

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**JİNEKOLOJİK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA İNTRAVENÖZ
MİDAZOLAM İLE BİLİNÇLİ SEDASYONUN AMNEZİK ETKİLERİNİN
BİSPEKTRAL İNDEKS MONİTORİZASYONU, RESİM HATIRLAMA TESTİ
VE SÖZEL BİLGİ HATIRLAMA TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Ülkü Ceren KÖKSOY

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Asuman UYSALEL

ANKARA

2011

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan, Jinekolojik Cerrahi Geçiren Hastalarda İntravenöz Midazolam ile Bilinçli Sedasyonun Amnezik Etkilerinin Bispektral İndeks Monitorizasyonu, Resim Hatırlama Testi ve Sözel Bilgi Hatırlama Testi ile Değerlendirilmesi başlıklı, Dr.Ülkü Ceren Köksoya'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/12/ 2011

Prof.Dr.Handan CUHRUK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Yüksel KEÇİK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Asuman UYSALEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Çok uzun bir yolculuk oldu. Çıkmaya tek başıma karar verdiğim ve kendi yolumda ilerlerken ailem ve sevdiklerimin desteğiyle devam edebildiğim...

Her aşamada yanımdaydılar. Ben büyükbabam gibi doktor olacağım dediğimde, oyuncak doktor setimle oyuncaklarımı tedavi ederken, okurken, her sınavıma hazırlanırken, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandığımda, mezuniyetimde ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde uzmanlık eğitimim boyunca...

Beni yetiştirdikleri için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine, bana verdiği emek, güven, sevgi ve ilgi için tez danışmanım Prof. Dr. Asuman UYSALEL'e, ufkumu genişlettiği ve verdiği destek için Doç. Dr. Zekeriyya ALANOĞLU'na, yardımlarını benden esirgemeyen Uzm. Dr. Menekşe ÖZÇELİK'e ve çalışmamın istatistiksel analizini yapmakta harcadığı emek ve sabır için Arş. Gör. Can ATEŞ'e teşekkürü borç bilirim.

Bana bu noktaya gelmemde yardım eden sevgili annem Emine Rengin KÖKSOY'a, babam Ahmet KÖKSOY'a ve abim Uzm. Dr. Nihat Berkay KÖKSOY'a, doktorluk anlayışıyla bana daima örnek olan büyükbabam Uzm. Dr. Ali Nihat SAYIN'a, teyzelerim Gönül EROĞLU ve Nur SAYGILI'ya, bu yolda yan yana yürüdüğüm Uzm. Dr Tuğba ACER ve Dr. Güle AYDIN başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ülkü Ceren Köksoy

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
İçindekiler	ii
Simgeler ve Kısaltmalar	iii
Şekiller	v
Tablolar	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Midazolam	5
2.2 Uyku, Uyanıklık, Bellek ve Amnezi	7
2.3 Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu, Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası ve Bispektral İndeks	10
2.4 Propofol	14
2.5 Fentanil	16
2.6 Remifentanil	17
2.7 Rokuronyum	18
2.8 Atropin	19
2.9 Meperidin	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇ	70
7.ÖZET	72
8.SUMMARY	75
9.KAYNAKLAR	78

KISALTMALAR

ASA: Amerikan Anesteziyologlar Birliği

BIS: Bispektral İndeks

CE: Cevap Entropisi

DBP: Diastolic Blood Pressure

DE: Durum Entropisi

DF: Düşük Frekans

DKB: Diastolik Kan Basıncı

DSA: Density Spectral Array

ECG: Electrocardiogram

EEG: Elektroensefalogram

EMG: Elektromyelogram

ERP: İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

HR: Heart Rate And

IM: İnamusküler

IV: İntravenöz

KH: Kalp Hızı

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

MBP: Mean Blood Pressure

MOAA/S: Modifiye OAA/S

NREM: Non Rapid Eye Movement

O.R.: Operating Room

OAA/S: Observer's Assessment of Alertness/Sedation , (Gözlemcinin Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme)

OKB: Ortalama Kan Basıncı

ÖR: Örneğin

PSI: Patient State Index

Qor-40: 40 Derlenme Kalitesi Göstergesi Skoru

REM: Rapid Eye Movement

RSS: Ramsay Sedasyon skorları

SAS: Sedasyon Ajitasyon Skalası

SBP: Systolic Blood Pressure

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SpO₂: Periferic O₂ Saturation

SSS: Santral Sinir Sistemi

t ¹/₂: Yarı Ömür

Vd: Dağılım Hacmi

YF: Yüksek Frekans

ŞEKİLLER

- Şekil 1: BIS Aralığı ve Klinik Durum ilişkisini gösteren şekil
- Şekil 2: Hastaya BIS elektrodu yerleştirilmesi
- Şekil 3: Hastaya resim gösterilmesi
- Şekil 4: Kedi resmi
- Şekil 5: Ağaç resmi
- Şekil 6: Köpek resmi
- Şekil 7: Çiçek resmi
- Şekil 8: SKB - Zaman ilişkisini gösteren grafik
- Şekil 9: OKB - Zaman ilişkisini gösteren grafik
- Şekil 10: DKB - Zaman ilişkisini gösteren grafik
- Şekil 11: KH - Zaman ilişkisini gösteren grafik
- Şekil 12: SPO₂ - Zaman ilişkisini gösteren grafik
- Şekil 13: OAA/S - Zaman ilişkisini gösteren grafik
- Şekil 14: BIS - Zaman ilişkisini gösteren grafik

TABLULAR

Tablo 1: Midazolam'ın Çeşitli Klinik Kullanımlardaki Dozları

Tablo 2: Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası (OAA/S)

Tablo 3: BIS İndeksi ve Klinik Durum

Tablo 4: ASA-Yaş-Vücut Ağırlığı

Tablo 5: Öğrenim Durumu

Tablo 6: Ek hastalık

Tablo 7: Ameliyat öyküsü

Tablo 8: ASA

Tablo 9: Planlanan Ameliyat

Tablo 10: Anestezi yönetimi

Tablo 11: SKB

Tablo 12: SKB için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

Tablo 13: OKB

Tablo 14: OKB için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

Tablo 15:DKB

Tablo 16: DKB için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

Tablo 17: KH

Tablo 18: KH için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

Tablo 19: SPO₂

Tablo 20: SPO₂ için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

Tablo 21: Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası (OAA/S)

Tablo 22: OAA/S için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

Tablo 23: BIS

Tablo 24: BIS için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

Tablo 25: BIS B - OAA/S B DEĞERLERİ TABLOSU

Tablo 26: BIS S - OAA/S S DEĞERLERİ TABLOSU

Tablo 27: BIS 1 - OAA/S 1 DEĞERLERİ TABLOSU

Tablo 28: BIS 2 - OAA/S 2 DEĞERLERİ TABLOSU

Tablo 29: BIS 3 - OAA/S 3 DEĞERLERİ TABLOSU

Tablo 30: BIS İND-OAA/S İND DEĞERLERİ TABLOSU

Tablo 31: BIS DEĞERLERİ İLE RESİM 2’NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ
TABLOSU

Tablo 32: BIS DEĞERLERİ İLE KELİME 1’İN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ
TABLOSU

Tablo 33: BIS DEĞERLERİ İLE KELİME 2’NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ
TABLOSU

Tablo 34: BIS DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖĞESİ 4’ÜN HATIRLANMASI
ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

Tablo 35: BIS DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖĞESİ 7’NİN HATIRLANMASI
ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

Tablo 36: OAA/S DEĞERLERİ İLE RESİM 2’NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ
İLİŞKİ TABLOSU

Tablo 37: OAA/S DEĞERLERİ İLE KELİME 1’İN HATIRLANMASI ARASINDAKİ
İLİŞKİ TABLOSU

Tablo 38: OAA/S DEĞERLERİ İLE KELİME 2’NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ

İLİŐKI TABLOSU

Tablo 39: OAA/S DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖĞESİ 4'ÜN HATIRLANMASI
ARASINDAKİ İLİŐKI TABLOSU

Tablo 40: OAA/S DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖĞESİ 7'NİN HATIRLANMASI
ARASINDAKİ İLİŐKI TABLOSU

Tablo 41: BIS B - OAA/S B ÇAPRAZ TABLOSU

Tablo 42: BIS S - OAA/S S ÇAPRAZ TABLOSU

Tablo 43: BIS 1 - OAA/S 1 ÇAPRAZ TABLOSU

Tablo 44: BIS 2 - OAA/S 2 ÇAPRAZ TABLOSU

Tablo 45: BIS 3 - OAA/S 3 ÇAPRAZ TABLOSU

Tablo 46: BIS İND-OAA/S İND ÇAPRAZ TABLOSU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duyarsızlık, hissizlik anlamına gelen ‘Anestezi’ sözcüğünü tarihte ilk kullanan kişi Dioscorides olmuştur. Anestezi kavramı ilk ortaya atıldığında sadece hastanın ağrısını geçirmek amaçlanırken zaman geçtikçe genel anestezinin amacı geçici bilinç kaybı yaratarak, refleks aktiviteyi azaltmak ve bu esnada vital bulguları stabil tutmak haline gelmiştir. Günümüzün anesteziistlerinin çalışma alanı sadece ameliyathaneyle sınırlı değildir. Anesteziistler artık hastaların hem ameliyat öncesi hem de sonrası sorunlarıyla ilgilenmekte, kardiyopulmoner resusitasyon yönetimini yapmakta, ağrı problemi çeken ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara da tedavi sağlamaktadır.

Bir anesteziistın anestezi verirken başlıca hedefleri arasında hastada bilinçsizlik sağlamak ve belleğin oluşmasını önlemek vardır. Genel anesteziiden hipnoz, amnezi, analjezi, sempatik/otonom reflekslerin depresyonu ve ağrılı uyaranlara karşın hareketsizlik sağlanması beklenir. Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale gelmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olmasını sağlamak yine anesteziistın görevidir (1).

Herhangi bir anestezi maddeyi yüksek dozda vermek hastada genel anestezi sağlayacak ve bellek oluşumunu önleyecektir. Özelleşmiş bellek fonksiyonları özelleşmiş nöral yapılarca sağlanır. Hipokampus ve amigdala gibi limbik sistem yapıları bellek için önem taşıdığı gibi anestezinin yol açtığı amnezide de rol oynarlar.

Cerrahi girişimler ve endoskopi, sistoskopi gibi gününbirlik işlemler esnasında veya yoğun bakımda yatan hastalarda stresle başa çıkmak için gereken hipnozu sağlamak, travmatik olayların farkedilmesi ve hatırlanmasını önlemek için hipnotik etki gerekir (2).

Hipnotik etkinin izlemi çeşitli klinik belirtilerin takibi ile yapılabildiği gibi, bazı sedasyon skalaları ve BIS monitörü gibi objektif yöntemler de klinikte bu amaçla kullanılabilir.

Hastanın kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupillerin büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz yaşarması, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıt, solunumun düzeni, derinliği, hızı, terleme, özellikle çene kasları olmak üzere iskelet kası tonusu, hastanın ‘airway’i tolere edebilmesi, yutkunma, trakeal çekilme, diyafragmatik solunumun durumu, akciğerlerin esnekliği gibi klinik belirtiler ile anestezi derinliğine karar verilebilir. Bunların arasındaki en önemli ölçüt cerrahi kesinin veya yapılan işlemin bu belirtilerde yaptığı değişikliktir (3).

Anestezi derinliğini izlerken klinik belirtiler olduğu kadar elektroensefalogram (EEG), bispektral indeks (BİS) monitörü, serebral fonksiyon monitörü, nörofizyolojik izlem yöntemleri (uyarılmış potansiyeller) gibi ileri yöntemler de kullanılabilir. Bunlar arasında en objektif yöntem EEG 'dir. EEG serebral korteks hücrelerinin oluşturduğu elektriksel potansiyellerin kayıdır. EEG klinikte yararlı bir izlem yöntemi olmasına karşın yorumlanması için uzman personel ihtiyacı vardır. Buna karşılık günümüzde anestezi derinliğini izlemede kullanımı hızla artan bir yöntem olan BIS monitörü, EEG sinyallerini alıp işleyerek hastanın içinde bulunduğu hipnotik durum ile uyumlu bulunan ve klinisyence yorumlanması daha kolay olan sayısal bir değer gösterir.

Bilinç durumu klinik olarak Gözlemcinin Uyanıklığı/Sedasyonu Değerlendirme Skalası (Observer Assessment of Alertness/Sedation scale)(OAA/S) ile değerlendirilebilir (4). Gözlemcinin hastanın cevap verebilirliğini, konuşmasını ve yüz ifadesi ile göz hareketlerini değerlendirip, puanladığı bu skala midazolam kullanımının izlenmesinde geçerli kabul edilmiştir (5).

Sedasyon günümüzde çeşitli anestezi ajanlarla sağlanabilse de her sedatif ilacın aynı zamanda amnestik olmadığı gerçeğini göz önünde bulundurmak gerekir. Klinikte sedasyon amaçlı kullanımı yaygın olan midazolam ve propofol'ün güçlü amnezik etkinlikleri olduğu bilinmektedir. Sedatif, hipnotik benzodiazepin grubu bir ilaç olan midazolam'ın anksiyolitik, amnestik, antikonvulziv ve santral kas gevşetici özellikleri de olduğundan anestezi pratiğinde kullanımı yaygındır (6)(7).

Midazolamın farmakolojik etkisi hızlı başlar ve hızlı metabolize olduğu için kısa sürer. Çok hızlı sedasyon yapabilir ve belirgin yoğunlukta uyku başlatıcı özelliğe sahiptir. Anksiyolitik olmasının yanı sıra parenteral uygulanmasından sonra kısa süreli anterograd amnezi ile karşılaşılır. Hasta ilacın etkisinin en güçlü olduğu dönemdeki olayları hatırlayamaz (7).

Bu özelliklerinden dolayı midazolam premedikasyonda hastaların anksiyetesini azaltmak ve hastayı sakinleştirmek için iyi bir seçenek olarak kabul edilir ve sıkça kullanılır.

Cerrahi girişimlerin önemli bir parçası olan jinekolojik girişimler laparatomik, laparoskopik veya vajinal olarak uygulanabilmektedir. Her ne kadar alt karın ve perineye sınırlı olsalarda bu girişimlerden bir kısmında üst batına da müdahale gerekebilmektedir. Sadece bir muayeneden geniş rezeksiyonlara kadar değişebilen bu girişimler sırasında jinekoloğun rahat çalışabilmesi şüphesiz ki anesteziistin sağladığı sedasyon ve genel anesteziye bağlıdır. Genel

anestezi indüksiyonu öncesi hastanın rahatlatılması, günübirlük ve kısa işlemler sırasında hastaya uygun sedasyon sağlanması yine anesteziğin görev kapsamına girmektedir (8).

Bu bilgiler çalışmamızı planlamamızda, uygulamamızda ve değerlendirmemizde bize yol gösterici oldu. Bu çalışmada jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda intravenöz midazolam ile yapılan bilinçli sedasyonun amnezik etkilerini bispektral indeks (BIS) monitorizasyonu, resim hatırlama testi ve sözel bilgi hatırlama testi ile değerlendirmeyi amaçladık. Çalışma intravenöz yapılan düşük dozdaki midazolamın yeterli amnezik etkiyi oluşturacağı ve BIS monitorizasyonu ile bu amnezinin öngörülebileceği hipotezi üzerine kurulmuştur. Çalışmanın, jinekolojik cerrahide olduğu kadar amneziye ihtiyaç duyulan diğer girişimlerde de uygun sedasyonu sağlamada ve amnezik etkinliği izlemede tüm anesteziştlere faydalı, yol gösterici ve yardımcı olabileceğini düşünürüz.

2.GENEL BİLGİLER

Bir anestezi uzmanının anestezi verirken başlıca hedefleri arasında belleğin oluşmasını önlemek vardır. Vücudun ağırlı uyaranlara duyarsız hale gelmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olmasını sağlamak yine anestezi uzmanının görevidir (1).

Sedasyon ve amnezi eş zamanlı gerçekleşse de aslında iki ayrı bilişsel işlemdir ve beynin farklı noktalarına olan etkilerle ortaya çıkmaktadırlar. Veselis RA ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada midazolam ve propofolün sedatif etkilerinden farklı olarak hafızayı etkilediklerini ve bunu beynin farklı bölgelerini uyararak yaptıklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu iki ilacın genel santral sinir sistemi depresyonuna ek bazı mekanizmalarla sedasyona yol açtıkları ve belleği etkilediklerini de görmüşlerdir (9). Yapılan klinik çalışmalarda hastalarda ilaçla indüklenen amnezi değişik yöntemlerle tespit edilmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında kelime hatırlama, resim hatırlama, ameliyathaneye ve işleme dair anılarını sorgulama gibi yöntemler de bulunmaktadır.

Günlük anestezi pratiğinin bir parçası olan sedasyon klinikte dahili ve cerrahi her bölümde ihtiyaç duyulan bir işlemdir. Cerrahi girişimler, gününbirlik işlemler esnasında veya yoğun bakımda yatan hastalarda stresle başa çıkmak için sedasyon gerekebilir (2). Bu hastalarda anestezi derinliği çeşitli klinik belirtilerin takibi ile ölçülebildiği gibi, bazı sedasyon skalaları ve BIS monitörü gibi objektif yöntemler de klinikte bu amaçla kullanılabilir.

Bilinç durumu klinik olarak midazolam kullanımının izlenmesinde geçerli kabul edilen Gözlemcinin Uyanıklığı/Sedasyonu Değerlendirme Skalası (Observer Assessment of Alertness/Sedation scale)(OAA/S) ile değerlendirilebilir (10)(5). Anestezi derinliğini izlerken klinik belirtiler olduğu kadar elektroensefalogram (EEG), bispektral indeks (BIS) monitörü, serebral fonksiyon monitörü, nörofizyolojik izlem yöntemleri (uyarılmış potansiyeller) gibi ileri yöntemler de kullanılabilir. Bunlar arasında en objektif yöntem EEG 'dir. Günümüzde anestezi derinliğini izlemede kullanımı hızla artan bir başka yöntemde BIS monitörüdür. BIS monitörü, EEG sinyallerini alıp işleyerek hastanın içinde bulunduğu hipnotik durum ile uyumlu bulunan ve klinisyence yorumlanması daha kolay olan sayısal bir değer gösterir. Anestezi derinliği monitorizasyonu basit, güvenli ve ekonomik olmalı, her tip anesteziye uygulanabilmeli ve monitörü yüksek sensitiviteye sahip olmalıdır (11).

Midazolamla indüklenen sedasyonlarda anestezi derinliği izleminde sıklıkla kullanılan BIS monitorizasyonunun midazolamın bir diğer önemli etkisi olan amnezik etkinliğini de takipte faydalı olup olmadığı anestezi uzmanları tarafından incelenmektedir. Morillo JS ve arkadaşları intranasal midazolam premedikasyonunun yol açtığı anterograd amnezinin öngörülmesinde bispektral indeksin etkinliğini incelemişler ve sonuç olarak 90'ın altındaki BIS değerlerinin midazolam uygulamasını takiben gelişen anterograd amnezi için prediktör olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (12).

2.1 Midazolam

Sedatif, hipnotik, anksiyolitik, amnestik, antikonvülsif ve santral kas gevşetici özelliklerine sahip benzodiazepin grubu bir ilaçtır (6)(7). Bir imidobenzodiazepin grubu türevidir. Suda çözünürlüğü düşük olan lipofilik bir bazdır. Midazolamın farmakolojik etkisi hızlı başlar ve hızlı metabolize olduğu için kısa sürer. Düşük toksisitesi vardır. Çok hızlı sedatif ve belirgin yoğunlukta uyku başlatıcı özelliğe sahiptir. Parenteral uygulamadan sonra kısa süreli anterograd amnezi ile karşılaşılır. Hasta ilacın etkisinin en güçlü olduğu dönemdeki olayları hatırlayamaz (7).

Sedatif ve dengeli anestezinin hipnotik komponentini sağlamak için kullanılabilir (13). Sedasyon için yükleme dozu 0.02-0.1 mg/kg'dır. Günlerce süren infüzyon sonrasında çekilme sendromu görülmesi mümkündür. Bu sebeple düşük dozda uzun etkili benzodiazepinler kullanılmalıdır (6).

Anestezi indüksiyonundan önce premedikasyon yapmak, diagnostik veya cerrahi girişimlerden önce lokal anestezi ile birlikte veya tek başına bilinçli sedasyon oluşturmak, yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli sedasyon oluşturma, anestezinin başlatılması ve devamlılığını sağlamak, yetişkinlerde inhalasyon anestezisinde başlangıç ilacı olarak veya total IV anestezinin de dahil olduğu kombine anestezide uyku başlatmak ve çocuklarda ketamin ile kombine edilerek ataraljezi (nöroleptanaljezi) sağlamak için kullanılabilir. Anterograd amneziye yol açar. Amnezinin süresi doza göre değişir (7). Opioidlerle birlikte kullanıldığında şuur kaybı ve anestezi için aditif etkiden çok sinerjik etki gösterirler (14)(15).

Kas dokusundan emilimi hızlı ve tamdır, maksimum plazma konsantrasyonlarına 30 dk içinde ulaşır. Rektal emilimi de hızlıdır (7). Etkilerini benzodiazepin reseptörleri üzerinden oluşturur. Fizyolojik pH'da lipitte çözünür halde bulunur. İmidazol halkası solüsyon

içerisindeki stabilitesini ve hızlı metabolizmasını sağlar. Yüksek lipofiliklik ilacın hızlı SSS etkilerinden ve yaygın dağılım hacminden sorumludur (6). İntravenöz enjeksiyonundan sonra plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinde dağılımın bir veya iki fazı görülür. Sabit durumda dağılım hacmi 0.7-1.2 litre/kg'dır. Çalışmalar proteinlere bağlanma oranının % 96-98 arasında olduğunu gösterir. Plazma proteinlerinden en fazla albumin'e bağlanır. Serebrospinal sıvı içine yavaş ve önemsiz bir geçişi vardır. Plasentadan yavaş geçtiği ve fetal dolaşıma girdiği gösterilmiştir. Anne sütüyle az miktarda atıldığına dair veriler bulunmaktadır (7).

