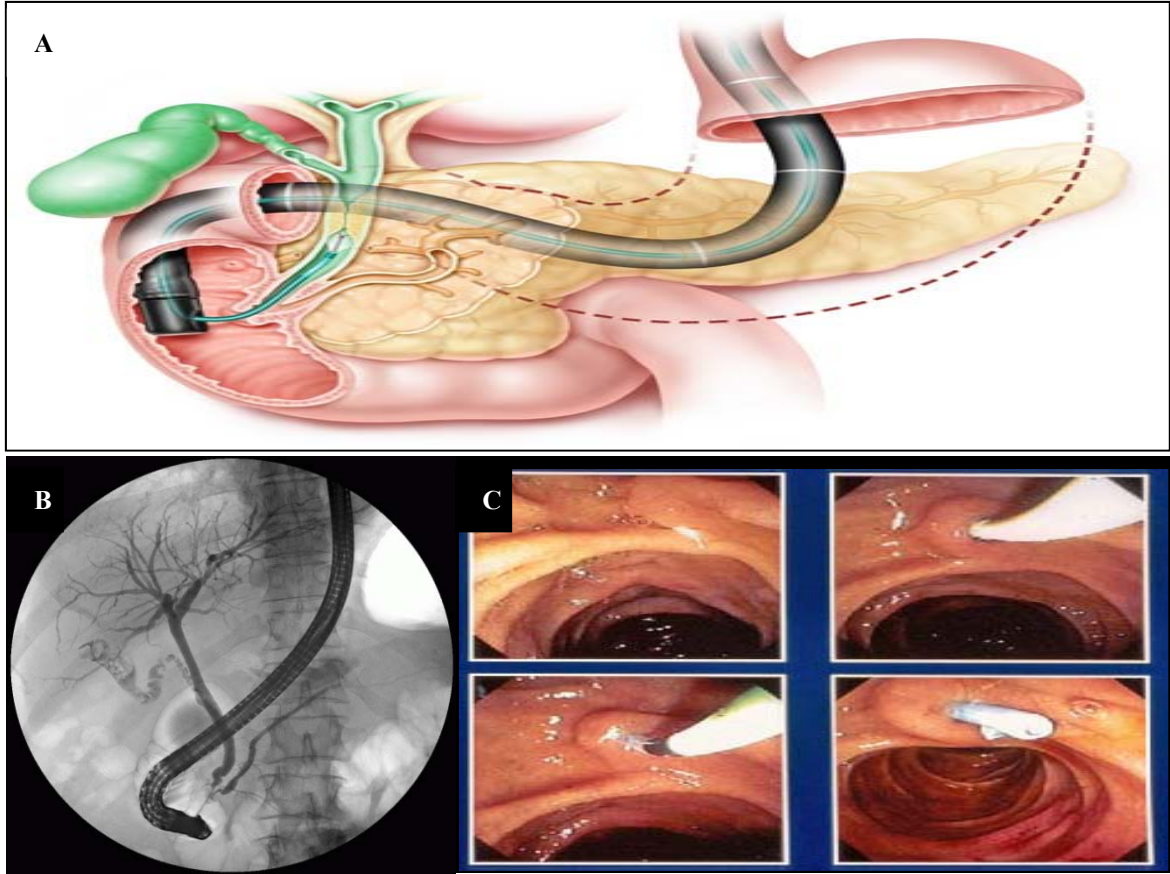
yaygın olarak kullanılan bir invaziv tetkiktir (Resim 1). İlk defa 1968 yılında endoskop kullanılarak safra ve pankreas kanalı kanüle edilmiş, 1974 yılında ise papillotomi ve koledoktan taş çıkarılması işlemi gerçekleştirilmiştir (15). Teknolojik gelişmelere paralel olarak safra yolları ve pankreas hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemi hızla artmıştır.

Cerrahiye göre daha az invaziv bir yöntem olması, endoskopik sfinkterotomi temelli girişimlerdeki başarısı nedeniyle safra yolu hastalıklarının tedavisinde cerrahinin önüne geçmiş ve ana yöntem haline gelmiştir. Endoskopik sfinkterotomi, mekanik litotropsi ile taşın parçalanması, basketle veya balonla koledoktan taş çıkarılması, cerrahi sonrası kalan taşların çıkarılması, biliyer darlıkların balonla dilatasyonu, safra yollarına ve pankreatik kanala plastik veya metalik stent takılması, kolesistektomi sonrasında gelişebilecek safra yolları yaralanmalarının tedavisi, küçük safra sızıntılarının ve anastomoz bölgesinde gelişebilecek darlıkların tedavisi, tanısal biopsi alınması ERKP ile başarıyla gerçekleştirilen işlemlerdir (16).



Resim 1. Bir ERKP işleminin ve komponentlerinin; figüratif görünümü (A) işlem sırasındaki görünümü (B).

ERKP için en sık endikasyon koledok içinde taş varlığıdır (17). Safra ve pankreas kanalının taş veya tümör nedeniyle darlıklarında, tıkanma sarılıkları ayırıcı tanısında, tanı konulamamış üst kadrın karın ağrılarında, safra kanalı ve pankreas kanserlerinde, oddi sfinkteri disfonksiyonlarında (idiyopatik pankreatitlerin büyük bir bölümünden sorumludur), pankreatit ve kolanjitte tanı ve tedavi için kullanılabilir (Resim 2) (18).



Resim 2. Bir ERKP işleminde duodenum, papilla vateri, pankreas ve pankreatik kanal, safra kesesi ve yollarının; figüratif görünümü (A) fluroskopi ile elde edilmiş radyolojik görünümü (B) ampullanın kanülasyonu ve stent konulmasının endoskopik görüntüsü (C).

Özofagus dilatasyonu, özofageal stent yerleşimi, perkütan endoskopik gastrotomi ve ERKP gibi ağırlı, uzun ve güç işlemlerde genelde sedasyon ve analjezi tercih edilir (19,20). Bu hasta konforu, işlem toleransı, işlemle ilgili komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Anksiyete, korku ve endişeyi gidermek, ağrı veren ya da hasta için korkutucu olan girişimlerde istenmeyen psikolojik cevapları en aza indirmek, istenmeyen motor davranışı kontrol etmek, amnezi oluşturmak, hastanın hareket kontrolünü sağlamak, istenildiğinde hasta ile koopere olabilmek, otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı hemodinamik değişiklikleri minimalize etmek, öğürme gibi istenmeyen reflekslerin ve sekresyonların baskılanması amacıyla ERKP sırasında sedasyon uygulanmalıdır (21).

ERKP sırasında kanülasyon, sfinkterotomi, balonla dilatasyon, litotripsi, taşın çıkarılması ağrıya yol açabilen durumlardır. ERKP’de selektif kanülasyon yapılamaması, oddi fibrozisi, periampüller divertikül ve maligniteler gibi nedenlerle işlem başarısızlığı,

işlem süresinin uzamasına, ağrının artmasına, hasta uyumsuzluğuna veya hareketliliğe yolaçabilir (22). Özellikle huzursuz, problemlı hastalarda ve zor girişimsel işlemlerde değişik düzeylerde sedasyon ve analjezi gerekebilir (21).

2.6. Sedasyon

Sedasyon, terapötik bir girişim veya incelemenin yapılmasını kolaylaştırmak için farklı ajanlar ve yöntemler kullanılarak hastanın santral sinir sistemi (SSS)'nin baskılanması sonucu çevreyle olan ilişkisinin, bilincinin ve anksiyetesinin azaltılması işlemidir (23). Kullanılan farmakolojik ajanın dozuna bağlı olarak mental ve fiziksel gerginliği rahatlatmak amacıyla, ilgili merkezlerin depresyonu ile uyanıklıktan genel anesteziye kadar varabilen bir tablodur (24). Sedasyon, farmakolojik, farmakolojik olmayan yöntemler ve kombinasyonlarıyla uygulanabilir.

Hastalar cerrahi girişim, rejyonel ve lokal anestezi veya diğer uygulamalara ilişkin anksiyete duymakta, ağrı, rahatsızlık çekme korkusu yaşamakta, tanımadıkları ortamda uyanık iken görsel ve işitsel birçok uyarı ile karşılaşmaktadır. Hastaların duyduğu korku ve anksiyeteyi azaltmak, rahatsızlığını hafifletmek, işlemle ilgili toleransını ve konforunu artırmak için sedatif ve opioidler sıkça kullanılmaktadır (25).

Bilinç ve uyanıklık, retiküler aktive edici sistem olarak adlandırılan ve beyin sapı ve hipotalamik bölgelerden santral hemisfere uzanan kısımlardan çıkan impuls akımına bağlıdır. Korteks, retiküler aktive edici sistem ve subkortikal merkezler sedasyon ve anesteziden etkilenen kısımlar olarak gösterilmiştir. SSS'nin değişik derecelerde etkilenişine bağlı olarak; minimal sedasyon, hafif sedasyon (bilinçli sedasyon), derin sedasyon ve genel anestezi durumları ortaya çıkar.

2.6.1. Minimal Sedasyon

Hastanın sözel uyarılara normal yanıtlar verebildiği, ilaçlarla bilincin minimal baskılandığı durumdur. Koruyucu refleksler ve havayolu sağlamdır. Kognitif fonksiyonlar ve koordinasyon bozulabilmesine rağmen solunumsal ve kardiyovasküler fonksiyonlar etkilenmez (24).

2.6.2. Hafif Sedasyon (Bilinçli Sedasyon)

Hastanın sözel ve fiziksel uyarılara yanıt verebilecek şekilde ilaçlarla bilincin baskılandığı durumdur. Tüm koruyucu refleksler sağlamdır. Hasta müdahale gerekmezken kendi hava yolu açıklığını koruyabilir, spontan solunumu yeterlidir. Kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle etkilenmez.

Bilinçli sedasyon bilincin tam açık hali ile genel anestezide ulaşılan bilinçsizlik hali arasındaki bir durum olup, genel anestezi için gerekenden daha düşük dozdaki anestezi ajanları ile ortaya çıkartılabilir ve sürdürülebilir. Bilinçli sedasyonun, çabuk derlenme arzusu edildiği durumlarda genel anesteziden daha uygun olduğu kabul edilmektedir.

Anksiyeteyi azaltarak ve amnezi oluşturarak hastanın daha rahat olmasını sağlayabilir ve böylece müdahale için gerekli şartları daha olumlu hale getirebilir. Amaçları şu şekilde özetlenebilir (26);

1. Anksiyeteyi gidermeli ve amnezi oluşturmalı
2. Analjezi sağlamalı ve ağrıdan kaynaklı sıkıntıyı yok etmeli
3. Cerrahi işleme toleransı sağlamalı
4. Minimal risk teşkil etmeli
5. İşlemi yapan ekibe rahat çalışma ortamını sağlamalı

Çoğu vakada hastalar birkaç saat içinde eve dönebilecek durumda olurlar. Çabuk kendine gelme yalnızca hastalar için bir avantaj olmayıp, hasta sirkülasyonunun önemli derecede artırılacağı hastaneler ve ayaktan hasta üniteleri için de bir avantajdır. Bilinçli sedasyon, bazı prosedürler için temel teşkil eden, hastanın hekim veya cerrah ile işbirliği içinde olmasını mümkün kılmakla da, genel anestezide göre bir avantaj daha sağlar (27).

2.6.3. Derin Sedasyon

Hastanın kolaylıkla uyandırılmadığı, ancak tekrarlayan veya ağrılı uyarılara tepki verdiği ilaçlarla bilincin baskılandığı durumdur. Sözel ve fiziksel uyarılara yanıt alınmaz. Bilinç deprese veya kısmen kaybolmuştur ancak hasta hipokinetik, kognitif fonksiyonları iyice bozulmuş ve kooperasyon kurulamaz haldedir. Koruyucu refleksler kısmen veya tamamen kaybolmuştur ve hava yolu açıklığı sürdürülemezdir. Hastanın hava yolu

açıklığını ve spontan solunumunu sürdürebilmesi için yardım gerekebilir. Vital bulgular değişkendir. Kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle korunmuştur (27,28).

Derin sedasyondan genel anesteziye geçiş olabilir. Genel anestezi alanlarda rutin ve sürekli olarak görülen reflekslerin kaybı dışında iki durumun ayırımı zordur. Bu nedenle derin sedasyonun risklerinin genel anesteziden daha fazla olabileceğinin farkında olunmalıdır (29). Genel anestezi ameliyathane ortamı dışında istenmeyen bir durumdur. Dolayısıyla sedasyon ve analjezi uygulanırken bir takım kurallara uymak gerekir (28,30).

2.6.4. Genel Anestezi

Ağrılı uyarılarla bile hastanın uyandırılmadığı ilaçlarla bilinç kaybının olduğu durumdur. Hava yolu açıklığını ve solunumu sürdürebilmek için sıklıkla yardım gerekir. Genellikle spontan solunum sürdürülemediği için pozitif basınçlı ventilasyon gerekebilir. Koruyucu refleksler kaybolmuş, kardiyovasküler fonksiyonlar sıklıkla bozulmuştur (27).

2.6.5. Sedasyona Bağlı Komplikasyon Riskini Artıran Durumlar

Sedasyonun amacı işlem sırasında rahat, koopere, kardiyovasküler açıdan stabil, hava yolunu koruyabilen bir hasta sağlamaktır. Sedatif ve analjezik ajanlara farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtta geniş bireysel değişkenlik, sedatif ajanlara gereksinimindeki farklılıklar, girişimler arasında ya da aynı girişim sırasında stimülasyon ve rahatsızlığın derecesinde değişim farklı sedasyon düzeylerini gerektirebilir (23,25).

Titre edilen sedasyonda bile hedeflenen sedasyon derecesi ve doğru olduğu düşünülen doz her hasta için uygun olmayacağından yetersiz veya aşırı sedasyon sık görülmektedir (31).

Tanı ve tedavi amaçlı küçük invaziv müdahaleler, ağrı ve rahatsızlık oluşturmasından başka korku ve anksiyeteye yol açabilir. Yetersiz sedasyon ve analjezi mevcut anksiyetenin daha da artmasına, hastanın fizyolojik ve psikolojik yönden zarar görmesine yol açabilir. Taşikardi, hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite özellikle riskli gruplarda yer alan hastalarda miyokardiyal iskemiye hatta infarktüsü presipite edebilir (28,32). Sedasyon/analjezi sırasında hedeflenen sedasyon düzeyinin ötesinde derin sedasyona hatta

genel anesteziye geçiş olabilir. Aşırı sedasyon derlenmede gecikme, ciddi kardiyak ve solunum depresyonu gibi risklere neden olabilmektedir (31).

Hastaların anksiyete düzeyleri, stresli olaylara yanıtları, önceki deneyimleri, kişilik yapıları, istenilen sedasyon düzeyini oluşturmak için gerekli sedatif ajan ihtiyacını değiştirmektedir (31). Ayrıca girişimin süresi, tipi, ağırlı olup olmadığı, yeri ve girişim sırasında hasta pozisyonu da sedatif ajan gereksinimini ve komplikasyon riskini değiştirmektedir. Hastaya ait bazı faktörler de sedasyona bağlı komplikasyon riskini artırabilir;

- ASA III üzerindeki hastalar
- Hava yolu patolojileri (zor hava yolu yönetimi)
- Kronik akciğer hastalıkları, aktif enfeksiyon (bronkospazm riski)
- Uygun olmayan açlık süresi, gastroözefageal reflü (aspirasyon riski)
- Hipovolemi
- Kardiyak hastalıklar
- Kraniyofasyal malformasyonlar
- Nörolojik/psikiyatrik bozukluklar (Sedasyon düzeyini değerlendirmek zorlaşır)
- Böbrek ve karaciğer bozuklukları (ilaçların metabolizması değişir)
- Metabolik hastalıklar, sepsis, obezite, elektrolit ve asit-baz bozuklukları
- Bilinmeyen risk faktörleri

2.6.6. Sedasyon Öncesi Hazırlıklar

Sedasyon uygulanacak her hastanın genel sağlık durumu mutlaka incelenmeli ve genel anestezi alacakmış gibi kabul edilmelidir. Operasyona hazırlanan hastalara nasıl preoperatif vizit yapılıyorsa bu hastalar mutlaka önceden değerlendirilmelidir. Hastaların fizik muayeneleri yapılmalı ve laboratuvar parametreleri çıkartılmalıdır. Sedasyona bağlı komplikasyon riskini tetikleyecek faktörler incelenmelidir.

Tüm hastaların anamnezleri sedasyondan önce eksiksiz olarak alınmalı ve kaydedilmelidir (33).

- Yaş ve vücut ağırlığı
- Mental durumu ve oryantasyonu
- Vital bulgular (kalp atım hızı, kan basıncı, solunum sayısı ve vücut ısısı)

- Önceki hastalık, müdahale ve anestezi öyküsü
- Ailesinde herhangi bir kalıtsal hastalık olup olmadığı
- İlaç alerjisi öyküsü, son kullanılan oral ilaçların zamanı ve içeriği

2.6.7. Sedasyon Öncesi Kayıtlar

Sedasyon öncesinde hasta ve/veya hastanın yasal sorumluluğunu taşıyan kişiye (anne, baba vs.) sedasyon/analjezi planı, yararları, olası tehlike ve komplikasyonlar hakkında bilgi verilmeli, alternatif yöntemler açıklanmalı ve onam alınmalıdır. Hastanın adı-soyadı, yaşı, adresi, telefon numaraları, ASA sınıfı, genel durum, hastanın kısa anamnezi, vital bulguları, fizik muayene bulguları, havayolu muayenesi, solunum ve oksijenasyon durumu, bilinç düzeyi, sedasyon skorları, kullandığı ilaçlar, sigara-alkol kullanımı, bulantı-kusma ve alerji öyküsü, uygulanacak işlem ve anestezi yöntemi, olası komplikasyonlar belirlenerek hasta formuna kaydedilmelidir.

2.6.8. Sedasyon Öncesi Açlık Süreleri

Sedasyonun derecesine bağlı olarak sedatiflerin havayolu reflekslerini bozma eğilimleri vardır. Bu nedenle hastanın aç kalması sağlanmalıdır. ASA'nın uygulama öncesi açlık durumu ile ilgili kuralları Tablo 1.de gösterilmiştir (28).

Tablo 1. ASA'nın Uygulama Öncesi Açlık Durumu ile İlgili Kuralları

Alınan Materyal	Minimum Açlık Süresi
Sade sıvılar (su, çay, posasız meyve suları)	2 saat
Anne sütü	4 saat
Bebek maması	6 saat
İnsan sütü dışındaki sütler	6 saat
Yağ içermeyen hafif yiyecekler	6 saat
Katı gıdalar	8 saat

Elektif hastalara önceden belirlenmiş girişim günü randevusu verilerek, hazırlıklı gelmeleri sağlanmalıdır. Acil durumlarda veya bazı hastalıklarda mide boşalma zamanının uzayacağı düşünülerek, hedeflenen sedasyon düzeyi, girişimin ertelenme olasılığı ve entübasyonla trakeanın korunması göz önüne alınmalıdır (2).

2.6.9. Sedasyon Uygulayıcısının Özellikleri

Sedasyon uygulayıcılarının; derin sedasyona giren hastaları veya genel anestezi durumuna geçen hastaları kurtarabilme yeteneklerinin ve ileri yaşam destek becerilerinin olması gerekir (28).

2.6.10. Sedatif ve Analjezik İlaçların Titrasyonu

İntravenöz (iv) sedatif ilaçlar, istenilen sedasyon/analjezi düzeyine ulaşıncaya kadar küçük ve artan dozlarda kademeli uygulanmalıdır. Hastanın yaşı, vücut ağırlığı temel alınarak tek dozda verilmemelidir (2,28).

2.6.11. Damar Yolu

İv sedasyon uygulanan tüm vakalarda hasta tamamen kendine gelinceye dek tüm işlemler boyunca güvenilir bir damar yolu bulunmalıdır (14,34).

2.7. Sedasyon Sırasında Hastanın İzlenmesi

Solunum (ventilasyon) ve oksijenizasyon durumu, hemodinamik değişkenler, kullanılan ilaçlar, vücut ısısı, sedasyon düzeyi, bilinç durumu ve genel duruma ilişkin bilgiler girişim süresince, uyanma döneminde ve taburcu edilirken düzenli aralıklarla kaydedilmelidir. Vital bulguların izlem aralığı 10 dakika (dk)'dan uzun olmamalıdır. Monitorizasyon ASA'nın belirlediği temel anestezi monitorizasyonu standartlarına uygun olmalıdır. Ameliyathane dışı girişimlerde hasta bakım standartları, ameliyathane anestezi bakım standartlarından farklı değildir. Anestezik bakım deneyimli kişiler tarafından sağlanmalıdır. Her hasta için anestezik bakım planı çıkarılmalı, hedeflenen sedasyon/analjezi düzeyi belirlenmelidir. Girişime başlanmadan hemen önce preanestezik değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın izlemi klinik ve monitörize takip temelinde yapılmalıdır.

Pulsoksimetre, arteryel kandaki hemoglobinin oksijen saturasyonunu gösterir. Kardiyovasküler ve respiratuvar sistemler ile ilgili önemli bilgiler sağladığı için bütün

hastalar pulsoksimetre ile uygun alarm limitleri içinde izlenmelidir (2). Oksijenizasyon dudak, cilt ve tırnak rengi ile klinik olarak da takip edilebilir. Solunum fonksiyonu oskültasyonla veya gözleyerek izlenmelidir. Derin sedasyon uygulanan hastaların tamamında ve bilinçli sedasyona rağmen ventilasyonun doğrudan gözlenemediği hastalarda soluk sonu karbondioksit izlenmelidir.

Elektrokardiyografi (EKG), kalp hızının ve ritminin izlenmesini, aritmilerin belirlenmesini sağlar ve miyokard iskemisinin tespit edilebilmesine yardımcı olabilir. Başta kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalar olmak üzere minimal sedasyon uygulansa bile tüm hastalarda kullanılmalıdır (2). Noninvaziv arteriyel kan basıncı ölçümü, prekordiyal veya özofageal steteskopla kalp seslerinin dinlenmesi ve periferik nabız palpasyonu ile dolaşımın yeterliliği izlenmelidir.

Bilinçli sedasyon sırasında çocuklar, iletişim kurulamayan erişkinler, mental bozukluğu olanlar veya hareketsizlik gerektiren girişimler dışında sözel veya fiziksel uyarılara verilen hasta yanıtı ile bilinç durumu değerlendirilebilir. Sedasyon düzeyini takibi için sedasyon skorları kullanılabilir. Rutin olmamakla birlikte anestezi derinliğinin takibi için bispektral indeks (BİS) özellikle nörolojik/mental disfonksiyonlu hastalarda kullanılabilir.

2.8. Bilinçli Sedasyonda Sedasyon Düzeyinin Takip Edilmesi

Sedasyon uygulamasına ait riskler sedasyonun düzeyi ile ilişkilidir ve hedeflenen sedasyon düzeyinin yakalanabilmesi için sedasyon seviyesinin takip edilmesi gerekir. Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olmasının bazı sakıncaları vardır. Anestezinin yüzeysel oluşu ağrılı uyaranlara verilen nöro-endokrin ve refleks yanıtları yeterince önleyemediği için zararlı olabilir. Derin anestezi de vital fonksiyonları aşırı baskılayarak, hemodinamik dengenin bozulması ile birlikte uyanma döneminin uzaması ve bunlara eşlik edebilen bir çok problemi beraberinde getirmektedir.

Bu nedenle anestezi ajanlarının ilk kullanımından bu yana anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik güvenilir klinik belirtiler ve bunların izlenmesine olanak sağlayacak yöntemlerin arayışı süregelmektedir. Bu yöntemler hem anestezi uygulamasını kolaylaştıracak hem de hastanın güvenliğini artıracaktır. Sedasyon düzeyinin

değerlendirilmesi için kullanılan sistemlerin doğru, hızlı ve kolay kullanılabilir, tekrarlanabilir, kolay kaydedilir ve hasta için rahatsızlık verici olmaması gereklidir.

Anestezi derinliğini ölçmede kullanılacak olan ideal monitörde olması gereken özellikleri; kullanım kolaylığı, kalibrasyon ihtiyacı olmaması ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak hastaların yaş, boy, cinsiyet, mevcut hastalık ve kullanılan anestezi ilacın veya ilaçların özelliklerinden etkilenmemesi olarak sayılabilir (35).

Sedasyonun değerlendirilmesini ya da monitörizasyonunu iki temel yöntemle yapmak mümkündür (36):

1) Subjektif değerlendirmeler: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS), Wilson ve arkadaşlarının beş aşamalı Sedasyon Skoru, Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, Riker sedasyon ajitasyon skalası kullanılan sedasyon değerlendirme skalalarından bazılarıdır. Elde edilen sedasyon seviyesinin girişim süresince ve sonrasında gözlemci tarafından takibi için bazı sedasyon skalaları kullanılmasına rağmen güvenli ve etkili bir yöntem hala tartışılmaktadır (14).

2) Objektif ölçümler: Objektif ölçümler bir cihaz aracılığıyla yapılan, değerlendirmeyi yapan kişinin gözlemine dayanmayan kriterlerdir. (Plazma ilaç konsantrasyonu, frontal elektromyografi, kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri, alt özefagus kontraktilitesi, elektroensefalografi (EEG), BİS, uyarılmış potansiyeller gibi).

2.9. Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS)

Sedasyon başladıktan sonra tüm hastalar hemodinamik etkiler ve sedasyon skoru açısından yakın takip edilmelidir (37). Hastaların düzeltilebilen fizyolojik parametreleri düzeltildiğinde mRSS, kritik hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan sedasyon skorlarından (38).

2.10. Bispektral İndeks (BİS)

BİS, kortikal EEG kayıtlarını kullanarak bilinç ve bilinç kaybı arasındaki ilişkiyi, anestezi ve sedatif ajanların beyindeki hipnotik etkilerini gösterir (39). %0-100 arasında sayısal değer olarak hastanın hipnotik düzeyini sürekli olarak ölçmek için geliştirilmiş özel bir EEG parametresidir.

BİS, EEG'nin amplitüd ve frekans ölçümlerinin istatistiksel bir derivativesidir, sinüs dalga bileşenlerinin ilişkilerini veya eşleşmelerini inceler (40). EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz etkileşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir (41).

2.10.1. Tarihsel Gelişim

Anestezik ilaç düzeylerini optimize etmek ve bireysel farklılıkları da göz önüne alarak, istenen hipnotik durumu saptamak için yeni monitörizasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulmuş, genel anesteziklerin SSS'ni deprese etmeleri ve serebral korteksin elektriksel aktivitesinin EEG kullanılarak ölçülebilmesi anestezik derinliğinin ölçülebileceğini düşündürmüştür (40,42). Dijital teknoloji ve elektrik donanımındaki gelişmeler EEG monitörlerinin gelişmesini sağlamıştır.

1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi'nin onayını alarak klinik kullanıma girmiştir (40). Böylece frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen algılayıcı sensörler yardımı ile EEG aktivitesinin sinüzoidal komponentlerinin ölçümü prensibine dayalı, hipnotik seviyeyi ve anestezik derinliğini yansıtan bir monitör sistemi elde edilmiştir (40,42,43).

2.10.2. BİS Analizi

BİS analizinde 0 (izoelektrik) ile 100 (uyanıklık) arasındaki skala, EEG'deki değişik frekansların bileşkesidir. BİS değeri, 0 ile 100 arasında monitörde gösterilen tek bir doğrusal sayısal değer olup, bu değer 30 saniye (sn)'nin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir. Bu bilgiler ortalama her 2 ile 5 sn arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS'deki gereksiz dalgalanmalar önlenmekte ve sayılı bir BİS değerinin devamı sağlanmış olmaktadır (44).

BİS değerlerinin esası, spontan EEG'de hipnotik durumla ilgili olarak gelişen değişiklikleri otomatik olarak analiz etmek ve bir indekse çevirmektir. Bu sayısal değere de BİS indeksi denilmektedir. Bu değerler, klinik durum ve EEG bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir (45).

Tablo 2. BİS, Klinik Durum ve EEG Arasındaki İlişki

BİS Düzeyi	Klinik Durum	EEG'nin Esas Özelliği
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar baskılanma
0	İzoelektrik EEG	Toplam baskılanma

BİS'in yorumlanmasında üç temel özellik bilinmelidir;

- Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir.
- İstatiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
- Beynin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer, ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Hatırlama, hafıza ve psikolojik testlerin değerlendirilmesi ile BİS'in yeterli hipnotik düzeyi ortalama %60-40 arasında gösterdiği belirlenmiştir (46). Uyanık ve premedike edilmemiş hastalar %100-93, uyarılara cevapsızlık %80-75, bilinç kaybı %75-68, genel anestezi altındaki cerrahiye yüksek yanıtı %60-45, derin kortikal supresyon %40-30, kortikal sessizlik %0 değerleri olarak tanımlanmıştır (47). BİS değeri; 70'in üstündeyken yeterli sedasyonun sağlandığı fakat bilinçlilik ve hatırlama olasılığının daha yüksek olduğu, 70'in altına indikçe hatırlama olasılığının dramatik olarak düştüğü gözlenmiştir. Hastaların yarısında sözel uyarıya yanıtı engelleyen BİS değeri 67-79'dur (42). 75-85 arasındaki BİS değerlerinin endoskopik işlemler için yeterli ve fonksiyonel düzeyde sedasyon sağladığı ifade edilmiştir (48). Tablo 3'de BİS ve sedasyon düzeyinin korelasyonu görülmektedir (49).

Tablo 3. BİS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

BİS Düzeyi	Sedasyon Düzeyi
100-86	Uyanık
85-66	Yüksek sesli uyarana cevap var
65-41	Uyarılara minimal cevap, hatırlama düşük olasılık
40-20	Ağrılı uyarana cevapsız derin sedasyon
< 20	EEG'de supresyon
0	Beyin aktivitesi yok

2.10.3. Klinik Yorumu

BİS daha sıklıkla genel anestezi sırasında kullanılmakla beraber sedasyon sırasında da hastanın takibinde kullanılabilen, hasta ve cerrahı rahatsız etmeksizin sedasyon derinliği hakkında bilgi vermektedir (50). Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi, her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir (41).

BİS, hipnotik ajanların EEG üzerindeki etkilerini ölçer. Hipnotik ilaç uygulamasıyla hastanın bilinç düzeyi pek çok aşamadan geçerken BİS değeri uyanık bilinç durumunu gösteren 100 değerinden düşer. BİS, EEG verisinden oluştuğu için gösterdiği 15-30 sn önceki durumun ifadesidir (51,52).

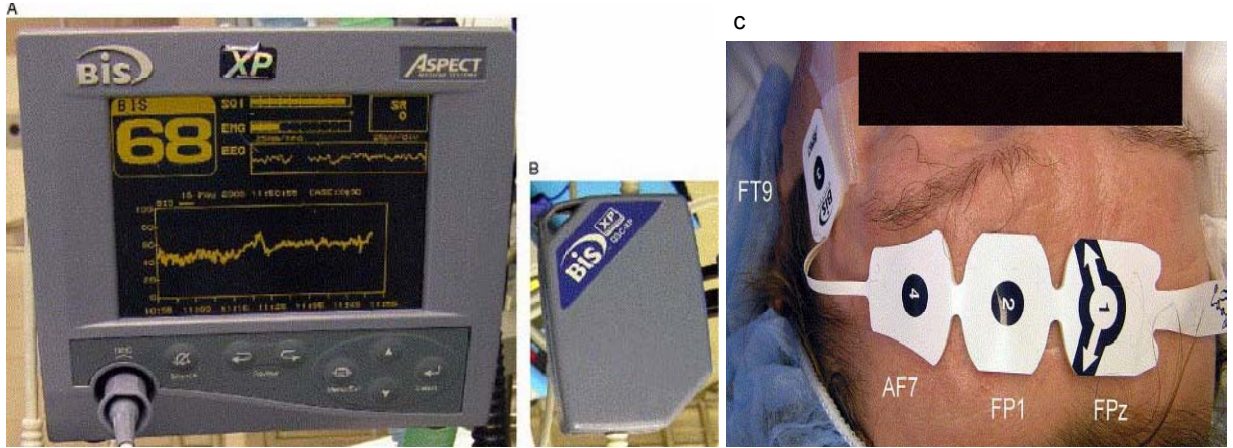
Anestezinin yüzeyelleşmesi veya derinleşmesi ile BİS'te artma veya azalma şeklinde ve klinik ve hemodinamik parametrelerle korele bir şekilde dakikalar içinde yavaş olarak gelişir. Ancak BİS değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 sn sonra gösterebilir (52). Anestezi altındaki hastada uyanmanın en erken kanıtı, kas gevşetici ve opiyoid etkisi altında bile hemodinamik değişiklikler olmadan da BİS sayısal ve dalga göstergelerinde ani artışlar şeklinde kendini gösterir.

BİS direkt bir analjezi göstergesi değildir, dolaylı olarak ağrılı uyarıların neden olduğu SSS değişikliklerini ortaya koyabilir. Anestezi altındaki hastada analjezi yeterli değilse ağrılı uyarının neden olduğu kortikal aktivasyon BİS trasesinde değişikliğe yol açar, analjezi sağlandıktan sonra kortikal supresyona paralel olarak BİS normale döner.

2.10.4. Uygulanması

BİS monitörü; ekran, açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile dijital sinyal çevirici içeren ara kablo, BİS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Üç veya dört kısımlı kendinden yapışabilen uzun toplayıcı sensör, alın bölgesine ve temporal kemik üzerine yerleştirilerek EEG dalgalarının monitöre aktarılması sağlanır (Resim 3). Cilt bölgesi alkollü solüsyonlarla temizlenip kurulandıktan sonra frontotemporal bölgeye sensör yerleştirilir. 1'inci sensör iki kaş arası mesafeden yaklaşık 2 santimetre yukarıya, 3'üncü sensör sağ ve sol göz hizası ile saçlı deri arası mesafe ortasına, 2'nci ve 4'üncü sensör ise bunların ortasına yapıştırılır. BİS algılayıcısı uygulandıktan

sonra kablo bağlantıları yapıp monitör açılır. EEG sinyalinin algılanabilmesi için elektrotların kafa derisiyle temasını sağlamak ve elektrot bölgelerine 5-10 sn baskı uygulamak gerekir.



Resim 3. BİS XP Monitörü (A) ve kaba EEG datalarını dönüştüren işlemci (B) BİS ile Monitörize Edilmiş Bir Hasta Örneği (C)

2.10.5. BİS Monitörizasyonunun Yararları

BİS monitörizasyonu, diğer monitörizasyon parametreleri ve klinik bulgularla değerlendirildiğinde hipnotik ve analjezikler daha optimal kullanılabilir. Sayısız çalışmalarda potansiyel yararları bildirilmiştir (47):

- Farkında olmanın önlenmesi
- Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi (optimal titrasyon ve daha rasyonel ilaç seçimi ile maliyet azalması)
- Daha iyi derlenme, erken uyanma ve erken taburculuk
- Düşük doz anestezi kullanılması gereken kritik hastaların anestezi yönetimi
- Yoğun bakımda sedasyon düzeylerinin ve bilinç durumlarının değerlendirilmesi
- Beynin metabolik aktivitesi ve metabolik hızındaki azalmaların saptanabilmesi.

EEG (dolayısı ile BİS); nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi, hipotermi, genetik faktörler, yüksek frekanslı sinyaller (elektrokoter, EKG, EEG), ilaçlardan (ketamin, aminofilin ve katekolaminler) etkilenir ve BİS kullanımı sınırlanır (53,54,55).

2.11. Bilinçli Sedasyon İçin Kullanılan İlaçlar

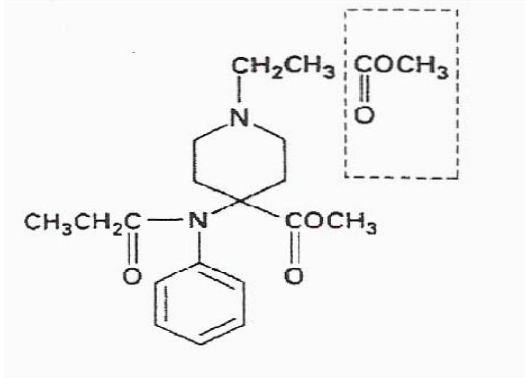
Bilinçli sedasyonda kullanılacak ideal bir sedasyon ajanının; etki başlangıcı hızlı ve yumuşak, uygulanması kolay, dozu kolay ayarlanabilir olmalıdır. Yeterli sedasyon düzeyini sağlamalı, sedasyonun süre ve seviyesi kontrol edilebilmeli, doza bağımlı etkileri monitörize edilebilmelidir. Birikici etki göstermemeli, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri minimal olmalı ve ekonomik olmalıdır. Kardiyovasküler etkileri minimal olmalı, solunumu baskılamamalıdır. Kullanılan ajanın metabolitleri inaktif olmalı, metabolizması hepatik ve renal fonksiyonlardan bağımsız olmalı veya azaltıcı yönde etkilememelidir. Hızlı derlenme sağlamalı ve derlenme odasından ayrılma sürelerini uzatmamalıdır. Seçilen ilaçların etkisi kesildikten sonra çabuk sonlanmalı, gerektiğinde antagonist ilaçlarla etkileri geri döndürülebilmelidir (56,57).

Bilinçli sedasyon; oral, inhalasyon, intranasal, iv, intramuskuler (im), rektal veya sublingual yolla uygulanabilmektedir. Etkisinin çabuk başlaması, doz ayarlamasının yapılabilmesi, hedeflenen sedasyon düzeylerinin kolayca sağlanabilmesi nedeniyle iv teknik daha fazla tercih edilmektedir (58,59). En sık kullanılan ajanlar benzodiyazepinler, narkotikler, barbitüratlar, bazı hipnotikler ve bunların kombinasyonlarıdır (60).

İv yöntemde sedasyon oluşturmak kolaydır, ortam havasını kirletmez, sedasyon düzeyinin kontrolü ve havayolunun devamlılığı mümkün olur. İv uygulama bolus enjeksiyon veya devamlı infüzyon şeklinde yapılabilir. Bolus uygulamanın dezavantajı, yetersiz sedasyon ile aşırı sedasyon arasında değişken bir sedasyon düzeyinin oluşabilmesidir. İv sürekli infüzyon, bolus uygulamaya göre daha fazla ilaç kullanımını gerektirse de, sedasyon düzeyinin istenilen seviyeye getirilmesinin daha kolay olduğu, daha az yan etki oluşturduğu ve derlenmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, yine de aşırı sedasyon riski ve tolerans gelişme olasılığı dikkate alınmalıdır (60).

2.12. Remifentanil

Remifentanil piperidin türevi sentetik bir opiyoid olup, 3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asitin metil esteridir (Şekil 1) (61).



Şekil 1. Remifentanilin Yapısal Formülü

Remifentanil, farmakodinamik özellikleri diğer μ -reseptör agonistlerine benzeyen, yeni ve güçlü bir μ -reseptör agonistidir. μ - reseptörüne afinitesi güçlü, δ ve κ reseptörlerine afinitesi ise daha azdır (62).

2.12.1. Fizikokimyasal Özellikler

Kimyasal olarak fentanil, alfentanil ve sufentanile benzer (63). 1,2 ve 5 mg vialler halindedir ve kullanımdan önce 25 ve 50 $\mu\text{g/ml}$ ' ye sulandırılmalıdır. %92 oranında proteine bağlanır, lipide çözünür. Remifentanil iki şekilde metabolize olur. Ana metaboliti; nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik hidrolizle oluşan karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir (64). Remifentanil asit de aynı şekilde, μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi (ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük) çok daha zayıftır (37). Bu nedenle remifentanilden 1/1000-1/3000 oranında daha az etkilidir (65). Minör metaboliti; N-dealkilasyon yolu ile oluşur.

2.12.2. Farmakokinetik Özellikler

Remifentanil, diğer piperidin türevlerine benzemesine rağmen diğer opioidlerden farklı olarak bir ester bağı taşır. Ester bağı kanda ve başka dokularda nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanır. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi, remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır (62,66).

Remifentanil etkisini hızla gösterir. Bolus uygulamadan sonra etkinin doruk seviyeye erişme süresi 1-1,5 dk'dır. Bu süre, alfentanilde benzer, fentanilde 3-4, morfinde 20 dk'dır. Yarılanma ömrü ortalama 2-3 dk'dır ve bu süre infüzyon süresinden bağımsızdır (67). Dağılım hacmi küçüktür. Yeniden dağılımı hızlıdır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 8,8-40 dk'dır (64).

İlacın üstünlüğü, esteraza dayalı metabolizması nedeniyle vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır (62). Karaciğer veya böbrek yetersizliği olan hastalarda farmakokinetik özellikleri değişmez. Karaciğer ve böbrek yetersizliğinde doz azaltılmasına gerek olmadığı görüşü hakimdir (68).

2.12.3. Organ Sistemlerine Etkileri

Santral Sinir Sistemi: EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Sistemik kan dolaşımı, kafa içi basınç ve serebral metabolizma hızı üzerinde etkileri diğer μ -opioidlerine benzerdir. İnfüzyonu sırasında konvülziyon bildirilmemiştir (69).

Solunum Sistemi: Diğer μ -opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olmaktadır. 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ infüzyon hızlarında dakika ventilasyonunu %50 baskılanmaktadır (70). Depresyonunun derecesi, yalnızca doza değil; yaşa, genel tıbbi duruma ve diğer dış etkenlere de bağlıdır. Diğer μ -opioidlere esas üstünlüğü, belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılsa bile infüzyon kesildikten sonraki 10 dk içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Ayrıca, infüzyon sırasında spontan soluyan hastada solunum depresyonu farkedilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi, yeterli ventilasyon dürtüsünün hızla (genellikle 3 dk içinde) geri gelmesini sağlayacaktır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla geri döndürülebilir (71).

Kardiyovasküler Sistem: Santral vagotonik etkisi ile periferik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde μ -reseptörlerini stimüle ederek, arteryel hipotansiyon ve bradikardi oluşturur. Oluşan bradikardi ve hipotansiyon; remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, iv sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltilebilir.

Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur (72). İndüksiyon sırasında 10 µg/kg'dan fazla remifentanil kullanımı ile sistolik kan basıncında ve kalp hızında % 10-40 azalma kaydedilmiştir. Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotominin neden olduğu stres yanıtı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (73).

Kas Rijiditesi: Doza bağlı olarak kas rijiditesi insidansı ve şiddeti artar. Remifentanilin etki başlangıcı çok hızlı olduğundan rijidite gelişme olasılığı, fentanil ve sufentanilden daha yüksek, alfentanille birbirine yakındır. 2 µg/kg/dk altındaki dozlar rijiditeye yol açmamıştır.

Diğer Etkileri: Histamin salınımına yol açmaz (70). Plasentadan kolayca geçer diğer opiyoidlerin aksine, fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Formülünde glisin bulunduğu için epidural ya da intratekal olarak uygulanması sakıncalıdır (74).

2.12.4. Klinik Kullanımı

Remifentanil hızlı eliminasyon, kısa etki süresi gibi farmakokinetik özellikleri nedeniyle gününbirlik anestezide ve endoskopi ünitesinde sedasyonda klinik kullanıma uygundur (75). Bunun yanında çok az hipnotik özelliği vardır ve yalnız kullanımında bilinç kaybına neden olmaz (76). Bilinç kaybı için hesaplanan dozu 12 µg/kg'dır. Bazı hastalarda 20 µg/kg dozunda bile bilinç kaybı gelişmeyebilir.

Remifentanil infüzyonu ile ağırlı girişimlerde, lokal ve rejyonel anestezi uygulamaları sırasında spontan solunum korunarak hastalarda %90'ın üzerinde yeterli analjezi sağlanmıştır (77).

Remifentanil, anestezi indüksiyon ve idamesinde, ameliyat sonrası ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır (78). Remifentanil etkileri yaşlı hastalarda daha belirgindir (65).

Pratik kullanım, yüksek etkinlik ve güvenlik için, bu ilacın sürekli infüzyon verilmesi gereklidir (70,74). İnfüzyon sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olmaktadır ve bunu en iyi ortaya koyan, ilaçların koşullara duyarlı yarı ömrüdür (context sensitive half-time, $t_{1/2}$ context). *Context-sensitive half-time*, belli bir süre uygulanan iv infüzyonun sonlandırılmasının ardından plazma ilaç konsantrasyonunun % 50 oranında azalması için gereken süreyi tanımlar. Bu süre, diğer ajanlarda infüzyon süresinden etkilenirken, remifentanilde infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dk'dır ve

ilaç konsantrasyonunun % 80 azalması için geçen süre yine infüzyon süresinden bağımsız olarak 15 dk'dan daha azdır. Bu infüzyon durdurulduğunda etkisinin hızla kaybolmasıyla sonuçlanır ve klinikte dozun çok kolay titre edilebileceği anlamına gelir (70).

Yüksek dozda verildiğinde belirgin kas rijiditesi ya da apne görülebilir. 1 µg/kg bolus dozunu takiben kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, oksijen desatürasyonunu önlemek için preoksijenasyon uygulaması önerilmektedir. Remifentanilin yüksek bolus dozlarının havayolu güvenliği olmadan ve 30-60 sn'den hızlı puşe şeklinde kullanılmaması gerekir.

Esteraza dayalı metabolizmayla ilacın etkisinde görülen hızlı azalma, yüksek dozda ilaç uygulansa bile geç solunum depresyonu ortaya çıkmasını önler. İntraoperatif kullanımda infüzyon cerrahi girişim bitene dek sürdürülmeli, postoperatif analjezi uygulamasına infüzyon kesilmeden başlanmalıdır. Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dk içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (79).

2.12.5. Yan Etkileri

Doza ve verilmiş hızına bağlı olarak; bradikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu, kas rijiditesi, hiperaljezi, bulantı ve kusma sayılabilir.

2.13. Sedasyon Sonrası Hasta Gönderme Kriterleri

Girişim tamamlandıktan sonra da hastalar komplikasyonlar açısından risk altında olabilir. Bu nedenle hastalar, kardiyorespiratuvar depresyon tehlikesi ortadan kalkıncaya, sedasyon öncesi bilinç düzeyine ulaşıncaya kadar derlenme odasında izlenmelidir. Hastaların mental durum ve sedasyon düzeyleri periyodik olarak izlenmelidir. Hipoksinin önlenmesi için oksijen verilmeli ve oda havasında oksijen satürasyonu normal sınırlarda olmalıdır. Endikasyonu varsa bulantı/kusmayı önleyici ilaçlar uygulanmalıdır. Günübürlük hastalar taburcu edilmeden önce (27):

- Tamamen uyanık ve oryante olmalı, başlangıç bilinç düzeyi yakalanmalı

- Vital bulgular stabil ve kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalı
- Hava yolu açıklığını sürdürebilecek bir kas gücü olmalı
- Bulantı ve kusma olmamalı
- Antagonist ilaç verilenlerde yeterli süre (2 saate kadar) beklenmeli
- En az 12 saat süre ile araba kullanması yasaklanmalı, yanlarında bir erişkin bulunmalı
- Önerilmişse uyulması gerekli diyet, ilaç ve aktivite ile ilgili yazılı bilgi verilmeli
- Hasta refakatçilerine acil durumda arayabilecekleri telefon numarası verilmelidir.

2.14. Premedikasyon

Premedikasyon, anestezi ile hastanın işlem öncesi biraraya gelmesi, uygulanacak işlemlerin anlatıp hastanın sorularının cevaplanmasıyla başlar. Operasyona hazırlanan olgunun sakin olmasını sağlamak, metabolizmasını azaltmak, kullanılacak anestezi maddelerinin etkilerini potansiyalize etmek amacıyla yapılan uygulamalara “premedikasyon” denir (80). Premedikasyon amacı ile ilk kullanılan ilaç olan morfin, 1869’da kloroform inhalasyonundan önce deney hayvanlarına verilmiştir. Morfin ve atropin 1883’te birlikte kullanılmış, daha sonra bu amaçla kullanılan ilaçların sayısı giderek artmıştır (81).

Preoperatif medikasyon, hastanın cerrahi girişime psikolojik ve farmakolojik olarak hazırlanmasını amaçlar. Preoperatif hazırlığın psikolojik ve farmakolojik iki komponenti vardır (10). Hasta ve hasta yakınlarıyla operasyon öncesi görüşme yapılması, operasyon hakkında bilgi verilerek hastanın psikolojik olarak operasyona hazırlanması psikolojik komponentini oluşturur (6,7). Hastanın mevcut olan veya oluşması muhtemel istenmeyen problemlerin ilaçlar kullanılarak engellenmesi farmakolojik komponentini oluşturur (8).

2.14.1. Premedikasyonun Komponentleri

a) Anksiyoliz: Son zamanlarda premedikasyonun esas amacının sedasyon değil korkunun ortadan kaldırılması yani anksiyoliz olduğu kabul görmektedir. Hastaların sağlık durumlarına, operasyona, geleceğin belirsizliğine, aileden ayrılmalarına, anestezi ve postoperatif rahatsızlık korkusuna bağlı endişeleri sık görülmektedir (82). Şiddetli anksiyete ile postoperatif negatif davranışların artması arasında ilişki görülmüştür (10).

Artmış aritmi insidansı, artmış postoperatif analjezi ihtiyacı, derlenme odası ve hastanede kalma süresinin uzaması ile gecikmiş negatif psikolojik etkilerinden dolayı preoperatif anksiyete önlenmeli ve tedavi edilmelidir (83).

b) Amnezi: Hastaların sonraki yaşamlarını olumsuz etkilememesi, rahatsız edici durumları hatırlamaması, korku oluşturmaması için odalarından ayrıldıktan sonra cerrahi dönem ve odalarına geri dönene kadar olan süreyi hatırlamaması amaçlanır. Anestezi farkında olma riskini azaltır ve anestezi konforunu artırır (84).

c) Analjezi: Preoperatif dönemde ağrısı olan hastalarda analjezik kullanımı özellikle tercih edilir. Hastalar kendilerini iyi hissederler, operasyon öncesi yapılacak girişimlere bağlı ağrı önlenir, işlem sırasındaki analjezik ve anestezi ihtiyacını azaltırlar (84).

d) Antikolinergik Etki: Vagal uyarının neden olduğu hemodinamik değişiklikler ve aritmiler antimuskarinik ilaçla önlenir. Atropin, skopolamin ve glikopirolat premedikasyonda kullanılan antikolinergiklere örnektir. En önemli etkisi refleks bradikardinin ve sekresyonların önlenmesidir.

2.14.2. Premedikasyonun Amaçları (85,86)

- Endişe, korku, anksiyete, ajitasyonun azaltılması,
- Sakinlik, mental rahatlık, amnezi (anterograd ve retrograd) sağlanması,
- İstenmeyen refleks aktivitelerin ve sekresyonların önlenmesi veya azaltılması,
- Anestezi indüksiyonunu kolaylaştırmak ve yan etkilerini azaltmak,
- Gerekli anestezi dozunu azaltılması, sakın uyanma ve rahat derlenme sağlamak, (Metabolik aktiviteyi yavaşlatarak ve anestezi potansiyelini azaltarak)
- Gastrik asit ve volüm artışını engellemek,
- Lokal veya bölgesel anestezide ağrı eşliğini yükseltmek ve lokal anestezi etkisini potansiyelize etmek,
- Alerjik reaksiyonları önlemektir.

Bu amaçların sağlanması için tüm bu etkilere sahip ideal bir ilaç yoktur. Bunun için bazı ilaçların kombinasyonları gerekebilmektedir (86).

2.14.3. Premedikasyon Uygulama Yöntemleri

Premedikasyon amacıyla kullanılan çok sayıda uygulama yöntemi vardır ve yöntem seçimi anesteziistin tercihine ve hastanın ihtiyacına göre değişmektedir (87). Yandaş hastalık veya olguya ait özellikler dikkate alınmalıdır. Kullanılan ilaçlar ve ilaç etkileşimleri çok iyi değerlendirilmelidir (88). Her yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır. Başlıcaları; iv, oral, rektal, transmukozal, transdermal ve intranazaldır.

Oral yol non-invaziv bir uygulama yolu olup, hastalar tarafından daha çabuk kabullenilir bir yöntemdir. Oral ilaç uygulaması doğal ve rahat olması nedeni ile özellikle pediatrik olgularda tercih edilen bir premedikasyon yöntemidir (12).

Oral kullanım kolay, ağrısız, güvenilir, ekonomik ve dozaj hatalarına göreceli olarak daha toleranslı olması gibi avantajları yanında, etkinin geç başlaması, zaman ayarlamasının zor olabilmesi, hastanın koopere olmasını gerektirmesi, ilacın ilk absorpsiyonda hepatik metabolizma ile karşı karşıya kalması, gastrik pH, intestinal enzimler ve motiliteden etkilenmesi, birlikte alınan ilaç ve gıdalarla etkileşmesi gibi dezavantajları mevcuttur (89). Oral yolla ilaçlar tam etki başlangıcı için indüksiyondan 45-60 dk önce verilmelidir.

2.15. Premedikasyonda Kullanılan İlaçlar ve Doz Seçimi

Premedikasyon amacıyla kullanılan ilaçlar başlıca; hipnotik ve sedatifler (barbitüratlar, antihistaminikler, kloral deriveleri, ketamin), trankilizanlar (fenotiyazinler, butirofenonlar, benzodiyazepinler), opioidler, antikolinergikler, antiemetikler ve H₂ reseptör antagonistleridir.

İdeal premedikasyon ajanı sedasyon ve anksiyoliz sağlaması yanında indüksiyon, idame ve derlenme kalitesini artırmalıdır. Uygulamada ideal olan medikasyon sedasyon sağlarken bilinç kaybına neden olmamalıdır (6). Doğal ve rahat bir yoldan kolay alınabilmeli, analjezik ve non-emetik olmalı, indüksiyon ajanının yan etkilerini minimize etmeli, kardiyorespiratuvar stabiliteyi korumalıdır.

Premedikasyon her hastaya kalıp halinde uygulanmamalıdır. Bazı hastaların bazı ilaçlara daha az veya daha çok gereksinimi olabilir. Her uygulamada, hastayı ayrıntılı olarak değerlendirip en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonunu seçmek önemlidir. Ancak standart bir ilaç veya kombinasyonu yoktur (86).

Uygulanacak ilaçların ve dozunun seçimi; hastaların yaşı, ağırlığı, genel durumu (ASA sınıfı), psikolojik ihtiyacı, depresan ilaçlara tepkisi, daha önce uygulanmış olan premedikasyon hikayesi, ilaç alerjisi, uygulanacak işlem (elektif-acil, gününbirlik-yatan olgu), anestezi tekniği ile anestezistin tecrübesi göz önüne alınarak yapılmalıdır (10,84)

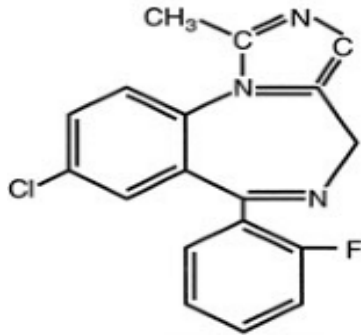
2.16. Midazolam

Midazolam, benzodiyazepin grubunun en yeni üyesidir. Analjezik özelliği yoktur; fakat hipnotik, sedatif, anksiyolitik, amnezik, antikonvülzan etkisi ve etkisinin çok hızlı başlaması midazolamı, ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında benzodiyazepin grubu ilaçlar içinde farklı kılar (90).

Klinikte kullanılan ilk suda çözünür benzodiyazepin olan midazolam 1976'da sentezlenmiştir (90). Midazolam kısa etki süreli bir ajan olup uzamış sedatif etki gösteren uzun etkili benzodiyazepinlere (diyazepam, klordiyazepoksid, lorezepam) tercih edilmektedir (91,92).

2.16.1. Kimyasal Adı ve Formülü

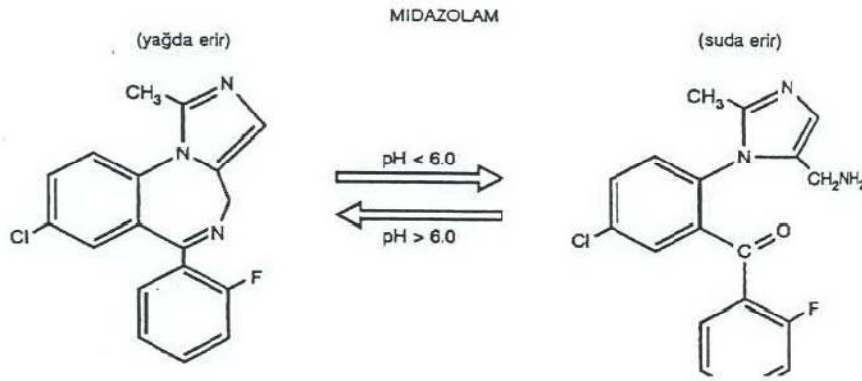
8-kloro-6- (2 - florofenil) - 1 - metil - 4 - hidro - imidazo [1,5-a] [1,4]benzodiyazepin hidroklorid'dir (Şekil 2) (85,90).



Şekil 2. Midazolamın Kimyasal Yapısı

2.16.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Midazolam, imidobenzodiyazepinler ailesine ait olup diğerlerinden imidazol halkası ile ayrılır. İmidazol halkası, ortam pH'sı 4'den düşükse açılır ve suda çözünebilir, pH 4'den büyükse kapanır ve lipid eriyebilirliği yüksek olur (pH bağımlı açılan ve kapanan özel halka sistemi) (Şekil 3).



Şekil 3. Midazolamın pH Bağımlı Yapısı

Bu, midazolama düşük pH'lı sıvılarda çözünürlük, stabilite ve hızlı metabolizasyon; fizyolojik pH'da moleküler yükünü kaybederek lipofilit ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilme özelliği sağlar (90).

2.16.3. Etki Mekanizması

Benzodiyazepinler SSS'de spesifik benzodiyazepin reseptörlerine bağlanarak inhibitör bir mediyatör olan gamma aminobütirik asitin (GABA) etkilerini potansiyalize eder (89). Bu reseptörler GABA reseptörlerinin hemen yakınındaki nöron membranlarının içindeki klor kanallarında yer alır. GABA reseptör kompleksi klor kanallarının açık kalmasını sağlayarak membranı hiperpolarize hale getirir ve nöronu uyarılara dirençli hale getirir (93). Hipnotik etkiyi kalsiyum iyon akışına bağlı bir değişiklik sonucu oluşturduğu kabul edilmektedir (94).

Klinik etkiler midazolamın plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir (95). Plazma konsantrasyon verilerine ve farmakokinetik stimülasyonlara göre, benzodiyazepin reseptör işgali % 20'nin altında iken anksiyolitik etki, %30-50 iken sedasyon, % 60 veya üzerinde bilinç kaybı oluşturur (90,94).

Midazolam sık olmasa da eksitasyon, ajitasyon, davranış bozuklukları gibi paradoksal veya disinhibitör reaksiyonlara neden olabilir. Nedeni bilinmeyen bu durumun, kişilik ve genetik özelliklerden veya midazolamın benzodiyazepin reseptörlerinin yanısıra asetilkolin, serotonin ve katekolaminler gibi mediatörlerin fonksiyonunu da etkilemesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

2.16.4. Farmakokinetik Özellikleri

Midazolam, oral uygulamadan sonra tamamen ve hızla absorbe olur. İlk geçiş eliminasyonundan dolayı biyoyararlanımı %31-72'dir. Yüksek lipofilik özelliğinden dolayı iv uygulamadan sonra etki başlangıcı hızlıdır. Plazma pik konsantrasyonuna 15-50 dk içinde ulaşır. Plazma proteinlerine (albümin) büyük oranda bağlanır (%94). %3-6 oranında serbest ilaç bulunmaktadır. Kan beyin bariyerini sadece bu serbest olanlar geçebilir. Albumin düzeyinin azalabileceği durumlarda etkileri artmaktadır. Verilen doz ve proteine bağlanmadaki farklılıklar bireysel farklılıklara yol açar (95).

2.16.5. Metabolizması

Midazolam primer olarak karaciğerde sitokrom P-450 enzimleri ile metabolize olur. Temel metaboliti alfa-hidroksi midazolamdır ve SSS üzerinde depresandır (85). Diğer iki metaboliti, 4-hidroksi ve alfa 4-hidroksi midazolamdır. Alınan dozun %50-70'i alfa-hidroksi metabolitine konjuge olarak idrarla atılır. Metabolitlerinin bir kısmı hipnotik etkili olsa da, hızla konjuge edilir ve çok az farmakolojik etkisi vardır. Yüksek metabolik klirens etki süresinin kısa olmasına (yaklaşık 2 saat) neden olur. Tekrarlayan dozlardan sonra ilaç etkisinin sonlanmasında eliminasyon yarı ömrü önemli rol oynar.

Midazolamın total metabolik klirensi, hepatik kan akımının yaklaşık %50'sidir. Eliminasyonu, hepatik perfüzyondaki değişikliklere duyarlı olabilir. Yaş, biyotransformasyon kapasitesi ve ilaç dağılım hacimlerine bağlı olarak eliminasyon yarı

ömürleri kişiler arası değişebilir. Yaşlı, nörolojik hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve azalmış pulmoner rezervi olanlarda doz azaltılması gerekir (91,95).

2.16.6. Uygulama Formları ve Dozu

Midazolam; iv, im, oral, rektal ve intranasal yollarla kullanılır. Orijinal olarak iv formülasyonda hazırlanmış olmasına rağmen, hafif sedasyon ve amnezi için oral olarak da başarıyla kullanılabilir. Erişkin dozu; premedikasyonda 0,07-0,1 mg/kg, sedasyonda 0,15 mg/kg, induksiyonda 0,2-0,3 mg/kg'dır. Bilinçli sedasyon uygulamalarında 0,01-0,7 mg/kg dozlarında iv olarak kullanılabilir. Midazolama duyarlılığın kişiden kişiye değişmesi nedeniyle iv dozunun dikkatli titre edilmesi gerekir (95).

Midazolam uyuklamadan derin hipnoza dek varan doza bağımlı sedasyon oluşturur. Midazolamın efektif minimum plazma konsantrasyonu 20-80 ng/ml arasındadır; 80 ng/ml üzerindeki konsantrasyonlarda sedasyon, kas gevşemesi, ataksi, amnezi, 100 ng/ml üzerindeki konsantrasyonlarda uyku oluşur (95).

Aşırı doz reaksiyonunda somnolans, konfüzyon, koma, hipotansiyon, solunum depresyonu görülür ve flumazenil ile tedaviye yanıt verir. Flumazenil, selektif benzodiyazepin reseptörün kompetitif antagonistidir. Amnezi ve sedasyonun geri çevrilmesinde etkili iken, solunum depresyonu üzerindeki etkileri tartışmalıdır (96,97).

2.16.7. Organ Sistemlerine Etkileri

Santral Sinir Sistemine Etkileri: Düşük dozlarda anksiyoliz, amnezi (% 80-90 anterograd amnezi) ve sedasyon oluştururken, induksiyon dozlarında stupor ve bilinç kaybına neden olur. Midazolam doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketim hızını ve serebral kan akımını azaltır, kafa içi ve göz içi basıncını düşürür. İzoelektrik bir EEG oluşturma özelliğine sahip değildir. Antikonvülzan etkileri nedeni ile status epileptikusta kullanılabilir. Konvülsiyon eşliğini yükseltir (86). Direkt analjezik etkileri yoktur (89).

Solunum Sistemine Etkileri: Midazolam doza bağımlı olarak (0,1-0,15 mg/kg dan daha yüksek dozlarda), SSS'nin depresyonu ve CO₂ birikimine karşı solunumsal yanıt baskılayarak solunum depresyonu oluşturur (86). Düşük iv dozlarında bile apne geliştiği

bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli bir titrasyonla kullanılmalıdır (89). Opiyoidlerle kullanıldığında solunum depresyonu artar.

Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Midazolamın hemodinamik etkileri doza bağlıdır. Tek başına oldukça iyi hemodinamik etki sağlar. Belirgin hemodinamik değişiklik sistemik vasküler rezistanstaki azalmadan kaynaklanan arteriyal kan basıncındaki azalmadır. Midazolam diğer benzodiyazepinlere göre arteriyal kan basıncında önemsiz derecede azalma yaratır, hipotansif etki minimaldir ve tiyopental ile aynı görünmektedir. Yüksek dozlarda bile kardiyovasküler sistemde minimal depresyona yol açar (86).

Endokrin etkisi: Endotrakeal entübasyon ve cerrahi stres ile ilişkili katekolamin artışına etkisi minimaldir. Kortikotropin ve beta endorfinlerin artışını anlamlı olarak önler, plazma kortizol seviyesini düşürür (85).

İskelet Kasına Etkisi: Polisinaptik reflekslerde ve nöronlar arası iletimde inhibitör etki gösterir. Yüksek dozlarda iskelet kas-sinir kavşağında iletimi baskılayabilir ancak klinik etkisi saptanamamıştır. GABA üzerinden santral yolla spastik kasları gevşetirler (94).

Diğer Etkileri: Midazolam plasentadan geçerek fetal sirkülasyona girer (95). Renal kan akımını azaltır, hepatic kan akımını değiştirmez (85).

2.16.8. Endikasyonları

Güçlü anksiyolitik ve sedatif etkileri nedeniyle midazolam; premedikasyon, genel anestezi indüksiyonu ve idamesi, kısa diagnostik ve endoskopik girişimler sırasında sürekli sedasyon, rejyonel ve lokal anestezi sırasında bilinçli sedasyon, anterograd amnezi, yoğun bakımda sedasyon için kullanılmaktadır (89).

2.16.9. Premedikasyonda Kullanımı

Midazolamın belirgin anksiyoliz, sedasyon ve amnezi yaparak premedikasyonda önemli bir rolü vardır. Bu ilacın memnuniyetle istenen yan etkisi anterograde (%80-90) ve retrograde amnezidir. Amnezinin derecesi hastanın yaşına ve kullanılan doza göre değişir (98). Midazolam sedatif premedikasyonda diazepamdan daha üstün bulunmuştur (99).

Anestezi indüksiyonundan bir saat öncesine dek verilebilir. Yetişkin premedikasyonda 0,07-0,1 mg/kg, pediatrik premedikasyonda 0,15-0,2 mg/kg im yolla tavsiye edilmektedir. Özellikle enjeksiyondan korkan çocuklarda rektal yolla 0,35-0,45 mg/kg verilebilir (100).

Oral Uygulama: Midazolam hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi ve postoperatif derlenme süresini etkilemeyen özellikleri ile oral uygulamada tercih edilebilir (101). Midazolamın oral kullanımından sonra solunum depresyonu görülmesi çok nadirdir.

0,5-0,75 mg/kg dozlarında efektif oral premedikasyon sağlar (101). Gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur, bu dozda sedasyon yaklaşık olarak 15 dk' da başlar, pik plazma konsantrasyonu 15-45 dk içinde gerçekleşir. Ortalama etki süresi 30 dk'dır. Hızlı hepatik klirensten dolayı oral doz iv dozun 2 katı olmalıdır.

Yiyeceklerle ya da 1 saat önce alımında oral biyoyararlanım etkilenmez. Ancak ilacın çok acı bir tadı vardır ve bu nedenle de tatlı içeceklerle (berrak meyve suları, kolalı içecekler, çilekli veya çikolatalı tatlandırıcılar), ibuprofen şurupla, saf suyla veya likid parasetamolle dilüe edilerek verilebilir (86).

2.16.10. Yan Etkileri

Sedatif dozlarda uzun süreli verildiğinde oluşturduğu en büyük problem solunum depresyonudur. Yan etkileri başlıca; solunum depresyonu, apne, enjeksiyon bölgesinde eritem ve ağrı, kardiyovasküler sistem depresyonu ve kardiyak arrest, asidik tat, bulantı-kusma, konstipasyon, ağız kuruluğu, uzun süreli sedasyon, dikkat azalması, konfüzyon, öfori, halüsinasyon, ajitasyon, istemsiz hareketler, ataksi, baş dönmesi, baş ağrısı, konuşma bozukluğu, hıçkırık, görme bulanıklığı, hipersensitivite, alerjik reaksiyon, kaşıntı, cilt döküntüleri'dir (95).

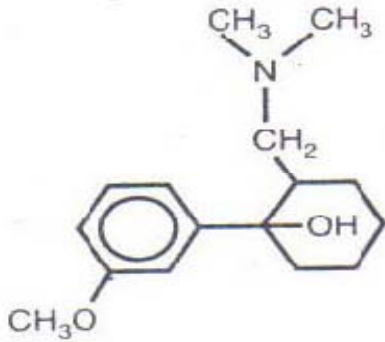
2.17. Tramadol

Tramadol kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi santral etkili, bir sentetik analjeziktir (102). Hem zayıf bir opiyoid agonisti, hem de monoamin nörotransmitter geri alım inhibitörüdür. Analjezik sınıflamasında zayıf opiyoid grubunda yer alan tramadol aslında hem opiyoid hem de nonopiyoid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir

ilaçtır. Bu çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlar (103).

2.17.1. Kimyasal Adı ve Formülü

Tramadol hidrokloridin kimyasal adı; sis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil) sikloheksanol hidrokloriddir (Şekil.4) (104).



Şekil 4. Tramadolun Kimyasal Yapısı

2.17.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Tramadol, farmakolojik olarak her biri farklı mekanizmaya sahip, aktif, iki izomerin rasemik bir karışımıdır [(+/-) enantiomer: (+) tramadol ve (-) tramadol]. Etkisinin %32'si opioid, %65'i ise non-opioid mekanizmalarca sağlanır, bu nedenle etkisi naloksan ile tamamen ortadan kaldırılamaz (105).

(+) Enantiomer ve metaboliti O-desmetiltramadol, opioid agonist etkiye sahiptir. Tek aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol, μ -reseptörlere karşı 170 kat daha yüksek affiniteye sahiptir ve ana bileşik tramadolden 6 kat daha potenttir (106). Analjezik etkinlikte (+) tramadol, (-) tramadolden 10 kat daha aktiftir (107).