Hemen hemen tümüyle biyotransformasyon ile atılır (7). Biyotransformasyonu karaciğerde gerçekleşir. Hepatik mikrozomal oksidasyon ve glukronid konjugasyonu metabolizmasında önem taşıyan iki metabolik yoldur (6). Sigara içmenin midazolam biyotransformasyonu üzerinde etkisi yoktur (16). Sitokrom P 450 3A4 izozimi tarafından hidroksillenir. Midazolam alfahidroksimidazolama biyotransforme olur. Alfahidroksimidazolam majör idrar ve plazma metabolitidir, farmakolojik olarak aktiftir ve atılım yarı ömrü bir saatten kısadır (7). Alfahidroksimidazolam midazolamın % 20-30'u kadar bir potense sahiptir (17). Alfahidroksimidazolamın plazma konsantrasyonu ana bileşiğin % 12'sidir (7). Midazolamın uzun süre verilmesiyle birikebilen bu metabolit hızla konjuge edilerek idrarla atılır. Büyük miktarı böbrek yoluyla itrah edildiğinden renal yetmezliği olan hastalarda sedasyon etkisi uzar. Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları olan hastalarda hidroksimidazolam çok hızlı temizlendiğinden sorun oluşturmaz (17) Dozun % 60-80'i idrardan glukurokonjuge alfahidroksimidazolam olarak atılır (7).

Midazolam metabolizma ve plazma klirensine göre kısa etkili bir benzodiazepindir. Klirens hızı 6-11 ml/kg/ dk'dır (17). Alkol kullanma alışkanlığı midazolam klirensini artırır (18). Yaş, cinsiyet, ırk, enzim indüksiyonu, hepatik ve renal hastalıklar farmakokinetiğini etkiler. Yaşın artması midazolam klirensini az da olsa azaltır. Obeziteden etkilenirler. Obez hastalarda ilacın distribüsyonu yağ dokusuna geçmesiyle artış gösterir ve klirens hızı değişmese de eliminasyon yarı ömrü uzar (19).

Sağlıklı gönüllülerde eliminasyon yarı ömrü 1.5-2.5 saat, plazma klirensi 300-500 ml/dk'dır. 60 yaşın üstündekilerde eliminasyon yarı ömrü dört katına kadar uzayabilir. 3-10 yaş arası çocuklarda eliminasyon yarı ömrü erişkinlere göre daha kısadır. Konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda atılım yarı ömrü uzar. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda atılım yarı ömrü normale yakındır (7).

IV uygulamayı takiben miyokard kasılmasını deprese edebilir ve apneye yol açabilir. Nadiren solunum depresyonu, solunum ve/veya kalbin durmasına yol açabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki uzun süreli kullanımını takiben etkinlik kaybı (tolerans) olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli sedasyon sonucunda fiziksel bağımlılık gelişebilir. Dormicum uygulamasından sonra paradoksal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar ajitasyon, istemsiz hareketler, hiperaktivite, düşmanlık, öfke reaksiyonu, saldırganlık, paroksizmal heyecanlanma ve saldırıdır. Bu reaksiyonlara eğilim insidansı özellikle çocuklarda ve yaşlılarda fazladır (7).

Tablo 1: Midazolam'ın Çeşitli Klinik Kullanımlardaki Dozları

Premedikasyon	IM 0.07-0.15 mg/kg Oral 0.5-0.75 mg/kg İntranazal 0.2-0.3 mg/kg Rektal 0.3-0.35 mg/kg
Bilinçli sedasyon	IV 0.02 -0.1 mg/kg
Sedasyon	IV 0.01-0.1 mg/kg
İndüksiyon	IV 0.1-0.4 mg/kg
Antikonvülzan etki	IV 0.025-0.1 mg/kg/10-15 dk

(20)(21)

2.2 Uyku, Uyanıklık, Bellek ve Amnezi:

2.2.1 Uyku-Uyanıklık

Klinik uygulamada genel anestezi indüksiyonu sıklıkla 'uyumak' olarak tanımlanır. Uyku ve genel anestezi benzer fenotipik özelliklere sahip olmanın yanı sıra ortak nörobiyolojik özellikler de gösterirler; her ikisinde de dış uyaranlara cevap verme azalır. Anestezinin hipnotik komponenti doğal uykuyu düzenleyen nöral sistemlere anesteziklerin spesifik etkilerinden kaynaklanabilir. Anesteziyle indüklenmiş bilinç kaybında talamik ve orta beyin retiküler formasyon nükleuslarında gelişen inhibisyon fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiştir (22).

Uyku beynin oluşturduğu aktif bir süreçtir. Beyin sapı, diensefalon ve bazal ön beyindeki yapılar uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eder ve genel anestezikler tarafından doğrudan düzenlenir (23). Uyanıklığı beyin sapı ve hipotalamik aktivite düzenlese de serebral korteksin

kendisi de kendini-uyandırmaya katkıda bulunur (24). Özellikle limbik sistemin içerisinde yer alan medial septum ve hipokampus da uyanıklığı düzenlemekte katkıda bulunurlar (25).

Uyku ve uyanıklık durumları EEG ve elektromyogram (EMG) ile kaydederek fizyolojik olarak tanımlanabilir. Uyanıklık EEG'deki desenkronize hızlı frekanslı, düşük amplitüdü ritme eşlik eden EMG'de maksimal motor aktivite varlığıyla tanımlanır (26).

Bellek

Hafıza davranışta deneyime dayalı değişiklikleri temsil eder ve bunların kişinin birey-algısına olduğu kadar insan topluluk ve kültürünün gelişimine de büyük bir etkisi vardır. Korku, öfke ve zevk gibi güçlü duygular yükselmiş bir uyarılma durumuna eşlik ederler. Bu nedenle duygusal içeriklere cevap veren limbik sistemin uyarılma yollarına bağlı olması şaşırtıcı değildir (25). Özelleşmiş hafıza fonksiyonlarına beynin özelleşmiş nöral yapıları hizmet eder (24). Beyin bölgeleri ve nöral yolların hizmet ettiği birçok hafıza sistemi vardır. Hafıza oluşturma ve depolama araştırmalarında en çok hipokampus ve amigdala incelenmiştir (26). Hipokampus ve amigdala gibi limbik sistem yapıları hafıza için çok önemli olup anestezikle indüklenen amnezi de rol alırlar (23).

Uyku eksikliği anesteziğin hipnotik etkilerini potansiyalize eder. Anestezikle indüklenmiş hipnozun derinliğini ölçmek için tasarlanan bispektral indeks monitörü uykunun başlangıcı ve derinliğini ölçmekte de faydalı gözükmektedir (27).

Pozitif ve negatif bellek- sinaptik iletide duyarlılık artışı ve alışma

Anılar önceki düşünce ve deneyimlerimizin pozitif veya negatif olarak geri çağrılışlarıdır, bu çağrılışların ise birçoğu negatiftir. Beyin önemi olmayan bilgileri ihmal etme yetisine sahiptir, bunu bu tip bilgilerin sinaptik yolunu inhibe ederek yapar. Bu bir tür negatif bellektir. Acı ve haz gibi önemli bilgiler için beynin bellek izlerini otomatik olarak güçlendirme ve depolama kapasitesi de vardır. Bu pozitif bellek olup sinaptik yollarda kolaylaştırma yani bellekte duyarlılık artışından kaynaklanır (28).

Belleklerin sınıflandırması:

Bazı anılar sadece bir kaç saniye sürerken bazıları günler, aylar veya yıllarca sürebilir, bunun nedeni birden fazla bellek türü olmasıdır.

1. **Kısa süreli bellek:** Uzun süreli belleğe dönüştürülmedikçe saniyeler veya en çok dakikalar sürer, bir telefon numarasındaki 7-10 rakamı akılda tutmak gibi rakamları veya olayları sürekli düşünerek hatırlayabilmeyi sağlar.
2. **Orta uzun süreli bellek:** Günler veya haftalar boyunca sürer. Bu bellekte saklanan bilgiler sürekli hale getirilmezlerse zamanla kaybolurlar.
3. **Uzun süreli bellek:** Bir anı bir kez saklandıktan sonra yıllar veya bir yaşam boyunca hatırlanabilir. Uzun orta süreli belleğin izleri sürekli hale getirilirse uzun süreli belleğe dönüşür (28).

Fizyolojik olarak anılar daha önceki sinirsel aktivitenin sonucunda nöronlar arasında sinaptik ileti kapasitesinde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır. Bu değişiklikler beynin sinirsel devreleri içinde yeni ve kolaylaştırılmış ileti sağlayan yolların gelişmesine neden olur ve bunlara bellek izleri denir. Bu yollar bir kez açıldıktan sonra düşünen zihin bunları aktive ederek anıyı yeniden canlandırabilir (29).

Amnezi

Amnezinin kelime anlamı bellek kaybıdır. Anterograd amnezi yeni bilginin elde edilmesinde izlenen kayıp ile karakterizedir (30). Anterograd amnezisi olan kişi zekanın temelini oluşturacak cinsten uzun süreli bellek oluşturamaz (31). Retrograd amnezi ise geçmişe ait anıların, uzun süreli bellekte depolanmış bilgilerin orada olduklarının bilinmesine rağmen hatırlama yeteneğinin kaybıdır (31). Anterograd amnezisi olan kişiler yeni kalıcı anı oluşumunu etkileyen öğrenme ve bellek oluşturma uyumsuzluğu yaşarken retrograd amnezide ise beyin hasarından daha önce elde edilmiş deklaratif belleğin kaybı görülür (32).

Hipokampal formasyonun duyuşal verilerin öğrenilmiş, hatırlanabilir ve bilinçli olarak geri çağırılabilir bilgiye dönüştürülmesinde santral bir rolü vardır. Anestezikler bilinçli sedasyon yaratarak beynin nasıl çalıştığına ışık tutabildiklerinden klinik olarak kullanışlıdır (33). İnsanlarda bütün intraoperatif anıları önleyen, anestezinin etkili olduğu tek bir anatomik yer bilinmemektedir (34). Hipokampusun lezyonlarının derin amneziye neden olabildiği bildirilmiştir (35). Ayrıca amigdalin emosyonel ve otonomik fonksiyonlar ile bellek üzerinde rol oynadığı, bazolateral çekirdeğininse uzun süreli belleği düzenleyen yer olduğu düşünülmektedir (34).

Bazolateral amigdalin anestezinin yaptığı amnezi açısından önemi belleğin işlenmesi ile ilgili beyin bölgelerinde önemli bağlantılara sahip olmasından kaynaklanır. Amigdal amnezinin sellüler mekanizmasını oluşturan GABA A ve nikotinik asetilkolin reseptörlerinden zengindir. Amnezi oluşturmak için gereken anestezik madde konsantrasyonunun hareketi önlemek için gerekenden az olduğu yapılan çalışmalarda rastlantı sonucu öğrenilmiştir (35).

Belirli bazolateral amigdala kompleksi (BLAK) lezyonları propofolün amnestik etkilerini bloke eder. BLAK anestezisiyle indüklenen amnezinin yönetimi için bir anahtar bölgedir (36). İtici, kötü olaylara dair benzodiazepinlerin veya propofolün yaptığı amnezi bazolateral amigdala dayandır (37).

2.3 Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu, Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası ve Bispektral İndeks

Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu

Farkında olma, bellek ve hatırlama kelimeleri birbirlerinin yerine sıklıkla kullanılır. Farkında olma hastanın tetikte, durumun farkında, kendinden haberdar ve bilinçli olma durumudur. Hastalar anestezi altında emirleri yerine getirebildikleri halde daha sonra bunları hatırlamayabilirler. Farkında olma kısa süreli belleğe eşittir ve saniyeler içinde sonlanır. Bellek ise yeni bilgiler kazanma ve öğrenme, bunların depolanması ve hatırlanmasını içerir (38).

Anestezinin üç ana hedefi vardır: Bilinç kaybı, amnezi ve immobilité (39). Vücudun ağırlı uyarılara duyarsız hale gelmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olmasını sağlamak yine anesteziğin görevidir. Genel anesteziden sempatik/otonom reflekslerin depresyonunu sağlaması da beklenir (40). Anestetize durum bilinç kaybı/bilinçsizlik veya düşüncelerin değerlendirilmesinin kaybı olarak nitelendirilebilir. Anestezik derinliğin tanımlanmasındaki zorluğun esası ise bilinçsizliğin direkt olarak ölçülememesidir. Uyarana cevap ise ölçülebilir. Anestezinin derinliği uygulanan uyarana, ölçülen cevaba ve cevap verirliliği azaltmaktan sorumlu bölgedeki ilaç konsantrasyonuna göre belirlenir (41).

Anestezi derinliği; hipnoz, amnezi, antinosisepsiyon ve refleks supresyon gibi kavramların basitleştirilmiş ifadesidir. Anestezi için bilinçsizlik ve belleğin oluşmasını önlemek başlıca hedefler olduğundan anestezi derinliğini izlemek önem arz etmektedir (42). Bunu yapmak için

öncelikle hastada klinik belirtileri takip etmek gerekir. Hastanın kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupillerin büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz yaşarması, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıt, solunumun düzeni, derinliği ve hızı, terleme, özellikle çene kasları olmak üzere iskelet kası tonusu, hastanın 'airway' i tolere edebilmesi, yutkunma, trakeal çekilme, diyafragmatik solunumun niteliği, akciğerlerin esnekliği gibi klinik belirtiler ile anestezi derinliğine karar verilebilir. Bunların arasındaki en önemli ölçüt cerrahi kesinin veya yapılan işlemin bu belirtilerde yaptığı değişikliktir (43).

Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası

Bilinç durumu ve anestezi derinliği klinik olarak Gözlemcinin Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası (Observer Assessment of Alertness/Sedation scale) (OAA/S) ile değerlendirilebilir (44). Bu skala midazolam kullanımının izlenmesinde geçerli kabul edilmiştir. Gözlemci hastanın cevap verebilirliğini, konuşmasını ve yüz ifadesi ile göz hareketlerini değerlendirip, puanlar (5).

Tablo 2: Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası (OAA/S) (45)

SKOR	CEVAP
5	Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var
4	Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var
3	Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var
2	Sadece hafif dürtme veya sarsmaya cevap var
1	Hafif sarsma ve dürtmeye cevap yok
0	Rahatsız edici uyarana cevap yok

Bispektral İndeks

Anestezi derinliğini izlerken klinik belirtiler olduğu kadar elektroensefalogram (EEG), bispektral indeks (BİS) monitörü, serebral fonksiyon monitörü, nörofizyolojik izlem yöntemleri (uyarılmış potansiyeller) gibi ileri yöntemler de kullanılabilir. Bunlar arasında en objektif yöntem EEG'dir. EEG serebral korteks hücrelerinin oluşturduğu elektriksel potansiyellerin kayıdır (46). EEG anestezi derinliği hakkında kaba bir fikir verir ama yorumlanması için deneyimli bir teknik elemana ihtiyaç duyulması, sinyal etkileşimi olması,

EEG elektrodlarını yerleştirme ve EEG sinyallerini yorumlama güçlüğü gibi dezavantajları da bulunmaktadır (47).

Günümüzde anestezi derinliğini izlemede kullanımı hızla artan bir başka yöntemde BIS monitörüdür. BIS monitörü, EEG sinyallerini alıp işleyerek hastanın içinde bulunduğu hipnotik durum ile uyumlu bulunan ve klinisyence yorumlanması daha kolay olan sayısal bir değere çevirir (48).

Cerrahi girişim yapılacak veya yoğun bakımda yatan hastalarda stresle başa çıkmak için gerekli hipnozu sağlamak, travmatik olayların farkedilmesi veya hatırlanmasını önlemek için hipnotik etki gerekir. Bispektral indeks objektiftir ve anestezikler ile diğer farmakolojik ajanların hipnotik etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (49). BIS monitörü, kullanım ve uygulama kolaylığı ile EEG'nin sahip olduğu dezavantajların önüne geçmeyi sağlayan basitleştirilmiş bir cihazdır (47). Anestezi sırasında farkında olmayı azaltabildiği gibi amnezi sağlamak için daha az ilaç kullanılmasını sağladığı, hızlı uyanmayı kolaylaştırdığı ve uyanma odasında kalmayı kısalttığı için kaynak kullanımını azaltır (46).

BIS, EEG'den elde edilen multifaktöryel bir parametredir. Değişik anestezi ajanlarıyla sedasyon ve genel anestezi alan çok sayıda hasta ve gönüllünün EEG'lerin analizinden temel alan bir algoritmadan elde edilmiştir. Anestezi derinliğini izlemede BIS kullanımı diğer faydalarının yanı sıra intraoperatif uyanma ve hatırlamayı da azaltmaktadır (50).

Değerlendirmenin esası spontan EEG de hipnotik durumla ilgili olarak gelişen değişiklikleri otomatik olarak analiz etmek ve bir indekse çevirmektir. EEG dalgalarının komponentleri parçalanmakta, analiz edilmekte ve bir sayı ile ifade edilmektedir (BIS indeks). Sonuç olarak BIS indeks kullanımı ile hipnotik durum, sedasyon ve anestezi derinliği belirlenerek ilaç dozları istendiği şekilde titre edilebilir, daha az ilaç kullanılması ve daha hızlı uyanma sağlanabilir, yüzeysel anestezi ve farkında olmadan kaçınılabılır (49).

Bispektral İndeks (0-100), hastanın hipnoz düzeyi ile korelasyonu olan, sürekli işlenen bir EEG parametresidir. Bu indekste 100= uyanık ve 0 = flat line EEG'dir. BIS, 'hipnotik' klinik sonlanım noktaları (sedasyon, bilinç kaybı ve bellek) ile korelasyon içinde olacak şekilde anesteziğin beyin üzerinde yaptığı değişiklikleri izlemek üzere tasarlanmıştır. BIS ekranda bir sayı halinde gösterilir ve BIS trend grafiğinde zaman içinde grafik halinde verilir. Sinyal kalitesi BIS değerinin doğru şekilde hesaplanmasına izin vermeyecek şekilde düşük olduğunda, BIS sayısı görüntülenmez (51). Sedasyon için 65-85 arası BIS değerleri, genel

anestezi için 40-65 arası değerler önerilmektedir. BIS değerleri anestezik ajanlara göre değişebilmektedir (47). BIS değeri 65 in altında olan bazı olgularda farkında olmaya rastlandığı saptanmıştır (46).

Genel anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde BIS monitorizasyonu, kan basıncı, kalp hızı ve pupil büyüklüğünü değerlendirmekten daha objektif olduğundan yetersiz anesteziye bağlı intraoperatif hatırlamayı engellemek için yaygın olarak kullanılır (52). BIS hem cevap verme düzeyi ile iyi korele olmuş hem de bilinç kaybı için mükemmel bir öngörü aracı olmuştur. Bu alanda yapılan çalışmalar BIS'in propofol, midazolam ve izofluran kullanımında sedasyon düzeyi ve bilinç kaybını değerlendirmek için iyi bir monitör olabileceğine işaret eder (53).

BIS monitorizasyonun da dezavantajları bulunmaktadır. EEG sinyalleri 0.5-30 Hz, EMG ise 30-300 Hz bandında mevcuttur. BIS ise EEG sinyallerini 47 Hz'e kadar kullanır. Bu nedenle EMG aktivitesinin yüksek frekanslı, düşük amplitüdü dalgalarının kliniğe göre umulmayan yükseklikte çıkan BIS'i sahte olarak yükselttiği düşünülür (52).

Tablo 3: BIS İndeksi ve Klinik Durum (49)

BIS İNDEKSİ	Klinik durum
90-100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor
70-80	Yüksek sesli ve sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt
60-70	Yüksek sesli, sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt
40-60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlama riski düşük
<40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş
<20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş
0	Uyarıya yanıt yok



Şekil 1: BIS Aralığı ve Klinik Durum ilişkisi

2.4 Propofol

Kimyasal olarak 2,6 diizopropil fenol olup ilk 1977’de kullanılmıştır. Etkisi hızlı başlar. 2-2.5 mg/kg’lık dozu bir kol-beyin zamanında bilinç kaybına neden olur. Bu dozun etkisi 3-10 dk sürer. Kanda % 98 oranında proteinlere bağlanır. Kısa sürede karaciğerde konjugasyon ve oksidasyonla inaktif glukronit ve sülfatlara metabolize olur. Metabolitleri idrarla atılır. Uyanma hızlıdır (54). Çok sık kullanılan bir intravenöz anestezi ilaçtır, suda çözünmez. Anestezi indüksiyonu, idamesi ve ameliyathane dışı sedasyon işlemlerinde kullanılır (55).

Propofolün yarı ömrü iki kompartmanlı model esas alınarak tarif edildiğinde başlangıçta olan distribüsyonuna bağlı olarak 2-8 dakikadır. Distribüsyonu için 3 kompartmanlı model esas alındığında, ilk başlangıç ve yavaş dağılım yarı ömürleri sırasıyla 1-8 dk ve 30-70 dk’dır (55). Eliminasyon yarı ömrü ise 4-23,5 saattir. Eliminasyon yarı ömrü bakımından erkek ve kadın arasında fark yoktur (56). Klirensi 1,5- 2 lt/dk’dır. Pik etkisi 90-100. saniyelerde ortaya çıkmaktadır (55). Yaşlılarda klirens hızları daha düşüktür. Hepatik hastalıklarda propofolün kararlı durum ve santral kompartman volümleri artar, klirens değişmez fakat eliminasyon yarı ömrü uzar. Renal hastalıklarda propofolün farmakokinetiği değişmemektedir (57).