2.17.3. Etki Mekanizması

Tramadol, μ -reseptörlerine zayıf affinite gösterir, δ ve κ reseptörlerine etkisi daha da azdır. Zayıf μ -opioid reseptör agonisti, noradrenalin ve serotonin presinaptik geri alım

inhibötörü, aynı zamanda serotonin salınımını stimülatörüdür (106). (+) Enantiomer serotonin geri alınımını (-) enantiomerden daha fazla etkiler ve artan bir serotonin sağlar. Bunun aksine (-) enantiomerler, (+) enantiomere kıyasla daha fazla noradrenalin reuptake inhibisyonu yaparlar (106). Enantiomerlerin tamamlayıcı ve sinerjistik etkileri rasemik tramadolun analjezik etkinliğini ve tolerebilitesini arttırır.

2.17.4. Farmakokinetik Özellikleri

Tramadol; oral, rektal, im, iv, intraartiküler ve epidural yolla kullanılabilir. Tramadol tabletleri veya kapsülleri oral verilmesinden sonra hızla emilir. Plazmada 15-45 dk içinde tespit edilir ve pik plazma seviyesine ortalama 2 saatte ulaşır. Tramadolun yüksek bir doku afinitesi vardır. Özellikle beyin, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara kolay ve yüksek oranda geçer. %20 oranında proteinlere bağlanır.

Oral alımından sonra ilacın tamamı yukarı ince barsaklardan emilir (106). Tek doz alındığında biyoyararlanımı, ilk geçişte eliminasyondan dolayı %70 dolayındadır. Multipl dozlarda tramadolun biyoyararlanımı %100'e ulaşmakta ve süreğen dozu 36 saate ulaşmaktadır (103).

2.17.5. Metabolizması

Tramadol karaciğerde sitokrom p-450 enzimi tarafından metabolize (%80-85) edilir, demetilasyon ile 5, konjugasyon ile 6 olmak üzere toplam 11 metabolit ortaya çıkar (106). Metabolitlerinden sadece O-desmetil tramadol farmakokolojik olarak aktiftir ve zayıf analjezik etkinliği vardır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 5-6 saattir. Tramadol ve metabolitlerinin hemen hemen tamamı böbreklerle vücuttan atılır. %90'ı idrarla, %10'u fekal yolla atılır. Hepatik yetmezlikte plazma konsantrasyonları ve yarılanma süresi 3-4 kat fazlaşır, bu durumda tramadolun dozunu yarıya indirmek veya doz aralığını iki katına çıkarmak gerekmektedir. İleri yaş, ağır karaciğer ve böbrek hastalıklarında atılımı 1,5-2 kat azalır ve serum düzeyi artar.

2.17.6. Uygulama Formları ve Dozu

Oral (damla 2,5 mg, kapsül 50 mg ve retard tablet 100 mg), rektal (suppozituar 100 mg), parenteral (im-iv 100 mg), intraartiküler ve epidural yolla kullanılabilir. Önerilen günlük doz 200-400 mg'dır. Tavan değeri (maksimum 400 mg/gün) olan bir ilaçtır.

Tramadol damla, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda doz titrasyonu için çok uygundur. Damla formu ağız mukozasında hemen emilmeye başlar. Etkisi 10-15 dk'da başlar, 30 dk'da pik yapar, maksimum etki süresi 4-6 saat, analjezi süresi ise 1-4 saat'dir (106).

2.17.7. Organ Sistemlerine Etkileri

Santral Sinir Sistemine Etkileri: Genelde opiyoidler beyin kan akımını, oksijen gereksinimini ve intrakraniyal basıncı düşürürler. Bu etkileri barbitürat ve benzodiyazepinlerin etkilerinden azdır. EEG'ye etkisi minimaldir. Amnezi yapmazlar. En önemli etkileri analjezidir. Toksik dozlarında, epilepsi varlığında, konvülsiyon eşiğini düşüren ilaçlarla kullanıldığında konvülsiyona neden olabilir (108).

Solunum Sistemine Etkisi: Opiyoidler solunum merkezinin CO₂'e hassasiyetini azaltarak etki gösterirler. Bu solunum hızında ve tidal volümde düşüşe ve alveolar CO₂ miktarında artışa yol açar. Diğer opiyoidlerden farklı olarak önerilen dozlarda solunum depresyonu yapmazken yüksek dozlarda anlamlı solunum depresyonu yapar (106).

Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Kalp hızı ve kan basıncı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklikler gösterir. Bu enjeksiyondan 5-10 dk sonra görülür ve geçicidir. Periferik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon özellikle iv uygulama sonrası nadir de olsa görülebilir.

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi: Tramadol kolon motilitesini çok az etkilerken, üst GİS motilitesine ve barsak düz kas tonusuna etkisi yoktur. Oddi sfinkterinde anlamlı bir etkisi yoktur ve zayıf spazmolitik özelliği vardır (109). Mide asit sekresyonunu azaltarak mide pH'sını arttırmaktadır. Kemoreseptör trigger bölgesini uyararak bulantı ve kusma yapar.

Diğer Etkileri: Plasentayı %80 oranında geçer. Fetüs üzerine depresan etkisi yoktur. Histamin serbestleşmesi yapmazlar. Antitüssif etkileri vardır.

2.17.8. Endikasyonları

Başlıca; premedikasyon, preemtif, peroperatif ve postoperatif dönem ağrılar, akut ağrılı durumlar (travma, kırık gibi), kronik ağrılı durumlar (osteoartrit, romatoid artrit, fibromiyalji gibi), nöropatik ağrı'dır (107).

2.17.9. Premedikasyonda Kullanımı

Özellikle çocuklarda tonsillektomi operasyonu öncesi veya diş çekimi gibi sedasyon altında yapılan gününbirlik girişimlerde premedikasyonda kullanımının güvenilirliği ve analjezik etkinliği, respiratuvar depresyon ve uyanma zamanını etkilemediği ile ilgili yayınlar mevcuttur. Parenteral kullanıma ait deneyim ve çalışmanın yaygınlığına karşın damla formunun kullanımı, doz titrasyonunun kolay yapılabilmesi, ağız mukozasında hızlı emilimi ile etkisinin hemen başlaması ve analjezik etkinliği nedeniyle özellikle ileri yaştaki erişkinler ve pediatrik yaş grubu için tercih edilir olmuştur. Oral yolla absorpsiyonu çok iyidir. 0,75-1,0 mg/kg dozunda oral veya im kullanılabilir (110).

2.17.10. Yan Etkileri

Tramadol genellikle klinik kullanımda iyi tolere edilir. Opiyoid komponentine bağlı; bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı; baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terleme sık görülen yan etkilerdir (106).

2.18. Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif terimi Latince 'Cognita' sözcüğünden gelmektedir. Kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanıyı ve bilgiyi içeren bir 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 (4,5).

Yaşlılarda kognitif disfonksiyonu veya bozukluğu tanımlamak ve ayırt etmek güçtür. Bozulmanın ciddiyeti kişiden kişiye değişmekle beraber kognitif fonksiyonların yaşla

birlikte azaldığı bilinen bir durumdur. Yaş artışı ile gerek kısa dönem ve gerekse uzun dönem postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimi açısından önemli bir korelasyon vardır (111). Kognitif disfonksiyonun birçok sebebi ve görülme şekli olabilir. Sıklıkla klinikte demans, deliryum ve depresyon şeklinde kendini gösterir. 65 yaş civarı olguların %10'u, 80 yaş üstü olguların %20'si demansa sahiptir.

2.19. Kognitif Fonksiyonlar İle Anestezinin İlişkisi

Anestezi uygulanan hastaların hızla derlenmeleri ve mental anlamda da anestezi öncesi durumlarına gelmeleri anestezi uzmanları için önemli bir hedeftir (5). Kognitif fonksiyonların postoperatif değerlendirilmesindeki amaç; ya artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini saptamak ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmaktır. Postanestezik etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, hafıza, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir (5). Anestezik maddelere maruz kalımdan sonra, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda 10-12 saat süre ile bozulma olduğu, duyarlı testlerle bu bozulmanın 1-2 gün sürebildiği gösterilmiştir (112). Hastalar hastaneden taburcu edildikten sonra da araba sürmek ve işe dönüş gibi normal günlük aktivitelerine geri dönene kadar psikomotor ve kognitif yetersizlik göstermektedirler (113).

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 izleyebileceği gösterilmiştir. Anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlılarda mental organizasyonlar daha çok etkilenir (114).

2.20. Kognitif Bozukluklar

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılmaktadır (115).

1. Deliryum: Dikkati bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalmayla seyreden akut bilinç bozukluğu ve kognitif değişikliklerle (bellek, yönelim, dil bozukluğu) karakterize dalgalanmalar gösteren bir sendromdur.

2. Demans: Çoklu kognitif yetersizlikle karakterizedir (bellek, yönelim, dil bozukluğu). Sözü edilen kognitif bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.

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

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

2.20.1. Postoperatif Kognitif Bozukluklar

Postoperatif kognitif bozukluklarını; postoperatif deliryum ve POCD (postoperative cognitive dysfunction) olarak iki ana grupta incelemek mümkündür. POCD, DSM-IV sınıflamasında doğrudan tanımlanmamış olmasına rağmen literatürde POCD için nörokognitif bozukluktan söz edilir (115).

2.20.2. POCD (Postoperative Cognitive Dysfunction)

POCD, kavrama ve hafızadaki eksiklik olarak tanımlanır. Erken postoperatif dönemde tipik olarak mental fonksiyonun en düşük seviyeye inmesine rağmen, hastaların büyük çoğunluğu, ameliyat sonrası bir haftada ameliyat öncesi durumlarına gelirler. Yüksek riskli hastalarda daha geç dönemde de meydana gelebilir (116,117).

POCD tanı kriterleri (115);

- 1) Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalmasıyla oluşan bellek zayıflaması
- 2) Yönetsel fonksiyonlarda bozukluk (planlama, organizasyon, soyut düşünme)
- 3) Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama
- 4) Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama.

POCD etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalar multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Ameliyat sonrası gelişen nörotransmitter aktivite bozulma, özellikle yaşlı hastalarda görülebilen azalmış bir nörofizyolojik rezervin varlığı, sitokinler gibi enflamatuvar mediyatörlerin salınımı, hormonal dengesizlik ve genetik faktörler nedeniyle oluştuğu öne sürülmüştür (117).

POCD için risk faktörleri; ileri yaş, önceden var olan kognitif bozukluk, düşük eğitim seviyesi, kötü sağlık durumu, eşlik eden hastalığın ciddiyeti ve postoperatif ağrıdır. İntraoperatif faktörlerin etkisi açık değildir (117).

2.21. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Operasyon öncesi yazılı onam alabilmek, kişinin mental durumunu anlamak ve operasyon sonrası bakımda gösterebilecekleri farklı yaklaşım ihtiyacını anlamak için operasyon öncesi hastaların kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi önemlidir. Kognitif fonksiyonların değerlendirilebilmesi için tam bir nörofizyolojik inceleme yapılmaz. Bazı mini testlerle hem operasyon öncesi kognitif fonksiyonlar değerlendirilebilir hem de operasyon sonrası kognitif disfonksiyon gelişme olasılığı belirlenebilir.

Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psikomotor testler uygulanmaktadır. Ancak hala ortak bir karara varılmış testlerin yokluğu erken postoperatif değerlendirmeyi güçleştirmektedir (118). Kısa oryantasyon bellek konsantrasyon testi, mini mental test (MMT) ve bireysel psikoloji testi, diğer testlere kıyasla kısa sürede kognitif fonksiyonların değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (117,119).

2.21.1. Mini Mental Test (MMT)

1975 yılında yayınlanan ve hastaların kognitif durumunu derecelendirmek için geliştirilmiş kolay uygulanabilir bir yöntemdir (120). MMT, standart testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamada 30 dk'dan fazla zaman almalarından dolayı kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir.

Organik ve fonksiyonel bozuklukları ayırt etmede, genel anestezi sonrası mental fonksiyonları değerlendirmede kullanılan geçerli ve güvenilir bir testtir. Bilişsel bozuklukların saptanmasında, demansiyel bozuklukların seyri ve tedaviye yanıtlarının

izlenmesinde, toplum içerisinde veya bir kurumda yaşamını sürdüren yaşlılarla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda başvurulan popüler bir test olma özelliğini sürdürmektedir (121).

MMT, kısa bir eğitim almış sağlık çalışanınca 5-10 dk gibi bir sürede, poliklinikte ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Uygulamada hasta ve hekimi rahatsız edici, utandırıcı veya güçlük verici bir yanı bulunmamaktadır. MMT, oryantasyon (yönelim), kayıt hafızası, dikkat ve hesap, hatırlama, lisan testleri olmak üzere beş ana başlıktan oluşur (120);

Oryantasyon yeteneğinde; hastanın içinde bulunduğu yer ve zamanla ilgili 10 soru sorulur (hangi yıldayız, hangi mevsimdeyiz, şu anda neredesiniz gibi).

Kayıt hafızası (anlık bellek); hastaya üç kelime verilir ve 20 sn sonra tekrarlaması söylenir (masa, bayrak, elbise gibi).

Dikkat ve hesap yapma; hastanın 100'den geriye doğru 7 çıkararak sayması istenir, 65'e gelince durdurulur. Bunlar frontal lob ile ilişkilidir.

Hatırlama (yakın hafıza); daha önce söylenen üç cismin adını hatırlayıp hatırlamadıkları sorulur ve dominant hipokampal bölge ile ilişkilidir.

Lisan; Hastaya belirli nesnelere gösterilir ve ismi sorulur (saat, kalem) (Dominant temporopariyetal alanla ilgilidir). Hastaya bir cümle söylenir ve tekrar etmesi istenir (eğer ve fakat istemiyorum gibi) (Dominant pariyetal lobla ilişkilidir). Hastaya bir cümle okutulur ve yazıda söyleneni yapması istenir. Hastanın 30 sn içinde anlamlı bir cümle yazması istenir. Hastaya bir şekil gösterilir ve aynısını çizmesi istenir. Üç aşamalı komutun gerçekleşmesi frontal, okuma ve yazma dominant temporopariyetal, şekil kopyalama nondominant pariyetal alanla ilişkilidir.

Toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen testte; 30-24 arası normal, 23-18 arası hafif kognitif bozukluk, 17-0 arası şiddetli kognitif bozukluk olarak değerlendirilir. 23 veya daha az skorlar kognitif yetersizliğin göstergesidir. Kognitif fonksiyondaki bir düşüşü gösteren kriter de MMT'te 2 veya daha fazla puan düşüşüdür (112,120).

Orijinal MMT, daha sonra standardize edilmiş ve uygulama yönergesi ile yeniden yayınlanmıştır (**Ek 1**). Yönerge eşliğinde kullanılan bu versiyonda testin farklı zamanlarda veya farklı kişilerce uygulanması ile oluşan değişkenliğin azaltılması amaçlanmıştır (121,122).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda, klinik prospektif (ileriye dönük), randomize (rastgele), çift kör şeklinde planlandı. Çalışmanın amacı; "ERKP (endoskopik retrograd kolanjio pankreatografi) yapılan hastalarda premedikasyonun kognitif fonksiyonlara etkisi" olarak belirlendi.

Etik Komite izni (Tarih: 07.07.2008, Sayı: 499) alındıktan sonra, Haziran 2008 ile Kasım 2008 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kliniklerinde ERKP uygulamaları için, sedasyon uygulanması endikasyonu konan 18-70 yaş aralığındaki, preoperatif anestezi değerlendirmesinde ASA risk indeksi I, II veya III (**Ek 2**) (123) olan hastalar seçildi. Çalışma, hastaların onayı alındıktan sonra, her iki cinsiyetten olan, kura yöntemi ile rastgele seçilmiş, 20'şer kişilik iki gruptan (n=20) toplam 40 hasta üzerinde yapıldı. ERKP yapılacak hastalara sedasyon öncesindeki oral midazolam ve tramadol premedikasyonunun; sedatif ve analjezik etkileri ile kognitif fonksiyonlara olan etkilerini kıyaslamak, varsa işlem sırasında sedasyon ihtiyacına olan katkılarını, ERKP işleminde uygulanan sedasyonun solunumsal ve hemodinamik etkilerini, işlem sırasında ve sonrasındaki olası olumlu veya olumsuz etkilerini ortaya çıkarmak amaçlandı.

Bu amaçla;

- Kognitif fonksiyonlara etkisi: Mini Mental Test (MMT) (**Ek 1**)
- Hemodinamik etkiler: Kalp Atım Hızı (KAH), Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)
- Solunumsal etkiler: Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂)
- Sedatif etkiler: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS) (**Ek 3**), Bispektral İndeks (BİS)
- Analjeziye etkileri: Numerical Rating Scale (NRS) (**Ek 4**)
- İşlem süresi

- İşlem sırasında uygulanan toplam sedatif infüzyonu miktarı
- İşlem sırasında uygulanan ek sedatif dozu
- Hasta ve hekim memnuniyeti
- İlaçların ve işlemin yan etkileri

değerlendirildi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- ERKP uygulamalarında sedasyon uygulanması endikasyonu konan 18-70 yaş aralığındaki sedatif premedikasyon verilmesinde sakınca olmayan hastalar,
- ASA risk indeksi; I, II veya III olan hastalar,
- Uygulanacak işlemle ilgili yazılı, bilgilendirilmiş onayı alınan hastalar,
- Öncesinde nörolojik, mental-motor disfonksiyonu olmayan, bilinci açık, koopere, oryante hastalar,
- Uygun açlık süresi bulunan hastalar.

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- ASA risk indeksi IV ve üzeri,
- Morbid obezite,
- Bradikardi, hipotansiyon veya kontrolsüz hipertansiyon,
- Belirgin akciğer patolojisi,
- Böbrek (Kreatin değeri 2 gr/dl'nin üzerinde) fonksiyon bozukluğu,
- İleri karaciğer yetmezliği (AST ve ALT değeri 50'nin üzerinde),
- Madde bağımlılığı öyküsü,
- Tramadol, benzodiyazepin ve opiyoidlere bilinen duyarlılık,
- Sedasyona bağlı komplikasyon öyküsü,
- Kanama pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar.

Çalışma planı: Hastalar anestezi polikliniğinde preoperatif olarak değerlendirildi.

Bu işlemle;

- Fizik muayenelerinin yapılarak, anestezi açısından genel sağlık durumunun değerlendirilmesi, kilosunun ve ASA risk indeksinin belirlenmesi

- Anestezi onam formunu imzalayan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan, uygulanacak premedikasyon yöntemi ve yapılacak işlemlerin anlatılarak çalışma için yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş hasta onam formunun alınması
- Hastalara işlemden 30 dk önce premedikasyon amacıyla oral yolla ilaç verileceğinin anlatılması
- Anestezi sırasında karşılaştırma yapılabilmesi için bazal değerlerin kaydedilmesi
- Mini Mental Testin anlatılarak ilk testin uygulanması amaçlandı.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar işlem öncesi 8 saat aç bırakıldı, bu hastalara premedikasyon verilmedi. Preoperatif olarak değerlendirilmiş ve çalışma dışı kriterleri ekarte edilen, uygun açlık süresini sağlayan hastalar, önceden belirlenmiş ERKP randevusu için, ERKP işleminden en az 45 dk önce anestezi polikliniğine çağrıldı. Hastalara anestezi öncesinde, ağrı değerlendirme skorlaması olan NRS (numeric rating scale, sayısal değerlendirme skalası) ile ağrılarını 0-10 arasında (0; hiç ağrı yok, 10; olabilecek en şiddetli ağrı) nasıl ifade edecekleri öğretildi. Tüm olguların OAB, KAH, SpO₂ ile hemodinamik ve solunumsal değerleri; BİS ve mRSS ile sedasyon düzeyleri; NRS ile ağrı düzeyleri; MMT puanı ile kognitif düzeyleri değerlendirilerek ERKP kayıt formuna (**Ek 5**) kaydedildi ve bu değerler **T₁** (Premedikasyon öncesi, bazal) değerleri olarak kabul edildi.

Hastalara herhangi bir komplikasyonda müdahale edebilmek ve işlem sırasında sedasyon uygulayabilmek amacıyla 18-22 Gauge venöz kanül ile en az iki adet periferik damaryolu açıldı.

Değerlendirme sonrasında çalışma için uygun olan hastalardan kura yöntemi ile rastgele olarak iki grup oluşturuldu. Gruplar; **Grup M** ve **Grup T** olarak adlandırıldı. **Grup M** için, midazolam (Dormicum®, 50 mg/10 mL ampul, Roche Müstahzarları A.Ş., İstanbul) 0.15 mg/kg; **Grup T** için, tramadol damla (Contramal® 100 mg/10 mL damla, Abdi İbrahim İlaç San., İstanbul) 1 mg/kg dozlarında ve hangi ilacın verileceğini sadece çalışmayı yöneten ekibin bileceği şekilde iki farklı premedikasyon uygulaması planlandı. Seçilen premedikan ilaç, işlemden 30 dk önce, hesaplanan dozda, 10 ml partikülsüz vişne suyu içerisinde karıştırılarak oral yolla uygulandı. Premedikasyondan sonraki 45 dk içinde herhangi bir nedenle ERKP işlemi başlamamışsa aynı dozlar grup protokolüne göre tekrarlandı.

Tüm olgular premedikasyon öncesi, ERKP öncesi, ERKP’de sedasyon sırasında ve derlenme döneminde izlendiler. Premedikasyondan derlenme dönemine değin olgular 10 aşamada değerlendirildiler (Tablo 4).

Tablo 4. Takip Dönemleri

T₁	Premedikasyon verilmeden önce (Bazal)
T₂	Premedikasyon uygulandıktan 30 dk sonra
T₃	Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 1 dk sonra
T₄	Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 3 dk sonra
T₅	Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 5 dk sonra
T₆	Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 10 dk sonra
T₇	Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 15 dk sonra
T₈	Sedasyon için indüksiyon uygulandıktan 30 dk sonra
T₉	ERKP işlemi bittikten sonra (ERKP ünitesinden ayrılma sırasında)
T₁₀	Derlenme ünitesinde (ERKP işleminden 1 saat sonra)

Olguların Takip Parametreleri ve Dönemleri:

- Kalp Atım Hızı (KAH): T₁, T₂, T₃, T₄, T₅, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀
- Ortalama Arteriyel Basıncı (OAB): T₁, T₂, T₃, T₄, T₅, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀
- Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂): T₁, T₂, T₃, T₄, T₅, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀
- Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS): T₁, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀
- Bispektral İndeks (BİS): T₁, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀
- Numeric Rating Scale (NRS): T₁, T₂, T₉, T₁₀
- Mini Mental Test (MMT): T₁ (preoperatif değerlendirme, giriş), T₁₀ (çıkış)
- İşlem süresi: T₉
- İşlem sırasında uygulanan toplam sedatif infüzyonu miktarı: T₉
- İşlem sırasında uygulanan ek sedatif dozu: T₉
- Hasta/hekim Memnuniyet Skalası: T₁₀
- Yan etkiler: T₂, T₃, T₄, T₅, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀

Premedikasyon uygulanmış, işlem için ERKP ünitesine kabul edilen tüm hastalara; standart DII derivasyonunda EKG, puls oksimetre, non invaziv kan basıncı (GE Dash 2000, USA) ve BİS monitörizasyonu (BİS XP Quatro, Aspect Medical System, USA) uygulandı.

Hastalara sol lateral dekübit pozisyon verildikten sonra, tüm gruplarda sedasyon amacıyla induksiyon; 1 µg/kg dozunda remifentanilin (Ultiva® 2 mg flakon, Glaxo-Smith Kline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) yavaş (5 dk) bir şekilde iv yolla uygulanması ile sağlandı. Tüm gruplarda sedasyonun idamesi; 0,2 µg/kg/dk dozunda remifentanilin perfüzörle (Perfusor Compact S/BRAUN) iv infüzyonu ile sağlandı (Perfüzördeki remifentanil 25 µg/ml dozunda hazırlandı). İşlem boyunca tüm hastalara nasal kanül ile 2 lt/dk'dan %100 O₂ verildi. Aşırı sedasyon (BİS < 70 veya mRSS > 4) durumunda infüzyon titre edilerek sürdürüldü veya geçici süreyle ara verildi. Premedikasyon ve sedasyon uygulandığı halde işlem sırasında yeterli sedasyon veya hareketsizlik sağlanamayan hastalarda (BİS ≥ 90 veya mRSS ≤ 2) analjezi ve sedasyon sağlamak amacıyla 0,5 µg/kg (iv) dozunda ek remifentanil bolusları yapıldı.

İşlem sırasında, gastroenteroloji protokolü gereği uygulayıcı gastroentereolog tarafından oddi sfinkterinin kanülasyonu sırasında sfinkter spazmını yenmek için düz kas spazmolitiği olan Hiyosin-N-butil bromür ampul (Buscopan® 20 mg/1 mL ampul, Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) kullanıldı, bu ilacın yan etkisi olarak gelişebilecek olan taşikardi durumu takip edildi. Kullanılan Hiyosin-N-butil bromür ampul miktarı ile gelişmesi durumunda taşikardi hasta takip formuna kaydedildi ve 0,5 mg/kg esmolol ile tedavi edildi.

İşlem bitiminde remifentanil infüzyonu sonlandırılarak, hastaların ERKP ünitesinden ayrılışı sırasındaki takip parametreleri, işlem süresi, işlem sırasında uygulanan toplam sedatif infüzyonu miktarı ve toplam ek sedatif dozu kayıt edildi.

Oda havasında spontan solurken solunumsal parametreleri ve havayolu refleksleri yerinde olan, sözlü uyarıyla göz açabilen ve basit emirlere cevap verebilen hastalar derlenmeleri için, gastroenteroloji polikliniği derlenme odasında takibe alındı.

Gastroenteroloji polikliniğinde, işlem bitiminin 1'inci saatinde çalışmayı yürüten anestezi uzmanı tarafından, son takip parametreleri, hasta/hekim memnuniyeti (**Ek 6**), BİS, MMT ve yan etkiler açısından değerlendirilerek kayıt edildi. MMT' de 23 veya daha altındaki puanlar kognitif yetersizlik, MMT'te 2 veya daha fazla puan düşüşü de kognitif fonksiyonda azalma olarak kabul edildi. İşlem sonrası ağrı düzeyleri NRS ile değerlendirildi. NRS > 3 olanlara analjezik olarak 1 gr parasetamol infüzyon solüsyonu (Perfalgan 10 mg/ml, 100 ml iv flakon, Bristol-Myers Squibb İlaç, İstanbul) uygulanarak kayıt formuna işlendi.

Tüm olgular, premedikasyondan sonra, ERKP işlemi boyunca ve derlenme döneminde yan etkiler açısından izlenerek kayıt edildiler ve gelişmesi durumunda tedavi edildiler.

- **Desatürasyon (hipoksi)**, periferik oksijen satürasyonunun %90'ın altında olması olarak kabul edildi ve hasta uyarılarak derin nefes alması istendi, nasal kanülle verilen oksijen miktarı 4-6 lt/dk'ya çıkarıldı. Düzelmemesi halinde asiste ventilasyonla tedavi edildi.

- **Hipertansiyon**, hastaların giriş ortalama arter basıncının %20 fazlası hipertansiyon olarak kabul edildi ve perlinganit 0,1 µg/kg ile tedavi edildi.

- **Hipotansiyon**, hastaların giriş ortalama arter basıncının %20 altı hipotansiyon olarak kabul edildi ve 500 ml Ringer Laktat (iv 30 dk'da) ile tedavi edildi.

- **Taşikardi**, hastaların giriş kalp atım hızının %20 fazlası taşikardi olarak kabul edildi ve 0,5 mg/kg esmolol ile tedavi edildi.

- **Bradikardi**, Kalp atım hızının dakikada 50'nin altında olması olarak kabul edildi. 0,01 mg/kg atropin sülfat uygulanması planlandı.

- **Aşırı sedasyon**, BIS < 70 veya mRSS > 4 olarak değerlendirildi. İşlem boyunca aşırı sedasyon durumunda, infüzyon titre edilerek sürdürüldü veya geçici süre ara verildi.

- **Yetersiz sedasyon**, BIS ≥ 90 veya mRSS ≤ 2 olarak değerlendirildi. İşlem boyunca yetersiz sedasyon durumunda veya ek analjezik gereksiniminde 0,5 µg/kg (iv) dozunda ek remifentanil bolusları yapıldı.

- **Ajitasyon**, premedikasyon uygulanmasına ve/veya ek bolus remifentanil yapılmasına rağmen yapılacak işlemlere hasta uyumunu etkileyecek yetersiz sedasyon durumu (mRSS=1) olarak değerlendirildi ve 0,1 mg/kg midazolam ile tedavi edildi.

- **Bulanti-kusma**, gelişmesi durumunda metoklopramid HCL 0,15 mg/kg ile tedavi edildi.

- **Apne**, hastaların 20 sn'den uzun süreli spontan solunumlarının durması olarak kabul edildi ve gelişmesi halinde remifentanil infüzyonu durduruldu, Jaw Thrust manevrası uygulandı, gerekirse asiste ventilasyonla tedavi edildi.

- **Alerji-kaşıntı**, gelişmesi durumunda antihistaminiklerle tedavisi planlandı.

Son değerlendirmesi yapılan, yan etki görülmemiş veya başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, NRS < 3 olan ve derlenme kriterlerini taşıyan hastalar (Modifiye Aldrete Sedasyon

Skorlaması ≥ 9 olanlar) (Ek 7) (124) sorumluluk alabilecek erişkin refakatçi eşliğinde taburcu edildi.

Çalışmanın İstatistiksel Analizinde: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0.1 paket programı kullanıldı (Seri No: 9069728).

Ölçümsel (sayısal, interval) verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Her iki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi yapıldı. Her iki grubun ölçümsel verilerinin kendi içinde zamansal değişimi; normal dağılıma uyanlarda tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (post hoc paired t testi), normal dağılıma uymayanlarda Freidman testi (post hoc Wilcoxon testi) ile değerlendirildi.

Niteliksel (nominal) ve sıralı (ordinal) verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Merkezi eğilim ölçüsü olarak; ölçümsel verilerde aritmetik ortalama, niteliksel ve sıralı verilerde ortanca kullanıldı. Dağılım ölçüsü olarak; ölçümsel verilerde standart sapma, niteliksel ve sıralı verilerde yüzde (%) kullanıldı.

BİS ile mRSS arasındaki korelasyon normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testlerden Speerman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Korelasyon gücü; bağlantı katsayısı (r) için, $r=0,00-0,24$ zayıf, $r=0,25-0,49$ orta, $r=0,50-0,74$ güçlü, $r=0,75-0,1,0$ çok güçlü korelasyon ve (-) r= ters korelasyon, (+) r= pozitif korelasyon olarak değerlendirildi.

Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Her iki grupta da, ERKP işlemi öncesi oral premedikasyon ve sedoanaljezi altında ERKP işlemi başarıyla gerçekleştirildi ve hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı.

Demografik Verilerin Değerlendirilmesi:

Gruplara ait demografik veriler **Tablo 5.**'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo, ASA, işlem süresi, aktif kullanılan el, eğitim durumu ve eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 5. Hastaların Demografik Verileri, İşlem Süresi, Aktif Kullanılan El, Eğitim Durumu ve Eğitim Süresi

Gruplar	Grup M (n=20)	Grup T (n=20)	p
Yaş (yıl)	52,45±12,70	47,25±13,49	0,217
Cinsiyet	K	13 (%65)	0,340
	E	7 (%35)	
Kilo (kg)	72,05±16,10	73,75±13,83	0,722
ASA	I	6 (%30)	0,270
	II	14 (%70)	
	III	0	
İşlem Süresi (dk)	36,15±14,64	31,40±3,95	0,175
Aktif El (sağ)	0	18 (%90)	0,487
	1	7 (%35)	
	2	2 (%10)	
	3	3 (%15)	
	4	0	
* Eğitim Durumu	2	5 (%25)	0,747
	3	9 (%45)	
	4	0	
	5	2 (%10)	
	6	4 (%20)	
Eğitim Süresi (yıl)	5,6±5,24	6,75±5,61	0,507

($P<0,05$ anlamlılık sınırı)

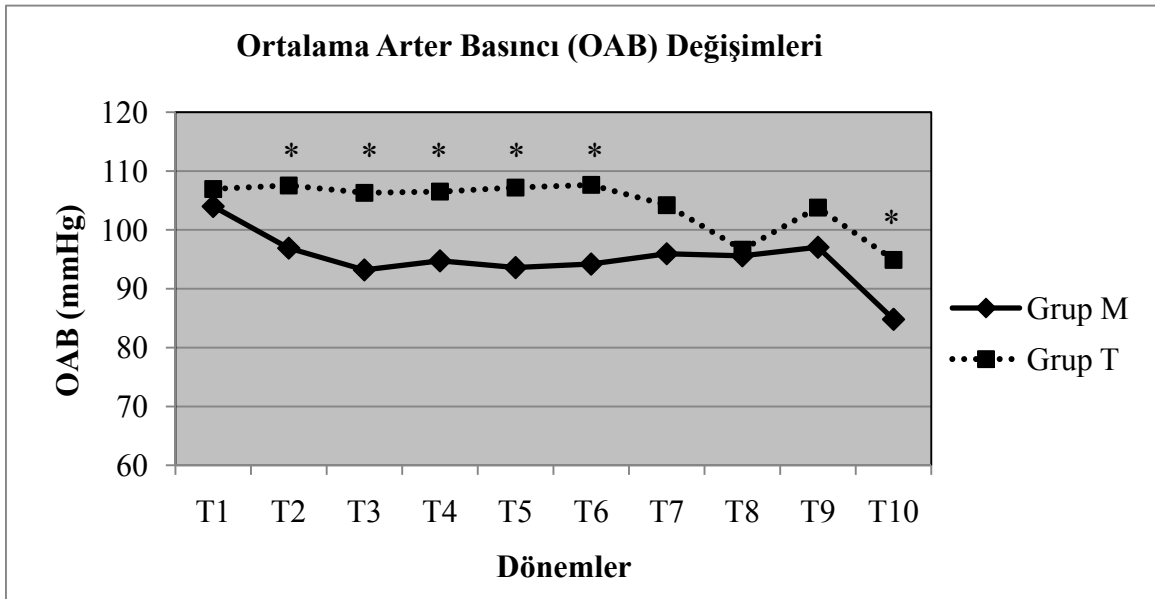
* **Eğitim Durumu:** 0-Okur-yazar değil, 1- Okur-yazar, 2-İlkokul, 3-Ortaokul, 4-Lise, 5- Üniversite.

Hemodinamik Verilerin Değerlendirilmesi:

a) Ortalama Arter Basıncı (OAB) Değişimleri:

Çalışmaya alınan olguların OAB değişimleri gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal=T₁), premedikasyondan 30 dk sonra (T₂), indüksiyondan 1 dk sonra (T₃), indüksiyondan 3 dk sonra (T₄), indüksiyondan 5 dk sonra (T₅), indüksiyondan 10 dk sonra (T₆), indüksiyondan 15 dk sonra (T₇), indüksiyondan 30 dk sonra (T₈), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T₉) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde (T₁₀) değerlendirildi. Bu takip dönemlerindeki gruplar arasındaki ortalama arter basıncı (OAB) değişimleri Şekil 5.'de gösterildi.

T₁, T₇, T₈ ve T₉ dönemlerinde OAB değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ ve T₁₀ dönemlerinde OAB değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Sırasıyla p değerleri; T₂=0,039, T₃=0,028, T₄=0,034, T₅=0,008, T₆=0,017, T₁₀=0,007.



Şekil 5. Hastaların Ortalama Arter Basıncı Değişimleri

($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

*: Grup M ile Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

Her iki grubun kendi içinde T_1 - T_{10} dönemleri arasında OAB değişimleri karşılaştırıldığında iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla $p_{Grup M}=0,018$, $p_{Grup T}=0,026$).

İki grubun OAB açısından kendi içinde, T_1 (Bazal, premedikasyon verilmeden önce) dönemindeki OAB değerleri diğer takip alınan dönemlerle kıyaslandığında;

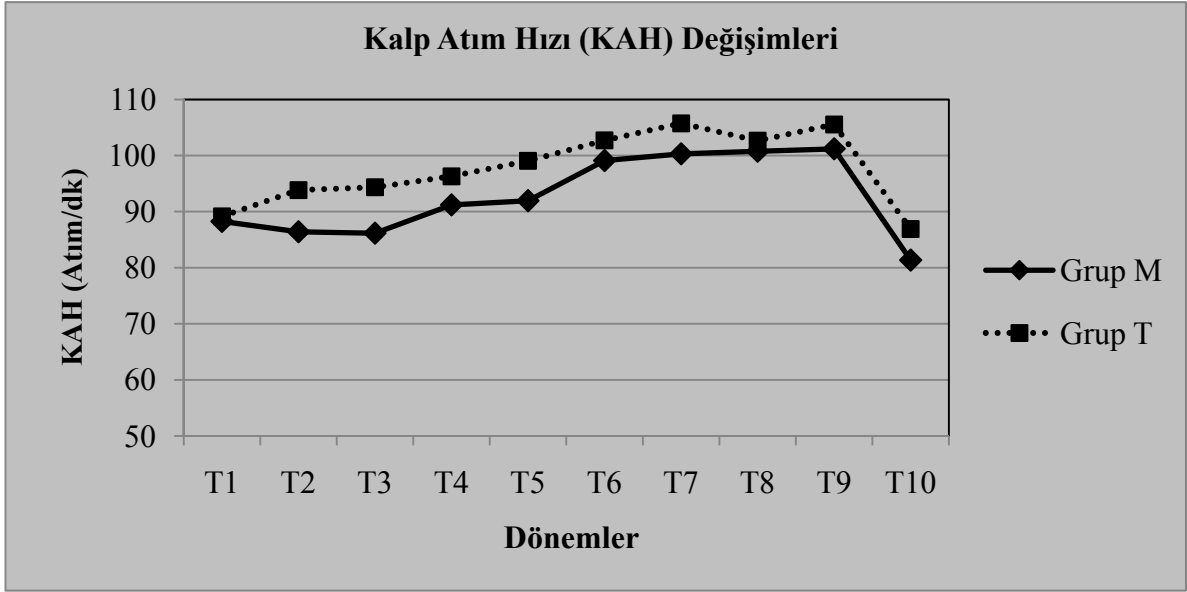
Grup M'da; T_1 dönemi, T_2 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , T_7 , T_8 , T_9 , T_{10} dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında tüm dönemlerdeki OAB değerleri, T_1 döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ancak bu düşme T_5 , T_{10} dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla p değerleri; $T_5=0,04$, $T_{10}<0,0005$). OAB değerlerindeki bu düşüşler normal fizyolojik sınırlar içinde seyretti.

Grup T'de; T_1 dönemi, T_2 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , T_7 , T_8 , T_9 , T_{10} dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T_3 , T_4 , T_7 , T_8 , T_9 , T_{10} dönemlerinde OAB değerleri, T_1 döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ancak bu düşme sadece T_{10} döneminde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p_{T_{10}}=0,004$). OAB değerlerindeki bu düşüşler normal fizyolojik sınırlar içinde seyretti.

T_2 , T_5 , T_6 dönemlerinde OAB değerleri, T_1 döneminden daha yüksek olarak gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). OAB değerlerindeki bu artışlar normal fizyolojik sınırlar içinde seyretti.

b) Kalp Atım Hızı (KAH) Değişimleri:

Çalışmaya alınan olguların KAH değişimleri gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal= T_1), premedikasyondan 30 dk sonra (T_2), indüksiyondan 1 dk sonra (T_3), indüksiyondan 3 dk sonra (T_4), indüksiyondan 5 dk sonra (T_5), indüksiyondan 10 dk sonra (T_6), indüksiyondan 15 dk sonra (T_7), indüksiyondan 30 dk sonra (T_8), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T_9) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde (T_{10}) değerlendirildi. Bu takip dönemlerindeki gruplar arasındaki KAH değişimleri **Şekil 6.**'da gösterildi. Tüm takip dönemlerinde KAH değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).



Şekil 6. Hastaların Kalp Atım Hızı Değişimleri

($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

Her iki grubun kendi içinde T_1 - T_{10} dönemleri arasında KAH değişimleri karşılaştırıldığında iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla $p_{GrupM} < 0,0005$, $p_{GrupT} = 0,029$). KAH değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması Şekil 7.'de gösterildi.

İki grubun KAH açısından kendi içinde, T_1 (Bazal, premedikasyon verilmeden önce) dönemindeki KAH değerleri diğer takip alınan dönemlerle kıyaslandığında;

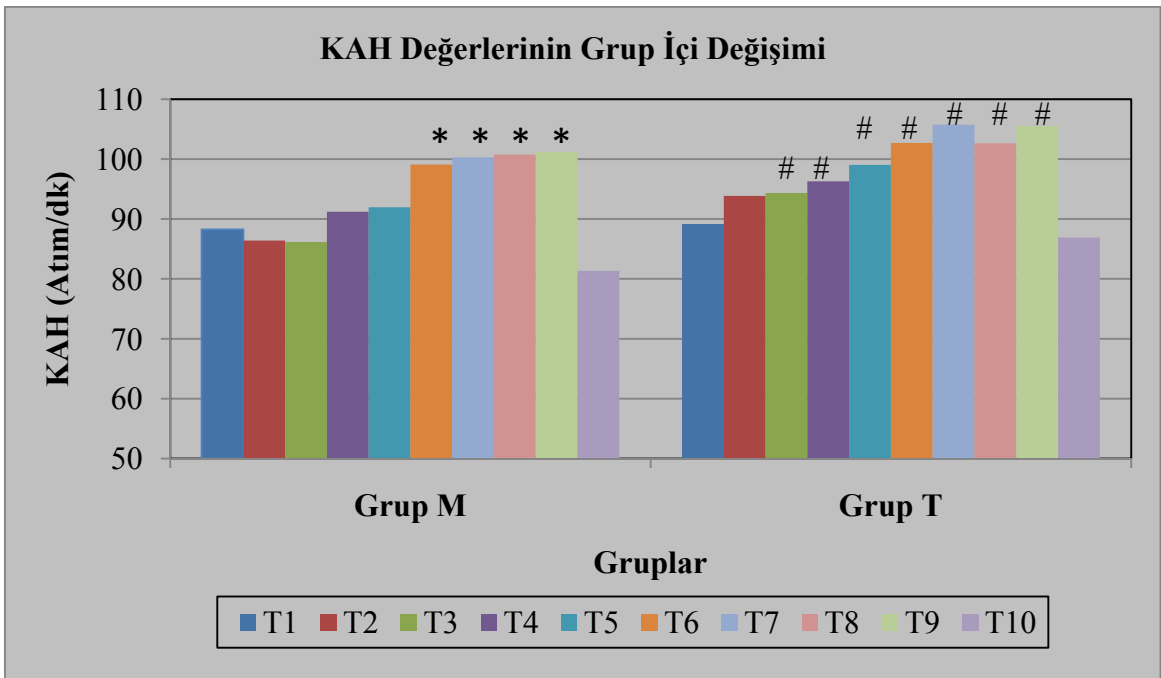
Grup M'de; T_1 dönemi, T_2 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , T_7 , T_8 , T_9 , T_{10} dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T_2 , T_3 , T_{10} dönemlerindeki KAH değerleri, T_1 döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). KAH değerlerindeki bu düşüşler normal fizyolojik sınırlar içinde seyretti.

T_4 , T_5 , T_6 , T_7 , T_8 , T_9 dönemlerindeki KAH değerleri T_1 döneminden daha yüksek olarak gözlemlendi ancak T_4 , T_5 dönemi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). T_6 , T_7 , T_8 , T_9 dönemi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Sırasıyla p değerleri; $T_6 = 0,004$, $T_7 = 0,001$, $T_8 = 0,001$, $T_9 < 0,0005$. KAH değerlerindeki bu artışlar normal fizyolojik sınırlar içinde seyretti.

Grup T'de; T_1 dönemi, T_2 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , T_7 , T_8 , T_9 , T_{10} dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T_{10} döneminde KAH değeri, T_1 döneminden daha düşük olarak

gözlemlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). KAH değerindeki bu azalma normal fizyolojik sınırlar içinde seyretti.

T_2 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , T_7 , T_8 , T_9 dönemlerinde KAH değerleri T_1 döneminden daha yüksek olarak gözlemlendi ancak T_2 dönemi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). T_3 , T_4 , T_5 , T_6 , T_7 , T_8 , T_9 dönemi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sırasıyla p değerleri; $T_3=0,045$, $T_4=0,01$, $T_5=0,004$, $T_6=0,001$, $T_7<0,0005$, $T_8=0,001$, $T_9<0,0005$. KAH değerlerindeki bu artışlar normal fizyolojik sınırlar içinde seyretti.



Şekil 7. Kalp Atım Hızı (KAH) Değerlerinin Gruplar İçi Değişimi

($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

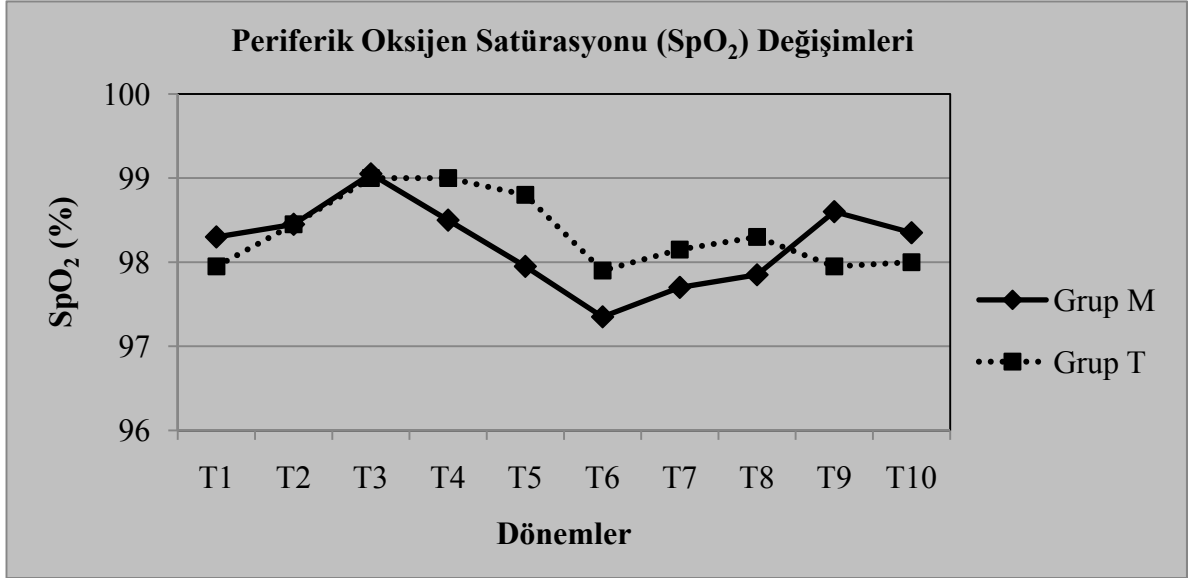
* : Grup M'da başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim ($p<0,05$)

: Grup T'de başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim ($p<0,05$)

c) Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO_2) Değişimleri:

Çalışmaya alınan olguların SpO_2 değişimleri gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal= T_1), premedikasyondan 30 dk sonra (T_2), indüksiyondan 1 dk sonra (T_3), indüksiyondan 3 dk sonra (T_4), indüksiyondan 5 dk sonra (T_5), indüksiyondan 10 dk sonra (T_6), indüksiyondan 15 dk sonra (T_7), indüksiyondan 30 dk sonra (T_8), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T_9) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde

(T₁₀) değerlendirildi. Bu takip dönemlerindeki gruplar arasındaki SpO₂ değişimleri **Şekil 8.**'de gösterildi. Tüm takip dönemlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).



Şekil 8. Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu Değişimleri

($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

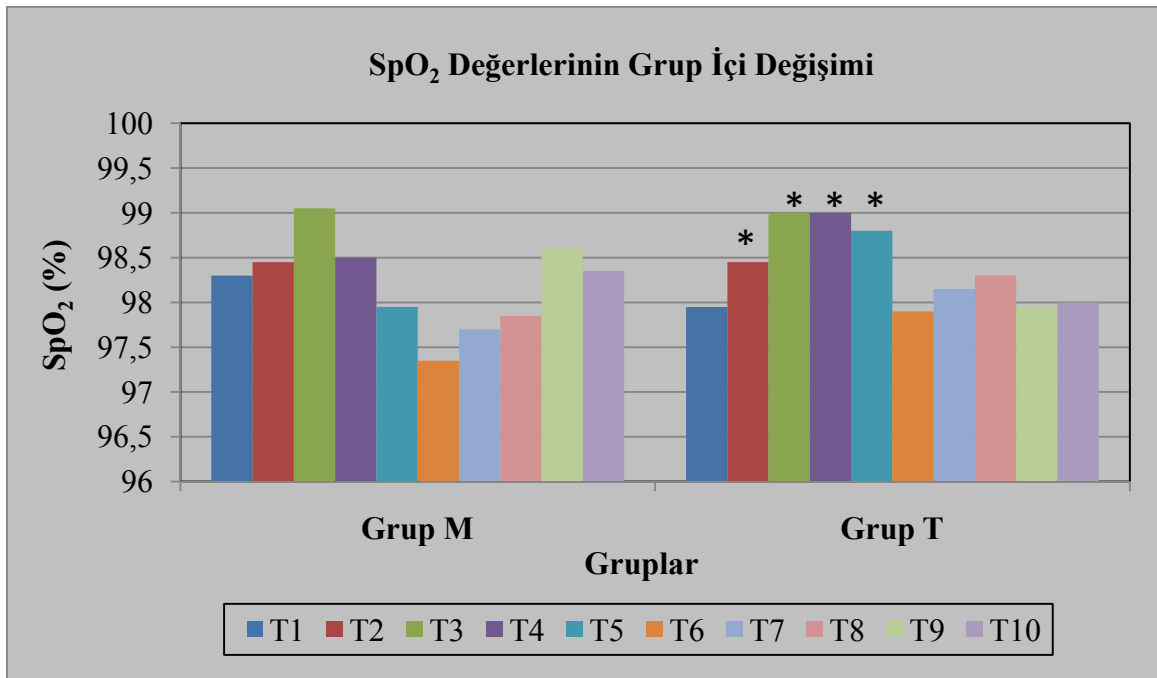
Her iki grubun kendi içinde T₁-T₁₀ dönemleri arasında SpO₂ değişimleri karşılaştırıldığında, Grup M'da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Grup T'de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p= 0,007$). SpO₂ değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması **Şekil 9.**'da gösterildi.

İki grubun SpO₂ açısından kendi içinde, T₁ (Bazal, premedikasyon verilmeden önce) dönemindeki SpO₂ değerleri diğer takip alınan dönemlerle kıyaslandığında;

Grup M'da, T₁ dönemi, T₂, T₃, T₄, T₅, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₅, T₆, T₇, T₈ dönemlerindeki SpO₂ değerleri, T₁ döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu azalma normal fizyolojik sınırlarda seyretti. T₂, T₃, T₄, T₉, T₁₀ dönemlerindeki SpO₂ değerleri, T₁ döneminden daha yüksek olarak gözlemlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup T'de, T₁ dönemi, T₂, T₃, T₄, T₅, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₆, T₉ dönemlerindeki SpO₂ değerleri, T₁ döneminden daha

düşük olarak gözlemlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu azalma normal fizyolojik sınırlarda seyretti. T_2 , T_3 , T_4 , T_5 , T_7 , T_8 , T_{10} dönemlerindeki SpO_2 değerleri, T_1 döneminden daha yüksek olarak gözlemlendi ve bu yükseklik T_7 , T_8 , T_{10} dönemi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). T_2 , T_3 , T_4 , T_5 dönemi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sırasıyla p değerleri; $T_2=0,034$, $T_3=0,06$, $T_4=0,002$, $T_5=0,027$.



Şekil 9. Periferik Oksijen Satürasyonu (SpO₂) Değerlerinin Grup İçi Değişimi

($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

* : Grup T'de başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim ($p<0,05$)

d) Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru (mRSS) Değerlendirmesi:

Tüm olguların sedasyon düzeyleri çalışma boyunca mRSS ile takip edildi. Çalışmaya alınan olguların mRSS değişimleri gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal= T_1), premedikasyondan 30 dk sonra (T_2), indüksiyondan 5 dk sonra (T_5), indüksiyondan 15 dk sonra (T_7), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T_9) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde (T_{10}) değerlendirildi. Bu takip dönemlerindeki gruplar arasındaki mRSS ölçüm değerleri **Tablo 6.**'da ve **Şekil 10.**'da gösterildi.

mRSS değişimleri açısından gruplar arasında inceleme yapıldığında; premedikasyon öncesi (bazal=T₁) mRSS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

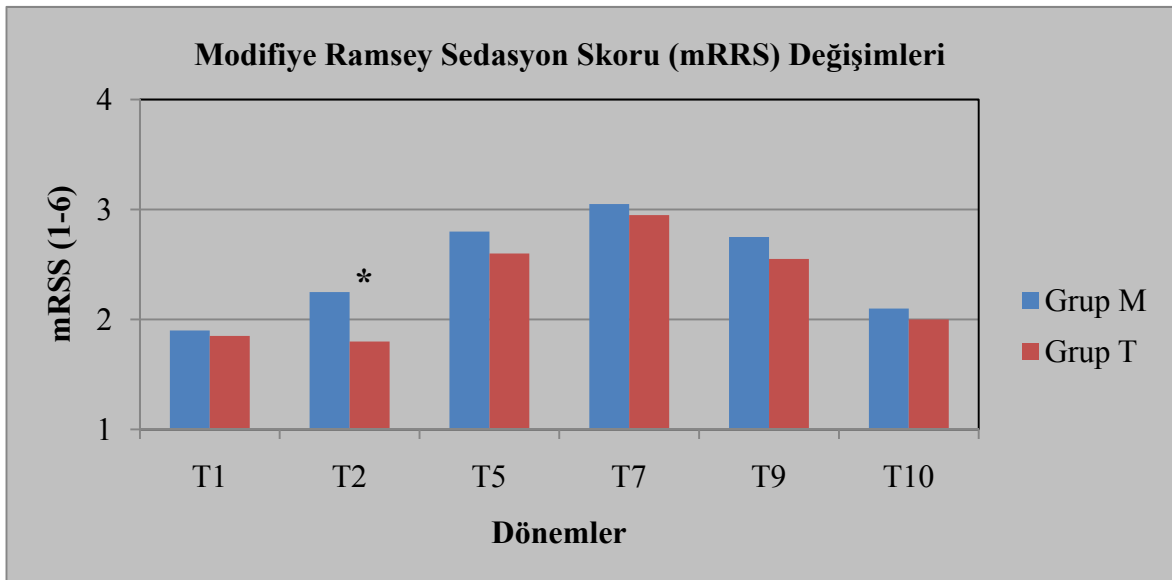
Diğer takip dönemlerinin hepsinde (T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀) mRSS değerlerinin Grup M'da Grup T'den daha yüksek olduğu gözlemlendi ancak bu değişim T₁, T₅, T₇, T₉ ve T₁₀ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). T₂ döneminde ise yüksek mRSS değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,013).

Tablo 6. Olguların Dönemsel mRSS Değişimleri

	T₁ Median (min-max)	T₂ Median (min-max)	T₅ Median (min-max)	T₇ Median (min-max)	T₉ Median (min-max)	T₁₀ Median (min-max)
Grup M	2 (1-2)	2 (1-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	2 (2-5)	2 (2-3)
Grup T	2 (1-2)	2 (1-2)	2,5 (2-4)	3 (2-4)	2,5 (2-4)	2 (2-2)
p	0,637	0,013*	0,342	0,797	0,742	0,152

(p<0,05 anlamlılık sınırı)

*: T₂ döneminde mRSS değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p=0,013).



Şekil 10. Hastaların Modifiye Ramsey Sedasyon Skoru Değişimleri

(p<0,05 anlamlılık sınırı)

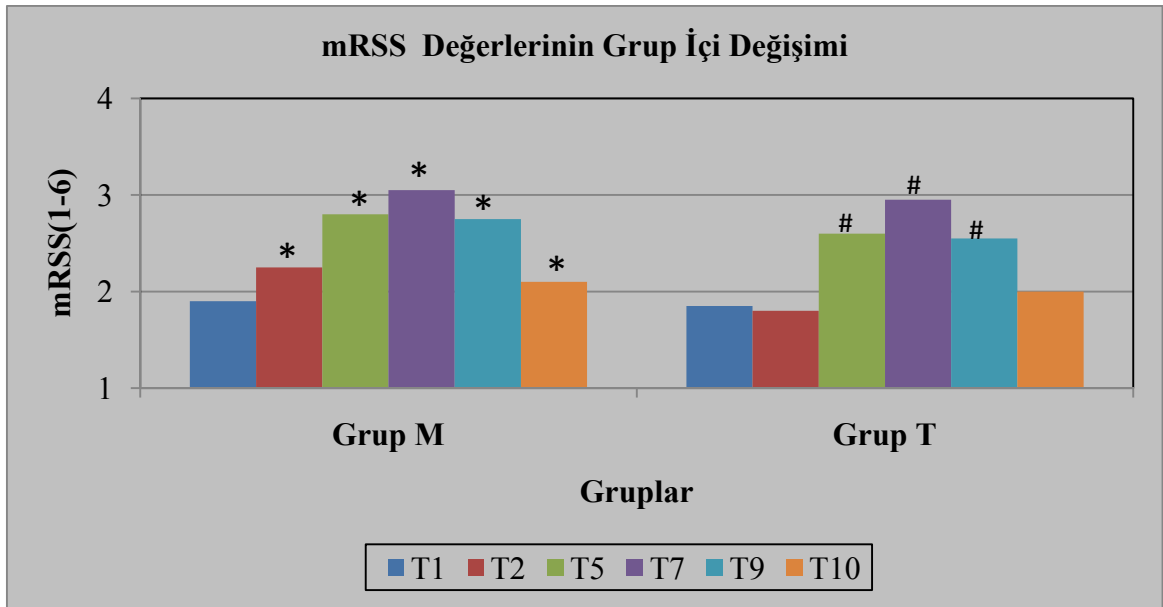
*: T₂ döneminde Grup M ile Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,013).

Her iki grubun kendi içinde T₁, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀ dönemlerinde mRSS değerleri karşılaştırıldığında iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla p_{Grup M}= 0,0005, p_{Grup T}= 0,0005). mRSS değerlerinin gruplar içinde karşılaştırılması **Şekil 11.**'de gösterildi.

İki grubun mRSS açısından kendi içinde, T₁ (Bazal, premedikasyon verilmeden önce) dönemindeki mRSS değerleri diğer takip alınan dönemlerle kıyaslandığında;

Grup M'da, T₁ dönemi, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında tüm dönemlerdeki mRSS değerleri, T₁ döneminden daha yüksek olarak gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Sırasıyla p değerleri; T₂=0,02, T₅=0,01, T₇=0,01, T₉=0,04, T₁₀=0,046.

Grup T'de; T₁ dönemi, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₅, T₇, T₉ ve T₁₀ dönemlerindeki mRSS değerleri, T₁ döneminden daha yüksek olarak gözlemlendi. T₅, T₇, T₉ dönemlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) Sırasıyla p değerleri; T₅=0,01, T₇<0,0005, T₉<0,0005. T₁₀ dönemindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). T₂ dönemindeki mRSS değeri T₁ döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).



Şekil 11. mRSS Değerlerinin Grup İçi Değişimi

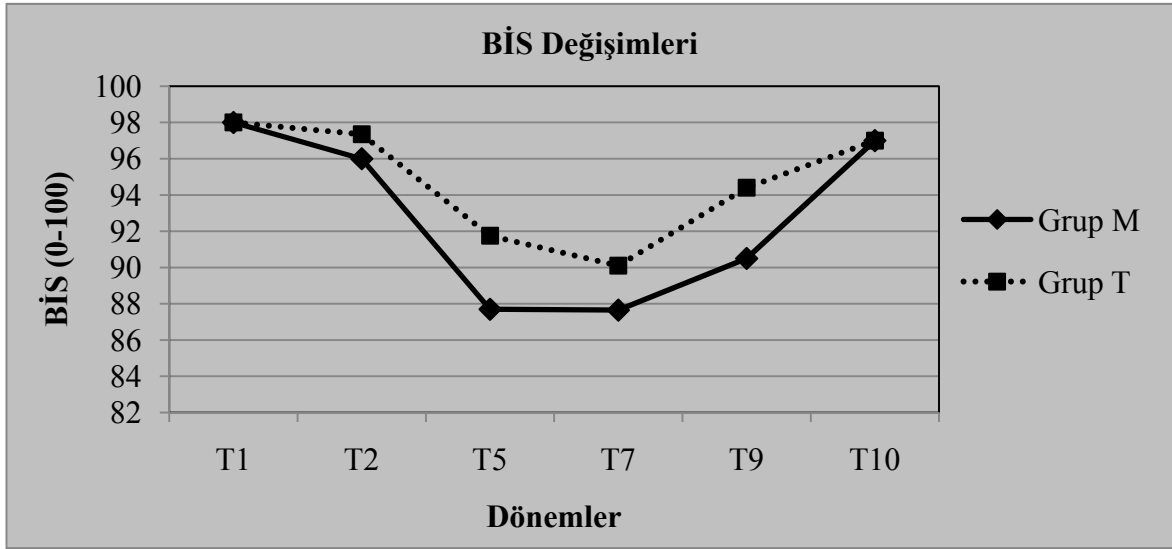
(p<0,05 anlamlılık sınırı)

* : Grup M'da başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0,05)

: Grup T'de başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0,05)

e) Bispektral indeks (BİS) Değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan olguların BİS değişimleri gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal=T₁), premedikasyondan 30 dk sonra (T₂), indüksiyondan 5 dk sonra (T₅), indüksiyondan 15 dk sonra (T₇), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T₉) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde (T₁₀) değerlendirildi. Bu takip dönemlerindeki gruplar arasındaki BİS ölçüm değerleri Şekil 12.'de gösterildi. T₁, T₂, T₅, T₇, T₉ ve T₁₀ dönemlerinde BİS değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05).



Şekil 12. Hastaların BİS Değişimleri

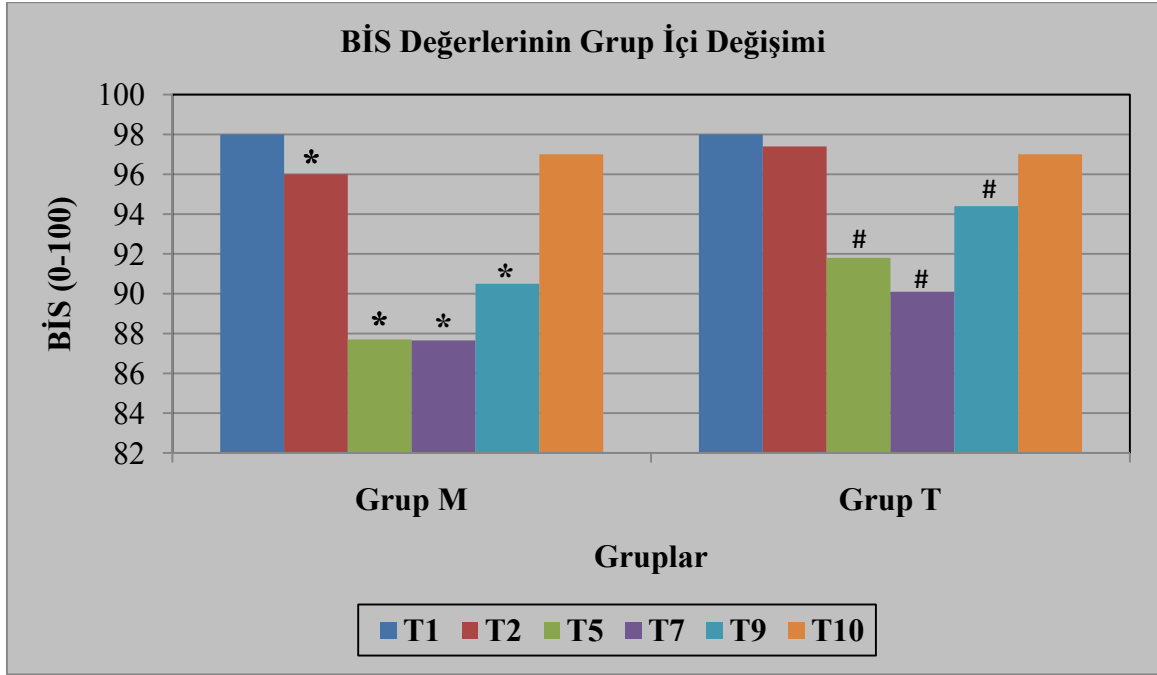
(p<0,05 anlamlılık sınırı)

Her iki grubun kendi içinde T₁, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀ dönemlerinde BİS değişimleri karşılaştırıldığında iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla p_{Grup M}= 0,0005, p_{Grup T}= 0,0005). BİS değerlerinin grup içi karşılaştırılması Şekil 13.'te gösterildi.

İki grubun BİS açısından kendi içinde, T₁ (Bazal, premedikasyon verilmeden önce) dönemindeki BİS değerleri diğer takip alınan dönemlerle kıyaslandığında;

Grup M'da, T₁ dönemi, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₂, T₅, T₇, T₉ dönemlerindeki BİS değerleri, T₁ döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Sırasıyla p değerleri; T₂=0,043, T₅<0,0005, T₇<0,0005, T₉<0,0005. T₁₀ dönemindeki BİS değeri, T₁ döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Grup T’de; T₁ dönemi, T₂, T₅, T₇, T₉, T₁₀ dönemleriyle grup içerisinde kıyaslandığında T₅, T₇, T₉ dönemlerindeki BİS değerleri, T₁ döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Sırasıyla p değerleri; T₅ < 0,0005, T₇ < 0,0005, T₉ = 0,001. T₂ ve T₁₀ dönemlerinde BİS değerleri T₁ döneminden daha düşük olarak gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$)



Şekil 13. BİS Değerlerinin Grup İçi Değişimi

($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

* : Grup M’de başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim ($p < 0,05$)

: Grup T’de başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim ($p < 0,05$)

f) Olguların mRSS ve BİS Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan olguların mRSS ve BİS değişimleri gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal=T₁), premedikasyondan 30 dk sonra (T₂), indüksiyondan 5 dk sonra (T₅), indüksiyondan 15 dk sonra (T₇), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T₉) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde (T₁₀) değerlendirildi. Bu takip dönemlerindeki gruplar arasında ortalama mRSS ile BİS değerleri **Tablo 7.**’de gösterildi.

Tablo 7. Olguların Takip Dönemlerindeki Ortalama mRSS ve BİS Değerleri

	T ₁		T ₂		T ₅		T ₇		T ₉		T ₁₀	
	mRSS	BİS	mRSS	BİS	mRSS	BİS	mRSS	BİS	mRSS	BİS	mRSS	BİS
Grup M	1,9	98	2,25	96	2,8	87,7	3,05	87,7	2,75	90,5	2,1	97
Grup T	1,85	98	1,80	97,4	2,6	91,8	2,95	90,1	2,55	94,4	2	97

Aynı takip dönemlerinde her iki grubun kendi içindeki mRSS ile BİS değerleri arasındaki korelasyonu; Grup M için **Tablo 8.**'de ve Grup T için **Tablo 9.**'da gösterildi (r=0,00-0,24 zayıf korelasyon, r=0,25-0,49 orta korelasyon r=0,50-0,74 güçlü korelasyon, r=0,75-0,1,0 çok güçlü korelasyon; (-) r= ters korelasyon, (+) r= pozitif korelasyon ve p<0,05 anlamlılık sınırı olarak alındı).

Tablo 8. Grup M İçin Olguların mRSS ve BİS Değerlerinin Korelasyonu

Grup M	r	p	Korelasyon Gücü
T ₁ (mRSS - BİS)	-0,076	0,749	Korelasyon kurulamadı
T ₂ (mRSS - BİS)	-0,276	0,239	Korelasyon kurulamadı
T ₅ (mRSS - BİS)	-0,758	0,0005	Çok güçlü ters korelasyon
T ₇ (mRSS - BİS)	-0,718	0,0005	Güçlü ters korelasyon
T ₉ (mRSS - BİS)	-0,585	0,007	Güçlü ters korelasyon
T ₁₀ (mRSS - BİS)	0,076	0,749	Korelasyon kurulamadı

Grup M'da T₁ ve T₁₀ dönemlerinde korelasyon gösterilemedi. T₂ döneminde orta ters korelasyon (mRSS değeri artarken BİS değerinde düşme) oluşmasına rağmen bu değişim p değeri ile istatistiksel anlamlılık kazanmadığı için korelasyon kurulamadı olarak değerlendirildi. Fakat T₅ döneminde çok güçlü ters korelasyon, T₅ ve T₇ döneminde ise güçlü ters korelasyon olduğu yani bu dönemlerde mRSS skoru artışının BİS değerindeki düşme ile istatistiksel olarak ta korele olduğu görüldü. En güçlü korelasyon T₅ döneminde görüldü.

Tablo 9. Grup T İçin Olguların mRSS ve BİS Değerlerinin Korelasyonu

Grup T	r	p	Korelasyon Gücü
T ₁ (mRSS - BİS)	-0,096	0,686	Korelasyon kurulamadı
T ₂ (mRSS - BİS)	0,372	0,106	Korelasyon kurulamadı
T ₅ (mRSS - BİS)	-0,675	0,001	Güçlü ters korelasyon
T ₇ (mRSS - BİS)	-0,847	0,0005	Çok güçlü ters korelasyon
T ₉ (mRSS - BİS)	-0,498	0,025	Orta ters korelasyon
T ₁₀ (mRSS - BİS)	0,076	0,749	Korelasyon kurulamadı

Grup T'de T₁ ve T₁₀ dönemlerinde korelasyon gösterilemedi. T₂ döneminde orta pozitif korelasyon (mRSS değeri ile BİS değerinde aynı paralelde değişim) oluşmasına rağmen p değeri ile istatistiksel anlamlılık oluşmadığı için korelasyon kurulamadığı şeklinde değerlendirildi. Fakat T₅ döneminde güçlü ters korelasyon, T₇ döneminde çok güçlü ters korelasyon ve T₉ döneminde ise orta ters korelasyon olduğu yani bu dönemlerde mRSS skoru artışının BİS değerindeki düşme ile istatistiksel olarak ta korele olduğu görüldü. En güçlü korelasyon T₇ döneminde görüldü.