Kardiyovasküler sistemi deprese eder. Kardiyak output ve sistemik vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürür. Sempatik aktiviteyi azaltır, vagal uyarıyı artırır (54). Arteryel kan basıncındaki düşmeye kardiyak output/kardiyak indeks, atım hacmi ve sistemik vasküler dirençte düşme eşlik eder. Sol ventrikül atım işi indeksi azalır. Oluşan sistemik basınçtaki düşme vazodilatasyon ve muhtemelen miyokardiyal depresyona bağlıdır. Direkt miyokardiyal depresan etkisi tartışmalıdır. İndüksiyonundan sonra kalp hızı belirgin olarak değişmez. Propofol doz bağımlı olarak atropine karşı gelişen kalp hızı yanıtını azaltır (58). Propofolün atrial (supraventriküler) taşikardileri baskıladığı gösterilmiştir (59).

Çene ve farenks kaslarını gevşetir, laringeal refleksleri deprese eder, laringospazm, öksürük ile hıçkırık görülmez, airway iyi tolere edilir. Tek başına veya narkotiklerle birlikte entübasyona olanak verir, entübasyona hemodinamik yanıtı deprese eder. Uygulanmasını takiben tidal hacimde azalma, sonrasında da 30-60 sn süren apne gelişebilir (54). Bunun sıklığı ve süresi verilen doza, injeksiyon hızına ve beraberinde uygulanan tedaviyle ilişkilidir (60). Karbondioksite karşı oluşan solunumsal yanıt propofol infüzyonu sırasında azalır. Hipoksiye karşı solunumsal yanıtı baskılar (60). KOAH'lı hastalarda propofolün bronkodilatör etkisi vardır (61). Propofol bronkokonstriksiyonu azaltır (62).

Propofol hipnotik bir ajandır. Bu etkisini GABA-A reseptörünün beta subünitesine bağlanarak, GABA ile indüklenen klorid akımını potansiyalize ederek yapmaktadır. Hipokampusta bulunan GABA-A reseptörleri üzerine olan bu etkisiyle hipokampus ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe etmektedir. Bu olay propofolün sedatif etkisinde rol oynamaktadır (63). Kullanımı esnasında normal serebral dolaşım ve metabolizma korunur (54). Propofol intrakraniyal ve intraoküler basıncı düşürür. Propofol infüzyonu sırasında karbondioksite olan serebral otheregülasyon korunur. Serebral oksijen ihtiyacını azaltır. Nöroprotektif etkisi tartışmalıdır (60).

Subhipnotik dozlarda, propofol sedasyon ve amnezi sağlar. Uygulanımından sonra halusinasyonlar seksüel fanteziler (64) ve opistotonus bildirilmiştir (65). Antiemetik bir etkiye sahiptir. Area postremadaki seratonin miktarını azaltması ve GABA reseptörleri üzerine olan etkisiyle bunu sağladığı düşünülür (66). Birlikte postoperatif bulantı kusma görülme olasılığı çok düşüktür (54). Propofol antianaljezik etkiye sahip değildir. Subhipnotik dozlarda santral kaynaklı ağrıların tanı ve tedavisinde yardımcıdır (60).

Propofol nondepolarizan ve depolarizan kas gevşeticilerin yaptığı nöromusküler blokajı potansiyalize etmez. Propofolün emülsiyon formu hepatik, hematolojik ve fibrinolitik

fonksiyonları değiştirmez. Çoklu alerjisi olan hastalarda propofol çok dikkatli kullanılmalıdır. Subhipnotik (düşük) dozlarda belirgin antiemetik aktivite gösterir. Propofol uygulanımına pankreatit gelişimi eşlik edebilir (58). Hepatik, renal veya hematolojik parametreler üzerine olumsuz etkisi görülmemiştir (54).

Hem anestezi indüksiyonu hem de idamesinde uygun olan, nörolojik ve kardiyak anesteziye kullanımı onaylanmış bir ilaçtır. İndüksiyon dozu 1-2.5 mg/kg arasında değişir. İndüksiyon dozunu yaş, yağsız vücut kitlesi ve santral kan volümü belirler. Anestezi indüksiyonunda kullanıldığında tiyopental ve metoheksitale göre daha hızlı uyanma ve psikomotor fonksiyonlara daha erken kavuşmayı sağlar. Farmakokinetik özelliklerinin bir sonucu olarak hızlı bir uyanma sağlar. Propofol anestezi idamesi amacıyla aralıklı dozlarla veya devamlı infüzyonla verilebilir. Artan yaşla birlikte propofol gereksinimi azalırken, çocuklar ve infantlarda artar. Propofol cerrahi prosedürler ve yoğun bakım ünitesinde mekanik olarak ventile edilen hastalarda sedasyon amacıyla kullanılmıştır. Propofole tolerans gelişimi çok nadirdir. Propofol hasta kontrollü sedasyon işlemlerinde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (67).

Propofol indüksiyonu sırasında ağrı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme ve nadiren de enjekte edildiği yerde tromboflebit gelişebilir. Ağrı oluşumu daha geniş ven kullanımı ve propofol solüsyonu içine lidokain eklenmesiyle giderilebilir. Apne propofol sonrası sıkça izlenir. Propofol infüzyon sendromu nadir olsa da ölümcüldür. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımda ortaya çıkar (67).

2.5 Fentanil

Fentanil (Meditera Fentanyl Citrate 50 mikrogr/ml flakon) son derece güçlü bir opioid agonistidir. Mü ve kappa tipi opioid reseptörleri üzerine güçlü aktivite gösterir. Analjezik etkisini ağrının algılanmasını değiştirerek gösterir ve bu etkinin bir tavan değeri yoktur. Ağrıya karşı verilen tepkiyi de değiştirebilmektedir (68).

Sıklıkla kardiyak cerrahide kullanılır. Yükleme dozu olarak 50 mikrogr/kg verilir, hızlı infüzyona 5 dk da 4-5 veya 10 dk da 2-3 mikrogr/kg/ dk olarak başlanır (69)(70). Takip eden infüzyon dozu için 0.1-1 mikrogr/kg/dk uygundur (71). Fentanilin 1-3 mikrogr/kg intravenöz bolusları etkili ve kısa süreli analjezi sağlayabilir. Anestezi indüksiyonunda bir sedatif hipnotik ile kombine olarak kullanılabilir, anestezi indüksiyonu için infüzyon dozu 0.5-5.0

mikrogr/kg /saat'tir (72). Fentanil kardiyak cerrahide hızlı veya yavaş bolus enjeksiyonlar halinde kullanılabilir (73).

Plazma fentanil konsantrasyonlarının düşüşü üç kompartmanlı bir modelle tanımlanır. Verilen dozun yaklaşık % 75'i akciğerlerce alınır ve burada ilk geçiş etkisine uğrar. % 80'i plazma proteinlerine bağlanır. % 40'ı kırmızı kan hücrelerince alınır. Vücut dokularına yaygın dağılımı olduğundan uzun etkili sayılır. Primer olarak karaciğerde N-dealkilasyonla ve hidrosilasyonla elimine edilir. Enjeksiyondan yaklaşık 1.5 dk sonra plazmada metabolitleri görülmeye başlar. Primer metaboliti olan norfentanil insanlarda intravenöz enjeksiyondan sonraki 48 saatte idrarda izlenebilir (74).

Opioidlerin farmakokinetik ve farmakodinamiği yaştan etkilenebilir. Opioid dozları yağsız vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Fentanil türevleri için renal yetmezliğin klinik önemi morfin ve meperidindeki kadar çok değildir (75). Yine de klinik farmakolojisi renal yetmezlikten yüksek oranda etkilenmese de plazma proteinlerine bağlanma da azalma fentanil türevlerinin serbest fraksiyonunu değiştirebilir (76). Fentanil dağılımı karaciğer yetmezliğinden etkilenmez (77). Karaciğer kan akımını değiştiren karaciğer yetmezliği ve diğer bazı klinik durumlar fentanilin farmakokinetiğini değiştirebilir (78).

2.6 Remifentanil

Cerrahi sırasında analjezik olarak kullanılabilen, mü reseptörleri üzerinden etki eden bir opioid türevidir. Esterazlarla metabolize olduğu için infüzyonu yapılabilir fakat aynı sebeple etki süresi çok kısadır (79). Ester yapısı remifentanili kan ve doku nonspesifik esterazları tarafından hidrolizine yatkın kılar. Bu da ilaç kesildikten sonra hızlı metabolize edilmesini ve kan konsantrasyonunun hızlı düşmesini sağlar. Remifentanil genel anesteziye ek olarak kullanılan ilk çok kısa etkili opioiddir (80).

Farmakokinetik özellikleri en iyi üç kompartmanlı modelle açıklanabilir (81). Yaygın ekstrahepatik metabolizmasıyla uyumlu olarak normal hepatik kan akımından kat kat daha hızlı bir klirensi vardır. Remifentanilin akciğerlerde belirgin bir metabolizması veya sekestrasyonu yoktur. Zayıf bir bazdır. Yağda çözünürlüğü fazladır. Yüksek oranda (% 70) plazma proteinlerine (en çok α 1-asid glikoprotein) bağlanır. Remifentanil metabolizasyonu primer olarak bir karboksilik asit metaboliti (GI90291) oluşmasıyla sonuçlanan deesterifikasyonla olur. Bu metabolit remifentanilin 1-3/1000'i kadar etkinliğe sahiptir ve

atılımı renal klirensle bağılıdır. Farmakokinetiği renal veya hepatik yetmezlikten önemli ölçüde etkilenmez. Kanda remifentanil primer olarak eritrositlerin içerisinde bulunan enzimlerce metabolize edilir. Psödokolinesteraz için iyi bir substrat olmadığından psödokolinesteraz eksikliğinden etkilenmez (80).

Opioidlerin farmakokinetik ve farmakodinamiği yaştan etkilenebilir (75). Yaş remifentanilin santral dağılım hacmi, klirensi ve potensi ile ters orantılıdır. Yaşlılarda dozu en az % 50 azaltılmalıdır (82). Opioid dozları yağsız vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Fentanil türevleri için renal yetmezliğin klinik önemi morfin ve meperidindeki kadar çok değildir (75). Bu nedenle renal yetmezlikte remifentanilin farmakokinetiği de farmakodinamiği de değişmez (83). Fentanil türevlerinin klinik farmakolojisi renal yetmezlikten yüksek oranda etkilenmese de plazma proteinlerine bağlanma da azalma fentanil türevlerinin serbest fraksiyonunu değiştirebilir (84). Remifentanilin farmakokinetiği karaciğer yetmezliğinden etkilenmez (83).

Remifentanilin çok kısa etki süresi olması, devamlı bir opioid etkisi için bolus dozun öncesinde veya hemen sonrasında infüzyon başlanmasını gerektirir (85). Remifentanil infüzyon dozu 0.05 - 0.75 mikrogram/kg/dk arasında değişir (72). Başlangıç yükleme infüzyonu 0.5-1 mikrogram/kg/dk olup infüzyona 0.1-0.3 mikrogram/kg/dk ile devam edilmelidir. İnfüzyonunun cerrahi bitiminden 5-10 dk önce kesilmesi yeterlidir (79).

Remifentanil güvenilir bir şekilde ağırlı uyaranlara otonomik, hemodinamik ve somatik cevabı baskılar ve anesteziden öngörülebilir ve postoperatif solunum depresyonu olmaksızın hızlı bir derlenme sağlar (86)(87). Kardiyak cerrahide kullanılabilir (88). Düşük doz remifentanil infüzyonuyla postoperatif ağrı tedavisi de bildirilmiştir (85). Postoperatif analjezi için infüzyon kesilmeden hastaya ek ajan kullanılabilir (79). 0.1 ± 0.05 mikrogram/kg/ dk'lık bir infüzyon hızı analjezi devam ederken spontan ventilasyonun ve cevap verebilirliğin dönmesini sağlar (85).

2.7 Rokuronyum

Vekuronyum'un monokuvarterner steroid analogudur. Rokuronyum diğer steroid yapılı kas gevşeticilerden daha az etkindir (89). Etkinliği vekuronyum'un 1/7-8' dir (90). Hızlı başlayan etki oluşturmak üzere tasarlanmıştır (91). Rokuronyum hiç metabolize olmaz ve başlıca karaciğerden ve bir miktarda böbreklerden elimine edilir (89)(91). Etki süresi böbrek hastalıklarından önemli derecede etkilenmez ancak ciddi karaciğer yetmezliği ve hamilelikte

hafifçe uzar. Rokuronyum'un aktif metaboliti yoktur. Yaşlı hastalarda karaciğer kitlesi azaldığı için etki süresi uzayabilir (91).

Entübasyon için intravenöz olarak 0.45-0.9 mg/kg, idame için 0.15 mg/kg boluslar gerekir. 0.4 mg/kg'lık bir doz entübasyondan 25 dk sonra tersine dönüşe izin verebilir. İntramusküler rokuronyum entübasyon için 3-6 dk'da yeterli vokal kord ve diyafragma felci sağlar ve blok yaklaşık bir saat sonra tersine döndürülebilir. Yaşlı hastalarda rokuronyum daha hızlı etki oluşturabilir (91). 1 mg/kg rokuronyum ile 0.6 mg/kg' a göre daha iyi entübasyon koşulları sağlanır çünkü laringeal blok düşük dozlarda inkomplettir (92). Rokuronyum (0.9-1.2 mg/kg dozda) süksinilkoline yaklaşan etki başlama süresine (60-90 sn) sahiptir. Bu özelliği ajanı, süksinilkoline kıyasla daha uzun süreli bir etki oluştursa da, hızlı seri indüksiyonlar için uygun bir alternatif yapar (91). Rokuronyum'un daha uzun etki başlama süresi ajanı tiyopental veya propofolden 20 sn önce yaparak (zamanlama prensibi) kompanse edilebilir (91). Rokuronyum'un (0.1 mg/kg) süksinilkolinden önce prekürarizasyon için hızlı (90 sn) ve etkili bir ajan olduğu saptanmıştır (91). Rokuronyum hafif vagolitik eğilime sahiptir (91).

Rokuronyum minimal kardiyovasküler yan etkileri olan, ihmal edilebilir histamin salınımına yol açan hızlı etki başlangıcı olan bir kas gevşeticidir. Acil hızlı entübasyon gereken ve süksinilkolin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşeticidir. Hızlı entübasyon için 1mg/kg uygulanması 45 sn içinde paralizi sağlar. Orta etkilidir. Vagolitik etkisi veküronyumdan biraz fazladır. Kalp hızını %10-20 artırır. Rokuronyum ile disritmi gelişmez (93).

2.8 Atropin

Asetilkolinin muskarinik etkilerini önleyen bir antikolinerjiktir. Tersiyer bir amindir ve kan beyin bariyeri ve plasenta gibi lipid bariyerleri geçebilir. Atropinin antisialagog, sedatif, amnestik, midriatik, sikloplejik etkileri olduğu gibi, atropin SSS toksisitesi de yapabilmektedir. Alt özefagial sfinkterde gevşeme de yapabilir (94). Pupil dilatasyonu amaçlı oftalmolojik işlemlerde kullanımı sıktır. Premedikasyonda antisialagog olarak IV veya IM yolla 0.01-0.02 mg/kg doz aralığında ve olağan erişkin dozu olan 0.4-0.6 mg'a kadar kullanılır (95).

Ciddi bradikardinin tedavisinde kardiyak vagal sinirleri tam olarak bloke etmek için 2 mg kadar yüksek venöz dozlar gerekebilir. Non depolarizan bloğun geriye çevrilmesi sırasında

kolinesteraz inhibitörlerinin yan etkilerinin azaltılması için kullanılabilir. Özellikle kalp ve bronş düz kası üzerinde güçlü etkilere sahiptir ve bradikardilerin tedavisinde kullanılan en etkin antikolinergiktir. Kan beyin bariyerini hızlı geçse de olağan dozlarının uygulanmasından sonra santral sinir sisteminde minimal etki oluşturur. Atropin postoperatif dönemde orta derecede hafıza kayıplarına ve toksik dozlarda genellikle eksitator reaksiyonlar eşlik etmiştir. 0.01-0.02 mg/kg'lık bir intramusküler doz güvenilir bir antisiyalog etki sağlar. Dar açılı glokomu, prostat hipertrofisi veya mesane boynu obstruksiyonu olan hastalarda atropin dikkatle kullanılmalıdır (96). Düşük doz atropin (0.05 mg) bradikardiye yol açabilir. Atropin toksisitesinin tedavisinde fizostigmin kullanılır (97).

2.9 Meperidin

Meperidin sentetik bir opioid olup fenilpiperidin türevidir (98). Zayıf bir bazdır (99). Meperidin potansi morfinin 10'da biri kadardır. Yapısal olarak atropine benzediği gibi atropine benzer hafif bir antispazmotik etkiye de sahiptir. Gastrointestinal yoldan iyi emilir (100).

IV enjeksiyonundan sonra akciğerlerde % 65 ilk geçiş etkisine uğrar. Meperidin plazma proteinlerine morfinden daha fazla, özellikle de α -1 asit glikoproteine (% 70), bağlanır. Hepatik kan akımına bağlı olarak yüksek hepatik ekstraksiyon oranı ile biotransformasyona uğrar. Majör metaboliti olan normeperidin de analjezik etkinliği vardır. Normeperidin eliminasyon yarı ömrü meperidinden belirgin olarak uzundur, bu da tekrarlanan dozlarda renal yetmezlikli hastalarda bu toksik metabolitin birikimine ve nöbetlerin izlenmesine yol açabilir (101).

Normeperidin yüksek konsantrasyonlarda SSS stimülasyonu yapar. Meperidin metabolik oksijen tüketiminde zararlı artışlara neden olabilen postoperatif titremeyi baskılamak için benzersiz bir etkisi vardır. Morfinin eşdeğer dozlarına kıyasla ortostatik hipotansiyon görülme sıklığı daha fazla ve daha belirgindir. Meperidin nadiren bradikardiye yol açabilmekle birlikte hafif atropin benzeri etkileri olması nedeniyle kalp hızında artış da yapabilir. Yine aynı nedenlerle meperidin uygulandığında myozisten daha ziyade midriazisin eşlik etmesi daha olasıdır. Yine diğer opioidlerden farklı olarak yüksek dozlarda myokardiyal kontraktiletiyi azaltabilir. Antidepresan kullanan hastalarda kullanılması durumunda serotonik sendroma yol açabilir (102).

Farmakolojik olarak premedikasyonda en sık kullanılan opioidler morfin ve meperidindir. Opioidlerle premedikasyonda medüller solunum merkezi depresyonu, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve kusmaya yol açabilir (103). Meperidin (IV 50 -100 mg) çeşitli derecelerde analjezi yapabilir ve ciddi ağrısı olan hastalarda her zaman etkili olmamaktadır (104). Postoperatif ağrı için IV intermitan dozlar halinde, oral yolla veya hasta kontrollü analjezide (IV veya epidural) kullanılabilir (105). Opioidler kas tonusunu arttırıp kas rijiditesine yol açabilir (106).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1 Şubat- 30 Haziran 2011 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışma dışı bırakılma kriterlerini:

- Kardiyovasküler yetmezlik
- Kalp kapak hastalığı
- Atriyoventriküler bloklar
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Elektrolit bozukluğu
- Alkol bağımlılığı
- Tedavi edilmemiş endokrin ve metabolik hastalık
- Opioid bağımlılığı veya tedavi amaçlı opioid kullanımı
- Hastanın koopere olamaması oluşturdu.

Çalışmaya 18-77 yaş arasında ASA I-II (Amerikan Anesteziyologlar Birliği) grubunda, jinekolojik cerrahi planlanan 160 hasta dahil edilmiştir. Hastalar ameliyat öncesi 8 saat açlığı takiben ameliyata alındılar. Ameliyata alınacak tüm hastalara operasyon odasına girmeden 15 dk önce IM 0,5 mg atropin ve 50 mg meperidin yapıldı. Hastalar ameliyat masasına geldikten sonra rutin elektrokardiyografi (EKG), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp hızı (KH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorizasyonu (Petas-KMA 800 Model, Türkiye) yapıldı. Anestezi derinliği BIS (VERSA Aspect medical systems, USA) ile monitorize edildi. BIS monitorizasyonu öncesi alın bölgesi alkollü pamuk ile silindikten sonra usulüne uygun olarak BIS (Quatro) sensörü yerleştirildi. Hastalara 18G (gauge) kanül ile el sırtından periferik damaryolu açılarak % 0.9 sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Hastaların midazolam uygulanmasından 3 dk önce, midazolam uygulaması sırasında ve midazolam uygulanmasından sonraki 3. dk'da SKB, DKB, OKB, KAH ve SpO₂ değerleri kaydedildi. Hastaların anestezi derinliğinin monitorizasyonunda BIS monitorizasyonu ve OAA/S skalası kullanıldı. Hastaların midazolam uygulanmasından 3 dk önce, uygulanması sırasında, uygulanmasını takiben 1., 2. ,3. dakikalarda ve anestezi indüksiyonu öncesinde BIS değerleri ve OAA/S değerleri kaydedildi.

Hastalar ameliyathaneye geldiklerinde kendileriyle konuşuldu ve çalışmanın esasları anlatıldı. Hastalara rutinde kullanılan sakinleştirici bir ilaç yapılacağı ve bu ilacın geçici unutkanlığa yol açtığı anlatıldı. Hastalara ilaç öncesinde ve sonrasında kendilerine birer resim gösterileceği, birer de sözel bilgi verileceği açıklandı. Hastalardan bu resim ve bilgileri akıllarında tutmaları istendi. Ertesi gün odalarında ziyaret edilecekleri veya telefonla aranacakları ve bu resim ve bilgileri hatırlayıp hatırlamadıklarının kendilerine sorulacağı açıklandı.