Gruplar genel olarak değerlendirildiğinde (r değerleri incelendiğinde) ise; midazolamın oluşturduğu daha etkin sedasyon nedeniyle Grup M'da Grup T'den daha güçlü korelasyon olduğu görüldü.

g) Numeric Rating Scale (NRS) Değerlendirmesi:

Çalışmaya alınan olguların NRS değişimleri gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal=T₁), premedikasyondan 30 dk sonra (T₂), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T₉) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde (T₁₀) değerlendirildi. Bu takip dönemlerindeki gruplar arasındaki NRS ölçüm değerleri **Tablo 10.**'da gösterildi.

Tüm takip dönemlerinde gruplar arasında ve grup içi değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 10. Olguların Dönemsel NRS Değişimleri

	T ₁ Median (min-max)	T ₂ Median (min-max)	T ₉ Median (min-max)	T ₁₀ Median (min-max)
Grup M	0 (0-5)	0 (0-2)	0 (0-6)	0 (0-5)
Grup T	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)
p	0,593	0,956	0,594	0,838

(p<0,05 anlamlılık sınırı)

Derlenme Ünitesinde NRS ve Analjezik İhtiyacının Değerlendirilmesi

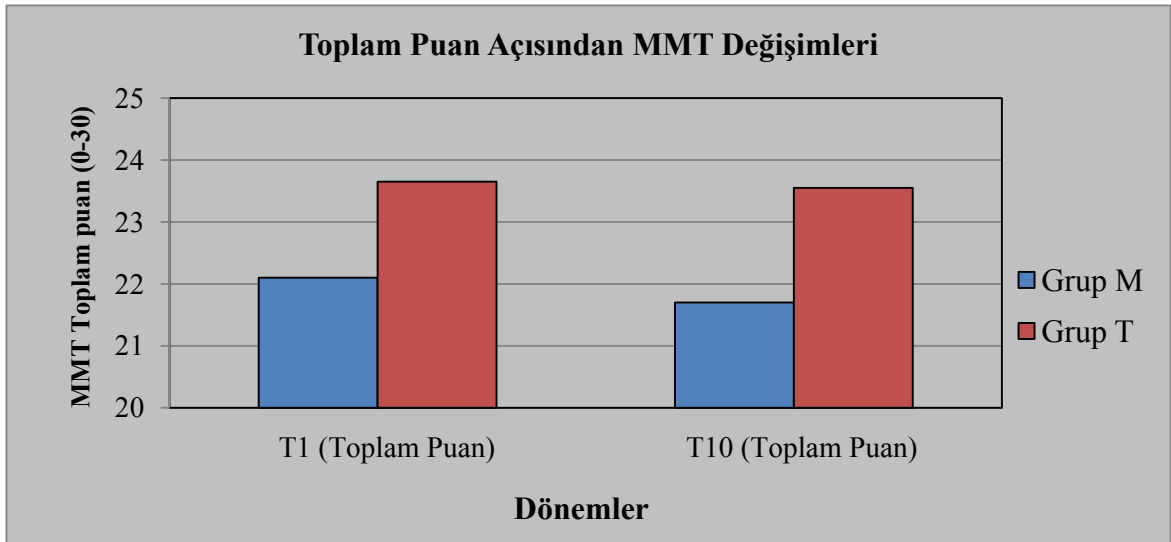
Tüm hastaların T₁₀ (ERKP işleminden 1 saat sonra) döneminde, derlenme ünitesinde işlem sonrası ağrı düzeyleri NRS ile değerlendirildi. NRS> 3 olanlara analjezik olarak 1 gr parasetamol uygulandı. Grup M'da bir hastada NRS=5 olduğu görüldü. Grup T'de NRS> 3 olan hasta yoktu. T₁₀ döneminde gruplar arasında derlenme ünitesinde analjezik ihtiyacı açısından NRS> 3 olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

h) Mini Mental Test (MMT) Değerlendirilmesi:

MMT, yönelim (10 puan), kayıt hafızası (3 puan), dikkat ve hesap yapma (5 puan), hatırlama (3 puan) ve lisan (9 puan) testleri olmak üzere beş alt testten oluşan ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen bir testtir.

Çalışmaya alınan olguların MMT değişimleri gruplara göre; T₁ (preoperatif değerlendirme, bazal) ve T₁₀ (ERKP işleminden 1 saat sonra, derlenme ünitesinde) dönemlerinde toplam puan ve herbir alt testin puanı üzerinden değerlendirildi.

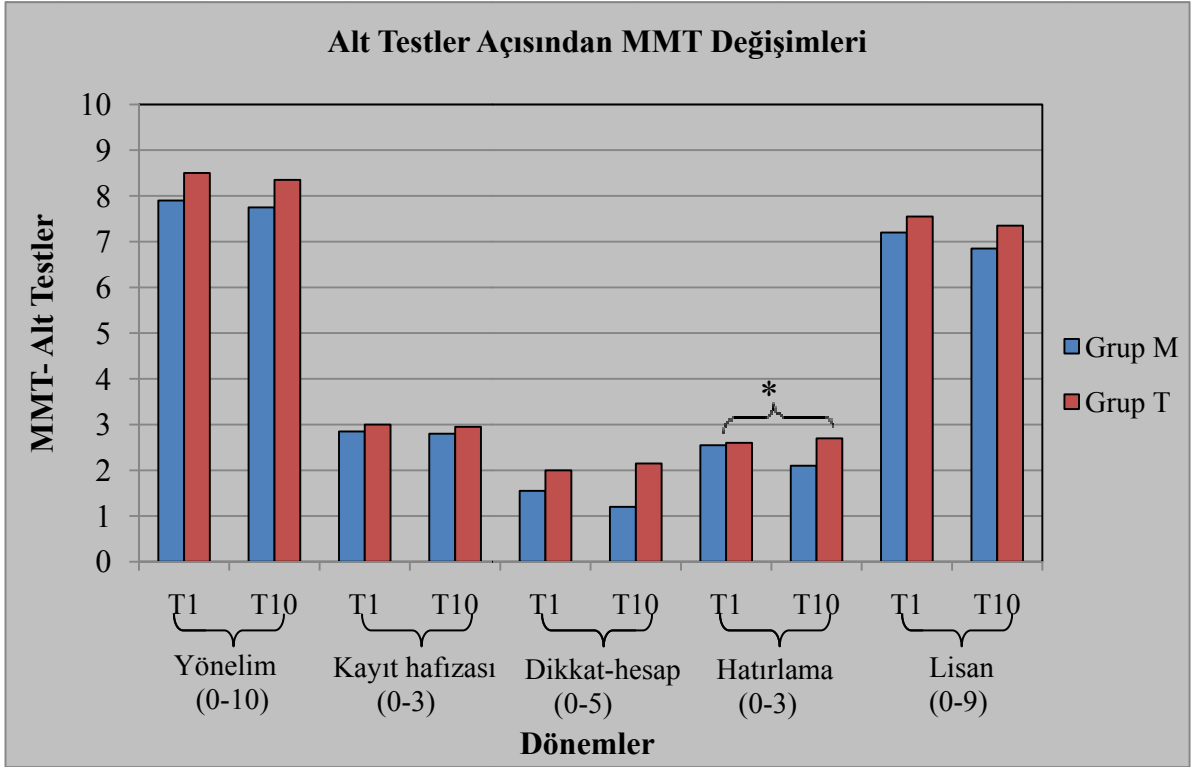
T₁ (giriş) ve T₁₀ (çıkış) dönemlerinde gruplar arasındaki toplam puan üzerinden MMT değerleri **Şekil 14.**'de gösterildi. Bu takip dönemlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$)



Şekil 14. Toplam Puan Açısından MMT Değişimleri

($p<0,05$ anlamlılık sınırı)

T₁ (giriş) ve T₁₀ (çıkış) dönemlerinde gruplar arasındaki alt testler açısından değerlendirilmiş MMT değerleri **Şekil 15.**'de gösterildi. Bu takip dönemlerinde yönelim, kayıt hafızası, dikkat-hesap yapma ve lisan testleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Bu takip dönemlerinde hatırlama testleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0,05$).



Şekil 15. Alt Testler Açısından MMT Değişimleri

($p < 0,05$ anlamlılık sınırı)

*: Grup M ile Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p = 0,024$).

Her iki grup kendi içinde MMT'in her bir alt testi için T₁ (giriş) ve T₁₀ (çıkış) dönemlerine göre dönemsel değişim açısından karşılaştırıldığında;

Grup M'da, T₁ (yönelim) ile T₁₀ (yönelim), T₁ (kayıt hafızası) ile T₁₀ (kayıt hafızası), T₁ (dikkat-hesap) ile T₁₀ (dikkat-hesap), T₁ (hatırlama) ile T₁₀ (hatırlama), T₁ (lisan) ile T₁₀ (lisan) ve T₁ (toplam puan) ile T₁₀ (toplam puan) arasında dönemsel olarak T₁'e göre T₁₀ değerlerinde azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Grup T'de, T₁ (yönelim) ile T₁₀ (yönelim), T₁ (kayıt hafızası) ile T₁₀ (kayıt hafızası), T₁ (lisan) ile T₁₀ (lisan) ve T₁ (toplam puan) ile T₁₀ (toplam puan) arasında dönemsel olarak T₁'e göre T₁₀ değerlerinde azalma, T₁ (dikkat-hesap) ile T₁₀ (dikkat-hesap) ve T₁ (hatırlama) ile T₁₀ (hatırlama) arasında dönemsel olarak T₁'e göre T₁₀ değerlerinde artma olmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

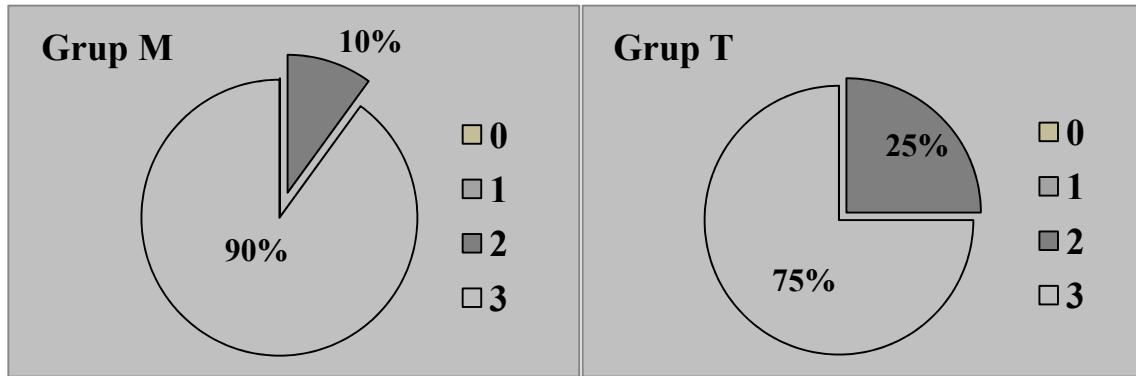
1) Hasta Memnuniyet Skalasının Değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan olguların Hasta Memnuniyet Skalası gruplara göre T₁₀ döneminde değerlendirildi. Bu dönemdeki gruplar arasındaki Hasta Memnuniyet Skalası değerleri **Tablo 11.**'de ve Hasta Memnuniyeti Skalası değerlerinin gruplarda dağılımı **Şekil 16.**'da gösterildi (Hasta Memnuniyeti: 0-Kötü, 1-Orta, 2-İyi, 3-Mükemmel olarak değerlendirildi). Gruplar arasında hasta memnuniyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05)

Tablo 11. Hasta Memnuniyeti Skalası Değerleri

Gruplar	Hasta Memnuniyet Skalası				p
	0	1	2	3	
Grup M (%)	0	0	2 (%10)	18 (%90)	0,407
Grup T (%)	0	0	5 (%25)	15 (%75)	

(p<0,05 anlamlılık sınırı)



(0-Kötü, 1-Orta, 2-İyi, 3-Mükemmel)

Şekil 16. Hasta Memnuniyeti Skalası Değerlerinin Gruplarda Dağılımı

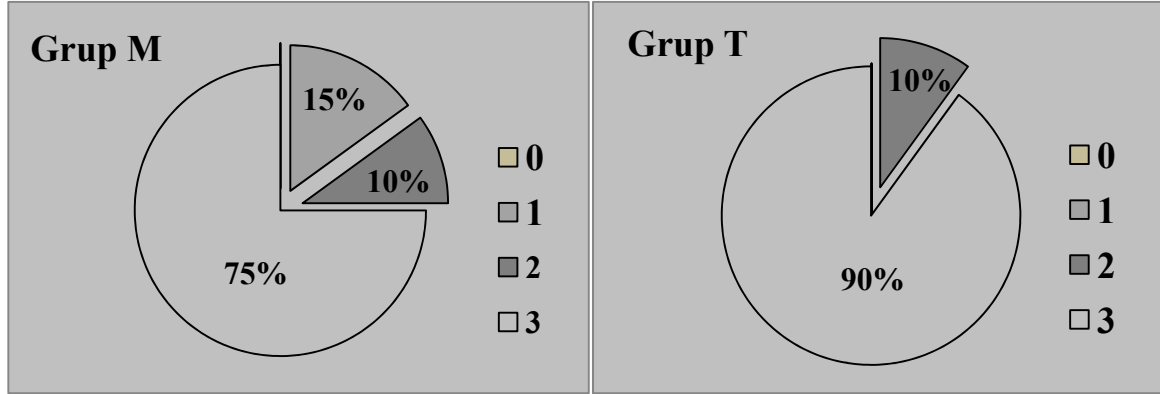
i) Hekim Memnuniyet Skalasının Değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan olguların Hekim Memnuniyet Skalası gruplara göre T₁₀ döneminde değerlendirildi. Bu dönemdeki gruplar arasındaki Hekim Memnuniyet Skalası değerleri **Tablo 12.**'de ve Hasta Memnuniyeti Skalası değerlerinin gruplarda dağılımı **Şekil 17.**'de gösterildi (Hekim Memnuniyeti: 0-Kötü, 1-Orta, 2-İyi, 3-Mükemmel olarak değerlendirildi). Gruplar arasında hekim memnuniyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 12. Hekim Memnuniyeti Skalası Değerleri

Gruplar	Hekim Memnuniyet Skalası				p
	0	1	2	3	
Grup M (%)	0	3 (%15)	2 (%10)	15 (%75)	0,407
Grup T (%)	0	0	2 (%10)	18 (%90)	

(p<0,05 anlamlılık sınırı)



(0-Kötü, 1-Orta, 2-İyi, 3-Mükemmel)

Şekil 17. Hekim Memnuniyeti Skalası Değerlerinin Gruplarda Dağılımı**k) Yan Etkilerin Değerlendirmesine Ait Bulgular:**

Çalışmaya alınan olgular yan etkiler açısından gruplara göre; premedikasyondan önce (bazal=T₁), premedikasyondan 30 dk sonra (T₂), indüksiyondan 1 dk sonra (T₃), indüksiyondan 3 dk sonra (T₄), indüksiyondan 5 dk sonra (T₅), indüksiyondan 10 dk sonra (T₆), indüksiyondan 15 dk sonra (T₇), indüksiyondan 30 dk sonra (T₈), ERKP ünitesinden ayrılma sırasında (T₉) ve ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde (T₁₀) değerlendirildi. Hastalarda çalışma boyunca izlenen yan etki dağılımları **Tablo 13.**'de gösterildi.

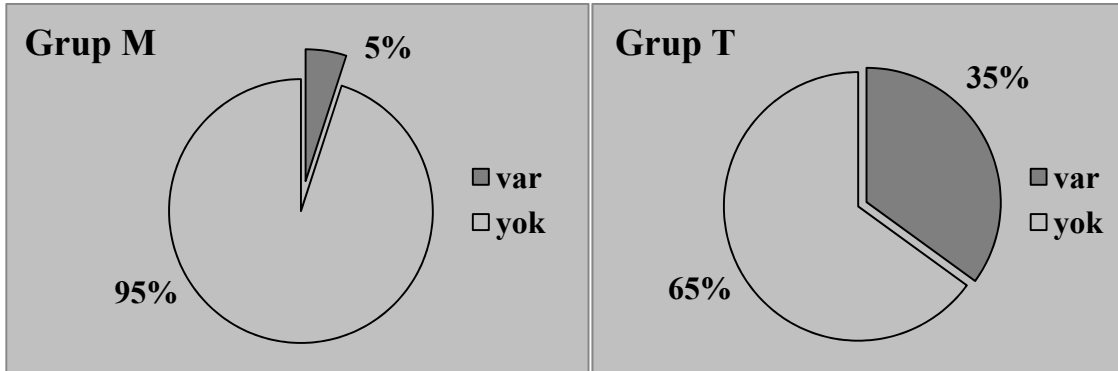
Tablo 13. Gruplara Göre Yan Etki Dağılımı

Yan etkiler	Grup M	Grup T	p
Desatürasyon	5 (%25)	2 (%10)	0,407
Apne	5 (%25)	1 (%5)	0,182
Hipertansiyon	1 (%5)	7 (%35)	0,044
Hipotansiyon	1 (%5)	0	1
Taşikardi	17 (%85)	17 (%85)	1
Bradikardi	0	0	
Yetersiz Sedasyon	6 (%30)	9 (%45)	0,611
Aşırı Sedasyon	2 (%10)	0	1
Ajitasyon	1 (%5)	4 (%20)	0,235
Bulantı-Kusma	4 (%20)	4 (%20)	1
Alerji-Kaşıntı	0	0	

Çalışma boyunca bradikardi ve alerji-kaşıntı her iki grupta da hiç bir hastada görülmedi. Gruplar arasında yan etki dağılımı değerlendirildiğinde;

- **Desatürasyon;** Grup M ve Grup T kıyaslandığında, Grup M’da desatürasyon görülen hasta sayısı daha fazlaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
- **Apne;** Grup M ve Grup T kıyaslandığında, Grup M’da apne görülen hasta sayısı daha fazlaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hipertansiyon; Grup M ve Grup T kıyaslandığında, Grup T’de hipertansiyon görülen hasta sayısı daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). Gruplar arasında hipertansiyon açısından yan etkinin değerlendirilmesi **Şekil 18.**’de gösterildi.



Şekil 18. Hipertansiyon Görülme Sıklığının Gruplarda Dağılımı

- **Hipotansiyon;** Grup T’de hipotansiyon görülmedi Grup M’da bir hastada hipotansiyon görüldü. Grup M ve Grup T kıyaslandığında, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).
- **Taşikardi;** Grup M ve Grup T kıyaslandığında, iki grupta da eşit sayıda hastada taşikardi görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
- **Aşırı Sedasyon;** Grup T’de aşırı sedasyon ($mRSS> 4$) görülmedi Grup M’da iki hastada aşırı sedasyon görüldü. Grup M ve Grup T kıyaslandığında, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).
- **Yetersiz Sedasyon;** Grup M ve Grup T kıyaslandığında, Grup T’de yetersiz sedasyon ($mRSS\leq 2$) görülen hasta sayısı daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
- **Ajitasyon;** Grup M ve Grup T kıyaslandığında, Grup T’de ajitasyon ($mRSS=1$) görülen hasta sayısı daha fazlaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İki grupta da ajitasyonun T₂ (premedikasyondan 30 dk sonra) döneminde görüldüğü belirlendi.
- **Bulantı-Kusma;** Grup M ve Grup T kıyaslandığında, iki grupta da eşit sayıda hastada bulantı-kusma görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

1) Kullanılan Toplam İnfüzyon Miktarına Ait Bulgular:

Premedikasyon uygulanmış, sedasyon amacıyla 1 µg/kg (iv) remifentanil indüksiyonunun ardından her iki gruptaki tüm hastalara 0,2 µg/kg/dk (iv) dozunda remifentanil infüzyonu uygulandı. (Remifentanil infüzyonu perfüzörle sağlandı, perfüzördeki remifentanil 25 µg/cc dozunda hazırlandı). Aşırı sedasyon ($mRSS> 4$) durumunda infüzyon titre edilerek sürdürüldü veya geçici süreyle ara verildi. İşlem bitiminde remifentanil infüzyonu sonlandırılarak işlem sırasında uygulanan toplam sedatif infüzyonu miktarı kayıt edildi. Çalışma boyunca gruplarda kullanılan ortalama toplam infüzyon miktarı kg’a göre **Tablo 14.**’de gösterildi. Gruplar arasında kg’a göre hesaplanmış kullanılan ortalama toplam infüzyon miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 14. Gruplar Arasında Kg'a Göre Kullanılan Ortalama Toplam İnfüzyon

	Ortalama Toplam İnfüzyon ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	p
Grup M	6,51	0,195
Grup T	5,59	

(p<0,05 anlamlılık sınırı)

m) Kullanılan Ek Bolus Miktarına Ait Bulgular:

Premedikasyon ve sedasyon uygulandığı halde işlem sırasında yeterli sedasyon ve immobilité sağlanamayan hastalarda, analjezi ve sedasyon sağlamak amacıyla 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (iv) dozunda ek remifentanil bolusları yapıldı. İşlem bitiminde işlem sırasında kullanılan toplam ek bolus miktarı kayıt edildi. Çalışma boyunca gruplarda kullanılan toplam ek bolus miktarı kg'a göre Tablo 13'te gösterildi. Gruplar arasında kg'a göre hesaplanmış kullanılan toplam ek bolus miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 15. Gruplar Arasında Kg'a Göre Kullanılan Ortalama Ek Bolus

	Ortalama Ek Bolus ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	p
Grup M	0,24	0,312
Grup T	0,34	

(p<0,05 anlamlılık sınırı)

n) Kullanılan Hiyosin-N-butil bromür Miktarına Ait Bulgular:

Çalışma boyunca her iki grupta gastroenteroloji protokolünce sfinkter spazmı için Hiyosin-N-butil bromür ampul kullanıldı ve miktarı kaydedildi. Gruplarda kullanılan ortalama Hiyosin-N-butil bromür miktarı kg'a göre Tablo 14'te gösterildi. Gruplar arasında kullanılan ortalama Hiyosin-N-butil bromür miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 16. Gruplar Arasında Kg'a Göre Kullanılan Ortalama Hiyosin-N-butil bromür

	Ortalama Hiyosin-N-butil bromür (mg/kg)	p
Grup M	7,22	0,127
Grup T	9,22	

(p<0,05 anlamlılık sınırı)

5. TARTIŞMA

Son yıllarda teknolojik gelişmelerin ışığında tanı ve tedavi amaçlı günübirlik işlemlerin sayısı giderek artmakta olup ekonomik faktörler bu artışın önemli sebeplerinden birisi olarak gösterilmektedir. Hasta yatışının maliyetinin yüksek olması ve ameliyat için bekleyen hasta sayısının giderek artmasıyla günübirlik işlemlere ve buna paralel olarak anestezi uygulamalarına yönelim artmıştır (125).

Endoskopik girişimler gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan, sedatif ve analjezik ajanların verilmesini gerektiren, ağrı ve vazovagal reaksiyonların sık olduğu işlemlerdir. Girişim sırasında hastanın konforunu ve uygulayıcının rahat çalışmasını sağlamak amacıyla bilinçli sedasyon, derin sedasyon veya genel anestezi uygulamaları gerekebilmektedir (126).

ERKP, cerrahiye göre daha az invaziv bir yöntem olup safra yolları ve pankreas kanalı patolojilerinin tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, bazı uygulamalarda cerrahinin önüne geçmiş hatta endoskopik sfinkterotomi temelli girişimlerdeki başarısı nedeniyle safra yolu hastalıklarının tedavisinde ana yöntem haline gelmiştir (16).

Biz bu çalışmada; ERKP yapılacak hastalara sedasyon öncesindeki oral midazolam ve tramadol premedikasyonunun; sedatif ve analjezik etkileri ile kognitif fonksiyonlara olan etkilerini kıyaslamak, varsa işlem sırasında sedasyon ihtiyacına olan katkılarını, ERKP işleminde uygulanan sedasyonun solunumsal ve hemodinamik etkilerini, işlem sırasında ve sonrasındaki olası olumlu veya olumsuz etkilerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Hastaların ameliyat öncesi anestezi uzmanları tarafından görülüp değerlendirilmesi, uygun anestezi tekniğinin seçilmesi ve premedikasyon uygulanması cerrahi ve anesteziye bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından önem taşımaktadır. Yapılan pek çok çalışma yetersiz preoperatif yaklaşımın, perioperatif dönemde anesteziye bağlı mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörler arasında yer aldığını göstermiştir (127).

Premedikasyon, hastaların psikolojik ve farmakolojik olarak cerrahi girişimlere hazırlanmasını içerir. Premedikasyon; emosyonel ve mental rahatlık, metabolik hızda azalma ve istenmeyen otonom sistemi reaksiyonlarının önlenmesini sağlamaktadır. İyi bir premedikasyon ile anksiyoliz ve sedasyon sağlanarak, anestezi uygulaması başlangıcındaki hemodinamik değişiklikler önlenir, stabil bir indüksiyon dönemi oluşturulur ve kullanılacak anestezi ajan dozlarının azaltılması sağlanırken rahat bir derlenme sağlanabilir (128).

İdeal bir premedikasyonda; kolay uygulanım, verilen ilacın hastayı rahatsız etmemesi, hasta tarafından kabul edilebilirliğinin yüksek olması, hızlı etkili olması, anestezinin etkisini uzatmaması ve yan etkilerinin olmaması amaçlanır (11).

Oral ilaç uygulaması doğal, rahat ve ağrısız olması nedeniyle özellikle pediatrik olgularda tercih edilen yöntemdir (12). İm yolun ağrılı olması, rektal yolun emiliminin tahmin edilememesi ve uygulamanın rahatsızlık yaratması, intranasal uygulamanın burun mukozasında iritasyon yapması, hızlı emilim sonucu olfaktor sinir yoluyla nörotoksik etkilere yol açabilme ihtimali nedeniyle oral yolun daha avantajlı olabileceği bildirilmiştir (129).

Tolksdorf ve ark. çocuklarda midazolamın farklı yollarla premedikasyonda kullanımını değerlendirdiği çalışmada; midazolamı 0,4 mg/kg oral, 0,5 mg/kg rektal ve 0,2 mg/kg nazal olarak uygulamış ve hasta toleransı açısından oral yolun en iyi, nazal yolun en kötü olduğu belirtilmiş ve hasta toleransı sağlanabilirse rektal yolun hızlı etki başlangıcı ve yan etkinin az olması nedeniyle tercih edilebileceğini saptamıştır (130).

Weldon ve ark. çocuklarda yaptıkları çalışmada oral yolun doğal rahat ve ağrısız olması nedeniyle tercih edilen bir yöntem olduğunu savunmuşlardır (12). *Tercan ve ark.* çocuklarda oral ve im premedikasyon uygulamasında oral uygulamanın im uygulamaya göre daha az travmatik olması nedeniyle tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (131). Biz de yaptığımız çalışmada oral yolu tercih ettik, erişkinde de bu yolla kullanımın herhangi bir olumsuz etkisine rastlamadık ve güvenle uyguladık.

Oral ilaç kullanımında etkinin geç başlayacağı görüşü ve gastrik içerik artışından dolayı artmış aspirasyon riski endişesi nedeniyle oral yol için tereddütler olsa da yapılan bir çok çalışmada oral yolun etkili ve güvenli olduğu görülmüştür (132). İdeal oral ilaç uygulamasının tadı iyi, etkinliği yüksek, yan etkileri az ve küçük volümde uygulanabilir olmalıdır (11). Oral uygulamada kullanılan ajanların tadlarındaki kötülük dezavantaj

yaratabilmektedir. Ancak ilaçların değişik tatlı solüsyonlarla karıştırılması, uygulamayı daha hoş hale getirebilmektedir. Özellikle midazolam için bildirilen kötü tat çeşitli meyve sularının eklenmesi ile düzeltilmektedir.

Oral uygulamada tadlandırma için kullanılan bu solüsyonların pH değerleri kabul edilen en düşük değer olan 2,5 değerinden yüksek olduğunda (kola için pH: 3,0, elma suyu için pH:4,0 ve vişne suyu için pH:6,0) ve oral ilaç volümü 0,2-0,4 ml/kg değerlerinde olduğunda risk oluşturmamaktadır (133,134). 20.000 olgudan oluşan bir çalışmada im ve oral premedikasyon yöntemleri karşılaştırılmış ve oral uygulamada im uygulamadan çok daha düşük aspirasyon pnömonisi değerleri bildirilmiştir (132).

Midazolam; *Weldon ve ark.*'nin çalışmasında elma suyu, *Tercan ve ark.* ile *Malinovsky ve ark.*'nin çalışmasında portakal suyu, *Warner ve ark.* ile *Ulusoy ve ark.*'nin çalışmasında vişne suyu kullanılarak tadlandırılmış ve çocuklarda çok rahat tolere edildiği gözlenmiştir (12,131,135,136,137). *Rosen ve ark.* tarafından da midazolamın ve ketaminin, şekerle tadlandırılmış jelatin içindeki formlarının özellikle çocuklarda rahat uygulanabildiği bildirilmiştir (138).

Biz de çalışmamızda, belirlenen dozlardaki premedikasyon ajanlarımızı tadlandırmak için, 10 ml'yi geçmeyecek şekilde vişne suyu ile karıştırarak uyguladık. Çalışmamızda, oral premedikasyon ajanı ve vişne suyu karışımı hastalar tarafından kolayca alındı ve kötü tat belirten olmadı.

Benzodiazepin ailesinden midazolam, premedikasyon amacıyla en sık kullanılan ajanlardan birisidir (139). *Kain ve ark.* yaptığı geniş çaplı bir araştırmada, premedikasyonda oral midazolamın %85'ten fazla kullanıldığını tespit etmişlerdir (140). Midazolam premedikasyon amacıyla oral, im, nazal, sublingual, rektal kullanılabilir.

Oral uygulamalarda ilacın etkisi başlangıcı uygulanacak olan ilaca göre değişmekle birlikte genelde istenilen etkinin görülmesi için 60-90 dk beklenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte midenin boşalma zamanı ve karaciğerden ilk geçiş etkisine göre midazolam için bu süre 20-60 dk olarak gösterilmiştir (101). Literatürdeki bir çok oral midazolam premedikasyonu indüksiyondan 20-30 dk önce uygulanmıştır (141).

Midazolam oral verildiğinde mide barsak kanalından çabuk absorbe edilir ve etkisi 10-15 dk'da başlar. Karaciğerde metabolize edilir, eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1-4 saat). Midazolam ile oluşturulan premedikasyonun sedasyon ve preoperatif anksiyoliz

sağladığı bunun yanısıra cerrahiden sonra taburcu olma süresini ve iyileşme kalitesini etkilemediği bildirilmiştir (142). Bizde çalışmamızda kolay ve rahat uygulanması, hızlı etki başlangıcı, derlenmeyi uzatmaması, yeterli amnezi ve anksiyoliz sağlaması nedeniyle premedikasyonda oral midazolamı indüksiyondan 30 dk önce kullandık.

Premedikasyon ajanının dozu sedasyonun başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Midazolamın plazma konsantrasyonu ile ilişkili olarak doza bağımlı sedasyon yaptığı, düşük dozlarında anksiyete, amnezi ve sedasyon sağladığı bilinmektedir (95). Benzodiyazepin reseptör işgali % 20'nin altında iken anksiyolitik etki, %30-50 iken sedasyon, % 60 veya üzerinde bilinç kaybı oluşmaktadır (90). Plasebo veya diğer premedikasyon ajanlarıyla kıyaslandığında oral midazolamın etkinliğini çeşitli çalışmalarda belgelenmesine rağmen, özellikle çocuklarda optimal dozunun ne olduğu konusunda farklı görüşler bulunmaktadır (141).

Ko ve ark.'nin çalışmasında cerrahi planlanan çocuklarda premedikasyonda, oral midazolamın 0,2 mg/kg dozunda oral salin grubuna göre daha az ajitasyon ve analjezik ihtiyacının olduğu, midazolam ile premedikasyonun etkin, güvenli, derlenme odasında kalış süresini uzatmadan gününbirlik cerrahi için uygun olduğu saptanmıştır (143).

Pandit ve ark.'nin yaptığı elektif cerrahi planlanan infant ve okul öncesi çocuklarda transmukozal midazolamın etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmada 44 hastada 0,2 mg/kg midazolam ile 0,08 ml/kg plasebo şurup grubu karşılaştırılmış, midazolam 0,2 mg/kg'ın oral yolla uygulanması ile çocukların ailelerinden rahat ayrılmasını sağlayarak efektif premedikasyon oluşturduğu kanısına varılmıştır (144).

Cote ve ark., çocuklarda premedikasyonda, oral midazolamın farklı dozlarıyla (0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg) yaptıkları bir çalışmada; midazolamın 0,25 mg/kg dozunda bile başarılı sedasyon ve anksiyoliz sağlandığı, artan dozlar ile etki başlangıcının daha hızlı olduğu görülmüştür (145).

Davies ve ark.'nin cerrahi uygulanacak çocuklarda yaptığı çalışmada midazolam 0,2 mg/kg ve midazolam 0,5 mg/kg oral olarak içirilmiştir. Midazolam 0,5 mg/kg grubunda daha başarılı sedasyon (%76) sağlandığı görülmüştür (146).

Midazolamın 0,5 mg/kg ve üzerindeki dozlarında daha etkin sedasyon sağlanabildiğini ve maksimum etki için daha yüksek dozlar gerektiğini söyleyen çalışmalar olsa da; midazolamın dozu artıka derlenme zamanının uzadığını belirten çalışmalar da vardır (147). *McMillan ve ark.* çocuklarda oral midazolamla (0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1

mg/kg) yaptıkları benzer çalışmasında üç grupta da %97 hastada yeterli sedasyon elde etmiş, 0,75 ve 1 mg/kg gruplarında disforik reaksiyonlar görülmüştür (148).

Oral premedikasyon çalışmalarının çoğu pediyatrik vakalarla yapılmış olup erişkinlerde oral premedikasyon ile ilgili literatür sayısı sınırlıdır. *Weindler ve ark.* yaptıkları bir çalışmada gününbirlik girişimlerde erişkin hastalarda 3,75 mg midazolam ile çalışma yapmış ve düşük doz oral midazolamın premedikasyonda uygun olduğunu belirtmişlerdir (149).