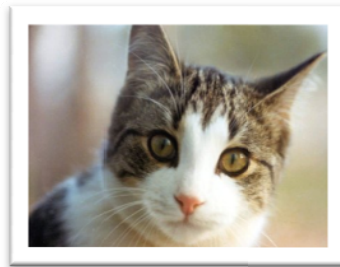
Çalışmada dört adet resim kullanıldı; bunlar kedi, köpek, ağaç ve çiçek resimleriydi. Her hastaya midazolam öncesi ve sonrası birer resim gösterildi. İlk gösterilen resimler kedi veya köpek resimleri, ikinci gösterilen resimler ise ağaç ve çiçek resimleri idi. Kedi gösterilen hastalara (n=80) ikinci resim olarak çiçek, köpek gösterilen hastalara (n=80) ise ağaç resmi gösterildi. Hastalara hangi resim çiftinin gösterileceği kapalı zarf ile belirlendi.



Şekil 2: Hastaya BIS elektrodu yerleştirilmesi

Şekil 3: Hastaya resim gösterilmesi

Hastalara midazolam öncesi kaç numaralı ameliyathanede ameliyat oldukları söylendi ve bunu akıllarında tutmaları istendi. Midazolam sonrası ise hastalara mavi ya da yeşil renkten biri söylenerek bu rengi de akıllarında tutmaları söylendi. Hangi rengin söyleneceği kapalı zarf ile belirlendi.



Şekil 4: Kedi resmi

Şekil 5: Ağaç resmi

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışma dışı bırakılma kriterlerine sahip olmayan ASA I-II hastalara birinci resmin gösterilmesi ve birinci sözel bilginin verilmesini takiben 3. dk'da 0.04 mg/kg midazolam intravenöz olarak verildi. Midazolam uygulanmasını takiben 3. dk'da ikinci resim gösterildi ve ikinci sözel bilgi verildi. Hastaların anestezi indüksiyonunda propofol 3 mg/kg IV ve endotrakeal entübasyon yapılacak ise rokuronyum 0.6 mg/kg IV kullanıldı. Hastalara indüksiyonu takiben lüzumu halinde IV remifentanil ve fentanil uygulandı. Anestezi indüksiyonunu takiben BIS monitorizasyonuna son verildi.



Şekil 6: Köpek resmi



Şekil 7: Çiçek resmi

Ameliyattan sonraki gün hastalar odalarında ziyaret edildi veya telefonla kendilerine ulaşıldı. Hastaların gösterilen resimleri ve verilen bilgileri hatırlayıp hatırlamadıkları sorgulandı. Hastalara aynı zamanda preoperatif bekleme odasını, ameliyathaneye girişlerini, anestezi doktoruyla konuşmalarını, midazolam enjeksiyonunun yapıldığı anı, eğer takıldıysa idrar sondası takılmasını, yine takıldıysa idrar sondası takılırken ağrı/ rahatsızlık hissi olup olmadığını ve anestezi başlangıcını hatırlayıp hatırlamadıkları da soruldu. Hastaların cevapları evet ve hayır olarak kaydedildi.

İstatiksel hesaplamalar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Bölümünde yapıldı. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesi öncesinde, veri toplama yöntemi göz önünde bulundurularak normallik testleri uygulanmadan parametrik olmayan testlerin seçilmesi uygun bulunmuştur. Bu amaçla, sürekli verilerin grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplara dağılımlarının test edilmesi amacıyla ise ki-kare testi uygulanmıştır. Ayrıca bağımlı veri yapısında tekrarlı ölçümlerde grup faktörünün de bulunması ve asıl amacın grup, zaman ve grup x zaman etkileşimlerinin test edilmesi amacıyla parametrik olmayan F1_LD_F1 tasarımı uygulanmıştır. Sonuçlar ortanca (min.- maks.) ve kategorik değişkenler için de yüzdeler halinde verilmiş, istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ seçilmiştir. Bahsi geçen

analizlerin gerçekleştirilmesinde SPSS15.0 ve SAS 9.0 paket programlarından faydalanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER:

4.1.1 ASA-Yaş-Vücut Ağırlığı:

Çalışmaya katılan 160 hastanın 103'ü ASA I, 57'si ise ASA II olarak değerlendirilmiştir. Bu 160 hastanın yaşları 18-77 (ortanca: 39) ve vücut ağırlıkları 46-114 kg (ortanca: 69) arasında değişmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaşları ASA I hastalar için 18-77 (ortanca: 35), ASA II hastalar içinse 20-75 (ortanca: 45) aralığında bulunmuş olup; vücut ağırlıkları da ASA I hastalar için 46-112 kg (ortanca: 66), ASA II hastalar için 49-114 (ortanca: 70) aralığında bulunmuştur.

Tablo 4: ASA-Yaş-Vücut Ağırlığı

ASA-YAŞ-VÜCUT AĞIRLIĞI			
ASA		Yas	Kilo
1	Ortalama	35,95	67,52
	N	103	103
	Std. Deviasyon	9,179	14,077
	Ortanca	35,00	66,00
	Minimum	18	46
	Maksimum	77	112
2	Ortalama	45,35	72,91
	N	57	57
	Std. Deviasyon	11,772	15,294
	Ortanca	45,00	70,00
	Minimum	20	49
	Maksimum	75	114
Total	Ortalama	39,30	69,44
	N	160	160
	Std. Deviasyon	11,102	14,704
	Ortanca	39,00	69,00
	Minimum	18	46
	Maksimum	77	114

4.1.2. Öğrenim Durumu:

Hastaların öğrenim durumları okur-yazar değil, ilkököl, ortaokul, lise ve üniversite mezunları olarak beş kategoride sınıflandırılmış olup, bu kategorilerin yüzdelerinin dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 5: Öğrenim Durumu

ÖĞRENİM DURUMU		
	Frekans	Yüzde
Okur -yazar değil	12	7,5
İlkokul	52	32,5
Ortaokul	13	8,1
Lise	25	15,6
Üniversite	58	36,3
Total	160	100,0

4.1.3. Ek hastalık:

Hastaların % 48.8'inin ek bir hastalığı bulunmamaktadır.

Tablo 6: Ek hastalık

EK HASTALIK		
	Frekans	Yüzde
Yok	82	51,3
Var	78	48,8
Total	160	100,0

4.1.4. Ameliyat öyküsü:

Hastaların % 61.9'unun geçirilmiş ameliyat öyküsü olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 7: Ameliyat öyküsü

AMELİYAT ÖYKÜSÜ			
		Frekans	Yüzde
Geçerli	Yok	61	38,1
	Var	99	61,9
	Total	160	100,0

4.1.5. ASA:

Çalışmaya katılan 160 hastanın 103'ü ASA I, 57'si ise ASA II olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 8: ASA

ASA			
		Frekans	Yüzde
Geçerli	1	103	64,4
	2	57	35,6
	Total	160	100,0

4.1.6. Planlanan Ameliyat:

Hastalara planlanan ameliyatlara sekiz sınıfta değerlendirildi. Bu sınıflar ve 160 hasta için dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Ameliyatların çoğunluğunu % 43.1 ile laparotomi vakaları oluşturmuştur.

Tablo 9: Planlanan Ameliyat

PLANLANAN AMELİYAT			
		Frekans	Yüzde
Geçerli	Histeroskopi	30	18,8
	Laparoskopi	38	23,8
	Laparotomi	69	43,1
	Histeroskopi ve laparoskopi	14	8,8
	Histeroskopi ve laparotomi	1	,6
	Transobturator sling operasyonu ve laparotomi	2	1,3
	Vajinal cerrahi	4	2,5
	Bartolin kisti	2	1,3
	Total	160	100,0

4.1.7. Anestezi yönetimi:

Hastaların tümüne genel anestezi verilmiştir. Hastaların % 21.9 'u laringeal maske ile, % 78'i ise endotrakeal entübasyon ile genel anestezi altında opere edilmiştir.

Tablo 10: Anestezi yönetimi

ANESTEZİ YÖNETİMİ			
		Frekans	Yüzde
Geçerli	Laringeal maske	35	21,9
	Endotrakeal entubasyon	125	78,1
	Total	160	100,0

4.2. VİTAL BULGULAR:

4.2.2. Sistolik Kan Basınçları (SKB) :

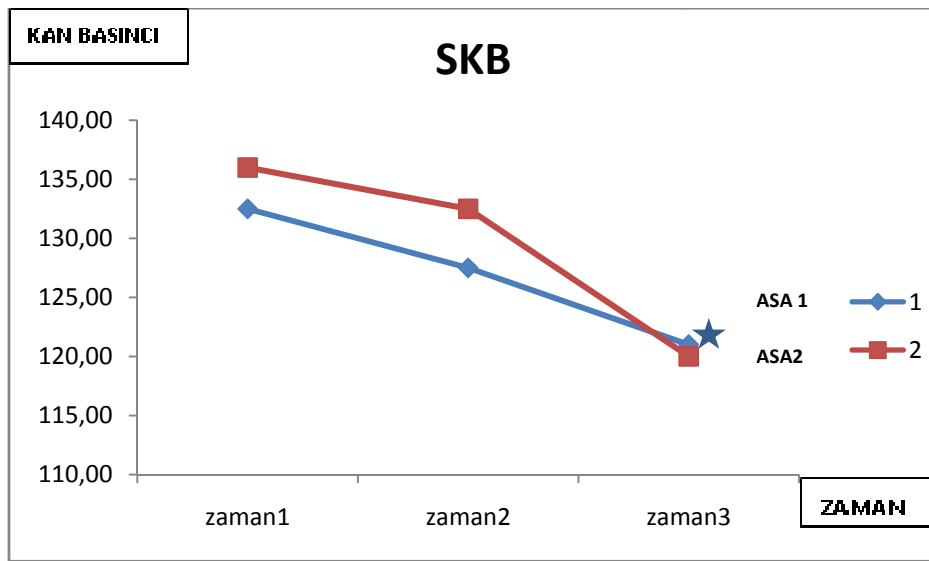
Sistolik kan basınçları (SKB) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve üç zaman birimi dahil edildi. Buna göre SKB'nın midazolam enjeksiyonunun 3 dk öncesindeki, midazolam enjeksiyonu anındaki ve midazolam enjeksiyonunu takiben 3. dk 'daki değerler kullanıldı. Bu değerlerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında sistolik kan basınçları (SKB) açısından grup I ve II arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) . ASA 2 hastalarda SKB değerleri istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca 3 farklı zaman arasında yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) zaman 3 de SKB değerlerinin zaman 1 ve 2'ye göre daha düşük olduğu izlenmiştir.

Tablo 11: SKB DEĞERLERİ

SİSTOLİK KAN BASINCI					
ASA	ZAMAN	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTANCA	N
I	1	102	192	132,50	102
	2	97	193	127,50	102
	3	70	167	121,00	102
	Total	70	193	126,00	306
II	1	98	216	136,00	58
	2	99	204	132,50	58
	3	100	192	120,00	58
	Total	98	216	130,50	174
TOTAL	1	98	216	133,00	160
	2	97	204	129,50	160
	3	70	192	120,50	160
	Total	70	216	128,00	480

Tablo 12: SKB için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

	P değeri
Grup	0.07807
Zaman	**0.00000
Grup*zaman	0.91234



Şekil 8: SKB - Zaman ilişkisini gösteren grafik

4.2.3. Ortalama Kan Basınçları (OKB) :

Ortalama kan basınçları (OKB) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve üç zaman birimi dahil edildi. Buna göre OKB'nın midazolam enjeksiyonunun 3 dk öncesindeki, midazolam enjeksiyonu anındaki ve midazolam enjeksiyonunu takiben 3. dk 'daki değerler kullanıldı. Bu değerlerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında ortalama kan basınçları (OKB) açısından grup I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). ASA 2 hastalarda OKB değerleri istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Üç farklı

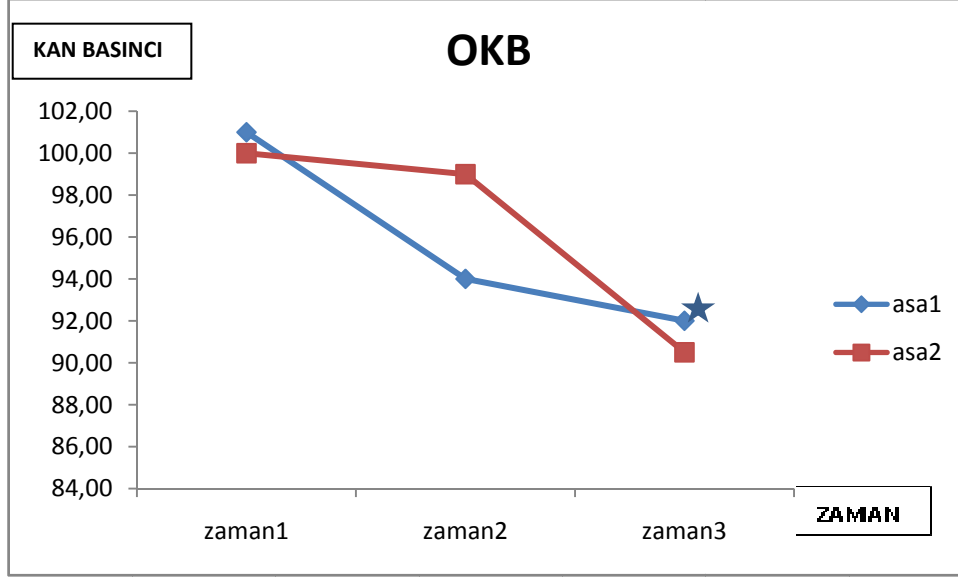
zaman arasında yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p < 0,05$) zaman 3 de OKB değerlerinin zaman 1 ve 2'ye göre daha düşük olduğu izlenmiştir.

Tablo 13: OKB DEĞERLERİ

ORTALAMA KAN BASINCI					
ASA	ZAMAN	MİNİMUM	MAKSİMUM	N	ORTANCA
I	1	74	134	102	100,12
	2	71	143	102	96,75
	3	55	123	102	90,88
	Total	55	143	306	95,92
II	1	75	156	58	103,83
	2	74	145	58	101,19
	3	63	141	58	95,69
	Total	63	156	174	100,24
TOTAL	1	74	156	160	101,46
	2	71	145	160	98,36
	3	55	141	160	92,63
	Total	55	156	480	97,48

Tablo 14: OKB için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

	P değeri
Grup	0.09603
Zaman	**0.00000
Grup*zaman	0.44108



Şekil 9: OKB - Zaman ilişkisini gösteren grafik

4.2.4. Diastolik Kan Basınçları (DKB) :

Diastolik kan basınçları (DKB) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve üç zaman birimi dahil edildi. Buna göre DKB'nın midazolam enjeksiyonunun 3 dk öncesindeki, midazolam enjeksiyonu anındaki ve midazolam enjeksiyonunu takiben 3. dk 'daki değerler kullanıldı. Bu değerlerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında diastolik kan basınçları (DKB) açısından grup I ve II arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). ASA 2 hastalarda DKB değerleri istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca 3 farklı zaman arasında yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p < 0,05$) zaman 3 de DKB değerlerinin zaman 1 ve 2'ye göre daha düşük olduğu izlenmiştir.

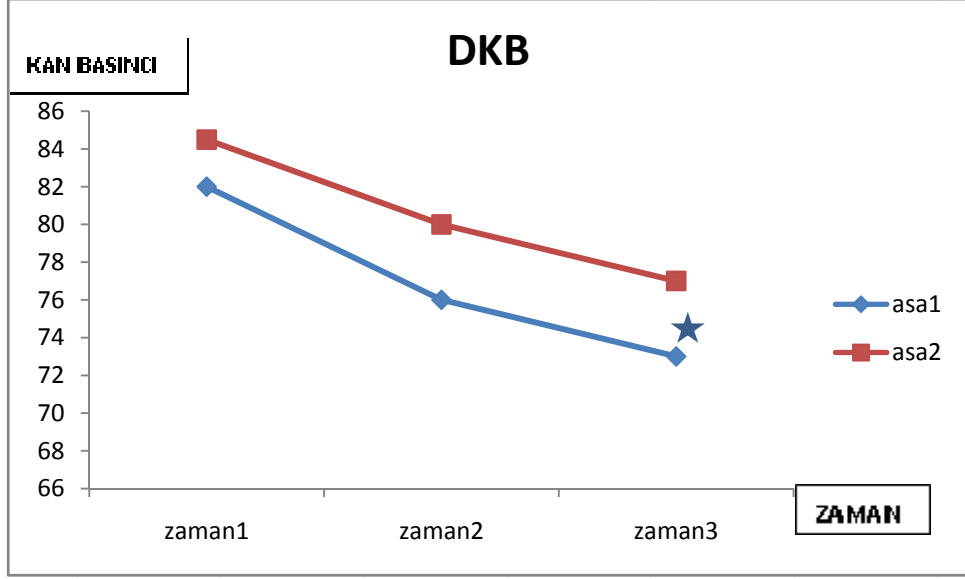
Tablo 15:DKB

DİASTOLİK KAN BASINCI					
ASA	ZAMAN	MİNİMUM	MAKSİMUM	N	ORTANCA
I	1	62	113	102	82,00
	2	57	124	102	76,00
	3	43	113	102	73,00
	Total	43	124	306	77,00
II	1	64	124	58	84,50
	2	63	119	58	80,00
	3	59	119	58	77,00
	Total	59	124	174	80,00
TOTAL	1	62	124	160	83,00
	2	57	124	160	77,50
	3	43	119	160	74,50
	Total	43	124	480	78,50

Tablo 16: DKB için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

	P değeri
Grup	**0.00924
Zaman	**0.00000
Grup*zaman	0.22354

Gruplar farklı ASA 2 de daha yüksek ($p<0,05$). Zaman 3 de zaman 1 ve 2 göre daha düşük ($p<0,05$).



Şekil 10: DKB - Zaman ilişkisini gösteren grafik

4.2.5. Kalp Hızı (KH):

Kalp hızları (KH) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve üç zaman birimi dahil edildi. Buna göre KH'nın midazolam enjeksiyonunun 3 dk öncesindeki, midazolam enjeksiyonu anındaki ve midazolam enjeksiyonunu takiben 3. dk 'daki değerler kullanıldı. Bu değerlerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında KH açısından grup I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). ASA 2 hastalarda KH değerleri istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca 3 farklı zaman arasında yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) zaman 3 de KH değerlerinin zaman 1 ve 2'ye göre daha yüksek olduğu izlenmiştir.

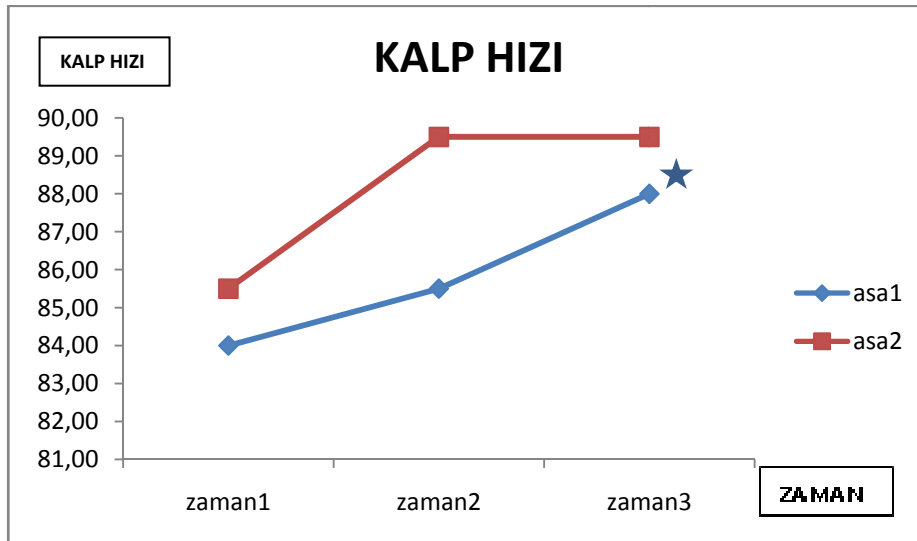
Tablo 17: KH

KALP HIZI					
ASA	ZAMAN	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTANCA	N
I	1	56	133	84,00	102
	2	60	136	85,50	102
	3	62	124	88,00	102
	Total	56	136	86,00	306
II	1	53	128	85,50	58
	2	50	129	89,50	58
	3	51	128	89,50	58
	Total	50	129	88,50	174
TOTAL	1	53	133	84,00	160
	2	50	136	87,00	160
	3	51	128	88,00	160
	Total	50	136	87,00	480

Tablo 18: KH için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

	P değeri
Grup	0.37321
Zaman	**0.00010
Grup*zaman	0.61733

Gruplar arasında fark yok. ($p>0,05$). Zaman 3 de zaman 1 ve 2'ye göre daha yüksek ($p<0,05$).



Şekil 11: KH - Zaman ilişkisini gösteren grafik

4.2.6. Periferik Oksijen saturasyonu (SpO₂):

Periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve üç zaman birimi dahil edildi. Buna göre SpO₂'nin midazolam enjeksiyonunun 3 dk öncesindeki, midazolam enjeksiyonu anındaki ve midazolam enjeksiyonunu takiben 3. dk 'daki değerler kullanıldı. Bu değerlerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında SpO₂'nin açısından grup I ve II arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05). ASA I hastalarda SpO₂ değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. 3 farklı zaman arasında yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p<0,05).