Paspatis ve ark., ERKP yapılacak 91 hastada yaptıkları bir çalışmada bir gruba işlem boyunca titre ederek propofol, diğer gruba işlemden 30 dk önce 7,5 mg oral midazolam ve işlem boyunca titre ederek propofol vermişler; anksiyete skorları, hasta konforu, derlenme ve sedasyona bağlı yan etkiler açısından kıyaslama yapmışlardır. Anksiyeteyi midazolam ve propofol grubunun sadece propofol alan gruba göre daha fazla azalttığını, SpO₂ değerlerinde yalnız propofol alan grupta daha çok azalma bulmuşlardır (150).

Weitz ve ark., ERKP yapılacak yetişkinlerde premedikasyonda oral lorazepam kullanarak, premedikasyonun sedatiflere olan ihtiyacı azaltıp azaltmayacağını ve sedasyon kalitesini artırıp artırmayacağını araştırdıkları plasebo kontrollü çalışmasında; ERKP' den önce hastalara oral 1 mg lorazepam vermişler ve işlem sırasında sedasyon için midazolam, propofol ve ketamin kullanmışlardır. Kalp hızı, kan basıncı, oksijen desatürasyonu ve ajitasyon açısından gruplar arasında farklılık olmadığını ve lorazepamın sedatif ihtiyacını azaltmadığını hatta fazla sedatif ilaç kullanıldığını bulmuşlar, sonuç olarak lorazepamın premedikasyonda yararlı olmadığını belirtmişlerdir (151).

Fredman ve ark.'nin midazolam premedikasyonunun kısa cerrahi müdahaleler geçiren yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdıkları çalışmasında; operasyondan 30 dk önce 0,5 mg ve 2 mg iv midazolam uygulamışlar, midazolam grubunda doza bağımlı sedasyonda artma, 2 mg midazolamla SpO₂ (<%94) insidansında artma gözlemişlerdir (152).

Biz de çalışmamızda; premedikasyon amacıyla indüksiyondan 30 dk önce, oral midazolamı 0,15 mg/kg dozunda kullandık. Derlenmede uzama ve yan etki artışı olmaması amacıyla ve literatürde de düşük dozlarla başarılı premedikasyon çalışmalarının olması nedeniyle çalışmamızdaki oral premedikasyon dozlarını düşük tuttuk. *Weindler ve ark.* erişkinlerde yaptıkları çalışmaya uyumlu şekilde düşük doz midazolam ile başarılı sedasyon sağladık. Çocuklarda yapılmış olmasına rağmen oral midazolamın daha düşük

dozunda *Ko ve ark.* ile *Pandit ve ark.* 0,2 mg/kg, *Cote ve ark.* ile *Feld ve ark.*' nın 0,25 mg/kg ile sağladığı etkin ve başarılı sedasyon klinik sonucu itibariyle bizim çalışma sonucumuzla örtüşmektedir. Biz de benzer şekilde çalışmamızda 0,15 mg/kg oral midazolam ile premedikasyonda başarılı sedasyon ve anksiyoliz sağladık. Herhangi bir yan etki ve derlenmede gecikme yaşamadık. Sonuç olarak midazolamın premedikasyonda başarılı olduğu sonucuna vardık.

Premedikasyon amacıyla oral tramadol kullanımı yaygın değildir ve çocuklarda bu konuda literatür sınırlıdır. Erişkinlerde ise oral tramadol damla ile yapılmış literatüre rastlayamadık. Premedikasyon amacıyla oral tramadolun kullanımına ilk kez *Payne ve ark.* tarafından başlanmıştır. Oral tramadolun etkisi 10-15 dk'da başlar, 30 dk'da en yüksek kan yoğunluğuna ulaşır; ve 4-6 saat sürer (153).

Payne ve ark. çocuklarda dental cerrahide 3 mg/kg oral tramadol ile 0,5 mg/kg oral midazolam premedikasyonunu karşılaştırmışlar ve midazolamın daha etkin sedasyon sağladığını bulmuşlardır (153).

Kararmaz ve ark. 2-10 yaş arası çocuklarda oral tramadol premedikasyonunun etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; olguları 3 gruba ayırarak operasyondan 1 saat önce 2 mg/kg veya 3 mg/kg oral tramadol damla uygulamışlar, kontrol grubuna premedikasyon uygulamamışlar ve tramadolun bu dozlarda, yeterli preoperatif sedasyon sağlamadığı ve ajitasyonu azaltmadığını ve tramadolun premedikasyona uygun bir ilaç olmadığına karar vermişlerdir (154).

Ulusoy ve ark.' nın 0,75 mg/kg midazolam, 2 mg/kg tramadol ve 1 mg/kg tramadol+0,375 mg/kg midazolam ve plasebo ile çocuklarda yaptıkları çalışmada anksiyete üzerine midazolamın tüm gruplarda daha başarılı olduğu belirtilmiştir (137).

Biz de çalışmamızda; premedikasyon amacıyla induksiyondan 30 dk önce oral tramadolü 1 mg/kg dozlarında kullandık. Bu dozda tramadolü premedikasyonda başarılı bulmadık. *Payne ve ark.*' nın çalışmasında kullandığı 3 mg/kg tramadol dozu bizim çalışmamızdaki doza göre yüksektir fakat karşılaştırdıkları 0,5 mg/kg midazolam dozu da çalışmamızdaki doza göre yüksek olduğu için sonuçları itibariyle bizim çalışmamızla uyumlu olduğunu düşündük. *Kararmaz ve ark.* çalışmasında tramadolü bizden farklı olarak induksiyondan 1 saat önce ve daha yüksek doz kullandıkları halde premedikasyonda sedasyon sağlamada başarısız bulmuştur. *Ulusoy ve ark.*, ise çalışmasında bizim

kullandığımız 1 mg/kg tramadol dozuna midazolam eklemişler buna rağmen bizim elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde tramadolü başarısız bulmuşlardır.

Günübirlik işlemlerde bilinçli sedasyonda en uygun ajanlar etki süresi kısa olanlardır. Sedasyon ve analjezi oluşturmak için sıklıkla opioidler, benzodiyazepinler, propofol veya bunların kombinasyonları uygulanmaktadır (126).

Remifentanil hızlı eliminasyon, kısa etki süresi, organ bağımsız eliminasyonu, anestezi uygulamasında hemodinamik yanıtı baskılaması gibi potent farmakokinetik özellikleri nedeniyle günübirlik anestezide ve endoskopi ünitesinde sedoanaljezi sağlanmasında klinik kullanıma uygundur (75). Remifentanil infüzyonu ile ağrılı girişimlerde, lokal ve rejyonel anestezi uygulamaları sırasında spontan solunum korunarak hastalarda %90'ın üzerinde yeterli analjezi sağlanmıştır (77). Pratik kullanım, yüksek etkinlik ve güvenlik için, remifentanilin koşullara duyarlı yarı ömrünün kısa ve infüzyon süresinden bağımsız olması nedeniyle de infüzyon şeklinde kullanımı önerilir (70).

Çalışmamızda, oral premedikasyon uygulanmış tüm hastalarda, ERKP işlemi boyunca sedoanaljezi sağlamak amacıyla, 1 µg/kg dozunda remifentanille indüksiyon ve 0,2 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu ile de sedasyonun idamesini sağladık. Literatürde önerildiği gibi potent farmakokinetik özellikleri nedeniyle ERKP'de remifentanili infüzyon şeklinde uygulamayı tercih ettik.

Çalışmamızda gruplardaki hemodinamik ve respiratuar değişimleri inceledik.

Midazolamın düşük dozlarda minimal kardiyorespiratuar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Midazolamın sistemik arteryel basınçta yaptığı düşme sistemik vasküler rezistansda yaptığı azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu sistemik arteryel basınçta oluşan düşüşe baroreseptörler aracılığı ile verilen cevap kalp atım hızı (KAH)'nda olan hafif bir artış şeklindedir. *Sun ve ark.* iv midazolamın özellikle yaşlılarda ve ancak yüksek dozlarda kullanıldığında ortalama arter basıncı (OAB)'nda ciddi azalmalara neden olduğunu söylemiştir (155). *Gobeaux ve ark.* iv midazolamın sedasyon dozlarında uygulandığında önemli kardiyak değişikliklere neden olmayacağını belirtmiştir (156).

Karabıyık ve ark. yaşlı hastalarda bilinçli sedasyon için 0,03 mg/kg dozunda verdikleri midazolamdan sonra hastalarında KAH'larının normal klinik sınırlar içinde arttığını ve OAB'da anlamlı olmasa da azalma eğiliminde olduğunu saptamışlardır (157).

Tramadol kan basıncı ve kalp hızı üzerinde geçici anlamlı olmayan değişimler gösterebilir. Hipotansiyon özellikle iv uygulama sonrası periferik vazodilatasyona bağlı

nadir olarak görülebilir. Tramadolun kardiyak etkileri kardiyak hastalığı olanlarda daha belirgindir (106). *Roelofse ve Payne*, diş çekimlerinde indüksiyondan 30 dk önce 1,5 mg/kg ve 3 mg/kg tramadol damla verilen çocuklarda peroperatif OAB ve KAH açısından plasebo grubuyla anlamlı fark bulunmadığını göstermişlerdir (158). *Bayrak ve ark.*'nin adenotonsillektomi planlanan 3-10 yaş arası çocuklarda 0,5 mg/kg oral midazolam, 2 µg/kg intranasal sufentanil veya 3 mg/kg tramadol uyguladıkları çalışmasında, OAB, intranasal sufentanil uygulanan grupta, midazolam ve tramadol grubu ile benzer olarak azalmış, KAH ise değişmemiştir (159).

Bizde yaptığımız çalışmamızda; midazolam verilen grupta tüm takip dönemlerinde OAB değerlerinin tramadol grubuna göre belirgin şekilde düşük seyrettiğini, bu düşüşün normal klinik sınırlarda olup tedavi gerektirmediğini fakat T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ ve T₁₀ dönemlerinde istatistiksel anlamlılık oluşturduğunu gözlemledik. KAH değerlerinin ise bazale göre iki grupta da yüksek seyrettiğini fakat tüm takip dönemlerinde bu artışın midazolam grubunda tramadol grubuna göre daha az oluştuğunu ve bu değişimin gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığını gözlemledik. Premedikasyonda kullandığımız ilaçları oral yolla ve sedasyon dozunda kullandığımız için hemodinamik parametrelerdeki bu değişimin normal klinik sınırlarda seyrettiğini ve tedavi gerektirmediğini düşündük.

Sun ve ark., *Gobeaux ve ark.* ile *Karabıyık ve ark.*'nin çalışmaları iv midazolamla yapılmış olup *Karabıyık ve ark.*'nin çalışmasında bu doz düşük tutulmuştur, ilaç verilmiş yolu farklı olsa da bu çalışmanın sonuçlarını bizim sonuçlarımız ile daha uyumlu olduğunu gördük. *Roelofse ve Payne* ile *Bayrak ve ark.* çalışmalarını bizden farklı olarak çocuklarda yapmış ve bizim kullandığımız dozdan daha yüksek doz ilaç kullanmışlardır. Bu çalışmaları bizim çalışmamıza yorumlayamadık ve premedikasyon amacıyla kullanılan oral tramadolun hemodinamik etkilerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündük.

Hemodinamik açıdan premedikasyonun klinik etkisini görmeyi beklediğimiz T₂ (premedikasyondan 30 dk sonra) dönemine baktığımızda; midazolam grubunda KAH ve OAB değerlerinde bazale göre azalma, tramadol grubunda ise aynı dönemde beklenenin aksine KAH ve OAB değerlerinde bazale göre artma gözlemledik. Gruplar arasında OAB değişimleri için T₂ döneminde istatistiksel anlamlılık oluşmuş, KAH içinse istatistiksel anlamlılık oluşmamıştır. Aynı dönemdeki midazolam grubundaki mRSS değeri yüksekliği

ve tramadol grubundaki mRSS değeri düşüklüğünü de dikkate alırsak tramadolun sedasyonda midazolamdan başarısız olduğu, midazolamın sağladığı sedasyon düzeyiyle orantılı klinik sınırlarda kalan hemodinamik değişiklikler olduğu kanısına vardık.

Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur (72). İndüksiyon sırasında 10 µg/kg'dan fazla remifentanil kullanımı ile sistolik kan basıncında ve kalp hızında %10-40 azalma kaydedilmiştir. Oluşan bradikardi ve hipotansiyon; remifentanil infüzyon hızının azaltılması, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltılması, iv sıvı replasmanı ve vazopresör ajanlar ile düzeltilebilir.

Sebel ve ark. ile *Bürkle ve ark.* remifentanilin santral vagotonik etkisi ile periferik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde µ-reseptörlerini stimüle ederek, arteriyel tansiyonda %15-20 azalmaya ve ılımlı bradikardiye yol açtığını söylemişlerdir (73,75). *Cohen ve Royston* ise yüksek dozlarda ve vazodilatör etkili bir ajanla birlikte uygulandığında veya hipovolemik hastalarda bolus uygulandığında remifentanille ciddi bradikardi ve hipotansiyon gözlendiğini belirtmiştir (160). *Moerman ve ark.* çalışmalarında kolonoskopi de sedasyon uygulamasında propofol ve remifentanili birlikte kullandıklarında OAB'da düşme saptamışlardır (161).

Ünlügenç ve ark. meme veya koltuk altı lenf nodu biyopsisinde sedoanaljezi amacıyla kullanılan remifentanilin bolus ile sürekli infüzyon uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; her 3 grupta 1 µg/kg bolus remifentanil uygulamasını takiben, 0,5 µg/kg bolus (gereklikçe), 0,1 µg/kg/dk (infüzyon) ve 0,2 µg/kg/dk (infüzyon) remifentanil uygulamışlardır. Üç grup arasında hemodinamik veriler açısından anlamlı bir fark saptamamışlar, 0,2 µg/kg/dk grubunda hasta konforu ve analjezi düzeyinin en iyi olduğu, buna karşılık sedasyon skoru ve apne sıklığının diğer iki gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (162).

İki farklı premedikasyon protokolü uygulanmış her iki grupta remifentanil bolusunun ardından başlanan standart remifentanil infüzyonu altında ERKP işlemi yapılan hastalarda gruplar arasında OAB değişimlerini incelediğimizde, midazolam grubunda tramadol grubuna göre kan basıncı değerlerinin tüm takip dönemlerinde daha fazla azalma gösterdiğini ve klinik olarak normal sınırlarda kalan bu değişimin T₃ (indüksiyondan 1 dk sonra), T₄ (indüksiyondan 3 dk sonra), T₅ (indüksiyondan 5 dk sonra), T₆ (indüksiyondan 10 dk sonra) ve T₁₀ (ERKP işleminden 1 saat sonra derlenme ünitesinde) dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlılık oluşturduğunu gözlemledik. T₃, T₄, T₅ ve T₆ dönemindeki

istatistiksel farklılık yaratan düşüşün midazolam ve remifentanilin kardiyovasküler sistem üzerinde beklenen klinik etkisiyle oluştuğunu düşündük. *Ünlügenç ve ark.* gibi sedoanaljezi uygulaması için aynı infüzyon dozlarında ilaç kullanmamıza rağmen onlardan farklı olarak istatistiksel anlamlılık gözlemledik. OAB değişimleri açısından *Bürkle ve ark.*, *Sebel ve ark.* ile *Moerman ve ark.*'nin bulgularıyla sonuçlarımızı uyumlu bulduk.

Midazolam grubunda grup içi OAB değişimlerini incelediğimizde, takip alınan tüm dönemlerde OAB değerleri başlangıç değerine göre azalma göstermiş, istatistiksel olarak T₅ ve T₁₀ dönemi için anlamlılık oluşmuştur. Tramadol grubunda ise T₅ ve T₆ dönemleri hariç tüm takip dönemlerde başlangıç değerinin altında gerçekleşmiş, sadece T₁₀ dönemi için istatistiksel anlamlılık oluşmuştur. OAB değerlerinin grup içi incelenmesinde tramadol grubunda remifentanilin klinik etkisiyle oluşmasını beklediğimiz düşüşün aksine T₅ (indüksiyondan 5 dk sonra) ve T₆ (indüksiyondan 10 dk sonra) döneminde OAB değerlerini bazale göre minimal yüksek bulduk. Tedavi edilmesi gerekli hipertansiyon sıklığının tramadol grubunda daha fazla olduğu da düşünülürse; kullandığımız 1 mg/kg tramadol dozuyla yetersiz sedasyon oluştuğu ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin minimal olduğu düşüncesindeyiz. T₁₀ döneminde iki grupta da bazale göre istatistiksel anlamlılık yaratan OAB düşüklüğünü sedasyonun rezidü etkisine bağladık ve klinik olarak anlamlı bulmadık.

Gruplar arasında KAH değişimlerini incelediğimizde, her iki grupta KAH değerlerinin bazale göre normal klinik sınırlarda olan bir artış gösterdiğini fakat bu artışın midazolam grubunda tramadol grubuna göre tüm takip dönemlerinde daha az oluştuğunu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılık yaratmadığını gözlemledik.

Grupların kendi içindeki KAH değişimlerini incelediğimizde; KAH değerleri midazolam grubunda T₂, T₃ ve T₁₀ dönemlerinde başlangıç değerine göre azalma, diğer dönemler için başlangıç değerine göre artma göstermiş ve T₆, T₇, T₈, T₉ dönemi için anlamlılık oluşturmuştur. Tramadol grubunda ise sadece T₁₀ döneminde başlangıç değerine göre azalma, diğer dönemlerin hepsinde ise başlangıç değerine göre artma göstermiş ve istatistiksel olarak T₂ dönemi hariç anlamlılık gerçekleştirmiştir.

Midazolam grubunda T₂ ve T₃ dönemindeki KAH değerlerindeki azalmanın premedikasyon ve indüksiyona sekonder değişimler olduğunu, tramadol grubunda T₂ ve T₃ dönemindeki KAH değerlerindeki artmanın yetersiz sedasyondan kaynaklanan anksiyeteye bağlı olarak sempatik aktivite artışı ile ilişkili olabileceğini düşündük. Diğer takip

dönemlerindeki her iki grupta oluşan KAH değerlerindeki artışın; işlem sırasında tüm hastalarda oddi sfinkterinin kanülasyonu sırasında gastroenteroloji protokolünce sfinkter spazmını yenmek için kullanılan bir düz kas spazmolitiği olan Hiyosin-N-butil bromür ampulün (Buscopan®) yan etki olarak taşikardi yapması nedeniyle olabileceğini düşündük. İki grupta da hemen hemen eşit dozda (midazolam 7,22 mg, tramadol 9,22 mg) spazmolitik kullanılmasına rağmen KAH artışının midazolamla daha az görülmesinden dolayı bu yan etkiyi önlemede midazolamın tramadolden daha etkin olduğu kanısına vardık. T₁₀ döneminde iki grupta da bazale göre istatistiksel anlamlılık yaratmayan KAH artışını sedasyonun rezidü etkisine bağladık ve klinik olarak anlamlı bulmadık. Sonuç olarak midazolam ve remifentanilin tramadolden daha stabil bir hemodinami sağladığı sonucuna vardık.

Sedasyon uygulamalarında dikkat edilmesi gereken sorunlardan birisi de solunum depresyonudur. Solunum depresyonunu gösteren parametreler SpO₂ ve solunum sayısıdır. Bizde çalışma boyunca SpO₂ takibi yaptık. Midazolamın iv uygulandığında solunum depresyonu yapabildiği bilinmektedir ancak oral uygulamalarda önerilen dozlarda kullanıldığında solunum depresyonu yapmadığı saptanmıştır (90,163). Her ne kadar solunum kaslarının fonksiyonlarında bir miktar bozulmaya neden olsa da midazolam, muhtemelen solunum merkezi üzerine olan direkt bir etki nedeniyle solunumu deprese etmektedir. Midazolam ile sedasyonda dozun dikkatli titrasyonu ciddi solunum depresyonunu önler (164). *Sternberg ve ark.* çocuklarda 0,3 mg/kg oral midazolamla yaptıkları premedikasyon çalışmasında akciğer volümleri ve üst hava yolu kas tonusunda azalma olduğunu belirtmişlerdir (165). Midazolamın potansiyel avantajlarından bir tanesi de, oluşabilecek solunum depresyonunun bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenille antagonize edilebilmesidir.

Midazolam uygulanan hastalarda solunum depresyonu ve oksijen desatürasyonu oluştuğunu gösteren çalışmalar vardır. *Pelit ve Poyraz* midazolam ve petidini kıyasladıkları çalışmada hastaların SpO₂ değerlerinin ilaç uygulamasından sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğünü gözlemişlerdir (156). *Karabıyık ve ark.*'nin yaptığı çalışmada SpO₂ değerlerinin klinik olarak normal sınırlar içinde olsa da başlangıç değerine göre düştüğünü gözlemişlerdir (157).

Tramadol tedavisinde solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür. 50 mg iv tramadolun, 5 mg iv morfin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada morfin

grubunda klinik olarak anlamlı desatürasyon görülürken, tramadol grubunda oksijen saturasyonunda belirgin azalma olmamıştır (166). Aynı ilaç ve dozların uygulandığı diğer bir çalışmada ise her iki grupta da SpO₂ ve pCO₂ değerlerinde fark oluşmadığı ve solunum depresyonu görülmediği saptanmıştır. Petidin ile tramadolun eş dozlarının (0,6 mg/kg) karşılaştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada petidin solunum depresyonuna yol açarken, tramadol bu dozda plaseboya benzer etki göstermiştir (167). Tramadolun solunum depresyonu oluşturma olasılığının düşük olduğunu gösteren bir çok çalışmaya karşın, bildirilen çok az sayıda solunum depresyonu olgusu vardır (168).

Remifentanil ağırlı girişim uygulanacak hastalarda, spontan solunum devam ettirilerek sedasyon ve analjezi sağlanmasında kullanılabilir (169). Doza bağlı solunum depresyonu yapan remifentanilin ağırlı uyarıcı varolmadığı durumlarda; 0,05-0,1 µg/kg/dk infüzyon hızı ile dakika ventilasyonunu %50 oranında deprese ettiği bildirilmektedir (170). Remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkisi bolus uygulamaları ile direkt ilişkilidir. Bu yan etkiyi azaltmak için 30-60 sn üzerinde yavaş infüzyon önerilmektedir (160). Remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan hastada solunum depresyonu fark edilirse, infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi, yeterli ventilasyon dürtüsünün genellikle 3 dk içinde geri gelmesini sağladığı bildirilmiştir (170).

Amin ve ark. sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada; remifentanilin 0,025 µg/kg/dk infüzyon dozunda spontan solunum aktivitesinin etkilendiğini, 0,1 µg/kg/dk gibi daha yüksek dozlarda bu etkinin daha belirgin olduğunu saptamışlardır (71).

Ünlügenç ve ark. meme veya koltuk altı lenf nodu biyopsisi yapılacak olgularda sedoanaljezi amacıyla verilen remifentanilin bolus ile sürekli infüzyon uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, üç grup arasında SpO₂ değerleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlar, apnenin 0,2 µg/kg/dk grubunda daha fazla olduğunu ve sürekli infüzyonla yüksek dozlarında solunum depresyonuna neden olduğunu belirtmişlerdir (162).

Badrinath ve ark. opiyoidlerin sedatif hipnotiklerle kombine kullanıldığında klinik olarak solunum depresyonunun daha belirgin izlendiğini belirtmiştir (171). *Joo ve ark.* ekstrakorporeal şok dalga litotripsi yapılan olgularda, propofol ve remifentanilin birlikte kullanımında aditif etki ile solunum depresyonunun fazla olduğunu belirlemişler (172).

Moerman ve ark. kolonoskopi sırasında premedikasyon uygulamadan remifentanil veya propofolün; etki, güvenlik ve derlenme karakteristiklerini incelemişlerdir. Çalışmacılar, remifentanili 0,5 µg/kg bolus uyguladıktan sonra 0,2 µg/kg/dk dozda

infüzyonla ve propofolü 1 mg/kg bolus uyguladıktan sonra 10 mg/kg/saat infüzyonla uygulamışlar ve her iki grupta da %10 oranında apne gözlemişlerdir (173).

Hastalara sedasyon esnasında oksijen verilmesi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla nazal kanül veya maske ile oksijen verilebilir. *Smith ve ark.* 0.05 mg/kg/saat dozda iv midazolam ile sedasyon uyguladıkları hastalarda bir gruba 2 lt/dk O₂' i nazal kanül ile vermişlerdir, diğer gruba ise oda havası solutmuşlardır. Sonuçta O₂ uygulanan grupta SpO₂ değerleri % 90' ın altına hiç düşmezken diğer grupta SpO₂' de düşme gözlenmiştir (174). Bizde işlem boyunca tüm hastalara nasal kanülle 2 lt/dk O₂ verdik.

Çalışmamızda, gruplar arasında ortalama SpO₂ değişimleri açısından istatistiksel fark oluşmamıştır. Grupların kendi içindeki ortalama SpO₂ değişimlerini incelediğimizde; midazolam grubunda T₅ (indüksiyondan 5 dk sonra), T₆ (indüksiyondan 10 dk sonra), T₇ (indüksiyondan 15 dk sonra) ve T₈ (indüksiyondan 30 dk sonra) dönemlerinde; tramadol grubunda ise T₆ (indüksiyondan 10 dk sonra) ve T₉ (ERKP ünitesinden ayrılma sırasında) dönemlerinde bazal değere göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma göstermiştir. Bazal değere göre yüksek ortalama SpO₂ değerlerinin, sedasyonun derinleşmediği veya etkisinin azaldığı dolayısıyla spontan solunum aktivitesinin henüz korunduğu dönemlerde ve hastalara işlem boyunca nasal kanülle 2 lt/dk O₂ uygulanmasının da katkısıyla oluştuğu düşüncesindeyiz. Bazal değere göre düşük (T₅, T₆, T₇ ve T₈ dönemi) ortalama SpO₂ değerlerinin ise sedasyona bağlı spontan solunum aktivitesinin baskılanmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda, istatistiksel farklılık oluşturmasa da midazolam grubunda 5, tramadol grubunda 2 hastada tedavi gerektiren (asiste ventilasyon) apne periyodları gördük. Literatürde önerildiği gibi 0,5 µg/kg bolus remifentanili 5 dk'da yavaş puşe olarak uyguladık. 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile *Ünlügenç ve ark.*, *Amin ve ark.* ve *Moerman ve ark.*'nin çalışmalarında olduğu gibi solunum depresyonu ile karşılaştık ve *Glass ve ark.*'nin önerdiği gibi infüzyonun yavaşlatılması ya da kesilmesi ile yeterli ventilasyon dürtüsünün kısa sürede geri geldiğini gözlemledik. Ayrıca *Badrinath ve ark.* ve *Joo ve ark.*'nin belirttiği aditif etkinin midazolam ve remifentanille oluştuğu düşüncesindeyiz. Sonuç olarak, midazolam ve tramadol ile belirgin solunum depresyonu oluşmamakta, remifentanilin 0,2 µg/kg/dk infüzyonu ile solunum depresyonu gelişmekte ve midazolam yaptığı sedasyonla buna katkıda bulunmaktadır.

Sedasyon başlandıktan sonra tüm hastalar sedasyon skoru açısından da yakın takip edilmelidir. mRSS, kritik hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan sedasyon skorlarından. İdeal bir premedikasyonda istenen sedasyon düzeyi; hastanın uykulu ve kolayca uyandırılabilir (sedasyon düzeyi 4) ve uyanık fakat sakin (sedasyon düzeyi 3) olduğu düzeydir. Girişimi engelleyen ajitasyon için önerilen sedasyon düzeyi mRSS'na göre 3-4 olmalıdır.

Brosius ve ark. tarafından 10-18 yaş arasındaki hastalarda oral 20 mg midazolam kullanılarak yapılan plasebo kontrollü çalışmada; sedasyon skoru, derlenme süresi ve BİS değerleri incelenmiş, midazolam grubunda sedasyon skorlarının daha yüksek ve BİS değerlerinin daha düşük, derlenme ve uyanma odasında kalış sürelerinin ise benzer olduğu, oral midazolam 20 mg ile istenilen sedasyon düzeyinin sağlandığı saptanmıştır (175).

Açıl ve ark. erişkin hastaların premedikasyonunda sublingual melatonin (5 mg) ve midazolam (15 mg) kullanmış, sedasyon, anksiyete, oryantasyon skorları ve psikomotor performansa etkilerini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Midazolam ve melatonin premedikasyonu alan hastalarda plaseboya göre anksiyete skorlarında belirgin bir düşme, sedasyon skorlarında ise belirgin artma gözlemlenmiştir. Operasyon sonrası gruplar arasında ağrı, anksiyete ve sedasyon skorları açısından belirgin fark bulunmamıştır (176).

Vetter tarafından yapılan gününbirlik cerrahi uygulanacak 1-6 yaş arası 75 çocukta midazolam 0,6 mg/kg, diazepam 0,3 mg/kg veya plasebonun oral olarak içirildiği çalışmada separasyon skorlaması, operasyon odasına alınma süreleri açısından karşılaştırma yapılmış; maske toleransı açısından midazolam ve diazepam grupları arasında fark saptanmamıştır. Oral yoldan premedikasyonun çocuklarda daha iyi anksiyoliz ve seperasyon sağlayacağı düşünülmüştür (177).

Bayrak ve ark. 0,5 mg/kg oral midazolam, 3 mg/kg tramadol ve 2 µg/kg intranasal sufentanil ile çocuklarda yaptıkları çalışmada midazolamın daha etkin sedasyon sağladığını, tramadolun sedasyon sağlamada başarılı olmadığını bulmuşlardır (159).

Çalışmamızda sedasyon düzeyinin takibinde mRSS ile BİS monitorizasyonunu birlikte kullandık. Olguların premedikasyon öncesi başlangıç sedasyon düzeylerinde fark yokken premedikasyon uygulandıktan sonraki takiplerin gruplar arasında karşılaştırılmasında; midazolam grubundaki sedasyon düzeylerinin (mRSS) tüm dönemlerde tramadole göre yüksek seyrettiğini ve T₂ (premedikasyon uygulandıktan 30 dk sonra) dönemindeki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Grup içi

sedasyon düzeyleri karşılaştırıldığında; midazolam grubunda tüm dönemlerdeki mRSS değerleri, başlangıç değerine daha yüksek olarak gözlendi ve bu tüm dönemler için istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tramadol grubunda ise T₅, T₇, T₉ ve T₁₀ dönemlerindeki mRSS değerleri, başlangıç değerine daha yüksek olarak gözlendi. T₅, T₇, T₉ dönemlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

T₂ döneminde ajitasyon (mRSS=1) sıklığı açısından olgular incelendiğinde, sayısal açıdan gruplar arası istatistiksel fark yaratmasa da çalışma boyunca ajitasyonu sadece T₂ döneminde gördük (midazolam grubunda 1, tramadol grubunda ise 5 hastada ajitasyon görüldü). Gruplar arasında OAB değişimleri T₂ döneminde istatistiksel anlamlılık oluşturduğunu, OAB ve KAH değerlerinin midazolam grubunda azaldığını, tramadol grubunda ise arttığını gözlemiştik. Bu verilerin ışığında midazolamın sedasyon oluşturmada daha etkin olduğu ve oluşturduğu sedasyon düzeyine paralel hemodinamik stabilite sağlamada daha başarılı olduğu kanısına vardık.

Çalışmamızda aşırı sedasyonu mRSS > 4 olarak kabul ettik. Aşırı sedasyon sıklığı açısından gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılık yaratmasa da tramadolde aşırı sedasyon hiçbir hastada görülmezken midazolamda iki hastada aşırı sedasyon geliştiğini gördük. Yetersiz sedasyonu mRSS ≤ 2 olarak kabul ettik. Yetersiz sedasyon sıklığı açısından gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılık yaratmasa da tramadolde yetersiz sedasyon görülen hasta sayısının daha fazla olduğunu gördük (tramadolde 9, midazolamda 6 hasta).

Sedasyon düzeyleriyle ilgili tüm verileri, hemodinamik parametredeki değişimleri ve yan etki profilini birlikte yorumlarsak; *Brosius ve ark.* ile *Açıl ve ark.* çalışmalarında bizim çalışma dozuna yakın dozlar kullanmış ve midazolamla bizimkine benzer şekilde sedasyonda başarı sağlamıştır. *Bayrak ve ark.* da çocuklarda bize göre daha yüksek tramadol dozu kullanmalarına rağmen bizim gibi sedasyonda başarılı bulmamışlardır.

Bispektral indeks (BİS), EEG dalgalarının analizi ile anestezi ilaçlarının santral sinir sistemi üzerindeki hipnotik etkilerini değerlendiren objektif ve güvenilir bir monitörizasyon yöntemidir. *Sleigh J.W.* BİS'in sensitivitesini %97,3, spesifitesini ise %94,4 olarak bildirmiştir (178). BİS kullanımının kazançları arasında uyanma riskinin azalması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ilaç verilebilmesi ve böylece aşırı veya yetersiz doz ilaç verme ihtimalinin azalması, kısa sürede derlenmenin sağlanması sayılabilir.

Kerssens ve ark. çalışmasında en ideal anestezi derinliğini BİS'in 40-60 arasında olduğu durumda sağlamıştır (179). *Vernon ve ark.* ortalama BİS değerini 55 olarak belirtirken, *Leslie ve ark.* bu değeri 57 olarak belirtmişlerdir (180,181).

BİS serebral aktivitenin bir göstergesidir. Bilinç kaybı oluşturan ajanların etkisini kortikal depresyon oluşturarak ortaya çıkarır ve BİS değerlerine yansır. *Malviya ve ark.*'nin yaptıkları çalışmada sedasyon düzeyi arttıkça BİS değerinin azaldığını, ketamin ve opiyoidler eklendiği zaman hastaların otonomik yanıtlarının azalmasına rağmen BİS değerlerinin yüksek kaldığını belirtmişlerdir (182).

Guignard ve ark. ağırlı uyarılara karşı kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında değişiklik gösteremeyen hastalarda anestezi derinliğinin takibinde BİS monitörizasyonunun daha güvenli olacağını bildirmişlerdir (183). *Kussmann ve ark.* ise BİS ile hemodinamik parametreler arasında bir ilişki gösterememişlerdir (184).

Guignard ve ark.'nin yaptığı başka bir çalışmada da orotrakeal entübasyon sonrası BİS ve hemodinamik yanıtlara remifentanilin etkilerini incelemişler; BİS değişikliklerinin ağırlı uyarandan sonra oluşan hemodinamik yanıtlarda anestezinin analjezi komponentindeki defisiti göstermede duyarlı olduğunu bulmuşlardır (185).

Hans ve ark. ile *Koitaşashi ve ark.* BİS'in analjezi monitörizasyonu yapmadığını, opiyoidlerden belirgin olarak etkilenmediğini ve remifentanilin yüksek dozlarında bile BİS değerlerinde değişiklik olmadığını belirtmiştir (186).