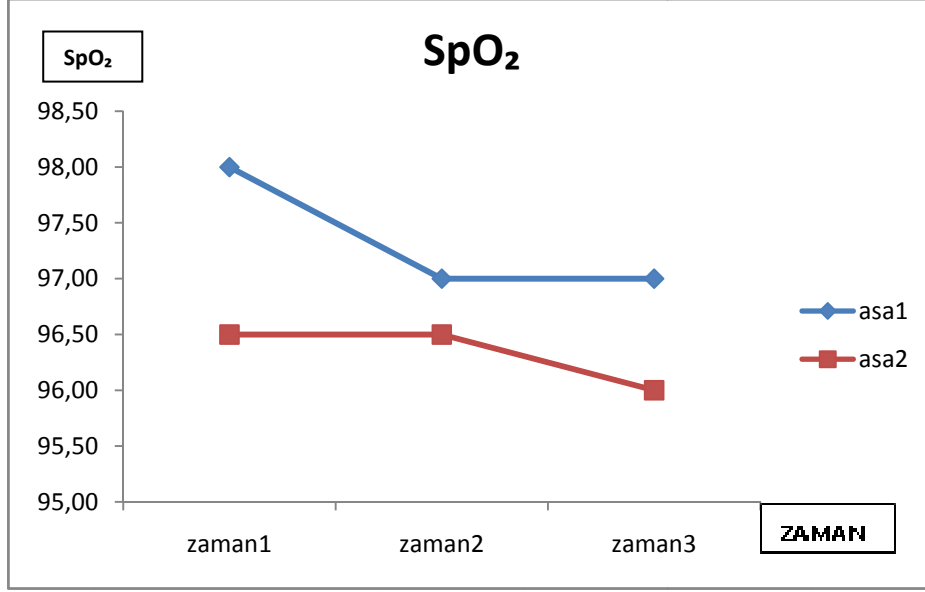
Tablo 19: SpO₂

PERİFERİK OKSİJEN SATURASYONU					
ASA	ZAMAN	MİNİMUM	MAKSİMUM	N	ORTANCA
I	1	85	100	102	98,00
	2	89	99	102	97,00
	3	69	100	102	97,00
	Total	69	100	306	97,00
II	1	89	99	58	96,50
	2	87	100	58	96,50
	3	86	104	58	96,00
	Total	86	104	174	96,00
TOTAL	1	85	100	160	97,00
	2	87	100	160	97,00
	3	69	104	160	97,00
	Total	69	104	480	97,00

Tablo 20: SpO₂ için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

	P değeri
Grup	**0.01884
Zaman	0.15764
Grup*zaman	0.70583

Gruplar arasında fark var. (p<0,05). Zamanlar arasında fark yok (p>0,05).



Şekil 12: SpO₂ - Zaman ilişkisini gösteren grafik

4.2.7. Gözlemcinin Uyanıklık/Sedasyon Değerlendirme Skalası (OAA/S):

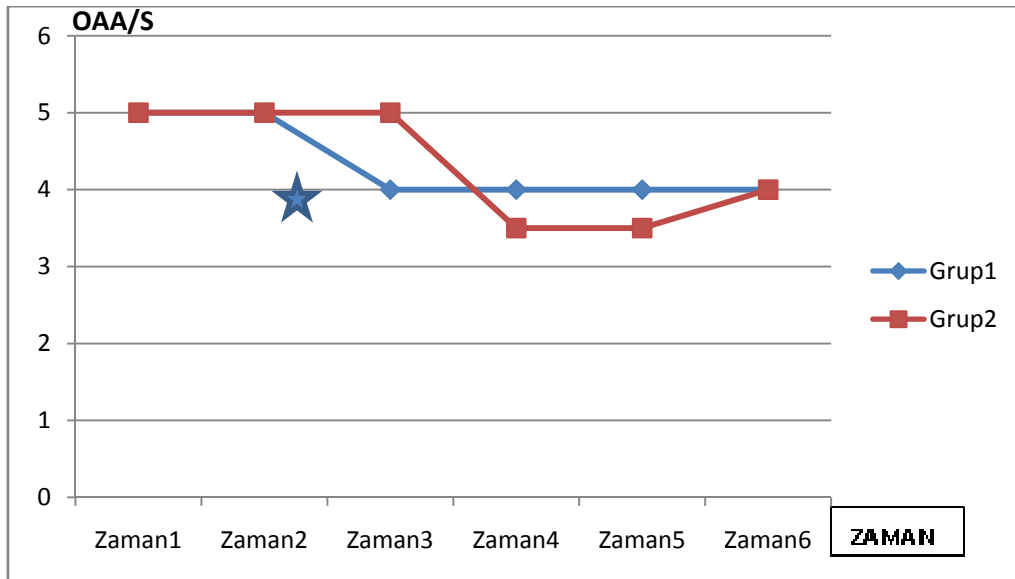
OAA/S skorları açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve altı zaman birimi dahil edildi. Buna göre OAA/S skorunun midazolam uygulanmasından 3 dk önce, uygulanması sırasında, uygulanmasını takiben 1., 2., 3. dakikalarda ve anestezi indüksiyonu öncesinde elde edilen değerleri kullanıldı. Bu değerlerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında OAA/S skorları açısından grup I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Altı farklı zaman arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Zaman 1, 2 ve 3' de elde edilen OAA/S skorlarının zaman 4, 5, 6 ya göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Tablo 21: OAA/S

				OAA			
				Ortanca	Minimum	Maksimum	N
ASA	1	Zaman	1	98	92	98	102
			2	97	83	98	102
			3	93	78	98	102
			4	90	74	98	102
			5	87	71	98	102
			6	92	72	98	102
	2	Zaman	1	98	92	98	58
			2	97	86	98	58
			3	95	80	98	58
			4	84	77	97	58
			5	83	69	98	58
			6	86	77	98	58

Tablo 22: OAA/S için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

	P değeri
Grup	0.11402
Zaman	**0.00000
Grup*Zaman	**0.00004



Şekil 13: OAA/S - Zaman ilişkisini gösteren grafik

4.2.8. Bispektral İndeks Monitorizasyonu:

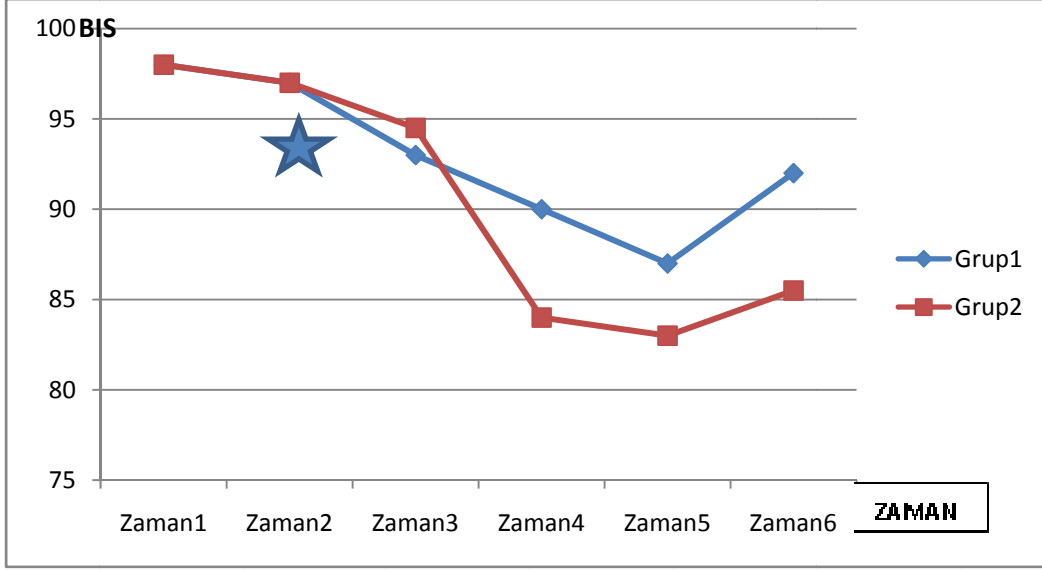
BIS skorları açısından istatistiksel değerlendirme gruplar arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı yapıldı. Grupların karşılaştırmaları yapılırken istatistiksel değerlendirmeye iki grup ve altı zaman birimi dahil edildi. Buna göre BIS skorunun midazolam uygulanmasından 3 dk önce, uygulanması sırasında, uygulanmasını takiben 1., 2. ,3. dakikalarda ve anestezi indüksiyonu öncesinde elde edilen değerleri kullanıldı. Bu değerlerin ortancaları, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmasında BIS skorları açısından grup I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) . Altı farklı zaman arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0,05$). Zaman 1, 2 ve 3' de elde edilen BIS skorlarının zaman 4,5,6 ya göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 23: BIS

				BIS			
				Ortanca	Minimum	Maksimum	N
ASA	1	Zaman	1	5	5	5	102
			2	5	4	5	102
			3	4	3	5	102
			4	4	2	5	102
			5	4	2	5	102
			6	4	3	5	102
	2	Zaman	1	5	5	5	58
			2	5	4	5	58
			3	5	3	5	58
			4	4	2	5	58
			5	4	2	5	58
			6	4	2	5	58

Tablo 24: BIS için gruplar arası, zamanlar arası ve grup X zaman ilişkileri için p değerleri

	P_VALUE
Grup	0.32060
Zaman	**0.00000
Grup*zaman	0.10035



Şekil 14: BIS - Zaman ilişkisini gösteren grafik

Gruplar arasında fark yok. ($p > 0,05$). Zaman 1 ,2,3 zaman 4,5,6 ya göre daha yüksek ($p < 0,05$).

4.3. BIS ve OAA/S DEĞERLERİ:

Çalışmamızın bir amacı da OOA/S değerlerinin BIS değerleriyle korelasyonunu değerlendirmektir. Bu başlık altında yer alan bu altı tabloda hangi OAA/S değerine ortalama hangi BIS değerlerinin karşılık geldiğini ortaya koyduk.

TABLO 25: BIS B - OAA/S B DEĞERLERİ TABLOSU

OAA/S B	ORTALAMA	N
NORMAL SES TONUyla ADININ SÖYLENMEsİNE CEVAP VAR	97,30 ± 1,248	160

TABLO 26: BIS S - OAA/S S DEĞERLERİ TABLOSU

OAA/S S	ORTALAMA	N
Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	96,73±2,382	157
Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	92,67±3,786	3
TOTAL	96,65±2,460	160

TABLO 27: BIS 1 - OAA/S 1 DEĞERLERİ TABLOSU

OAA/S 1	ORTALAMA	N
Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	95,08±4,286	80
Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	89,69±5,780	65
Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var	85,47±4,307	15
TOTAL	91,99±5,930	160

TABLO 28: BIS 2 - OAA/S 2 DEĞERLERİ TABLOSU

OAA/S 2	ORTALAMA	N
Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	92,92±5,190	36
Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	89,38±5,569	65

Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var	83,74±4,890	57
Sadece hafif dürtme veya sarsmaya cevap var	80,00±5,657	2
TOTAL	88,05±6,404	160

TABLO 29: BIS 3 - OAA/S 3 DEĞERLERİ TABLOSU

OAA/S 3	ORTALAMA	N
Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	93,71±4,529	28
Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	87,39±6,078	64
Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var	82,96±4,650	54
Sadece hafif dürtme veya sarsmaya cevap var	79,14±4,605	14
TOTAL	86,28±6,746	160

TABLO 30: BIS İND-OAA/S İND DEĞERLERİ TABLOSU

OAA/S İND	ORTALAMA	N
Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	94,98±3,469	42
Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	89,40±6,282	70
Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var	84,70±5,111	43
Sadece hafif dürtme veya sarsmaya cevap var	79,40±2,074	5
TOTAL	89,29±6,679	160

4.4. BIS DEĞERLERİ İLE HATIRLAMANIN KARŞILAŞTIRILMASI

BIS skorları ile resim 2, sözel bilgiler ve hatırlama öğelerinin hatırlanmasının karşılaştırması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Resim 1 ile hatırlama öğeleri 1, 2, 3, 5 ve 6 için gruplar arasında farklılık olmadığından, bu değişkenlerle BIS değerleri arasındaki ilişki incelemeye dahil edilmemiştir. Bu analize göre BIS 1 değeri ile resim 2'nin, BIS 3 VE BIS İND değerleri ile sözel bilgi 2'nin ve BIS 1 değeri ile hatırlama öğesi 4'ün hatırlanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$).

Anlamlı ilişkiler ($p < 0.05$) tablolarda koyu harfle yazılmış ve ** ile işaretlenmiştir.

TABLO 31: BIS DEĞERLERİ İLE RESİM 2'NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

RESİM 2	N	BIS B			BIS S			BIS 1			BIS 2			BIS 3			BIS İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	p
HATIRLAMİYOR	147	98	92-98	0,588	97	83-98	0,614	99	78-98	0,044*	88	74-98	0,107	84	69-98	0,080	89	72-98	0,063
HATIRLIYOR	13	98	95-98		97	91-98		97	90-98		92	82-97		91	81-98		94	84-98	

TABLO 32: BIS DEĞERLERİ İLE KELİME 1'İN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

KELİME 1	N	BIS B			BIS S			BIS 1			BIS 2			BIS 3			BIS İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P
HATIRLAMİYOR	17	98	95-98	0,790	98	90-98	0,144	94	81-98	0,502	89	78-97	0,573	84	75-98	0,829	86	77-98	0,472
HATIRLIYOR	143	98	92-98		97	83-98		93	78-98		88	74-98		84	69-98		91	72-98	

TABLO 33: BIS DEĞERLERİ İLE KELİME 2'NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

KELİME 2	N	BIS B			BIS S			BIS 1			BIS 2			BIS 3			BIS İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P
HATIRLAMİYOR	151	98	92-98	0,758	97	83-98	0,435	93	78-98	0,239	88	74-98	0,098	84	69-98	0,049**	90	72-98	0,025**
HATIRLIYOR	9	98	95-98		98	96-98		97	90-98		92	83-96		91	83-95		95	85-98	

TABLO 34: BIS DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖGESİ 4'ÜN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

ÖGE 4	N	BIS B			BIS S			BIS 1			BIS 2			BIS 3			BIS İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P
HATIRLAMİYOR	34	97,50	92-98	0,072	97	86-98	0,539	90	80-98	0,030**	85,50	76-98	0,107	84	73-98	0,389	85,50	77-98	0,214
HATIRLIYOR	126	98	92-98		97	83-98		95	78-98		88,50	74-98		85	69-98		91	72-98	

TABLO 35: BIS DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖGESİ 7'NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

ÖGE 7	N	BIS B			BIS S			BIS 1			BIS 2			BIS 3			BIS İND		
		Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P
HATIRLAMİYOR	140	98	92-98	0,707	97	83-98	0,397	93	78-98	0,781	88	74-98	0,607	84	71-98	0,555	89	72-98	0,071
HATIRLIYOR	20	98	95-98		97	97-98		94,50	81-98		88	77-97		86	69-97		93	84-98	

4.5. OAA/S DEĞERLERİ İLE HATIRLAMANIN KARŞILAŞTIRILMASI

OAA/S skorları ile resim 2, sözel bilgiler ve hatırlama öğelerinin hatırlanmasının karşılaştırması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Resim 1 ile hatırlama öğeleri 1, 2, 3 ve 6 için gruplar arasında farklılık olmadığından, bu değişkenlerle OAA/S skorları arasındaki ilişki incelemeye dahil edilmemiştir. Bu analize göre OAA/S 1,2,3 ve İND değerleri ile resim 2'nin ve de OAA/S 2,3 ve İND değerleri ile sözel bilgi 2'nin hatırlanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Anlamlı ilişkiler ($p < 0.05$) tablolarda koyu harfle yazılmış ve ** ile işaretlenmiştir.

TABLO 36: OAA/S DEĞERLERİ İLE RESİM 2'NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

RESİM 2	N	OAA B			OAA S			OAA 1			OAA 2			OAA 3			OAA İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P
HATIRLAMİYOR	147	5	5-5	1,000	5	4-5	0,108	4	3-5	0,035**	4	2-5	0,003**	4	2-5	0,001**	4	2-5	0,004**
HATIRLIYOR	13	5	5-5		5	4-5		5	4-5		4	4-5		4	4-5		5	4-5	

TABLO 37: OAA/S DEĞERLERİ İLE KELİME 1'İN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

KELİME 1	N	OAA B			OAA S			OAA 1			OAA 2			OAA 3			OAA İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P
HATIRLAMİYOR	17	5	5-5	1,000	5	5-5	0,548	5	4-5	0,538	4	3-5	0,084	4	2-5	0,193	4	2-5	0,130
HATIRLIYOR	143	5	5-5		5	4-5		4	3-5		4	2-5		4	2-5				

TABLO 38: OAA/S DEĞERLERİ İLE KELİME 2'NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

KELİME 2	N	OAA B			OAA S			OAA 1			OAA 2			OAA 3			OAA İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P
HATIRLAMİYOR	151	5	5-5	1,000	5	4-5	0,670	4	3-5	0,240	4	2-5	0,044**	4	2-5	0,013**	4	2-5	0,015**
HATIRLIYOR	9	5	5-5		5	5-5		5	4-5		4	4-5		4	4-5				

TABLO 39: OAA/S DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖĞESİ 4'ÜN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

ÖĞE 4	N	OAA B			OAA S			OAA 1			OAA 2			OAA 3			OAA İND		
		Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P	Ortanca	Min-Maks	P
HATIRLAMİYOR	34	5	5-5	1,000	5	4-5	0,607	4	3-5	0,190	4	3-5	0,757	4	2-5	0,933	4	2-5	0,977
HATIRLIYOR	126	5	5-5		5	4-5		5	3-5		4	2-5		4	2-5				

TABLO 40: OAA/S DEĞERLERİ İLE HATIRLAMA ÖĞESİ 7'NİN HATIRLANMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ TABLOSU

ÖĞE 7	N	OAA B			OAA S			OAA 1			OAA 2			OAA 3			OAA İND		
		Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P	Ortanca	Min-maks	P
HATIRLAMİYOR	140	5	5-5	1,000	5	4-5	0,510	4	3-5	0,841	4	2-5	0,673	4	2-5	0,282	4	2-5	0,062
HATIRLIYOR	20	5	5-5		5	5-5		4,50	3-5		4	3-5		4	3-5				

4.6. ÖĞRENİM DURUMU İLE HATIRLAMANIN KARŞILAŞTIRILMASI

Öğrenim durumunun hatırlamayla ilişkisini incelediğimizde, resim 2 ve kelime 2'nin hatırlanması ile hastanın öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (sırasıyla $p=0.047$, $p<0.05$; $p=0.03$, $p<0.05$) olduğunu gördük. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da üniversite mezunlarında hatırlama oranlarının özellikle resim 2, kelime 1, kelime 2 ve hatırlama ögesi 4 için diğer gruplardan daha yüksek olduğunu tespit ettik.

4.7. BIS DEĞERLERİ VE OAA/S DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

BIS değerleri ve OAA/S değerleri arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde Pearson'un ki-kare testi kullanılmıştır.

BIS B- OAA B İLİŞKİSİ

BIS B değeri ve OAA/S B değeri arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde Pearson'un ki-kare testi kullanılmış fakat her ikisi de birer sabit değer olduğundan herhangi bir istatistik değeri hesaplanmamıştır.

Tablo 41: BIS B - OAA/S B ÇAPRAZ TABLOSU

BIS B-OAA B ÇAPRAZ TABLOSU				
			OAA B	Total
			Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	
BIS B	Uyanık	Hasta sayısı	160	160
		%	100,0%	100,0%
Total		Hasta sayısı	160	160

BIS S- OAA S İLİŞKİSİ

BIS S değeri ve OAA/S S değeri arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde Pearson'un ki-kare testi kullanılmıştır. BIS S ile OAA/ S S değişkenlerinin dağılımları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 42: BIS S - OAA/S S ÇAPRAZ TABLOSU

BIS S- OAA S ÇAPRAZ TABLOSU					
			OAA S		Toplam
			Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	
BIS S	Uyanık	Hasta sayısı	3	156	159
		% BIS S değerleri içinde	1,9%	98,1%	100,0%
		% Total	1,9%	97,5%	99,4%
	Sedasyon	Hasta sayısı	0	1	1
		% BIS S değerleri içinde	0,0%	100,0%	100,0%
		% Total	0,0%	0,6%	0,6%
Toplam		Hasta sayısı	3	157	160
		% BIS S değerleri içinde	1,9%	98,1%	100,0%
		% Total	1,9%	98,1%	100,0%

BIS 1- OAA 1 İLİŞKİSİ

BIS 1 değeri ve OAA/S 1 değeri arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde Pearson'un ki-kare testi kullanılmıştır. BIS 1 ile OAA/S 1 değişkenlerinin dağılımları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$, $p<0.05$).