BİS ağırlı uyararla oluşan hareket cevabını göstermez, çünkü bu refleks spinal kord kaynaklıdır (180). Opiyoidlerin analjezik konsantrasyonları, serebral kortekste minimal elektrofizyolojik değişiklikler oluşturmakta, primer etkileri muhtemelen locus ceruleustaki noradrenerjik sistem gibi nonkortikal yapılarda ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda, tramadol grubunun sedasyon sağlamada, sedasyonun yetersizliğine bağlı oluşan hemodinamik yanıtları ve kullanılan ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkabilecek KAH artışını baskılamada midazolamdan başarısız bulmuştuk. Dolayısıyla sedasyonun seviyesine bağlı olarak oluşması beklenen OAB ve KAH değerlerindeki azalmanın, özellikle sedasyon yetersizliğine ve KAH artışına yolaçan ilaç kullanımına bağlı olarak oluşmadığını gözlemiştik. Bundan dolayı BİS değerlerindeki azalmanın OAB değerlerindeki azalma ile uyumlu, KAH artışı ile uyumlu olmadığını düşündük. Bu durumu; *Guignard ve ark.*'nin orotrakeal entübasyona BİS ve hemodinamik yanıtları inceledikleri çalışmasında belirttiği BİS değişikliklerinin ağırlı uyarandan sonra oluşan

hemodinamik yanıtlarda anestezinin analjezi komponentindeki defisiti göstermede duyarlı olduğu sonucuna benzer şekilde yorumladık. Remifentanilin BİS değerlerini etkilemediğini söyleyen *Hans ve ark.* ile *Koitaishi ve ark.*'nin aksine çalışmamızda; remifentanil infüzyonu ile BİS değerlerinde klinik ve istatistiksel anlamlılık yaratan değişimler gözlemledik. BİS monitorizasyonun ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında sedasyon düzeyinin takibinde güvenle kullanılabilceği kanısındayız. Ayrıca remifentanil yaptığı sedasyona sekonder BİS değerlerini değiştirmektedir, hemodinamik verilerin yorumlanmasında ve analjezi monitorizasyonunda klinik ve diğer monitöze parametrelerle birlikte kullanıldığında efektif olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmada da BİS değerleri midazolam grubunda tüm takip dönemlerinde tramadol grubuna göre daha fazla azalma gösterdi. Grup içi BİS düzeyleri, midazolam grubunda tüm dönemlerde başlangıç döneminden daha düşük BİS değerleri gözledik ve T₁₀ dönemi hariç bu istatistiksel olarak da anlamlıydı. Tramadol grubunda ise tüm dönemlerde başlangıç döneminden daha düşük BİS değerleri gözledik ve T₂ ile T₁₀ dönemi hariç bu istatistiksel olarak da anlamlıydı. T₂ (premedikasyondan 30 dk sonra) döneminde başlangıca göre BİS' teki azalma midazolam grubunda istatistiksel olarak anlamlı fakat tramadol grubunda anlamlı değildi. Böylece, T₂ döneminde premedikasyonun etkisiyle oluşması muhtemel sedasyon düzeyi ve buna paralel BİS'teki azalma beklenenin ötesinde değişim gösterdiği için sedasyon sağlamada bu dönemde tramadolun başarısız olduğu kanısına vardık. T₁₀ döneminde bazal BİS değerine tam dönmese de BİS'teki artışın derlenmeye bağlı olduğunu düşündük.

Sedasyonun artan düzeyiyle birlikte BİS düzeylerindeki azalmanın mRSS düzeylerindeki artışla korelasyon gösterdiğini ve midazolam grubunda sağlanan daha etkin sedasyon nedeniyle bu korelasyonun daha güçlü olduğunu saptadık. İki grupta da sedasyon düzeylerinin (mRSS) BİS ile korele olduğu, midazolam premedikasyonun sedasyon sağlamada tramadolden daha etkili olduğu, dolayısıyla midazolam grubunda mRSS ve BİS arasındaki korelasyonun daha belirgin olduğu sonucuna vardık.

Birçok literatür çalışmasında çeşitli anestezi uygulamalarında sedasyon düzeylerinin takibi değişik sedasyon skalaları ve BİS ile birlikte yapılmış, bu çalışmalarda aralarındaki objektiflik, spesifiklik, korelasyon gibi parametreler değerlendirilmiştir.

Kasuya ve ark. dexmedetomidine ve propofolla sedatize edilmiş gönüllülerde sedasyon skalaları ve BİS arasındaki korelasyonu araştırdıkları çalışmasında, ilaçları hedef

kontrollü infüzyon şeklinde vererek OAA/S ve BİS kayıtları almışlardır. OAA/S değeri ≤ 2 olduğu değeri hedef belirlemiş bu değerdeki BİS kayıtlarını incelemişlerdir. Propofol grubunda bu OAA/S değeri için BİS'i 67 (sensivitesi %86, spesifitesi %97 bulmuşlar), dexmedetomidine grubunda bu OAA/S değeri için BİS'i 46 (sensivitesi %84, spesifitesi %91 bulmuşlar) olarak gözlemlenmişlerdir. Sonuç olarak, OAA/S ve BİS'in birlikte kullanımında yalnız başına kullanımlarına göre farklılık ve tamamlayıcılık olduğunu özellikle dexmedetomidine grubu için vurgulamışlardır (187).

Bower ve ark.'nın endoskopide sedasyon düzeyinin monitorizasyonu için OAA/S ile BİS seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada, BİS ve OAA/S arasında korelasyon olduğunu, 75-85 arasındaki BİS değerlerinin endoskopik işlemler için yeterli ve fonksiyonel düzeyde sedasyon (OAA/S=3) sağladığı ve BİS'in objektif bir monitör olduğu ifade edilmiştir (48).

Consales ve ark. yoğun bakımda sedasyon monitorizasyonu için BİS ile RSS karşılaştırdıkları çalışmasında BİS ile RSS arasında iyi bir korelasyon bulmuşlar, sedasyonun derin seviyelerindeki BİS değerinin RSS karşılığının 6 olduğunu, bunun da klinik değerlendirme ile belirlenemeyen santral sinir sistemi depresyonunun çeşitli seviyelerini belirttiğini vurgulamışlardır (188).

Mondello ve ark. yoğun bakımda mekanik ventilatör ve sedasyon altındaki kritik hastalarda BİS ve RSS karşılaştıkları çalışmasında, RSS 4 yapmak için midazolam ve/veya propofol ile sürekli infüzyon uygulamışlar RSS arttıkça BİS değerinin azaldığını (RSS=2 BİS=88; RSS=6, BİS=52.2) benzer ilişkinin propofol dozları ile BİS, SAP ile RSS arasında olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak, RSS ve BİS arasında çok iyi bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (189).

Mondello ve ark.'nın yine yoğun bakımdaki KOAH hastaları için sedasyon seviyesi değerlerinin RSS ve BİS korelasyonuna baktıkları diğer bir çalışmada, RSS=4-5 için propofol infüzyonu uygulamış RSS 2-6 değerleri için BİS 34-98 değerlerini tespit etmiş ve RSS ve BİS ile BİS ve propofol dozu arasında yoğun bakım hastalarının sedasyon seviyesi takibinde BİS ile RSS tutarlıdır sonucuna varmışlardır (190).

Yamashita ve ark. postoperatif yoğun bakımda takip edilen 65 yaş altı ve üstü iki grupta BİS ve sedasyon seviyesi arasında yaşa bağlı ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, hedef RSS 3-6 olacak şekilde 0,04 mg/kg/saat midazolam infüzyonu ile sedasyon oluşturup hemodinamik parametreleri ve sedasyon düzeyini incelemişlerdir. Sedasyon derinliğine bağlı RSS ve BİS arasında önemli bir korelasyon bulmuşlar, RSS 5-6 seviyelerinde

özellikle 65 yaş üstü grupta BIS değerlerini daha düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak BIS ve RSS arasında önemli bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (191).

Hernandez-Gancedo ve ark., postoperatif yoğun bakımda sedatize takip edilen hastalarda entropi, BIS ve RSS karşılaştırılmış, üç parametre arasında önemli korelasyon tespit etmişler ve entropinin BIS'e üstün olmadığını söylemişlerdir (192).

Kasuya ve ark. sağlıklı gönüllülerde, *Bower ve ark.* endoskopide BIS ve OAA/S' i karşılaştırmışlar; *Consales ve ark.*, *Mondello ve ark.*, *Hernandez-Gancedo ve ark.* ile *Yamashita ve ark.* ise yoğun bakımdaki hastaların sedasyon monitorizasyonunda bizim çalışmamızda ki gibi BIS ile mRSS korelasyonuna bakmışlardır. Tüm bu çalışmalar farklı işlem, ilaç ve hasta grubunda yapılmış olsa da sedasyon düzeyinin bakılması ve elde ettikleri sonuçlar açısından bizimle uyumlu bulunmuştur. Bizde mRSS ve BIS arasında sedasyon düzeyini yansıtmada korelasyon tespit ettik. Midazolam grubunda daha etkin sedasyon oluştuğu için bu korelasyonun daha güçlü oluştuğu sonucuna vardık.

Çalışmamızda olguların ağrı düzeylerini NRS ile değerlendirdik. Tüm takip dönemlerinde NRS değerleri arasında istatistiksel farklılık oluşmadı. Fakat derlenme ünitesinde (T₁₀) ek analjezik ihtiyacını (NRS>3) değerlendirdiğimizde, midazolam grubunda bir hastanın olduğunu, tramadol grubunda ise NRS>3 olan hasta olmadığını gördük. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bunu tramadolun analjezik etkisine bağladık.

Anestezi ajanlarının asıl etkileri sinir sistemi üzerine olmaktadır. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olur. Anestezi uygulanan hastaların hızla derlenmeleri ve mental anlamda da anestezi öncesi durumlarına gelmeleri anestezi uzmanları için önemli bir hedefdir. Anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmak ya da anestezi ajanlarının artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacıyla postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir (193). Bunun için, kısa, kolay ve hasta başında da uygulanabilir olması nedeni ile Mini Mental Test (MMT) sıklıkla kullanılır.

Bu mental değişiklikler, ameliyat sonrası kognitif disfonksiyondan deliryuma kadar uzanan geniş bir alanı kapsar. Deliryum, akut başlayan, günler ve hatta saatler içinde gelişen, gün içinde dalgalanmalar gösterme eğiliminde olan, beraberinde dikkatte belirgin bozulma ve çevrenin farkında olma yeteneğinde azalma ile karakterize bir mental durum değişikliğidir. Buna karşılık, postoperatif kognitif yetersizlik, hafıza ve konsantrasyondaki yetersizlikle karakterize geçici bir kavrama bozukluğu olarak tanımlanır.

Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu gelişiminde birçok risk faktörü mevcuttur. Bu faktörler ileri yaş, mevcut kognitif bozukluk, kötü sağlık durumu, alkol bağımlılığı, elektrolit dengesizliği, bazı cerrahi girişimler (açık kalp, kalça protezi gibi), ameliyat süresi, genetik faktörler, uzun süreli hipertansiyon ve hipotansiyon, hipoksi, hormon seviyeleri (TSH, cinsiyet hormonları), psikoaktif medikasyon, postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar, postoperatif ağrı ve uzamış sedasyondur (115). Ayrıca major cerrahide minöre, genel anestezide rejyonele göre daha fazla görülmektedir.

An ve ark. yaptıkları bir çalışmada periferik oksijen saturasyonu ve kognitif fonksiyonlar karşılaştırılmış ve periferik oksijen saturasyonu %80' in altına düştüğünde kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu görmüş, bu bozulma periferik oksijen saturasyonunun tekrar % 90' ın üzerine çıkarılması ile düzeldiğini belirtmiştir (194).

Maule ve ark. prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada düşük kan basıncının kognitif fonksiyonlarda azalma ile pozitif yönde ilişkisini göstermiştir. Bu ilişkiyi; primer 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 şeklinde açıklamıştır (195).

Renna ve ark. uyanık durumda iken demanslı olguların kontrol grubuna göre daha düşük BIS değerine sahip olduğunu ve BIS değerinin demansın şiddeti ve etyolojisinden etkilenmediğini bildirmiştir (196). Çalışmamızda, eğitim süresi ve düzeyine bağlı olarak sınırdan var olan kognitif yetersizlik dışında *An ve ark.*, *Bertello ve ark.* ile *Renna ve ark.*'nın belirttiği faktörler de dahil risk faktörleri işlem öncesi, sırası ve sonrasında görülmemiş ve oluşmamıştır.

Anestezik ilaçların seçimi de postoperatif bilişsel durumu etkileyebilir; çünkü anesteziklerin rezidüel seviyeleri SSS aktivitesinde değişimler oluşturabilir. Bu nedenle, hızlı eliminasyon ve düşük metabolizmayla birlikte olan anesteziklerin kullanımı özellikle risk faktörü taşıyan hasta popülasyonunda avantaj sunabilir. SSS'ndeki nikotinic asetilkolin reseptörleri ile etkileşen maddelerin kognitif fonksiyonu değiştirdiği bilinmektedir (197). Genel anestezi amacıyla kullanılan ajanların çoğu nikotinic asetilkolin reseptörleri ile etkileşir. Propofol, anestezi için gerekli olandan daha yüksek konsantrasyonlarda nikotinic asetilkolin reseptörlerini inhibe eder (198). *Pratico ve ark.*'na göre remifentanilin ise asetilkolin salınımına etkisi yoktur, dolayısıyla kognitif fonksiyonları etkilemez (199).

Uzamış opiyoid etkisinin, kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkilerini elimine etmek amacıyla seçilecek opiyoid, sedoanaljezi sağlarken, kısa etki süresine ve iyi derlenme profiline sahip olmalıdır. Çalışmamızda bu özellikleri taşıyan en kısa etkili opiyoid olan remifentanil tercih ettik ve her iki grupta da, anestezi indüksiyon ve idamesinde intravenöz infüzyon şeklinde kullandık.

Fredman ve ark.'nin midazolam premedikasyonunun kısa cerrahi müdahaleler geçiren yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlara etkisini araştırdıkları çalışmasında; operasyondan 30 dk önce 0,5 mg ve 2 mg iv midazolam uygulamışlar, midazolam grubunda doza bağımlı sedasyonda ve 2 mg midazolamla SpO₂ (<%94) insidansında artma gözlenirken gruplar arasında kognitif fonksiyonlar açısından farklılık bulunmamıştır (152).

Weindler ve ark. gününbirlik girişimlerde 3,75 mg midazolam ile yaptıkları çalışmada, oral düşük doz midazolamın premedikasyon için uygun olduğunu ve postoperatif erken dönem kognitif fonksiyonlara etkisinin olmadığını göstermişlerdir (149).

Bekker ve ark., fentanil ve remifentanil infüzyonunun kognitif fonksiyonlara etkisini MMT kullanarak kıyasladıkları çalışmasında, postoperatif dönemde remifentanil grubunda test başarısının daha iyi olduğunu, postoperatif 12'nci saatte iki grubun test başarısının eşitlendiğini, bunun da remifentanilin kısa etkili olması nedeniyle bu grupta uyanma ve derlenmenin daha erken olmasından kaynakladığını belirtmişlerdir (200).

Rudner ve ark., propofol-remifentanil infüzyonu ile sedasyon altında kolonoskopi uygulanan olguların işlemten 15 dk sonra psikomotor fonksiyonlarında tam derlenme sağladığı ve olguların taburcu olma kriterlerine sahip olduğu bildirilmiştir (126).

Juvin ve ark., yaşlı olgularda propofol ve desfluran gibi kısa etkili ajanlar kullanıldığında MMT ile değerlendirilen kognitif fonksiyonun operasyondan bir gün sonra bazal değerlere ulaştığını bulmuşlardır (201).

Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için biz de MMT kullandık. MMT; yönelim (10 puan), kayıt hafızası (3 puan), dikkat ve hesap yapma (5 puan), hatırlama (3 puan) ve lisan (9 puan) testleri olmak üzere beş alt testten oluşur ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir. T₁ (preoperatif değerlendirme) ve T₁₀ (ERKP'den 1 saat sonra, derlenme ünitesinde) dönemlerinde toplam puanı ve herbir alt testin puanını değerlendirdik. Literatürde önerildiği gibi 23 veya daha az skorları kognitif yetersizlik, MMT'te 2 veya daha fazla puan düşüşünü de kognitif fonksiyonda azalma olarak kabul ettik.

Çalışmamızda, preoperatif değerler sınırda kognitif yetersizliği (midazolamda ortalama 22,10; tramadolde ortalama 23,65) gösterse de bunu eğitim sürelerinin az ve eğitim durumunun iyi olmamasından kaynaklandığını düşündük. Postoperatif 1'nci saatte (T₁₀) bakılan toplam MMT puanı ortalaması preoperatif değerlere göre daha düşük bulundu (midazolamda ortalama 21,70; tramadolde ortalama 23,55). Preoperatif toplam MMT puanının iki grupta postoperatif değerlendirmeye göre düşmüş olduğunu, azalmanın midazolam grubunda tramadol grubundan daha fazla olduğunu fakat bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Değişimin 2 puandan az olması nedeniyle bunun kognitif fonksiyonda azalma anlamına gelmediğini tespit ettik.

Alt testlerin puansal değişimini değerlendirdiğimizde; preoperatif değerlendirmeye göre tramadol grubunda dikkat-hesaplama ve hatırlama testleri puanının postoperatif 1'nci saatte minimal olarak arttığını, bunun da sık aralıklarla olmasa da MMT'in tekrarlanmasına bağlı öğrenmenin etkisi olduğunu düşündük. Tramadol grubundaki diğer testlerle midazolam grubundaki tüm testlerin postoperatif 1'nci saatteki puanının preoperatif değerlendirmeye göre azaldığını ve sadece hatırlama testleri arasındaki değişimin gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yarattığını tespit ettik. Bu durumu midazolamın amnestik etkisinden kaynaklandığını düşündük.

Midazolam, tramadol ve remifentanil infüzyonunun kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemediği şeklinde yorumladık. Midazolam grubunda postoperatif MMT puanlarının tramadol grubuna göre daha fazla düşük olması istatistiksel anlamlılık olmasa da midazolamın sedatif, amnestik etkilerine ve derlenmenin daha yavaş olmasına bağladık. Çalışma sonuçlarımız; *Pratico ve ark.*, *Bekker ve ark.*, *Rudner ve ark.* ile *Weindler ve ark.*'nin sonuçlarıyla benzer şekilde günübürlük işlemlerde ve sedasyon uygulamalarında erken kognitif fonksiyonlarda olumsuz bir etkilenme olmadığı şeklindedir.

Çalışma boyunca bütün hastalar desatürasyon, apne, hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, yetersiz sedasyon, aşırı sedasyon, ajitasyon, bulantı-kusma ve alerji-kaşıntı açısından takip edildi.

McMillan ve ark.'nin oral midazolamın 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg ve 1,0 mg/kg dozlarıyla yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada; 0,75 ve 1 mg/kg gruplarında denge bozuklukları, baş kontrolünün kaybı, bulanık görme, disforik reaksiyonlar gibi yan etkiler görülmüş ve midazolam 0,5 mg/ kg'ın oral olarak uygulanmasının premedikasyonda güvenli ve etkin anksiyoliz sağladığı saptanmıştır (148).

Samarkandi ve ark. midazolamın dozu artıkça postoperatif derlenme zamanının uzadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada hem preoperatif hem de postoperatif oral midazolamın güvenilirliğini de değerlendirilmiş, çocukların hiçbirinde önemli bir dolaşım veya solunum problemi ile karşılaşmamıştır. Belirtilen yan etkiler (denge kaybı, bulanık görme, disfori) sadece 0,75 ve 1,0 mg/kg midazolam alan çocuklarda meydana gelmiştir (147).

Çalışmamızda; bradikardi ve alerji-kaşıntı iki grupta da hiç bir hastada görülmedi. Desatürasyon ve apne görülen hasta sayısı midazolam grubunda daha fazlaydı. Bunun da remifentanil infüzyonu ve midazolamın tramadole göre daha etkin sedasyonunun aditif solunum depresyonu yapmasından dolayı olduğu kanaatindeyiz.

Hipertansiyon, tramadol grubunda 7, midazolam grubunda 1 hastada görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Tramadolun sedasyonda ve hemodinamik stabilite sağlamada midazolamdan daha başarısız olduğu düşüncesindeyiz. Hipotansiyon, tramadol grubunda görülmedi, midazolam grubunda derlenme döneminde midazolamın rezidü sedatif etkisine bağlı olduğunu düşündüğümüz bir hastada hipotansiyon görüldü fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ve mayi replasmanı ile düzeldi. Bulantı-kusma ve taşikardi, iki grupta da eşit sayıda hastada görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aşırı sedasyon ($mRSS > 4$), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da midazolam grubunda iki hastada görüldü, tramadol grubunda görülmedi. Yetersiz sedasyon ($mRSS \leq 2$), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tramadol grubunda 9, midazolam grubunda 6 hastada görüldü. Ajitasyon ($mRSS = 1$), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tramadol grubunda 4, midazolam grubunda 1 hastada iki grupta da T_2 (premedikasyondan 30 dk sonra) döneminde görüldü. Yan etkilerin midazolamın daha etkili ve başarılı sedasyon yapmasına bağlı olduğu kanısındayız.

Yan etki açısından bizde çalışmamızda *Samarkandi ve ark'* nin sonuçlarıyla uyumlu şekilde kullandığımız midazolam dozunda ciddi yan etkiye rastlamadık. Remifentanil ile infüzyonda solunum depresyonu ve apne ile karşılaştık. Tramadolun yetersiz sedasyona ve hemodinamik stabilite sağlamadaki başarısızlığına sekonder yan etki sıklığı fazla görüldü. Sonuç olarak yan etki açısından midazolam daha güvenilirdir kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, hastaların ve hekimin sedasyon düzeyinden memnuniyeti bir skala (0-Kötü, 1-Orta, 2-İyi, 3-Mükemmel) ile değerlendirildi. Hasta ve hekim memnuniyeti skalası açısından gruplar arasında istatistiksel fark oluşturmadı.

Uygulayıcı hekim memnuniyetini, tramadol grubunda daha yüksek oranda belirtti. Tüm girişimlerin uygulama ajanını bilmeyen aynı gastroenterolog tarafından gerçekleştirilmesi ve değerlendirmenin tek kişi tarafından yapılmasının kişisel farklılıkları ortadan kaldırmasına rağmen midazolam grubunda apne nedeniyle asiste ventilasyon için işleme ara verilmesi, hasta pozisyonun değiştirilmesi gibi nedenlerle istatistiksel fark yaratmayan bu sonuçların oluştuğunu düşünüyoruz.

Hastalar memnuniyetini tam tersi olarak midazolam grubunda daha yüksek oranda belirttiler. Midazolam grubunda daha iyi sedasyon, daha az yan etki profili ve daha iyi hemodinamik stabilite nedeniyle hasta memnuniyetinin daha iyi olduğu sonucuna vardık.

Kullanılan ek bolus miktarının tramadol grubunda ek bolus ihtiyacının daha çok gerekmesi nedeniyle tramadol grubunda daha fazla olduğunu ve bunun istatistiksel olarak fark yaratmadığını belirledik. Kullanılan toplam infüzyon miktarının midazolam grubunda işlem süresinin minimal olarak tramadolden fazla olması nedeniyle fazla olduğunu bunun istatistiksel fark yaratmadığını belirledik.

Sonuç olarak, premedikasyonda oral 0,15 mg/kg midazolam ile etkin sedasyon sağlanmış, oral 1 mg/kg tramadol dozu sedasyon sağlamada yetersiz bulunmuştur. Tramadolun analjezik etkisi nedeniyle uzun ve ağırlı işlemlerde yararlı olabileceği fakat daha uygun sedasyon dozlarının tespiti için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız. Midazolam ve remifentanille daha stabil hemodinami sağlanırken tramadolde aynı sonuç elde edilememiştir. 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile solunum depresyonu oluşabilmektedir. Midazolam ve remifentanilin birlikte kullanımında oluşan daha etkili sedasyon nedeniyle solunum fonksiyonları daha fazla etkilenebilmektedir. BİS gününbirlik hastalarda da sedasyonun monitorizasyonunda yararlıdır, analjezi ve diğer monitorize parametrelerin izlenmesinde yardımcıdır. BİS ile mRSS değerleri korele bulunmuştur. Bu korelasyon yaptığı etkin sedasyon nedeniyle midazolamla daha güçlü oluşmuştur. Midazolamın amnezik etkisine bağlı olarak postoperatif 1'nci saatte hatırlama fonksiyonunda minimal bir bozulma olmakla birlikte iki grupta da kognitif fonksiyonlarda olumsuz etkilenme görülmemiştir. İki grupta da derlenme gecikme yaşanmamış, yan etki profili açısından midazolam daha iyi sedasyon sağladığı için daha güvenilir bulunmuştur. Kullanılan ilaç miktarı açısından gruplarda farklılık yoktur.

6. SONUÇLAR

- ERKP işlemi yapılacak hastalarda indüksiyon öncesi premedikasyonda kullanılan 0,15 mg/kg oral midazolam dozu ile etkin sedasyon ve anksiyoliz sağlanmıştır.
- Premedikasyon uygulandıktan 30 dk sonra sedasyon düzeyine bakıldığında sedasyon sağlamada tramadol midazolamdan başarısız ve ajitasyonu önlemede yetersizdir. Midazolam tramadolden genel olarak daha iyi sedasyon sağlamaktadır.
- ERKP işlemi yapılacak hastalarda indüksiyon öncesi premedikasyonda kullanılan 1 mg/kg oral tramadol dozu iyi bir premedikasyon ajanından beklenen sedasyon ve anksiyolizi sağlamada yetersiz bulunmuştur. Ajitasyon tramadolun bu dozlarında daha fazla görülmüştür. Ancak, tramadolun analjezik etkisi nedeniyle uzun ve ağrılı işlemlerde yararlı olabileceği fakat daha uygun sedasyon dozlarının tespiti için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.
- Midazolam premedikasyonu ve 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile hemodinamik değişiklikler daha belirgin iken tramadolun kardiyovasküler etkileri daha zayıftır. Midazolam, oluşturduğu etkin sedasyon düzeyiyle orantılı normal klinik sınırlar içinde kalan hemodinamik değişiklikler oluşturur. Remifentanil infüzyonu ve tramadol hemodinamiyi olumsuz etkilemez fakat tramadol yetersiz sedasyona karşı oluşan sempatik aktivite artışını ve spazmolitik kullanımına bağlı oluşan kalp atım hızı artışını önlemede midazolamdan daha başarısızdır.
- Midazolam ve tramadol solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilemez. 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile solunum depresyonu oluşabilmektedir. Midazolam ve remifentanilin birlikte kullanımında oluşan daha etkili (aditif) sedasyon nedeniyle solunum fonksiyonları daha fazla etkilenebilmektedir.
- BİS günübirlilik hastalarda da sedasyonun monitorizasyonunda yararlıdır, analjezi ve diğer monitorize parametrelerin izlenmesinde yardımcı olabilir. BİS değişimleri; OAB, SpO₂, MMT değişimleri ile uyumlu, KAH değişimleri ile uyumlu değildir.

- BİS ile mRSS değişimleri arasında istatistiksel olarak güçlü ters korelasyon bulunmuştur. Bu ters korelasyon, daha etkin sedasyon yapması dolayısıyla mRSS değerlerindeki artışla BİS değerlerindeki azalmanın daha belirgin olması nedeniyle midazolam grubunda daha güçlü bulunmuştur.
- MMT kullanımı kolaydır fakat testin tekrarlanmış olması nedeniyle öğrenmeye bağlı olarak postoperatif değerler artmış bulunabilir. Kognitif disfonksiyon riski bulunan durumlarda diğer testlerle kombine edilmelidir. Midazolamın amnezik etkisine bağlı olarak postoperatif 1'nci saatte hatırlama fonksiyonunda minimal bir bozulma olmakla birlikte iki grupta da kognitif fonksiyonlarda olumsuz bir etkilenme görülmemiştir.
- İki grupta da derlenmede gecikme yaşanmamış, midazolam daha iyi sedasyon sağladığı için yan etki açısından daha güvenilir bulunmuştur. Tramadol grubunda hipertansiyon sıklığı artmış ve bu artış istatistiksel fark yaratmıştır.
- Kullanılan ilaç miktarı açısından gruplar arasında farklılık yoktur.
- Hasta memnuniyeti, daha iyi sedasyon, amnezi, yan etki profili nedeniyle midazolam grubunda; hekim memnuniyeti midazolam grubunda işlemin kesilmesine ve hastanın pozisyonunun değişmesine yolaçan apne sıklığının daha fazla olması nedeniyle tramadol grubunda yüksek bulunmuştur. Hasta ve hekim memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık oluşmamıştır.

7. ÖZET

ERKP (ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ) YAPILAN HASTALARDA PREMEDİKASYONUN KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

Bu çalışmada, ERKP (endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi) yapılan hastalarda premedikasyonun kognitif fonksiyonlara etkisini araştırmak amaçlandı.

ERKP uygulamaları sırasında sedoanaljezi uygulanacak hastalara premedikasyon amacıyla sedasyondan 30 dk önce midazolam 0,15 mg/kg, tramadol 1 mg/kg dozlarında oral yoldan verildi. Sedasyon amacıyla 1 µg/kg remifentanil bolusu ve 0,2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu uygulandı. ERKP yapılacak hastalarda oral midazolam ve tramadol premedikasyonunun; sedatif ve analjezik etkileri ile kognitif fonksiyonlara olan etkileri, ERKP işleminde uygulanan sedasyonun solunumsal ve hemodinamik etkileri, işlem sırasında ve sonrasındaki olası olumlu veya olumsuz etkileri kıyaslandı.

Çalışma; her iki cinsiyetten, 18-70 yaş aralığındaki, ASA risk indeksi I, II veya III olan, onam alınmış hastalardan kura yöntemi ile rastgele seçilerek yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 40 hasta premedikasyon öncesi, sonrası, işlem boyunca ve derlenme ünitesinden taburculuğuna kadar; KAH, OAB, SpO₂, MMT, mRSS, BIS, NRS, yan etkiler, işlem süresi, hasta ve hekim memnuniyeti ile kullanılan ilaç miktarı açısından takip edildi.

Sonuç olarak, sedasyon sağlamada tramadol midazolamdan başarısız ve ajitasyonu önlemede yetersizdir. Midazolam tramadolden genel olarak daha iyi sedasyon sağlamaktadır. Midazolam, oluşturduğu etkin sedasyon düzeyiyle orantılı normal klinik sınırlar içinde kalan hemodinamik değişiklikler oluşturur. Tramadol yetersiz sedasyona bağlı oluşan sempatik aktivite artışı ile spazmolitik kullanımına bağlı oluşan kalp tepe atımı artışını önlemede midazolamdan daha başarısızdır. Midazolam ve tramadol solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilemezler fakat midazolam ve remifentanilin birlikte kullanımında solunum fonksiyonları daha fazla etkilenebilmektedir. BIS gününbirlik hastalarda da sedasyonun monitorizasyonunda yararlıdır ve mRSS ile koreledir. BIS ve mRSS korelasyonu midazolamda daha güçlüdür. Midazolam daha iyi sedasyon sağladığı için yan etki açısından daha güvenilirdir. Midazolamın amnezik etkisine bağlı olarak postoperatif 1'nci saatte hatırlama fonksiyonunda minimal bir bozulma olmakla birlikte iki grupta da kognitif fonksiyonlarda olumsuz etkilenme görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Premedikasyon, ERKP, sedasyon, kognitif fonksiyon.

8. SUMMARY

THE EFFECT OF PREMEDICATION ON THE COGNITIVE FUNCTIONS OF THE PATIENTS UNDERGOING ERCP (ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY)

This study aimed to find out the effect of premedication on the cognitive functions of the patients undergoing ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography).

Patients to be given sedation/analgesia during ERCP was given midazolam 0,15 mg/kg, tramadol 1 mg/kg orally 30 minutes before sedation as premedication. Remifentanyl 1 µg/kg bolus and remifentanyl 0,2 µg/kg/mn infusion was given for sedation. Sedative and analgesic effects of oral midazolam and tramadol premedication and their effects on cognitive functions, respiratory and hemodynamic effects of sedation applied during ERCP, and their possible positive or negative effects during and after operation were compared in patients to have ERCP.

This study involved patients of both sexes between 18 and 70 years of age and with ASA physical status I, II, and III who were chosen randomly after taking their informed consent. 40 patients included in the study were followed for HR, MAP, SpO₂, MMT, mRSS, BIS, NRS, adverse effects, duration of the operation, patient and physician satisfaction, and the amount of the medicine used before and after premedication, during procedure, and until discharged from recovery unit.

In conclusion, tramadol is less successful in sedation than midazolam and not adequate in the prevention of agitation. In general, midazolam provides better sedation than tramadol. Midazolam creates hemodynamic changes within normal clinical limits in proportion to the active sedation it forms. Tramadol is less successful than midazolam in preventing the increase of the heart rate as a result of sympathetic activity increase after inadequate sedation and of spasmolytic use. Midazolam and tramadol do not affect respiratory functions negatively but midazolam and remifentanyl use in combination has more effect on respiratory functions. BIS is also useful in the monitorization of sedation for out-patients and is in correlation with mRSS. BIS and mRSS correlation is stronger in midazolam. As midazolam provides better sedation, it is more reliable for adverse effects. Although there was a minimal distortion in recall function during the first hour in post operative period due to the amnesic effect of midazolam, any negative effects on cognitive functions were not seen in either groups.

Key Words: Premedication, ERCP, sedation, cognitive functions.

9. KAYNAKLAR

1. Özatamer O., Alkış N., Batislam Y., Küçük D.: Anesteziye Güncel Konular. Nobel matbaacılık, Ankara, 2002, s. 371-391.
2. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulamaları Kılavuzu. <http://www.tard.org.tr/kilavuz/1.pdf> (13.10.2006)
3. Köknel Ç., Özürlü K., Bahadır GA.: Davranış Bilimleri (Ruh Bilim). Bayrak matbaacılık, İstanbul, 1989, s. 60-63.
4. Louge PE. and Schmitt FA.: Psychological Assessment of Intelligence and Personality, Neurosurgery. 2nd ed. Wilkins R. and Rengachory S. (Eds.), Churchill Livingstone, New York, 1996, pp. 59-66.
5. Hope AT., Woolman PS., Gray WM., et al.: A system for psychomotor evaluation design, implementation and practice effects in volunteers. *Anesthesia*, 53(6): 545-550, 1998.
6. Fischer SP.: Development and effectiveness of an anesthesia preoperative evaluation clinic in a teaching hospital. *Anaesthesiology*, 85(1): 196-206, 1996.
7. Leigh JM., Walker J., Janaganathan P.: Effect of preoperative visit on anxiety. *BMJ*, 2(6093): 987-989, 1977.
8. Smith TC., Cooperman LH., Wollman H.: Preanesthetic Medication. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. Gilman AG. and Goodman LS. (Eds), 1980, pp. 269-271.
9. Rita L., Seleny FL., Mazurek A.: Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation: a double-blind controlled study with morphine. *Anesthesiology*, 63(5): 528-531, 1985.
10. Steward DJ.: Preoperative Evaluation and Preparation for Surgery in Pediatric Anaesthesia (3rd edition). 1994, pp. 179-195.
11. Gutstein HB., Johnson KL., Heard MB., Gregory GA.: Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology*, 76(1): 28-33, 1992.