Tablo 43: BIS 1 - OAA/S 1 ÇAPRAZ TABLOSU

BIS 1 – OAA 1 ÇAPRAZ TABLOSU						
			OAA 1			
			Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	Total
BIS 1	uyanık	Hasta sayısı	10	52	77	139
		% BIS 1 değerleri içinde	7,2%	37,4%	55,4%	100,0%
		% total	6,2%	32,5%	48,1%	86,9%
	sedasyon	Hasta sayısı	5	13	3	21
		% BIS 1 değerleri içinde	23,8%	61,9%	14,3%	100,0%
		% total	3,1%	8,1%	1,9%	13,1%
Total		Hasta sayısı	15	65	80	160
		% BIS 1 değerleri içinde	9,4%	40,6%	50,0%	100,0%
		% total	9,4%	40,6%	50,0%	100,0%

BIS 2-OAA 2 ÇAPRAZ TABLOSU

BIS 2 değeri ve OAA/S 2 değeri arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde Pearson'un ki-kare testi kullanılmıştır. BIS 2 ile OAA/ S 2 değişkenlerinin dağılımları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 44: BIS 2 - OAA/S 2 ÇAPRAZ TABLOSU

BIS 2- OAA 2 ÇAPRAZ TABLOSU							
			OAA 2				
			Sadece hafif dürtme veya sarsmaya cevap var	Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	Total
BIS2	Uyanık	Hasta sayısı	1	27	52	34	114
		% BIS 2 değerleri içinde	0,9%	23,7%	45,6%	29,8%	100,0%
		% Total	0,6%	16,9%	32,5%	21,2%	71,2%
	Sedasyon	Hasta sayısı	1	30	13	2	46
		% BIS 2 değerleri içinde	2,2%	65,2%	28,3%	4,3%	100,0%
		% total	0,6%	18,8%	8,1%	1,2%	28,8%
Total	Hasta sayısı	2	57	65	36	160	
	% BIS 2 değerleri içinde	1,2%	35,6%	40,6%	22,5%	100,0%	
	% total	1,2%	35,6%	40,6%	22,5%	100,0%	

BIS 3-OAA 3 ÇAPRAZ TABLOSU

BIS 3 değeri ve OAA/S 3 değeri arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde Pearson'un ki-kare testi kullanılmıştır. BIS 3 ile OAA/ S 3 değişkenlerinin dağılımları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 45: BIS 3 - OAA/S 3 ÇAPRAZ TABLOSU

BIS 3- OAA 3 ÇAPRAZ TABLOSU							
			OAA 3				
			Sadece hafif dürtme veya sarsmaya cevap var	Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesine cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesine letarjik cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesine cevap var	Total
BIS 3	uyank	Hasta sayısı	2	25	46	27	100
		% BIS 3 değerleri içinde	2,0%	25,0%	46,0%	27,0%	100,0%
		% Total	1,2%	15,6%	28,8%	16,9%	62,5%
	sedasyon	Hasta sayısı	12	29	18	1	60
		% BIS 3 değerleri içinde	20,0%	48,3%	30,0%	1,7%	100,0%
		% Total	7,5%	18,1%	11,2%	0,6%	37,5%
Total	Hasta sayısı	14	54	64	28	160	
	% BIS 3 değerleri içinde	8,8%	33,8%	40,0%	17,5%	100,0%	
	% Total	8,8%	33,8%	40,0%	17,5%	100,0%	

BİS İND – OAA İND ÇAPRAZ TABLOSU

BİS İND değeri ve OAA/S İND değeri arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde Pearson'un ki-kare testi kullanılmıştır. BİS İND ile OAA/ S İND değişkenlerinin dağılımları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 46: BİS İND-OAA/S İND ÇAPRAZ TABLOSU

BİS İND- OAA İND ÇAPRAZ TABLOSU								
			OAA İND					
			Sadece hafif dürtme veya sarmaya cevap var	Sadece yüksek sesle veya tekrarlayarak adının söylenmesin e cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesin e letarjik cevap var	Normal ses tonuyla adının söylenmesin e cevap var	Total	
BİS-İND	Uyanık	Hasta sayısı	0	23	55	41	119	
		% BİS İND değerleri içinde	0,0%	19,3%	46,2%	34,5%	100,0%	
		% Total	0,0%	14,4%	34,4%	25,6%	74,4%	
	Sedasyon	Hasta sayısı	5	20	15	1	41	
		% BİS İND değerleri içinde	12,2%	48,8%	36,6%	2,4%	100,0%	
		% Total	3,1%	12,5%	9,4%	0,6%	25,6%	
	Total		Hasta sayısı	5	43	70	42	160
			% BİS İND değerleri içinde	3,1%	26,9%	43,8%	26,2%	100,0%
			% Total	3,1%	26,9%	43,8%	26,2%	100,0%

5. TARTIŞMA

Duyarsızlık, hissizlik anlamına gelen ‘Anestezi’ sözcüğünü tarihte ilk kullanan kişi Dioscorides olmuştur. Anestezi kavramı ile ortaya atıldığında sadece hastanın ağrısını geçirmek amaçlanırken zaman geçtikçe genel anestezinin amacı geçici bilinç kaybı yaratarak, refleks aktiviteyi azaltmak ve bu esnada vital bulguları stabil tutmak haline gelmiştir. Bir anestezi uzmanının anestezi verirken başlıca hedefleri arasında hastada bilinçsizlik sağlamak ve belleğin oluşmasını önlemek vardır. Genel anesteziden hipnoz, amnezi, analjezi, sempatik/otonom reflekslerin depresyonu ve ağrılı uyaranlara karşın hareketsizlik sağlanması beklenir. Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale gelmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olmasını sağlamak yine anestezi uzmanının görevidir (1).

Klinik uygulamada genel anestezi indüksiyonu sıklıkla ‘uyumak’ olarak tanımlanır. Beynin aktif bir işlevi olan uyku ve genel anestezi belirgin özellikleri olan birbirine benzer iki durumdur (23). Uyku ve genel anestezi benzer fenotipik özelliklere sahip olmanın yanı sıra ortak nörobiyolojik özellikler de gösterirler; her ikisinde de dış uyaranlara cevap verme azalır (22).

Özelleşmiş bellek fonksiyonları özelleşmiş nöral yapılarca sağlanır. Hipokampus ve amigdala gibi limbik sistem yapıları bellek için önem taşıdığı gibi anestezinin yol açtığı amnezide de rol oynarlar (23). Anestezinin hipnotik komponenti doğal uykuyu düzenleyen nöral sistemlere anesteziğin spesifik etkilerinden kaynaklanabilir. Anesteziyle indüklenmiş bilinç kaybında talamik ve orta beyin retiküler formasyon nükleuslarında gelişen inhibisyon fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiştir (22).

Kurata J. çalışmasında genel anesteziğin tercihen parietal asosiyasyon merkezi ve talamus da dahil olmak üzere spesifik beyin bölgelerini baskıladığını belirtmiş, midazolamın indüklediği bilinç kaybının uyarılmış potansiyellerin kortikokortikal yayılımını baskılayarak gerçekleştirdiğini söylemiştir. Çalışmasında elde edilen verilerin genel anesteziğin bilinç kaybını serebral korteksin bütünleyici özelliklerini bozarak gerçekleştirdiğini gösterdiğini belirtmiştir (107).

Anestezi kliniğinde hastalarda oluşturmayı hedeflediğimiz anterograd amnezi, hastanın yeni kalıcı deklaratif anı/bellek oluşumunu etkileyen öğrenme ve bellek oluşturma uyumsuzluğu yaşamamasını sağlar. (108). Midazolam ve propofol klinikte anterograd amnezik etkileri

nedeniyle sıklıkla kullanılan iki ilaçtır. Bununla birlikte herhangi bir anestezi maddeyi yüksek dozda vermek hastada genel anestezi sağlayacak ve bellek oluşumunu önleyecektir (12).

Biz kendi çalışmamızda anterograd amnezik etkinliği için bu iki ilaçtan midazolamı kullanmayı tercih ettik. Jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda yaptığımız çalışmada intravenöz midazolam ile bilinçli sedasyonun amnezik etkilerini bispektral indeks (BIS) monitorizasyonu, resim hatırlama testi ve sözel bilgi hatırlama testi ile değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız intravenöz yapılan düşük dozdaki midazolamın yeterli amnezik etkiyi oluşturacağı ve BIS monitorizasyonu ile bu amnezinin öngörülebileceği hipotezi üzerine kuruldu ve bu yönde değerlendirildi.

Sedasyon ve amnezi eş zamanlı gerçekleşse de aslında iki ayrı bilişsel işlemdir ve beynin farklı noktalarına olan etkilerle ortaya çıkmaktadırlar. Bu konuda araştırma yapan Veselis RA ve arkadaşları ilaçla indüklenen amnezinin sedasyondan farklı bir fenomen olduğunu elektrofizyolojik olarak kanıtlamayı amaçladıkları bir çalışma yapmışlardır. Sedatif- hipnotik ilaçların serum konsantrasyonları arttıkça hem sedasyonun derinliğinin arttığı hem de bellek fonksiyonunu bozdukları bilinmektedir. Bu ilaçlar aynı zamanda işitsel olay ilişkili potansiyellerde (ERP) de belirgin değişiklikler oluşturabilir. Bu çalışmada çeşitli ERP komponentlerinin sedasyon ve bellekteki değişiklikleri öngörme becerisi test edilmiştir. Çalışmaya 65 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Bilinç kaybı olmaksızın değişik derecelerde sedasyon elde etmek için katılanlara IV plasebo, midazolam, propofol, tiyopental, ondansetronlu fentanil veya tek ondansetron bilgisayar kontrollü bir infüzyon pompasıyla beş farklı hedef konsantrasyonda verilmiştir. Midazolam ve propofolün sedatif etkilerinden farklı olarak hafızayı etkilediği işitsel ERP'nin spesifik komponentlerince indekslenmiştir. Bu ERP komponentleri spesifik fakat eşsiz olmayan nöroanatomik yapılarla ilişkilendirilmiştir. Bu ilaçların genel santral sinir sistemi depresyonuna ek bazı mekanizmalarla sedasyon ve hafıza etkileri uyumsuzluğuna yol açmakta oldukları görülmüştür (9).

Yapılan klinik çalışmalarda hastalarda ilaçla indüklenen amnezi değişik yöntemlerle tespit edilmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında kelime hatırlama, resim hatırlama, ameliyathaneye ve işleme dair anılarını sorgulama gibi yöntemler de bulunmaktadır. Biz çalışmamızda amneziyi sorgulamak için resim ve kelime hatırlama testleri ile ameliyathaneye dair anıları sorguladığımız bir anket formu kullandık. Hastalara midazolam uygulanmasından 3 dakika önce ve 3 dakika sonra birer resim gösterip birer de kelime söyledik. Hastalardan gösterilen

bu resimleri ve söylenen bu kelimeleri akıllarında tutmalarını istedik. Ameliyattan 1 gün sonra ise bu resimleri, kelimeleri, preoperatif bekleme odasını, ameliyathaneye girişlerini, anestezi doktoruyla konuşmalarını, midazolam enjeksiyonunun yapıldığı anı, eğer takıldıysa idrar sondası takılmasını, yine takıldıysa idrar sondası takılırken ağrı/ rahatsızlık hissi olup olmadığını ve anestezi başlangıcını hatırlayıp hatırlamadıklarını sorguladık.

Amneziyi değerlendirme yöntemleri ile ilgili değişik çalışmalardan biri de hatırlanması istenen öğelerin niteliğinin de hatırlamaya etkisi bulunduğunu savunan Reder LM ve arkadaşları olmuştur. Reder LM ve arkadaşları ilaçla indüklenen amnezinin yalnızca birimlere ayrılabilen anılarda hatırlamayı bozduğunu savundukları çalışmalarında kendi içlerinde çift kör katılımcılar kullanmışlardır. Katılımcılar bir bölümde midazolam diğer bölümde ise salin enjeksiyonu almışlar ve her iki bölümde bir uyarıcı listesini değerlendirmişlerdir. Uyarıcı listesi 3 tip uyarıcı içermiştir: kelimeler, fotoğraflar ve soyut resimler. Her bölümden sonra hatırlama testi edilmiştir. Bellek salin alanlara kıyasla midazolamda belirgin ölçüde zayıflamış bulunmuş, bu amnezik etkinliğin resim uyarıcısında kelimelere oranla belirgin ölçüde daha az olduğu ve soyut resimlerde neredeyse olmadığı izlenmiştir. Araştırmacılar bir uyarıcı ne kadar az tanıdıysa bir deney kapsamında ilişkilendirmesinin de o kadar az olduğunu savunmuştur. Çalışmada elde edilen verilerin birimlere ayrılabilen anıların epizodik bağlanmayı arttırdığı ve ilaçla indüklenen amnezinin bu epizodik bağlanmayı birimlere ayrılabilen anılar olup olmasına bakmaksızın önlediği hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir (109).

Günlük anestezi pratiğinin bir parçası olan sedasyon neredeyse dahili ve cerrahi her bölümde ihtiyaç duyulan bir işlemdir. Klinikte cerrahi girişimler ve endoskopi, sistoskopi gibi günübirlik işlemler esnasında sıklıkla kullanılır. Yoğun bakımda yatan hastalarda stresle başa çıkmak için gereken hipnozu sağlamak, travmatik olayların farkedilmesi ve hatırlanmasını önlemek için de sedasyon gerekebilmektedir. (110). Hipnotik etkinin izlemi çeşitli klinik belirtilerin takibi ile yapılabildiği gibi, bazı sedasyon skalaları ve BIS monitörü gibi objektif yöntemler de klinikte bu amaçla kullanılabilir. Hastanın göz hareket ve refleksleri, solunumsal parametreleri, kardiyovasküler parametreleri, kas tonusu, terleme gibi klinik belirtileri takip edilerek anestezi derinliği hakkında bir fikir sahibi olunabilir. Bunların arasındaki en önemli ölçüt cerrahi kesinin veya yapılan işlemin bu belirtilerde yaptığı değişikliklerdir (3). Bilinç durumu klinik olarak Gözlemcinin uyanıklığı/sedasyonu değerlendirme skalası (Observer Assessment of Alertness/Sedation scale)(OAA/S) ile değerlendirilebilir (44). Bu skala midazolam kullanımının izlenmesinde geçerli kabul edilmiştir.

Gözlemci bu değerlendirme sisteminde hastanın cevap verebilirliğini, konuşmasını ve yüz ifadesi ile göz hareketlerini değerlendirip, puanlar ve bu puana göre anestezi derinliğini yönetir (5).

Chernik DA ve arkadaşları OAA/S'nin güvenilirliğini ve kriterlerini değerlendirmek amacıyla 18 hasta üzerinde üç-zamanlı çapraz geçişli bir çalışma yapmışlardır. Hastalarda hafif veya derin sedasyon sağlamak için plasebo veya midazolam verilmiş, hastalara iki sedasyon skalası (OAA/S ve vizüel analog skala) ve iki de performans testi (rakam sembolü yerine koyma testi ve seri yedi çıkarma) uygulanmıştır. OAA/S ile elde edilen sonuçlar güvenilir ve geçerli bulunmuştur. OAA/S skalaları ve üç standart testten ikisi arasında yüksek korelasyonlar bulunmuştur. OAA/S skalasının uygulanan midazolam seviyesine duyarlı olduğu görülmüştür (111).

OAA/S klinikte güvenle ve kolaylıkla kullanılabilse de, literatürde anestezi derinliğini takipte spesifik de olsa yeteri kadar sensitif olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. MOAA/ S OAA/S'in sadece cevap verirlilik ölçüsünü kullanan bir skaladır. Kowalski R ve arkadaşları Modifiye OAA/S (MOAA/S) 'in düşük doz propofol sedasyonu esnasındaki geçerliliğini araştırdıkları çalışmalarında, MOAA/S'in ASA I hastaların % 41'inde EEG tarafından tanımlanan sedasyonu tanımlayamadığını görmüştür (5). OAA/S'in daha güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Kyung Soo Park ve arkadaşları rejyonel anestezi yapılan hastalarda artan nitroz oksit konsantrasyonlarının BIS üzerine olan etkilerini ve OAA/S skalasıyla BIS değerlerinin uyumunu araştırmışlardır. ASA 1-2 48 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında sadece N₂O kullanarak yapılan sedasyonlarda anestezi derinliği ve hipnozun değerlendirilmesinde uygun bir ölçü oluşturacak kadar sensitif olmadığı ve sedasyonun klinik olarak (OAA/S gibi) monitorize edilmesinin daha iyi olabileceği sonucuna varmışlardır (112).

Bu çalışmalar her ne kadar yol gösterici de olsalar, çalışmalara katılan hasta sayılarının kısıtlı olması çalışma sonuçlarının güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Biz OAA/S skalasını ve BIS monitorizasyonunu kullandığımız kendi çalışmamızda örneklem sayımızı yüksek tutarak (n=160) bu dezavantajdan kaçınmaya çalıştık.

Anestezi derinliğini izlerken klinik belirtiler olduğu kadar elektroensefalogram (EEG), bispektral indeks (BIS) monitörü, serebral fonksiyon monitörü, nörofizyolojik izlem yöntemleri (uyarılmış potansiyeller) gibi ileri yöntemler de kullanılabilir. Bunlar arasında en

objektif yöntem EEG 'dir. EEG serebral korteks hücrelerinin oluşturduğu elektriksel potansiyellerin kayıdır. Günümüzde anestezi derinliğini izlemede kullanımı hızla artan bir başka yöntemde BIS monitörüdür. BIS monitörü, EEG sinyallerini alıp işleyerek hastanın içinde bulunduğu hipnotik durum ile uyumlu bulunan ve klinisyence yorumlanması daha kolay olan sayısal bir değer gösterir.

Tüm monitorizasyon cihazları gibi anestezi derinliği monitörlerinin de kısıtlamaları vardır. Günümüzde kullanılan monitörler tüm anestezi türleri için (ör. ketamin, nitroz oksit ve halotan) geçerli değildir. EMG ve diğer yüksek frekanslı artefaktlar siktir ve EEG yorumlanmasına etki ederler. Ayrıca EEG parametreleri cerrahi bir stimulusa cevaben gelişen hareketler için iyi prediktörler değildir. Çocuklarda anestezi derinliği monitorizasyonu da yetişkinler kadar iyi anlayamamıştır. BIS monitörü en sık incelenen ve en çok kullanılan cihaz olsa da diğer monitörlerle ilgili edinilen bilgiler de artmaktadır (113).

İdeal anestezi derinliği monitörü şu kriterleri karşılamalıdır: Her tip anesteziye uygulanabilmelidir (hem IV hem de inhalasyon anestezi); monitörün olabildiğince yüksek sensitivitesi olmalıdır (uyanık olan her hasta cihaz tarafından tanınmalıdır). Eğer sensitivitesi yüksek olmazsa anestezi sadece monitöre güvenerek hasta uyanık olduğu halde anestesini derinleştirmeyecektir. Kullanılan cihaz ekonomik de olmalıdır. Eğer pahalı olursa anestezi derinliği monitorizasyonu sadece yüksek riskli hasta gruplarına kısıtlanacaktır. Anestezi derinliği monitorizasyonu basit, güvenli ve ekonomik olursa puls oksimetre gibi her hasta anestezi derinliği açısından izlenebilecektir. Henüz tüm kriterleri karşılayacak bir monitorizasyon yöntemi mevcut değildir (11).

Biz hastalarımızda midazolam'ın sedatif etkinliğini değerlendirmek amacıyla iki yöntem kullandık. Bunlar OAA/S skalası ve BIS monitorizasyonuydu. OAA/S skalası ile değerlendirmede kişisel farklılıklardan kaçınmak amacıyla tek bir uygulayıcı hastaları değerlendirdi. Bu iki yöntemin sedasyon değerlendirmedeki etkinliği literatürde sıklıkla incelenmiş olsa da bu iki değerlendirme sisteminin amnezik etkinliği değerlendirmede yararlılığına dair mevcut araştırma sayısı daha azdır. Bu konuda araştırma yapanlardan biri olan Morillo JS ve arkadaşları intranasal midazolam premedikasyonunun yol açtığı anterograd amnezinin öngörülmesinde bispektral indeksin etkinliğini incelemişlerdi. İnceledikleri zaman periyodu 10 mg intranasal midazolamdan sonra operasyon odasına girişten anestezi induksiyonuna kadar olan dönemi kapsamaktaydı. Genel anestezi ile ameliyat (her tür) olacak 55 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar önce BIS ile monitorize

edilmiş ve nazal midazolam verilmiştir. Sonuç olarak 90'ın altındaki BIS değerlerinin intranasal midazolam uygulamasını takiben gelişen anterograd amnezi için prediktör olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (12).

Morillo JS ve arkadaşlarının elde ettikleri bu sonuca göre kendi çalışma sonuçlarımızı değerlendirecek olursak şu sonuçlara varabiliriz. Bunun için resimlerin gösterildiği ve kelimelerin söylendiği midazolam uygulanmasından 3 dk önceki ve uygulanmasından 3.dk sonraki BIS değerleri olan BIS B ve BIS 3'e bakmamız gerekir. Resim 1 tüm hastalarca hatırlanmıştır ve BIS B değeri 97.3 ± 1.248 olarak bulunmuştur. Bu değer Morillo JS ve arkadaşlarının amnezi için gerekli olan BIS değerinden (amnezi için <90 olmalı) üst sınırından yüksek olduğundan bizim sonucumuz da bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Resim 2 hastaların 147'si tarafından hatırlanmazken, hatırlayan hastaların sayısı 13 olmuştur. İkinci resmin gösterilme zamanında elde edilen BIS değeri olan BIS 3 ile hatırlama arasında ilişkiyi incelediğimizde şu sonuçlara vardık. İkinci resmi hatırlayan 13 hastanın BIS 3 değeri ortancası 91 (81-98) iken, hatırlamayan grupta bu değer 84 (69-98) olarak bulunmuştur ve bu Morillo JS ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu bir sonuçtur.

İlk kelimeyi hatırlayan 143 hastanın BIS B ortanca değeri 98 (95-98) , hatırlamayan 17 hastanın ise 98 (92-98) bulunmuştur. İkinci kelimeyi 151 hasta hatırlamazken, 9 hasta hatırlamıştır. Hatırlayanlar için BIS 3 ortanca değeri 91 (83-95) iken hatırlamayanlar için bu değer 84 (69-98) olarak bulunmuştur. İkinci resmin hatırlanması ile BIS 3 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). İlk kelime için elde edilen sonuçlar Morillo JS ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumsuz, ikinci kelime için elde edilenler ise benzer bulunmuştur.