12. Weldon BC., Watcha MF., White PF.: Oral midazolam in children: effect of the time and adjunctive therapy. *Anesth Analg.*, 75(1): 51-55, 1992.
13. Sarihasan B.: Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında monitorizasyon ve teknikler. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) XXXVII. Ulusal ve II. Uluslararası Kongresi Bildiri Kitabı*, 2003, s. 195-199.
14. Bell GD.: Review article: premedication and intravenous sedation for upper gastrointestinal endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.*, 4(2): 103-22,1990.
15. Albert JG. and Riemann JF.: ERCP and MRCP-when and why. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 16(3): 399-419, 2002.
16. Gazelle GS., Saini S., Mueller PR.: *Hepatobiliary and Pancreatic Radiology, imaging and intervention*. Thieme, New York, 1998, pp. 154-170.
17. Andriulli A., Caruso N., Quitadamo M. et al.: Antisecretory vs. antiproteasic drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: the evidence-based medicine derived from a meta-analysis study JOP. *J Pancreas*, 4(1): 41-48, 2003.
18. Pekmezci S.: Akut Pankreatitte Yaklaşım ve Tedavi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları sempozyum dizisi, No: 28, 239-262, 2002.
19. McCloy RF.: *Gastroenterology. In: principles and practice of sedation*. 1st ed. Whitwam JG. and McCloy RF. (Eds), Blackwell Science, United Kingdom, 1998, pp. 119-125.
20. Lazzaroni M. and Porro GB.: Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy*, 37(2): 101-109, 2005.
21. Çoban Ş. ve Özden A.: Premedikasyon. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 8(3): 190-198, 2004.
22. Deans GT., Sedman P., Martin DF., et al.: Are complications of endoscopic sphincterotomy age related?. *Gut*, 41(4): 545-548, 1997.
23. Rodrigo MR., Irwin MG., Tong CK., Yan S.Y.: A randomised crossover comparison of patient-controlled sedation and patient-maintained sedation using propofol. *Anaesthesia*, 58(4): 333-338, 2003.
24. Erol E.: *Gastrointestinal sistem endoskopilerinde intravenöz şuurulu sedasyon amacıyla kullanılan midazolamın diazepam ve plasebo ile karşılaştırılması*. Uzmanlık tezi, İstanbul, 1996, s. 1-5.

25. Irwin MG., Thompson N., Kenny GN.: Patient-maintained propofol sedation. Assessment of a target-controlled infusion system. *Anaesthesia*, 52(6): 525-530, 1997.
26. SA Rego MM. and White PF.: Monitored anaesthesia care. In: Miller RD. (ed) *Anaesthesia*. 5th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp.1452-1469.
27. American Academy of Pediatrics: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: addendum committee on drugs. *Pediatrics*, 110(4): 836-838, 2002.
28. The American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*, 96(4): 1004-1017, 2002.
29. Ramsay MA., Savege TM., Simpson BR., Goodwin R.: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br.Med.J.*, 2(5920): 656-659, 1974.
30. Kohsy G., Nair S., Norkus EP., et al.: Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol*, 95(6): 1476-1479, 2000.
31. Roseveare C., Seavell C., Patel P., et al.: Patient-controlled sedation and analgesia, using propofol and alfentanil, during colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy*, 30(9): 768-773, 1998.
32. Hung CT., Chow YF., Fung CF., et al.: Safety and comfort during sedation for diagnostic or therapeutic procedures. *HKMJ*, 8(2): 114-122, 2002.
33. American Academy of Pediatrics: American Academy of Pediatrics Dentistry, Coté CJ., Wilson Sand the Work Group on Sedation. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics*, 118(6): 2587-2602, 2006.
34. Bell GD., McCloy RF., Charlton JE., et al.: Recommendations for standards of sedation and patient monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gut*, 32(7): 823-827, 1991.
35. Watcha MF.: Investigations of the Bispectral Index Monitor in pediatric anesthesia. *Anesth Analg.*, 92(4): 805-807, 2001.
36. Yıldıztaş D.: Çocuklarda Analjezi ve Sedasyon, Yoğun Bakım Kongresi Özet Kitabı. 2004, s. 199-206.
37. Egan TD., Lemmens HJ., Fiset P., et al.: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 79(5): 881-892, 1993.

38. Bowdle TA., Camporesi EM., Maysick Let al.: A multicenter evaluation of remifentanyl for early postoperative analgesia. *Anesthesia Analg.*, 83(6): 1292-1297, 1996.
39. Genidađlı S., Demirbilek S., Baysal Z.: Anestezi derinliği ve BIS monitorizasyonu. *Türk Anes ve Rean Der Dergisi*, 9: 260-264, 2001.
40. Rosow C. and Manberg PJ.: Bispectral Index Monitoring. *Anesthesiol Clin North America*, 19(4): 947-966, 2001.
41. Tempe DK.: In search of a reliable awareness monitor. *Anesth Analg.*, 92(4): 801-804, 2001.
42. Johansen JW. and Sebel PS.: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, 93(5): 1336-1344, 2000.
43. Glass PS., Bloom M., Kears L., et al.: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 86(4): 836-847, 1997.
44. Veselis RA., Reinsel R., Wronski M.: Analytical methods to differentiate similar electroencephalographic spectra: neural network and discriminant analysis. *J Clin Monit.*, 9(4): 257-267, 1993.
45. Kayhan Z.: *Klinik Anestezi*, 3. Baskı, İstanbul, Logos yayıncılık, 2004, s. 50-53.
46. Gan TJ., Glass PS., Windsor A., et al.: BIS monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anaesthesia. *Anesthesiology*, 87(4): 808-815, 1997.
47. Johansen JW.: Update on bispectral index monitoring. *Best Prac Clin Anesthesiol.*, 20(1): 81-89, 2006.
48. Bower AL., Ripepi A., Dilger J., et al.: Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc.*, 52(2): 192-196, 2000.
49. Trope RM., Silver PC., Sagy M.: Concomitant assessment of depth by sedation changes in BIS and changes in automatic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest*, 128(1): 303-307, 2005.
50. Schraag S., Bothner U., Gajraj R., et al.: The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg.*, 89(5): 1311-1315, 1999.

51. Sandlin D.: A closer look at bispectral index monitoring. *J Perianesth Nurs.*, 16(6): 420-422, 2001.
52. Stanski DR.: Measuring Depth of Anesthesia. In: Miller RD. (Ed), *Anesthesia* (3rd Ed), New York, Churchill Livingstone, 2000, pp.1087-1116.
53. Bard JW.: The BIS monitor: a review and technology assessment. *AANA J.*, 69(6): 477-483, 2001.
54. LeBlanc JM., Dasta JF., Kane-Gill SL.: Role of the Bispectral Index in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother.*, 40(3): 490-500, 2006.
55. Suzuki M., Edmonds HL Jr., Tsueda K., et al.: Effect of ketamine on Bispectral Index and levels of sedation. *J Clin Monit Comput.*, 14(5): 373, 1998.
56. Kenny GN.: Patient sedation: technical problems and developments. *Eur J Anaesthesiol Suppl.*, 13:18-21,1996.
57. Haas DA.: Oral and inhalation conscious sedation. *Dent Clin North Am.*, 43(2): 341-359, 1999.
58. Pastuovic MN., Cohen M., Burton RG.: Propofol: an alternative general anesthetic for outpatient oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.*, 54(8): 943-948,1996.
59. Smith I., Monk TG., White PF., Ding Y.: Propofol infusion during regional anaesthesia: sedative, amnestic and anxiolytic properties. *Anesth Analg.*, 79(2): 313-319, 1994.
60. Atanassoff PG., Alon E., Pasch T.: Recovery after propofol, midazolam and methohexitone as an adjunct to epidural anaesthesia for lower abdominal surgery. *European Journal of Anaesthesia*, 10(4). 313-318,1993.
61. Smith MA. and Morgan M: Remifentanil. *Anaesthesia*, 52(4): 291-293, 1997.
62. Hughes MA., Glass PSA., Jacobs JR.: Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 76(3): 334-341, 1992.
63. Patel SS. and Spencer CM.: Remifentanil. *Drugs*, 52(3): 417-427,1996.
64. Westmoreland CL., Hoke JF., Sebel PS., et al.: Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 79(5): 893-903, 1993.
65. Thompson JP. and Rowbotham DJ.: Remifentanil an opioid for 21st century. *Br J Anaesth.*, 76: 341-343, 1996.

66. Servin FS.: Remifentanil: an update. *Curr Opin Anaesthesiol.*, 16: 367-372, 2003.
67. Fahnenstich H., Steffan J., Kau N., Bartmann P.: Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med.*, 28(3): 836-839, 2000.
68. Rosow C.: Remifentanil: a unique opioid analgesic (editorial). *Anesthesiology*, 79(5): 875-876, 1993.
69. Warner DS., Hindman BJ., Todd MM., et al.: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg.*, 83(2): 348-353, 1996.
70. Kapila A., Glass PS., Jacobs JR., et al.: Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*, 83(5): 968-975, 1995.
71. Amin HM., Sopchak AM., Esposito BF., et al.: Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther.*, 274(1): 34-39, 1995.
72. James MK., Feldman PL., Schuster SV., et al.: Opioid receptor activity of G1 87084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther.*, 259(2): 712-718, 1991.
73. Sebel PS., Hoke JF., Westmoreland C., et al.: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg.*, 80(5): 990-993, 1995.
74. Reves JG.: Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesth Analg.*, 89(4 Suppl): 4-6, 1999.
75. Bürkle H., Dunbar S., Van Aken H.: Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth Analg.*, 83(3): 646-651, 1996.
76. Jhaveri R., Joshi P., Batenhorst R., et al.: Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology*, 87(2): 253-259, 1997.
77. Harper N., Dunkley C., Hume D.: Sedation using remifentanil. *Anaesthesia*, 58:197-198, 2003.
78. Rosow CE.: An overview of remifentanil. *Anesth Analg.*, 89(4 Suppl): S1-3, 1999.
79. Hoke JF., Cunningham F., James MK., et al.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.*, 281(1): 226-232, 1997.
80. Öner C.: *Premedikasyon İlaçları, Anesteziyoloji ve Reanimasyon*, İstanbul, Çeltüt matbaacılık, 1965, s. 41-45.

81. Voepel-Lewis T., Malviya S., Prochaska G., Tait AR.: Sedation failures in children undergoing MRI and CT: is temperament a factor?. *Paediatr anaesth.*, 10(3): 319-323, 2003.
82. Kayhan Z.: *Klinik Anestezi*. 3. baskı, İstanbul, Logos yayıncılık, 2004, s. 16-19.
83. McCann ME. and Kain ZN.: The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg.*, 93(1): 98-105, 2001.
84. Nimmo SW. and Smith G.: *Anaesthesia*, Osney Mead London, 1989, pp. 439.
85. Collins VJ.: *Principles of Anesthesiology*. 3rd edition, Lea&Febiger, Philadelphia, 1993, pp. 284-313.
86. Kayhan Z.: *Klinik Anestezi*. 3. baskı, İstanbul, Logos yayıncılık, 2004, s. 32-35.
87. Solak M.: *Özellikli pediyatrik olgularda anestezi*. 1. Ped. Anest. ve Rean. Kong. 2000 İstanbul. Türkiye, İstanbul, Logos yayıncılık.
88. Whitwam JG. and Mc Cloy: *Principles and practice of sedation*. Osney Mead, Oxford, 1998, pp.188.
89. Morgan GE. and Mikhail MS.: *Clinical Anaesthesiology*, A Lange Medical Book, 1st Edition, Prentice-Hall International Inc, 1992, pp. 116-130.
90. Reves JG., Fragen RJ., Vinik HR., Greenblatt DJ.: Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 62(3): 310-324, 1985.
91. Kayaalp SO.: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Hacettepe-Taş kitapçılık, 2002, s. 831-835.
92. Kress JP., Pohlman AS., Hall JB.: Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.*, 166(8): 1024-1028, 2002.
93. Özcengiz D. ve Özbek H.: *Anestezi El Kitabı*. İstanbul, Tayt ofset, 1998, s. 131-132.
94. Reves JG , Glass PSA.: Nonbarbiturate intravenous anesthetics, In: *Anesthesia*. Miller RD (Ed.) 4th Edition, Churchill Livingstone, New York, 1994, pp. 247-289.
95. Nordt SP. and Clark RF.: Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med.*, 15(3): 357-365, 1997.
96. Brogden RN. and Goa KL.: Flumazenil: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic effeciacy as a benzodiazepine antagonist. *Drugs*, 42(6): 1061-1089, 1991.

97. Votey SR., Bosse GM., Bayer MJ., Hoffman JR.: Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med.*, 20(2): 181-188, 1991.
98. Funk W., Jakob W., Riedl T., Taeger K.: Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *Br J Anaesthesia*, 84(3): 335-340, 2000.
99. Short TG. and Chui PT.: Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth.*, 67(5): 539-545, 1991.
100. Sanders LD., Davies-Evans J., Rosen M., Robinson JO.: Comparison of diazepam with midazolam as iv sedation for outpatient gastroscopy. *Br J Anaesth.*, 63(6): 726-731, 1989.
101. McCluskey A. and Meakin GH.: Oral administration of midazolam as a premedicant for paediatric day-case anaesthesia. *Anaesthesia*, 49(9): 782-785, 1994.
102. Raffa RB. and Friderichs E.: Profile of tramadol and tramadol analog. In: Bountra C., Munglani R., Schmidt K., (Eds.), *pain-current understanding, emerging therapies, and novel approaches to drug discovery*. Marcel Dekker, New York, 2003, pp. 731-742.
103. Scott LJ. and Perry CM.: Tramadol a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 60(1): 139-176, 2000.
104. Dayer P., Collart L., Desmeules J.: The pharmacology of tramadol. *Drugs*, 47(Suppl 1): 3-7, 1994.
105. Kayaalp SO.: Narkotik (opioid) analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 2, 8.baskı. Ankara, Feryal matbaacılık, 1998, s. 1919-1956.
106. Bamigbade TA. and Langford RM.: The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*, 5:155-182, 1998.
107. Goeringer KE., Logan BK., Christian GD.: Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol.*, 21(7): 529-537, 1997.
108. Shipton EA.: Tramadol present and future. *Anaesth Intensive Care*, 28(4):363-374, 2000.
109. Wilder-Smith CH. and Bettiga A.: The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol.*, 43(1): 71-75, 1997.
110. Kayhan Z.: *Klinik Anestezi*. 3. Baskı, İstanbul, Logos yayıncılık, 2004, s.104-108.

111. Abildstrom H., Rasmussen LS., Rentowl P., 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.*, 44(10):1246-1251, 2000.
112. Tzabar Y., Asbury J., Millar K.: Cognitive failures after general anesthesia for day case surgery. *Br J Anaesth.*, 76(2): 194-197,1996.
113. Korttila KT.: Post-anaesthetic psychomotor and cognitive function. *Eur J Anaesthesiol Suppl.*, 10: 43-46, 1995.
114. Moller JT., Svennild I., Johannessen NW., et al.: Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *BJ Anaesth.*, 71(3): 340-347,1993.
115. Karaca S. :Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. TARK 2004 Özet Kitabı, s.57.
116. Moller JT., Cluitmans P , Rasmussen LS., et al.: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351(9106): 857-861,1998.
117. Hanning CD.: Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.*, 95(1): 82-87,2005.
118. Sauer AM., Kalkman C., Van Dijk D.: Postoperative cognitive decline. *J Anesth.*, 23(2): 256-259, 2009.
119. Bilotta F., Caramia R., Paoloni FP., et al.: Early postoperative cognitive recovery after remifentanil-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol.*, 24(2): 122-127, 2007.
120. Rosselli M., Tappen R., Williams C., Salvatierra J.: The relation of education and gender on the attention items of the Mini-Mental State Examination in Spanish speaking Hispanic elders. *Arch Clin Neuropsychol.*, 21(7): 677-686, 2006.
121. Molloy DW., Alemayehu E., Roberts R.: Reliability of a Standardized Mini-Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental State Examination. *Am J Psychiatry*, 148(1): 102-105, 1991.
122. Molloy DW. and Standish TL.: A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr.*, 9(1): 87-94, 1997.
123. Saklad M.: American Society of Anesthesiologists: New classification of physical status. *Anesthesiology*, 24: 111, 1963.
124. Aldrete JA. and Kroulik D.: The postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*, 49(6): 924-934, 1970.

125. Sadler GP., Richards H., Watkins G., Foster ME.: Day-case paediatric surgery: the only choice. *Ann R Coll Surg Engl.*, 74(2): 130-133,1992.
126. Rudner R., Jalowiecki P., Kawecki P., et al.: Conscious analgesia/sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc.*, 57(6): 657-663, 2003.
127. Egbert LD., Battit G., Turndorf H., Beecher HK.: The value of the preoperative visit by an anesthesiologist. A study of doctor-patient rapport. *JAMA*, 17;185(7): 553-555, 1963.
128. Klein EJ., Diekema DS., Paris CA., et al.: A randomized, clinical trial of oral midazolam plus placebo versus oral midazolam plus oral transmucosal fentanyl for sedation during laceration repair. *Pediatrics*, 109(5): 894-897, 2002.
129. Erbüyün K. ve Tok D.: Pediatrik olguların operasyon öncesi değerlendirilmeleri ve operasyona hazırlanmaları. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi*, 2(6): 13-16, 2006.
130. Tolksdorf W. and Eick C.: Rectal, oral and nasal premedication using midazolam in children aged 1-6 years. A comparative clinical study. *Anaesthesist*, 40(12): 661-667, 1991.
131. Tercan E., Eşrepciler M., Madenoğlu H., ve ark.: Pediatrik premedikasyonda midazolam ya da ketamin. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*, 24: 278-281, 1996.
132. Nicolson SC., Betts EK., Jobes DR., et al.: Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery. *Anesthesiology*, 71(1): 8-10, 1989.
133. Schwartz DA., Connelly NR., Theroux CA., et al.: Gastric contents in children presenting for upper endoscopy. *Anesth Analg.*, 87(4): 757-760, 1998.
134. Schreiner MS.: Gastric fluid volume: is it really a risk factor for pulmonary aspiration?. *Anesth Analg.*, 87(4):754-756, 1998.
135. Malinovsky JM., Lejus C., Servin F., et al.: Plasma concentrations of midazolam after i.v., nasal or rectal administration in children. *Br J Anaesth.*, 70(6): 617-620, 1993.
136. Warner DL., Cabaret J., Velling D.: Ketamine plus midazolam, a most effective paediatric oral premedicant. *Paediatr-Anesth.*, 5(5): 293-295, 1995.
137. Ulusoy H., Koşucu M., Özen İ., Erciyes N.: Günübirlik pediatrik hastalarda premedikasyonda oral tramadol, midazolam ve kombinasyonlarının karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği XXXVIII. Ulusal ve Uluslararası Kongresi*, 2004 Antalya, Türkiye, syf. 27.

138. Rosen DA. and Rosen KR.: A palatable gelatin vehicle for midazolam and ketamine. *Anesthesiology*, 75(5): 914-915, 1991.
139. Kogan A., Katz J., Efrat R., Eidelman LA.: Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth.*, 12(8): 685-689, 2002.
140. Kain ZN., Mayes LC., Bell C., et al.: Premedication in the united states: Status report. *Anasth Analg.*, 84(2): 427-432, 1997.
141. Feld LH., Negus JB., White PF.: Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology*, 73(5): 831-834, 1990.
142. Shafer A., White PF., Urquhart ML., Doze VA.: Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology*, 71(4): 495-501, 1989.
143. Ko YP., Huang CJ., Su NY., et al.: Premedication with low dose oral midazolam reduces the incidence and severity of emergence agitation in pediatric patients following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin.*, 39(4): 169-177, 2001.
144. Pandit UA., Collier PJ, Malviya S, Voepel-Lewis T, Wagner D, Siewert MJ.: Oral transmucosal midazolam premedication for preschool children. *Can J of Anesth* 2001;48(2):191-195.
145. Cote CJ, Cohen IT., Suresh S., et al: A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg.*, 94(1): 37-43, 2002.
146. Davies FC. and Waters M.: Oral midazolam for conscious sedation of children during minor procedures. *J Accid Emerg Med.*, 15(4): 244-248, 1998.
147. Samarkandi A., Naguib M., Riad W., et al.: Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol.*, 22(3): 189-196, 2005.
148. McMillan CO., Spahr-Schopfer IA., Sikich N., et al.: Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anaesth.* 39(6): 545-550, 1992.
149. Weindler J., Mohamed G., Lieblang S., Ruprecht KW.: Perioperative physiological and cognitive functions following oral premedication with 3.75 mg midazolam in operations with retrobulbar anesthesia. *Anaesthesist*, 45(9): 826-833, 1996.
150. Paspatis GA., Manolaraki MM., Vardas E., et al.: Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy*, 40(4): 308-313, 2008.

151. Weitz G., Homann N., von Jagow DC., et al.: Premedication with orally administered lorazepam in adults undergoing ERCP: a randomized double-blind study. *Gastrointest Endosc.*, 66(3): 450-456, 2007.
152. Fredman B., Lahav M., Zohar E., et al.: the effect of midazolam premedication on mental and psychomotor recovery in geriatric patients undergoing brief surgical procedures. *Anaesth Analg.*, 89(5): 1161-1166, 1999.
153. Payne KA. and Roelofse JA.: Tramadol drops in children: analgesic efficacy, lack of respiratory effects and normal recovery times. *Anesth Prog.*, 46(3):91-96, 1999.
154. Kararmaz A., Yüksel Ş., Kaya S., ve ark.. Çocuklarda oral tramadol premedikasyonunun etkinliği. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği XXXVIII. Ulusal ve Uluslararası Kongresi, 2004 Antalya, Türkiye*, s. 65.
155. Sun GC., Hsu MC., Chia YY., et al.: Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double-blind study. *Br J Anaesth.*, 101(5): 632-639, 2008.
156. Pelit A. ve Poyraz P.: Katarakt Cerrahisinde Midazolom ve Pethidinin göz içi basıncı, oksijen saturasyonu ve amnezi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi*, 11: 941-947, 2002.
157. Karabıyık L.: Yaşlılarda bilinçli sedasyon için uygulanan midazolam intraoküler basıncı azaltır mı? *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 23(3): 160, 1998.
158. Roelofse JA. and Payne KA.: Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol.*, 16(7): 441-447, 1999.
159. Bayrak F., Gunday I., Memiş D., Turan A.: A comparison of oral midazolam, oral tramadol, and intranasal sufentanil premedication in pediatric patients. *J Opioid Manag.*, 3(2): 74-78, 2007.
160. Cohen J. and Royston D.: Remifentanil. *Curr opin Crit Care*, 7(4): 227-231, 2001.
161. Moerman AT., Struys MM., Vereecke HE., et al.: Remifentanil used to supplement propofol does not improve quality of sedation during spontaneous respiration. *J Clin Anesth.*, 16(4): 237-243, 2004.
162. Ünlügenç H., Özalevli M., Güler T., Işık G.: Sedoanaljezide farklı dozda remifentanil uygulaması. *Anestezi Dergisi*, 10(4): 268-272, 2002.
163. Khanderia U. and Pandit SK.: Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. *Clin Pharm.*, 6(7): 533-547, 1987.

164. Jaakola ML., Kanto J., Scheinin H., Kallio A.: Intramuscular dexmedetomidine premedication-an alternative to midazolam-fentanyl-combination in elective hysterectomy?. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 38(3): 238-243,1994.
165. Von Ungern-Sternberg BS., Erb TO., Habre W., et al.: The impact of oral premedication with midazolam on respiratory function in children. *Anesth Analg.*, 108(6): 1771-1776, 2009.
166. Houmes RJ., Voets MA., Verkaaik A., et al.: Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg.*, 74(4): 510-514, 1992.
167. Tarkkila P., Tuominen M., Lindgren L: Comparison of respiratory effects of tramadol and petidine. *Eur J Anaesthesiol.*, 15(1): 64-68, 1998.
168. Barnung SK., Treschow M., Borgbjerg FM.: Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain*, 71(1): 111-112, 1999.
169. Akçaboy ZN., Akçaboy EY., Albayrak D., et al.: Can remifentanil be better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care?. *Acta Anesthesiol Scand.*, 50(6): 736-741, 2006.
170. Glass PS. and Gan T.: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg.*, 89(4 Suppl): S7-14, 1999.
171. Badrinath S., Avramov MN., Shadrick M., et al.: The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg.*, 90(4): 858-862,2000.
172. Joo HS., Perks WJ., Kataoka MT., et al.: A comparison of patient-controlled sedation using either remifentanil or remifentanil-propofol for shock wave lithotripsy. *Anesth Analg.*, 93(5):1227-1232, 2001.
173. Moerman AT., Foubert LA., Herregods LL., et al.: Propofol versus remifentanil monitored anaesthesia care during colonoscopy. *Eur J Anaesthesiol.*, 20(6): 461-466, 2003.
174. Smith DC. and Crul JF. : Oxygen desaturation following sedation for regional analgesia. *Br J Anaesth.*, 62(2): 206-209, 1989.
175. Brosius KK. and Bannister CF.: Oral midazolam premedication in preadolescents and adolescents. *Anesth Analg.*, 94(1): 31-36, 2002.
176. Açıl M., Başgül E., Çeliker V., et al.: Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance. *Eur J Anaesthesiol.*, 21(7): 553-557, 2004.

177. Vetter TR.: A comparison of midazolam, diazepam, and placebo as oral anesthetic premedicants in younger children. *J Clin Anesth.*, 5(1): 58-61, 1993.
178. Sleight JW. and Donovan J.: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 82(5): 666-671, 1999.
179. Kerssens C., Klein J., Van der Woerd A., Bonke B.: Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg.*, 92(5): 1210-1214, 2001.
180. Vernon JM., Lang E., Sebel PS., Manberg P.: Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg.*, 80(4): 780-785, 1995.
181. Leslie K., Sessler DI., Smith WD., et al.: Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology*, 84(1): 52-63, 1996.
182. Malviya S., Voepel-Lewis T., Tait AR., et al.: Effect of age and sedative agent on the accuracy of bispectral index in detecting depth of sedation in children. *Pediatrics*, 120(3): 461-470, 2007.
183. Guignard B., Menigaux C., Dupont X., et al.: The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.*, 90(1): 161-167, 2000.
184. Kussman BD., Gruber EM., Zurakowski D., et al.: Bispectral index monitoring during infant cardiac surgery: relationship of BIS to the stress response and plasma fentanyl levels. *Paediatr Anaesth.*, 11(6): 663-669, 2001.
185. Guignard B., Coste C., Costes H., et al.: Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg.*, 95(1): 103-108, 2002.
186. Hans P., Bonhomme V., Born JD., et al.: Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia*, 55(3): 255-259, 2000.
187. Kasuya Y., Govinda R., Rauch S., et al.: The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesth Analg.*, 109(6): 1811-1815, 2009.
188. Consales G., Chelazzi C., Rinaldi S., De Gaudio AR.: Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol.*, 72(5): 329-336, 2006.

189. Mondello E., Panasiti R., Siliotti R., et al.: BIS and Ramsay score in critically ill patient: what future?. *Minerva Anesthesiol.*, 68(1-2): 37-43, 2002.
190. Mondello E., Siliotti R., Noto G., et al.: Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput.*, 17(5): 271-277, 2002.
191. Yamashita K., Terao Y., Inadomi C., et al.: Age-dependent relationship between Bispectral Index and sedation level. *J Clin Anesth.*, 20(7): 492-495, 2008.
192. Hernandez-Gancedo C., Pestana D., Perez-Chrzanowska H., et al.: Comparing Entropy and the Bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monit Comput.*, 21(5): 295-302, 2007.
193. Hanning CD.: Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.*, 95(1): 82-87, 2005.
194. An H., Liu Q., Chen Y., Lin W.: Evaluation of MR-derived cerebral oxygen metabolic index in experimental hyperoxic hypercapnia, hypoxia and ischemia. *Stroke*, 40(6): 2165-2172, 2009.
195. Maule S., Caserta M., Bertello C., et al.: Cognitive decline and low blood pressure: the other side of the coin. *Clin Exp Hypertens.*, 30(8): 711-719, 2008.
196. Renna M., Handy J., Shah A.: Low baseline bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg.*, 96(5): 1380-1385, 2003.
197. Belluardo N., Mudo G., Blum M., Fuxe K.: Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res.*, 113(1-2): 21-34, 2000.
198. Fodale V. and Santamaria LB.: Drugs of anesthesia, central nicotinic receptors and postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 47(9): 1180-1181, 2003.
199. Pratico C., Quattrone D., Lucanto T., et al.: Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*, 65(5): 972-982, 2005.
200. Bekker AY., Kaufman B., Samir H., Doyle W.: The use of dexmetomidine infusion for awake craniotomy. *Anaesth Analg.*, 92(5): 1251-1253, 2001.
201. Juvin P., Servin F., Giraud O., Desmots JM.: Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane or propofol anesthesia. *Anesth Analg.*, 85(3): 647-651, 1997.

10. EKLER

Ek 1: Standardize Mini Mental Test

Adı-Soyadı:
Eğitim (yıl):

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:
Toplam Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz?.....()
Hangi mevsimdeyiz?.....()
Hangi aydayız?.....()
Bugün ayın kaçı?.....()
Hangi gündeyiz?.....()
Hangi ülkede yaşıyoruz?.....()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?.....()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?.....()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?.....()
Şu an bu binada kaçınca kattasınız?.....()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

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

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

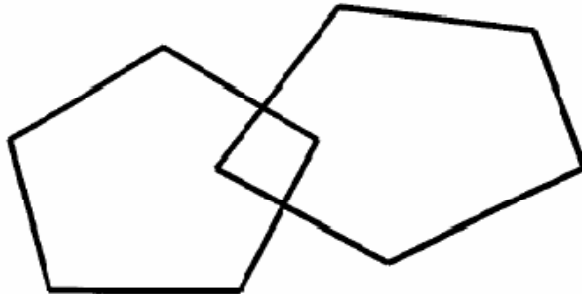
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

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

LİSAN (Toplam puan 9)

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



Ek 2: ASA (American Society of Anesthesiologists) Sınıflaması: ASA'ya Göre Hastaların Preoperatif Fiziksel Durumu

- **ASA I:** Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında sorunu olmayan sağlıklı bir kişi,
- **ASA II:** Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi,
- **ASA III:** Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi,
- **ASA IV:** Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan hastalığı olan kişi,
- **ASA V:** Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi,
- **ASA VI:** Beyin ölümü gelişmiş, organ alınmaya uygun hastalar,
- **E:** Eğer işlem acilse fiziksel durumu tanımlayan ASA değerinin sonuna eklenir.

Ek 3: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (mRSS)

Skor	Sedasyon Düzeyi
1	Huzursuz, ajite hasta
2	Koopere, oryante, sakin hasta
3	Sadece emirlere uyan hasta
4	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5	Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6	Bu uyarılara yanıt alınamayan hasta

Ek 4: Numeric Rating Scale (NRS)

0-2	Ağrı yok
3-4	Hafif ağrı
5-6	Orta şiddette ağrı
7-8	Şiddetli ağrı
9-10	Dayanılmaz ağrı

Ek 5: ERKP Kayıt Formu

REMİFENTANİL UYGULAMA DOZLARI
İndüksiyon dozu: 1 mcg/kg (5 dk.da yavaş puşe)
İnfüzyon dozu: 0.075-0.20 mcg/kg/dk (25 mcg/ml/perfüzör)
Ek bolus dozu: 0.5 mcg/kg

PREMEDİKASYON (oral) (10 cc vsigne suyu içinde)
<input type="checkbox"/> Tramadol (1 mg/kg)
<input type="checkbox"/> Midazolam (0.15 mg/kg) (işlem, premedikasyondan 45 dk sonra başlanmazsa doz tekrarlanacak)

Adı Soyadı:	Tarih:	Dosya No:	Kilo:
Tamı:	Yaş:	Cinsiyet:	ASA:
Girişim:	Sfinkterotomi:	İşlem Sonrası Analjezik:	
Ek Hastalık:	İşlem Süresi:	Girişimde Komplikasyon:	

İşlemi Yapan Ekip:	Anestezi Ekibi:
1. Dr:	1. Dr:
2. Dr:	2. Dr:

MAP(mmHg)	Premed.	30.dk	1. dk	3. dk	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	Çıkış	1. saat
SpO ₂ (%)										
Kalp Hızı(dk)										
NRS (0-10) (Ağrı puanı)										
BIS										
RSS (0-6)										
MMT										
Hasta Memn. Skoru (0-3)										
Hekim Memn. Skoru (0-3)										

TOPLAM infüzyon : (Σ:.....mL/.....mcg)
TOPLAM ek bolus: (.....mL/.....mcg)

HASTA/HEKİM MEMNUNİYET SKORU
0:Kötü 1:Orta 2:İyi 3:Mükemmel

Skor	mRSS (Sedasyon Düzeyi)
1	Hızsuz, ajite hasta
2	Kooperatör, oryante, sakin hasta
3	Sadece emirlere uyan hasta
4	Uyuyan, glabellaya vurma ve yükssek sesle hareket veren hasta
5	Uyuyan, glabellaya vurma ve yükssek sesle yavaş yanıt veren hasta
6	Bu uyarılara yanıt almayan hasta.

KOMPLİKASYON	Desatürasyon	Hipertansiyon	Hipotansiyon	Taşikardi	Bradikardi	Yetersiz Sedasyon	Aşırı Sedasyon	Bulantı-Kusma	Kayıt	Diğer
VAR/YOK (+/-)										
TEDAVİSİ										

 Takip Dönemleri

 Takip Dışı Dönemler

EK 6: Hasta/Hekim Memnuniyet Skoru

0	Kötü
1	Orta
2	İyi
3	Mükemmel

EK 7: Modifiye Aldrete Sedasyon Skorlaması

<i>Orijinal kriterler</i>	<i>Uyarlanmış kriterler</i>	<i>Puan</i>
Renk	Oksijenasyon	
Pembe	Oda havasında SpO ₂ >%92	2
Solukluk veya koyuluk	Oksijen altında SpO ₂ >%90	1
Siyanotik	Oksijen altında SpO ₂ <%90	0
Solunum	Solunum	
Derin nefes alabiliyor ve öksürebiliyor	Derin nefes alıyor ve serbest öksürüyor	2
Yüzeyel fakat yeterli değişim	Dispneik, yüzeyel veya sınırlı solunum	1
Apne veya tıkanıklık	Apne	0
Dolaşım	Dolaşım	
Kan basıncı normalin %20'si içinde	Kan basıncı normalin \pm 20 mmHg	2
Kan basıncı normalin %20-50'si içinde	Kan basıncı normalin \pm 20-50 mmHg	1
Kan basıncı normalden >%50 sapıyor	Kan basıncı \pm 50 mmHg normalden yüksek	0
Şuur	Şuur	
Uyanık, alert ve oryante	Tam uyanmış	2
Uyandırılabilir fakat hızla tekrar uyuyor	Sözel uyarılarla uyandırılabilir	1
Tepkisiz	Yanıtsız	0
Aktivite	Aktivite	
Tüm ekstremitelerini hareket ettiriyor	Aynı	2
İki ekstremitelerini hareket ettiriyor	Aynı	1
Hareket yok	Aynı	0