Hastalara midazolamla sedasyon yapılmasından sonra hastalarda ilacın yapıldığı andan itibaren amnezi gelişebildiği görülmüştür. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 160 hastadan 34'ü midazolamın verildiği anı unutmuştur. Midazolamın verildiği andaki BIS değeri olan BIS S değerlerine baktığımızda hatırlayan 34 hastada bu değer ortancası 97 (86-98) hatırlamayan 126 hastada ise 97 (83-98)'dir. Bu bizim varsayımımıza ters düşen bir sonuç olmuştur. Bu sonuca neyin yol açtığını araştırırken midazolam uygulanmasından sonraki 1. dk.'da bakılan BIS 1 değerini de inceleme gereği duyduk. İncelememiz sonucunda BIS 1 ortanca değerinin hatırlamayan hastalar için 90 (80-98) ve hatırlayanlar için 95 (78-98) olduğunu ve bunun da Morillo JS ve arkadaşlarının çalışma sonucuyla uyumlu bir değer olduğunu fark ettik. Bize göre bu veri bize midazolamın çok kısa bir süre için de olsa

retrograd amnezik etkinliği de olabileceğini göstermektedir. İdrar sondası takılan 9 hastanın dokuzunun da bu deneyime ait anısı oluşmamıştır. Bu hastaların BIS 1, BIS 2 ve BIS 3 ortanca değerler sırasıyla 96 (83-98), 83 (77-92) ve 83 (76-90) olmuştur. Bu değerlerden son ikisi bizim varsayımızla uyumludur. Sedasyon sonrası hastalardan sadece 20'si anestezi indüksiyonunun başlandığı anı postoperatif olarak hatırlayabilmiştir. Bu hastalardan hatırlayanların BIS İND için ortanca değeri 93 (72-98) iken hatırlamayanlarınki 89 (84-98) olarak bulunmuştur. Bu değer de bizim varsayımızı destekler niteliktedir.

Midazolamın diş hekimliğinde sedasyon amacıyla oldukça yoğun bir kullanımı vardır ve anestezi derinliğinin monitorizasyonu orada da önem kazanmış ve buna dair pek çok çalışma yapılmıştır. Sandler NA ve arkadaşları bispektral analizle IV bilinçli sedasyon yapılmış hastaların derlenmesini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak BIS'in sedatif hipnotik ilaç uygulamalarını takipte standart izleme yöntemlerine kıyasla daha fazla bilgi verdiği ve BIS monitörünün daha az ilaç kullanımını sağlayacak şekilde sedasyon seviyesini titre etmeye yardımcı olduğu görülmüştür. BIS monitörüyle izlenen hastalarda motor fonksiyonunun daha erken geri dönmesinin araştırılması gerektiğini önermişlerdir (114). Biz çalışmamızı ameliyathaneye geliş anı ve anestezi indüksiyonu arasında kalan zamanda yapmış olduğumuzdan sedasyondan uyanmayı izlemedik. Yine de biz de BIS monitorizasyonunun anestezi derinliğini değerlendirmedeki etkinliği araştırılırken bu hususta da dikkatli olunması gerektiği fikrine katılıyoruz.

EEG kaynaklı BIS monitorizasyonuna benzeyen ve anestezi derinliğini takipte kullanılabilen bir diğer cihaz da Narcotrend'dir. Narcotrend anestezi derinliğini ölçmek amacıyla tasarlanmış bir EEG monitörüdür. University Medical School of Hannover tarafından üretilmiştir. Algoritması işlenmemiş EEG'de patern tanınması ve EEG traselerinin A'dan (Awake: Uyanık) F'ye (elektriksel sessizliğe giden burst supresyon) kadar farklı düzeylere sınıflanmasına dayanır. Yeni türleri 100'den (uyanık) 0'a (elektriksel sessizlik) kadar boyutsuz bir Narcotrend indekse de sahiptir. Tek veya çift kanaldan EEG sinyal kaydı için standart elektrokardiyogram elektrodları kullanılabilir. Narcotrend monitörü bir çok veri sağlar: Narcotrend düzey ve indeksi, serebrogram (trend), işlenmemiş EEG sinyali ile güç spektrumu ve bir çok derive EEG parametresi. Narcotrend monitörüyle ilgili, BIS monitörleriyle (Aspect Medical Systems, Natick, USA) karşılaştırılmaları da dahil olmak üzere, bir çok klinik ve geçerlilik çalışması mevcuttur (115).

Anestezi derinliğini izlemede kullanılabilen yöntemlerden biri de SEDLine® beyin fonksiyonu monitorizasyonudur ve BIS monitorizasyonu gibi EEG bazlıdır. Dört kanaldan bilgi alan bu monitör, anestezi veya sedasyon altındaki hastaların bakımını iyileştirmek ve daha kişiye özel ilaç titrasyonu yapılmasını sağlamak için beynin her iki tarafındaki elektriksel aktiviteyi izleyerek anestezi ve sedasyonun etkilerini ölçer (116). Hasta durum indeksi (Patient state indeks) (PSI) anestezi ve sedasyon etkilerini ölçmede klinik olarak onaylanmış bir ölçüm birimidir. PSI, gelişmiş artifakt rejeksiyonunu takiben yüksek çözünürlüklü 4-kanallı bir EEG monitörü ile tescilli bir algoritma yoluyla hesaplanır. PSI hasta sedasyonu ve ilaç etkilerini monitörize etmek için intraoperatif ve yoğun bakım kullanımına özel olarak tasarlanmıştır. Algoritma EEG gücüne, frekansa ve beynin anterior-posterior ilişkilerinden alınan faz bilgisine olduğu kadar bilateral beyin bölgelerinin uyumluluğuna da dayanır. Kullandığı EEG monitörü SEDLine monitörüdür. SEDLine sistemi klinisyene yoğunluk spektral dizilim (DSA) görüntüsüyle beraber bilateral beyin fonksiyonu ve simetrisini göstermenin yanı sıra gelecekte kullanmak üzere hasta verilerini depolama ve kaydetme seçeneğini de sunar (117).

Anestezi derinliğinin monitorizasyonunda kullanımının yanı sıra SEDLine monitörünün de amnezik etkinliği takipte değerli olup olmadığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Örneğin Caputo TD ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periodontal cerrahi işlemler için yapılan IV bilinçli sedasyonun güvenilirliği ve etkinliğinin iyileştirebilme kapasitesi açısından SEDline monitöründen elde edilen hasta durumu indeksi (PSI) değerlendirilmiştir. Yirmibir hasta çalışmaya dahil edilmiş ve midazolam ve fentanil ile orta derecede sedate edilmiştir. Hastaların vital bulguları, Ramsay Sedasyon skorları (RSS), uygulanan ilaçlar, yan etkiler, PSI, EEG ve hastanın vizüel analog skala perspektifi değerlendirilmiştir. PSI'nın sedasyon seviyesini belirleme becerisini değerlendirmek için elden edilen veriler ilişkilendirilmiştir. Sonuçta RSS ve PSI, EMG aktivitesiyle ilişkilendirilen yüksek değerler düzeltilmediği sürece korele bulunmamıştır. Oksijen desaturasyonu PSI ile korele olmamıştır. Ortalama PSI düştükçe hem memnuniyet hem de amnezi artmıştır. Sonuç olarak PSI'nın amneziyle korele olduğu ve ilacın uygun etkiyi elde etmek için titre edebilmesine izin verdiği görülmüştür. EMG aktivitesine bağlı yanlış sonuçlar göstermiş ve yan etkileri göstermemiştir. PSI'nın bilinçli sedasyonda etkinlik ve güvenliği arttırmıştır fakat EMG aktivitesinin sonucu etkilemesine engel olunmalıdır (118).

BIS monitörünün sedasyon düzeyini değerlendirmede etkinliği bir çok ayrı yöntem ve skala ile karşılaştırılmış ve genel olarak etkinliği diğer yöntemler göre yüksek bulunmuştur. Bunu

destekleyen çalışmalardan biri de Zhao D ve arkadaşlarına aittir. Zhao D ve arkadaşları kısa dönem mekanik ventilasyon yapılan hastalarda yapılan sedasyon terapisinin takibinde BIS ve sedasyon ajitasyon skalasını (SAS) karşılaştırmışlardır. Randomize kontrollü olarak yaptıkları çalışmalarında 18-60 yaş arası 105 hasta çalışmaya dahil edilmiş, hastaların 42'si BIS ile 63'ü ise SAS ile değerlendirilmiştir. Hastalar 12 saatten kısa sürelerle mekanik olarak ventile edilmiş, analjezik olarak fentanil sedatif olarak da propofol ve midazolam kullanılmıştır. Sonuç olarak bu hastalarda sedasyon kontrolünde BIS daha etkili bulunmuştur (119).

Musialowicz T ve arkadaşlarının yürüttüğü bir başka çalışmada ise araştırmacılar, kardiyak cerrahide genel anestezi sırasında spektral entropi ve BIS VISTA™ monitorizasyonunu karşılaştırmışlardır. Spectral entropy M-ENTROPY™ modülü ve BIS VISTA™ monitörünü karşılaştırırken, cerrahi ağrılı uyarana, cerrahi insizyona ve sternotomiye EEG kaynaklı ve hemodinamik parametrelerin cevap verirliliğini de incelemişlerdir. BIS'in, durum entropisinin (DE) ve cevap entropisinin (CE) de primer metrik unsurlarını incelemiş, CE'nin daha iyi bir cevap verirlilik öngöstergesi olacağı hipotez edilmiştir. Sonuçta BIS indeks ve DE değerleri kritik anestezi anlarında uyumlu çıkmamıştır. Kas gevşeme derecesinden bağımsız olarak CE cerrahi stimölasyondan sonraki uyanmanın iyi bir göstergesi olmuştur. Araştırmacılar indeks farklılığının kaynağının bilinçsizlik düzeyinin hesaplanmasında farklı algoritmalar kullanılmasına bağlamışlardır (120).

Sedasyon derinliğini ölçülmesi kadar klinikte genel anestezi sırasında farkındalık da önemli bir sorundur. Genel anestezi sırasında hatırlamanın eşlik ettiği farkındalığın 500 hastadan 1'inde görüldüğü düşünülür (121). Ewart L. genel anesteziyi takiben farkındalık ve hatırlama insidansını tanımlamadaki ipuçlarını ve BIS monitorizasyonu ile bu insidansın azalıp azalmadığını incelemiş ve bir takip protokolünün insidansı azalttığı sonucuna varmıştır. Yine de bu protokolün BIS, EEG'nin herhangi bir formu veya end tidal anestezi ajan düzeyi ile mi düzenlenmesi gerektiği konusunda bir yargıya varılması için daha çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılması gerektiğini savunmuşlardır (122). BIS monitorizasyonun sedasyon etkinliğini takipte etkinliğini değerlendiren bir başka çalışmada yine diş hekimliği kliniğinde yapılmıştır. Haberland CM ve arkadaşları pediatrik dental hastalarda sedasyon derinliğini takipte BIS monitorizasyonunun kullanımını incelemiş ve hafif-orta derecede sedasyon düzeyi olan hastalarda faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (123).

Klinikte sedasyon ve genel anestezi için kullanılan birçok intravenöz ve inhaler ilaç bulunmaktadır. Bunların sağladığı anestezi derinliğinin izleminde de BIS monitorizasyonu kullanılabilir. Glass PS ve arkadaşları bispektral analizle sağlıklı erişkinlerde propofol, midazolam, izofluran ve alfentanil sedasyonunu ve belleğe etkilerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya yetmişiki gönüllü dahil edilmiştir. Hastaların sedasyon seviyesi BIS monitörü ve OAA/S skoru ile değerlendirilmiş, hastalara psödo-kararlı-durum ilaç konsantrasyonunda ya bir resim gösterilmiş ya da bir kelime söylenmiştir. OAA/S'nin 2 ve 2'den az olması bilinçsizlik kabul edilmiştir. Sonuçta BIS'in hem cevap verebilirlik seviyesiyle iyi korele olmuş hem de bilinç kaybı için mükemmel bir tahmin sağlamıştır. Alınan sonuçlar BIS'in propofol, midazolam ve izofluran anestezilerinde sedasyon seviyesi ve bilinç kaybının takibinde değerli bir monitör olabileceğini göstermiştir (124).

Sedatif, hipnotik benzodiazepin grubu bir ilaç olan midazolam'ın anksiyolitik, amnestik, antikonvulzif ve santral kas gevşetici özellikleri de olması sebebiyle anestezi pratiğinde kullanımı yaygındır (6)(7). Midazolamın farmakolojik etkisi hızlı başlar ve hızlı metabolize olduğu için kısa sürer. Çok hızlı sedasyon yapabilir ve belirgin yoğunlukta uyku başlatıcı özelliğe sahiptir. Anksiyolitik olmasının yanı sıra parenteral uygulanmasından sonra kısa süreli anterograd amnezi ile karşılaşılır. Hasta ilacın etkisinin en güçlü olduğu dönemdeki olayları hatırlayamaz (7). Bu özelliklerinden dolayı Midazolam premedikasyonda hastaların anksiyetesini azaltmak ve hastayı sakinleştirmek için iyi bir seçenek olarak kabul edilir ve sıkça kullanılır.

Midazolamın amnezik etkinliği literatürde birçok çalışmaya konu olmuştur. Bunlardan biri olan Ravitskiy L ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü ve prospektif bir çalışmada Mohs cerrahisi geçirecek sağlıklı hastalarda perioperatif anksiyoliz için oral midazolamın kullanımı incelenmiştir. Bu çalışmada midazolamın belirgin yan etki oluşturmadan, güvenli anksiyoliz ve amnezi sağlamak, gerginliği azaltmak ve düşük kan basıncı sağlamak açısından faydalı olduğu ifade edilmiştir (125). Biz de çalışmamızda midazolam sonrası hastalarımızın gerginliklerinin azaldığını ve postoperatif ziyaretimizde hastalarda amnezi geliştiğini gözlemledik.

Midazolamın anksiyolitik etkinliği başka sedatif ilaçların anksiyolitik etkinliği ile karşılaştırılmıştır. Kamata K ve arkadaşları invazif işlemlerden önce IV sedatif-hipnotik ilaçlarla yaptıkları bilinçli sedasyonun preoperatif anksiyolitik etkisini ve bu etkinin

postoperatif anılara ve duygulara etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda midazolamla yapılan bilinçli sedasyonun postoperatif birinci gündeki anksiyete ve rahatsızlık skorlarını önemli ölçüde azalttığı fakat epidural kateterizasyon işlemini takiben elde edilen skora etki etmemiş olduğunu görmüşlerdir (126). Bu çalışmayla benzer şekilde midazolam dozunu 0.04 mg/kg olarak belirlediğimiz kendi çalışmamızda, biz de bu dozun hastalarda yeterli anksiyoliz sağladığı kanısına vardık.

Midazolamın etkinliğini inceleyen ve bizim çalışmamızla benzer midazolam dozu kullanmış olan Bauer KP ve arkadaşları midazolamın perioperatif tüm dönem boyunca hasta memnuniyeti, postoperatif bulantı, kusma ile ağrı ve perioperatif anksiyete ve anksiyoliz etkilerini prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırmışlardır. ASA 1-2-3 olarak değerlendirilen ve gününbirlik cerrahisi planlanan 88 hasta iki gruba ayrılmış, operasyondan 20 dk önce hastalardan bir gruba IV 0.04 mg/kg midazolam verilirken diğer gruba IV plasebo verilmiştir. IV midazolamın etkili bir anksiyolitik olduğu izlenmiş fakat retrograd amneziye rastlanmamıştır. Midazolamın bilinen anksiyolitik etkilerinin yanı sıra midazolamla premedikasyonun da postoperatif bulantı ve kusma frekansını azaltmak ve hasta memnuniyetini arttırmak için de efektif olabileceği sonucuna varılmıştır (127). Bizim çalışmamızda hastaların bir kısmında retrograd amnezik etkinlik görülmüştür. Midazolam uygulanmasından önce söylenen ilk kelime 143 hasta tarafından postoperatif dönemde hatırlanırken, 17 hasta tarafından unutulmuştur. Yine hastalara midazolamla sedasyon yapılmasından sonra hastalarda ilacın yapıldığı andan itibaren amnezi gelişebildiği görülmüştür. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 160 hastadan 34'ü midazolamın verildiği anı unutmamıştır.

Literatürde midazolamın premedikasyonda daha yüksek dozlarda kullanıldığı çalışmalara da rastlanmaktadır. Ahmed N ve arkadaşları erişkin hastaların gününbirlik cerrahisinde midazolamın premedikasyon olarak verilmesinin uygunluğunu plasebo kontrollü randomize çift kör bir çalışmada araştırmışlardır. ASA 1 ve 2 olarak belirlenen 20-60 yaşlarındaki 50 hastaya ameliyattan 1 saat önce 7.5 mg midazolam veya plasebo verilmiştir. Midazolam grubunda plasebo grubuna oranla belirgin sedasyon ve anksiyoliz olmuş, kan basıncı ve kalp hızında daha az bir artış izlenmiştir. Bu çalışmada 7.5 mg midazolamın anksiyoliz, sedasyon, amnezi ve psikomotor performans açısından güvenli ve etkin bir premedikasyon sağladığı ve de gününbirlik cerrahiye uygun olduğu sonucuna varılmıştır (128). Bu çalışmadan farklı olarak biz midazolamı ameliyattan yaklaşık 10 dk önce kullanarak hastaları bu çalışmaya göre daha

kısa süre takip ettik. Bu kısa dönemde midazolamın bu çalışmaya kıyasla çok daha düşük dozlarda bile hastalarda kalp hızını arttırdığını, SKB, OKB ve DKB'ını ise azalttığını gördük.

Midazolam klinikte oral, nazal, IV, IM ve rektal olarak kullanılabilir. Biz çalışmamızda kliniğimizde sıklıkla kullanıldığı yol olan IV yolu tercih ettik. Birçok araştırmada midazolamın farklı kullanım yolları değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, ırk, enzim indüksiyonu, hepatik ve renal hastalıkların midazolam farmakokinetiğini etkilediği bilinmektedir. Yaşın artması midazolam klirensini az da olsa azaltmaktadır. Obez hastalarda ilacın distribüsyonu yağ dokusuna geçmesiyle artış göstermekte, ilacın klirens hızı değişmese de eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır. (20).

Midazolamın farklı veriliş yolları arasındaki farmakokinetik farklılıkları araştıran çalışmalardan biri de Greenblatt ve arkadaşlarına aittir. Greenblatt ve arkadaşları sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada tek doz IV (2-2.5 mg) ve oral (5-10 mg) midazolamın kinetikleri ile yaş, cinsiyet ve obezitenin etkileşimine bakmışlardır. Yaşlı erkeklerde genç erkeklere göre IV dozdan sonraki eliminasyon yarı ömrü belirgin olarak artmış ve total klirens belirgin olarak azalmış olarak bulunmuştur, bu da oral dozun daha çok sistemde kalmasını sağlamıştır. Yaşlı ve genç kadın grupları arasında yarı ömür ($t_{1/2}$), klirens, dağılım hacmi (Vd), proteine bağlanma ve oral bioyararlanım arasında belirgin fark bulunmamıştır. Yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlıkları açısından eş olan obez ve normal kilodaki hastalar karşılaştırıldığında midazolamın Vd'sinin belirgin olarak arttığı görülmüştür (19).

Midazolamın nazal yoldan da kullanımı mümkündür. Manani G ve arkadaşları diş hekimliği kliniğinde intranasal midazolam ve intravenöz diazepam ile sedasyon sırasında BIS monitorizasyonu kullanarak bu iki ilacın sakinleştirici etkilerini değerlendirmişlerdir. Toplamda 34 hastanın katıldığı çalışmalarında midazolamın nazal yoldan hızla emildiğini (uygulamadan sonraki 3. dk da) ve midazolamın depresan etkisinin zamanla arttığını görmüşlerdir. Yine de bilinçli sedasyon gerektiren işlemlerde bu hızlı derin sedatif etkinin sakıncalı olabileceği sonucuna varmışlardır (129). Midazolamın nazal uygulaması yanıcı ve rahatsız edici bir hisse yol açabildiğinden biz IV yolu kullanmayı tercih ettik.

Midazolamın kas dokusundan emilimi hızlı ve tamdır, maksimum plazma konsantrasyonlarına 30 dk içinde ulaşır. Nakasuji M ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IM midazolam ile premedike edilen hastalarda epidural ponksiyon sırasında yapılan BIS monitorizasyonu ile anterograd amnezinin öngörülebileceği hipotezine dayanarak bir çalışma

yürütmüşlerdir. Çalışmalarında genel ve epidural anestezi ile jinekolojik laparotomi yapılacak 64 ardışık hastaya ameliyathaneye gelişlerinden 15 dk önce IM midazolam (5 mg) uygulamışlardır. Hastalar OAA/S ve BIS monitorizasyonu ile değerlendirildikten sonra kendilerine operasyon odasının numarası söylenmiş ve epidural kateter yerleştirilmiştir. Ameliyattan sonraki gün hastalara bu sayıyı ve herhangi bir acı hatırlayıp hatırlamadıkları sorulmuş, sadece tekini unutanlar çalışma dışı bırakılmışlardır. Çalışmanın sonunda epidural ponksiyon sırasında yapılan BIS monitorizasyonunun amneziyi öngörmek için bilgi verici olduğu kanısına varmışlardır (131). Biz yaptığımız çalışmada idrar sondası takılan hastalarda ağrı ve rahatsızlık hissini sorguladık ve sonda takılan hastaların tümünde amnezi geliştiğini izledik. Ayrıca BIS değerinin ≤ 90 olmasının amnezik etkinlikle ilişkili olabildiğini gördük.

Yaş, cinsiyet, ırk, enzim indüksiyonu, hepatik ve renal hastalıkların midazolam farmakokinetiğini etkilediğini bilmekteyiz. Bu konuda yapılan geniş popülasyonlu çalışmalar literatürde mevcuttur. Buchanan FF ve arkadaşları hasta cinsiyetinin genel anestezi ve derlenmeye olan etkisini araştırmışlar, bunun için ASA 1-2 500 hastanın katıldığı çok merkezli, prospektif, eşleştirilmiş bir kohort çalışması yapmışlardır. Tüm hastalar inhalasyon anestezisi almışlardır. Kullanılan ilaçlar, BIS değerleri, derlenme süreleri, ağrı skorları ve genel anesteziden sonraki 3 gün boyunca 40 derlenme kalitesi göstergesi skoru (Qor-40) kaydedilmiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonucunda cinsiyetin anestezide cevabı ve cerrahiden derlenmeyi etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca kadınların genel anesteziden daha hızlı uyanmasına karşın toplam derlenme kalitelerinin daha düşük olduğuna dikkati, çekmişlerdir. Bu farklılıktan kadın seks hormonlarının, özellikle de progesteronun sorumlu olabileceğini çünkü premenapozal kadınların daha hızlı ama toplamda daha kalitesiz derlendiklerini belirtmişlerdir (131).

Anestezi pratiğinde benzodiazepinler dışında amnezik ve sedatif etkinliği için kullanılan bir diğer ilaç da subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi sağlayan propofoldür. (68). Midazolam ve propofolün sedasyonlarda benzer özellikleri nedeniyle kullanılması nedeniyle birçok çalışmada etkinliklerinin karşılaştırılması kaçınılmaz olmuştur. Sedatif etkinliklerini değerlendiren bir çalışma yapan Patki A ve arkadaşları spinal anestezi esnasında bilinçli sedasyon sağlamak için eşit sedatif dozlarda kullanılan midazolam (0.1 mg/ml) ve propofol (1 mg/ml) devamlı infüzyonlarını karşılaştırmıştır. 18-60 yaşları arasında, ASA 1 ve 2, spinal anestezi yapılacak 100 hasta kullanılmıştır. İnfüzyon hızları OAA/S skoru 4 olacak şekilde ayarlanmıştır. Anksiyete skorları 100 mm vizüel analog skala kullanılarak tek bir gözlemci tarafından düzenli aralıklarla değerlendirilmiştir. İntraoperatif ve postoperatif amnezi, resim

ve sözcük hatırlama testleri ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak her ikisinin de infüzyonlarının iyi anksiyoliz ve kardiyorespiratuar stabilite sağladığı görülmüştür. Propofol daha hızlı başlangıç ve derlenme, midazolam ise daha iyi intraoperatif amnezi ile ilişkilendirilmiştir (132). Biz çalışmamızda BIS monitorizasyonunun amnezi ile korelasyonunu incelemeyi amaçladığımızdan daha kuvvetli amnezik etkinliği olan midazolamı kullanmayı uygun gördük.

Hem midazolam hem de propofolün hastaların bellek fonksiyonlarını etkilemekte olduğunu bilmekteyiz. Bu bilgiyi göz önünde bulunduran de Roode A. ve arkadaşları propofol ve midazolamın belleğe etkilerini karşılaştırmışlardır. Hastalara propofol ve midazolamın hedef kontrollü infüzyonları verilmiştir. Sedasyon seviyesi OAA/S ile değerlendirilmiştir. Sonuçta propofol ve midazolamın belleğe etkileri arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (133). Araştırmalarında yine bu konuya eğilen Tsugayasu R ve arkadaşları ise midazolam ile propofölü karşılaştırdıkları çalışmalarında psikolojik stres esnasında otonomik sinir aktivitesine etkilerini incelemiş ve mental aritmetik işlemlerde midazolamın sempatik aktivasyonları daha iyi baskıladığı ve stres duygusunu azalttığı sonucuna varmışlardır. Çalışmaya 7 sağlıklı erkek hasta dahil edilmiş, randomize edilmiş, hastaların kalp hızları, kalp hızı değişkenliği, arteryel oksijen saturasyonu ve bispektral indeks değerleri sürekli monitorize edilmiştir. Midazolam veya propofolle IV sedasyon varlığında veya olmaksızın hastalara 7 dk.lık bir aritmetik görev verilmiştir. Her iki grupta hastaların OAA/S skorlarının 4 ve bispektral indeks değerlerinin 75-85 olması hedeflenmiştir. Kalp hız değişkenliği güç spektral analizle (düşük frekans (DF), yüksek frekans (YF) ve DF/YF oranı), her mental aritmetik görevden sonra stres duyguları ise yüz anksiyete skalası ile değerlendirilmiştir. Sonuçta IV sedasyon altında mental aritmetik görev yapan gruplar arasında BIS değerleri, SpO₂ ve görev sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca midazolam grubunda yüz anksiyete skalasında azalmanın daha fazla olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak midazolamın propofole oranla mental aritmetik işlemlerde midazolamın sempatik aktivasyonları daha iyi baskıladığı ve stres duygusunu azalttığı sonucuna varmışlardır (134).

Her ikisi de sedatif ve amnestik olan propofol ve midazolam bu etkileri için yoğun bakımlarda mekanik ventile ya da ajite hastalarda sedasyon amaçlı yalnız başlarına veya beraber kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda anestezi induksiyonunda propofol kullandık. Yalnızca midazolamın amnezik etkinliğini incelemeyi amaçladığımız için tüm ölçümlerimizi ve değerlendirmelerimizi propofol induksiyonundan önce yaptık. Yine de her iki ilacın beraber

kullanıldığı çalışmalara da literatürde rastlanmaktadır. Carrasco G ve arkadaşları koroner arter bypass greftleme sonrası yoğun bakımda propofol ve midazolamla sinerjistik sedasyon başlıklı çalışmalarında, kombine kullanımlarının sedasyon için efektif ve güvenli bir alternatif olduğu ve tek kullanımlarına oranla hemodinamik uyumsuzluk olmaması, gerekli dozda azalma ve daha düşük ilaç maliyeti gibi avantajları olduğu da görülmüştür (135).

Midazolamla propofol eş zamanlı olarak kullanıldığında birbirlerinin hem sedatif hem de amnestik etkilerini artırır, böylelikle daha az ilaçla daha fazla etki ortaya çıkmasını sağlarlar. Wang F ve arkadaşları kolonoskopilerde fentanil veya propofol ile kombine edilen midazolamın sedasyon, analjezi ve kardiyopulmoner fonksiyonunu incelemiştir. Sonuçta midazolamın her iki ilaçla da kombinasyonunun yeterli sedasyon ve analjezi sağladığı izlenmiş, bununla birlikte fentanille kombinasyonunun kalp hızı ve kan basıncını daha iyi azalttığı, propofolle kombinasyonunun ise daha üstün bir amnezi sağladığı bulunmuştur (136). Biz çalışmamızda her iki ilacı kullanmamıza rağmen etkilerinin birbirine katkıda bulunmasına engel olmak amacıyla iki ilacın eş zamanlı kullanımından kaçındık.

Çalışmamızda ameliyatı planlanan tüm hastalara ameliyathaneye girmeden 15 dk önce IM 0,5 mg atropin ve 50 mg meperidin yapılmıştır. Bunun yaptığımız midazolam premedikasyonuna etkisi olup olmadığına baktığımızda Patel S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı yol gösterici bulduk. Patel S ve arkadaşları elektif endoskopilerde meperidin ve midazolamın sıklıkla derin sedasyona yol açmasını inceledikleri çalışmalarında ASA 1-2 olarak değerlendirilen 80 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Hastalara standart bir protokole uygun olarak meperidin ve midazolam uygulanmış, hastaların hemodinamik parametreleri ve sedasyon seviyeleri tek bir gözlemci tarafından 3 dk aralıklarla takip edilmiştir. MOAA/S' e göre derin sedasyon anları kaydedilmiştir. Hastaların % 68'inde derin sedasyon geliştiği görülmüştür (137).

Sedatif ilaçların hastada hem anksiyolize hem de hemodinamik parametrelerde değişikliğe yol açtığını klinik kullanımda görmekteyiz. Biz kendi çalışmamızda midazolam ile premedikasyon yapılan hastalarda midazolamın KH'ında artışa ve eş zamanlı olarak SKB, OKB ve DKB'nda azalmaya neden olduğunu gördük. Bizimle benzer sonuçlara sahip olan bir çalışma yapan Win NN ve arkadaşları da IV propofol ve midazolam sedasyonunun hemodinami ve kalp hızı üzerindeki değişik etkilerini araştırmışlardır. Propofolün parasempatik aktivite predominansını artırarak hem KH hem de KB'nı düşürdüğü ve

midazolamın da sempatik aktivite predominansını arttırarak KH'nı arttırıp KB'nı düşürdüğü hipotezlerini KH variabilite analiziyle incelemiştir. Sedasyon derinliği OAA/ S ile ölçülmüştür. Sonuçlar hipotezleri destekler nitelikte çıkmıştır (138).

Buna karşılık midazolamın tam tersi etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Frölich MA ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde midazolam, propofol ve dexmedetomidin'in hemodinamik özelliklerini incelemiştir. Prospektif, randomize, tek kör, plasebo kontrollü olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında IV sedatiflerin kan basıncı (KB), kalp hızı (KH) ve solunum sayısı (SS)'na etkileri açısından farklı olup olmadığına bakmışlardır. Sonuç olarak sedatif dozlarda uygulandığında dexmedetomidin ve daha az olarak propofolün doza bağımlı şekilde KB'nı azalttığı görülmüştür. Dexmedetomidin KH'nı da düşürürken, midazolamın KH veya KB'na etkisi olmadığı izlenmiştir (139).

Tüm bu çalışmaların ve kendi verilerimizin ışığında diyebiliriz ki sedatif ve hipnotik bir ilaç olan midazolam preoperatif olarak kullanıldığında yeterli amnestik etkiyi elde etmemizi sağlayacak ve bu oluşan amnezik etkinliğin değerlendirilmesinde sedasyon seviyesi ve bilinç kaybının izlenmesinde değerli olduğunu bildiğimiz BIS monitorizasyonu bize yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışma jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda intravenöz midazolam ile bilinçli sedasyon yapıldı. Bu hastalarda midazolamın KH'ında artışa ve eş zamanlı olarak SKB, OKB ve DKB'nda azalmaya neden olduğu görüldü.

Çalışmaya katılanlar ASA 1 ve 2 olmak üzere iki gruba bölünüp incelendiğinde (ASA 1: 103 ASA 2: 57) iki grup arasında hemodinamik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlendi ($p<0.05$). SKB, OKB, DKB ve KH'ı değerleri ASA 2 hastalarda daha yüksek bulunmuştur. ASA 1 hastalarda SpO₂ değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yaş ve vücut ağırlığı dağılımları incelendiğinde ASA 2 hastalar da yaş ve vücut ağırlığı için median ve ortalama değerlerin yine ASA 1 grubuna oranla daha yüksek olduğu tespit edildi (median yaş 45, vücut ağırlığı 70).

Çalışmaya katılanlarda midazolamın amnezik etkinliği değerlendirildi. Midazolamla sedasyon sonrası 126 hastada midazolamın verildiği anın hatırlandığı, 34 hastada yapıldığı andan itibaren amnezi geliştiği görüldü. İdrar sondası takılan 9 hastanın hiçbirinde bu deneyime ait anı oluşmadı. Sedasyon sonrası 140 hasta anestezi indüksiyonunun başlangıç anını hatırlamazken, 20 hasta bu anı postoperatif olarak hatırlayabildi. Gösterilen birinci resmi tüm hastalar (N: 160) hatırladı. İkinci resim 13 hasta tarafından hatırlanırken, 147 hasta tarafından hatırlanmadı. İlk kelime 143 hasta tarafından hatırlanırken,17 hasta tarafından hatırlanmadı. İkinci kelime 9 hasta tarafından hatırlanırken, 151 hasta tarafından hatırlanmadı.

Öğrenim durumunun hatırlamayla ilişkisi incelendiğinde, resim 2 ve kelime 2'nin hatırlanması ile hastanın öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (sırasıyla $p=0.047$, $p<0.05$; $p=0.03$, $p<0.05$) olduğu görüldü. Hatırlama oranları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da üniversite mezunlarında daha yüksek olarak izlendi.

ASA 1 ve 2 hastalar anestezi derinliği bakımından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında hem OAA/S hem de BIS değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. OAA/S ve BIS değerleri zamana göre değerlendirildiklerinde her iki değer için zaman 1, 2 ve 3'te elde edilen değerlerin zaman 4, 5 ve 6'da elde edilen değerlere göre daha yüksek olduğu görüldü.

Amnezi ve anestezi derinliği monitörleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde aşağıdaki sonuçları elde ettik. Yapılan istatistiksel analizlere göre BIS 1 değeri ile resim 2'nin, BIS 3 ve

BIS İND değerleri ile kelime 2'nin ve BIS 1 değeri ile hatırlama ögesi 4'ün hatırlanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ayrıca yine yapılan istatistiksel analizlere göre OAA/S 1, 2, 3 ve İND değerleri ile resim 2'nin ve de OAA/S 2,3 ve İND değerleri ile kelime 2'nin hatırlanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

OAA/S skalası değerleri ile BIS değerlerinin korelasyonu da çalışmamızda değerlendirildi. Karşılaştırma yapmaya olanak vermek amacıyla hastaların BIS değerinin > 85 olması uyanık, 65-85 arasında olması ise sedasyon olarak kabul edildi. Benzer şekilde OAA/S değerinin de 4-5 olması uyanık, < 4 olması ise sedasyonla uyumlu kabul edilmiştir. Bu değerler karşılaştırıldığında zaman B, S,2,3 ve İND'da elde edilen OAA/S ve BIS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamışken, OAA 1 ve BIS 1 değerleri arasında izlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

7. ÖZET

Jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda intravenöz midazolam ile bilinçli sedasyonun amnezik etkilerinin bispektral indeks monitorizasyonu, resim hatırlama testi ve sözel bilgi hatırlama testi ile değerlendirilmesi

Bu çalışmada jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda intravenöz midazolam ile yapılan bilinçli sedasyonun amnezik etkilerini bispektral indeks monitorizasyonu, resim hatırlama testi ve sözel bilgi hatırlama testi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 18-77 yaş arasında ASA I-II grubunda, jinekolojik cerrahi planlanan 160 hasta dahil edildi. Ameliyata alınması planlanan tüm hastalara ameliyathaneye girmeden 15 dk önce IM 0,5 mg atropin ve 50 mg meperidin yapıldı. Hastalar ameliyathaneye geldikten sonra rutin EKG, SKB, DKB, OKB, KH ve SpO₂ monitorizasyonu (Petas-KMA 800 Model, Türkiye) yapıldı. Anestezi derinliği BIS (VERSA Aspect medical systems, USA) ile monitorize edildi. Hastalara 18G (gauge) kanül ile el sırtından periferik damaryolu açılarak % 0.9 sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Hastaların midazolam uygulanmasından 3 dk önce, midazolam uygulaması sırasında ve midazolam uygulanmasından sonraki 3. dk'da SKB, DKB, OKB, KH ve SpO₂ değerleri kaydedildi. Hastaların anestezi derinliğinin monitorizasyonunda BIS monitorizasyonu ve OAA/S skalası kullanıldı. Hastaların midazolam uygulanmasından 3 dk önce, uygulanması sırasında, uygulanmasını takiben 1., 2. ,3. Dakikalarda ve anestezi induksiyonu öncesinde BIS değerleri ve OAA/S değerleri kaydedildi. Hastalara ameliyathaneye geldiklerinde çalışmanın esasları anlatıldı. Çalışmada dört adet resim kullanıldı. Her hastaya midazolam öncesi ve sonrası birer resim gösterildi. Hastalara midazolam öncesi kaç numaralı ameliyathanede ameliyat oldukları söylendi ve bunu akıllarında tutmaları istendi. Midazolam sonrası ise hastalara mavi ya da yeşil renkten biri söylenerek bu rengi de akıllarında tutmaları söylendi.

Hastalara birinci resmin gösterilmesi ve birinci sözel bilginin verilmesini takiben 3. dk'da 0.04 mg/kg midazolam intravenöz olarak verildi. Midazolam uygulanmasını takiben 3. dk'da ikinci resim gösterildi ve ikinci sözel bilgi verildi. Hastaların anestezi induksiyonunda propofol IV 3 mg/kg ve endotrakeal entübasyon planlanıyorsa rokuronyum IV 0.6 mg/kg kullanıldı. Hastalara induksiyonu takiben lüzumu halinde iv remifentanil ve fentanil uygulandı. Anestezi induksiyonunu takiben BIS monitorizasyonuna son verildi. Ameliyattan sonraki gün hastaların gösterilen resimleri ve verilen bilgileri hatırlayıp hatırlamadıkları

sorgulandı. Hastalara aynı zamanda preoperatif bekleme odasını, ameliyathaneye girişlerini, anestezi doktoruyla konuşmalarını, midazolam enjeksiyonunun yapıldığı anı, eğer takıldıysa idrar sondası takılmasını, yine takıldıysa idrar sondası takılırken ağrı/ rahatsızlık hissi olup olmadığını ve anestezi başlangıcını hatırlayıp hatırlamadıkları da soruldu ve cevapları kaydedildi.

34 hastada midazolamın yapıldığı andan itibaren amnezi geliştiği görüldü. İdrar sondası takılan 9 hastanın hiçbirinde bu deneyime ait anı oluşmadı. Sedasyon sonrası 20 hasta anestezi indüksiyonunun başladığı anı postoperatif olarak hatırlayabildi. Gösterilen iki resimden ilki tüm hastalar, ikincisi ise 13 hasta tarafından hatırlandı. İlk kelime 143 hasta, ikinci kelimeyse 9 hasta tarafından hatırlandı.

Hastalarda intravenöz midazolam ile yapılan bilinçli sedasyonun hastalarda KH'ında artışa ve eş zamanlı olarak SKB, OKB ve DKB'nda azalmaya neden olduğu görüldü. ASA 1 ve 2 hastalar arasında hemodinamik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi. ($p<0.05$). ASA 2 hastalarda SKB, OKB, DKB ve KH'ı değerleri daha yüksek bulundu. ASA 1 hastalarda SpO₂ değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. ASA 2 hastalar da yaş ve vücut ağırlığı için median ve ortalama değerlerin ASA 1 grubuna oranla yüksek olduğu tespit edildi. ASA 1 ve 2 hastalar anestezi derinliği bakımından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında hem OAA/S hem de BIS değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). OAA/S ve BIS değerleri zamana göre değerlendirildiklerinde her iki değer için zaman 1, 2 ve 3 te elde edilen değerlerin zaman 4, 5 ve 6'da elde edilen değerlere göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

BIS 1 değeri ile resim 2'nin, BIS 3 ve BIS İND değerleri ile kelime 2'nin ve BIS 1 değeri ile midazolam yapılmasının hatırlanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). OAA/S 1,2,3 ve İND değerleri ile resim 2'nin ve de OAA/S 2,3 ve İND değerleri ile kelime 2'nin hatırlanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). OAA/S skalası değerleri ile BIS değerlerinin korelasyonuna bakıldığında sadece OAA 1 ve BIS 1 değerleri arasında izlenen fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Resim 2 ve kelime 2'nin hatırlanması ile hastanın öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (sırasıyla $p=0.047$, $p<0.05$; $p=0.03$, $p<0.05$) izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da üniversite mezunlarında hatırlama oranı daha yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonucunda intravenöz midazolam ile yapılan bilinçli sedasyonun, hemodinamik parametreleri etkilediğini, yeterli amnezi ve anksiyoliz sağladığını, amnezik etkilerinin BIS monitorizasyonu ve OAA/S skalası ile izlenebilmesinin mümkün olduğunu gördük. Ayrıca daha objektif bir değer sağladığından ve daha kolay değerlendirildiğinden amneziyi izlemede BIS monitorizasyonunun kullanılmasının daha faydalı olacağı kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: Midazolam, amnezi, anestezi derinliği, BIS, OAA/S.

8. SUMMARY

The evaluation of the amnesic effects of midazolam used for conscious sedation via bispectral index monitorization, picture recall test and verbal information recall test in patients undergoing gynecologic surgery

In this study we aimed to evaluate the amnesic effects of midazolam used for conscious sedation via bispectral index monitorization (BIS), picture recall test and verbal information recall test in patients undergoing gynecologic surgery.

One hundred and sixty patients, aging between 18-77, classed ASA I-II undergoing gynecologic surgery were included in this study. All the patients received IM 0.5 mg atropine and 50 mg meperidine 15 minutes before entering the operating room (O.R.). After entering the O.R. the patients were monitorised for electrocardiogram (ECG), systolic, diastolic and mean blood pressure (SBP, DBP, MBP), heart rate (HR) and periferic O₂ saturation (SpO₂). Depth of anesthesia was monitorized with BIS. The patients were given % 0.9 saline solution via an 18G (gauge) catheter placed at the back of their hands. The patients ECG, SBP, DBP, MBP, HR and SpO₂ values are measured 3 minutes before, during and 3 minutes after the application of midazolam.

To monitorize the depth of anesthesia BIS monitorization and the Observer's Assessment of Anesthesia/Sedation (OAA/S) scale were used. The BIS and OAA/S scores were recorded 3 minutes before, during and at the 1., 2. and 3. minutes after the application of midazolam and during anesthesia induction. The patients were informed about the basics of the study.

Four pictures were used in this study. All patients were shown one picture before and after midazolam. The patients were told the number of the O.R. they were going to be operated and asked to memorize. Following the application of midazolam the patients were given the words green or blue and were asked to memorize it as well. After the first picture was shown and the first information was given the patients received IV 0.04 mg/kg midazolam. 3 minutes after the application of midazolam the second picture was shown and the second information was told. IV propofol 3 mg/kg was used for anesthesia induction and in the case of endotracheal intubation rocuronium IV 0.6 mg/kg was given. Following the induction IV remifentanyl and fentanyl were used if needed. The BIS monitorization was disconnected after the induction. The day following the surgery the patients were evaluated for their recognition of the pictures and words. The patients were asked if they had any recall of the preoperative waiting room,

their entrance to the O.R., their first conversation with the anesthesiologist, the moment midazolam was given, if used the placement of an urinary catheter and whether there was any pain/discomfort during the procedure and the moment the anesthesia induction started. Their answers were recorded.

In 34 patients amnesia occurred at the same time midazolam was applied. None of the 9 patients who had an urinary catheter placed had any memory of this incident. Twenty patients could remember the initialization of anesthesia induction postoperatively. While the first picture could be recalled by all the patients, the second picture was recalled by 13 patients. The first word was recalled by 143 and the second was recalled by 9 patients.

The patients conscious sedation with midazolam resulted in an increase in HR and decrease in SBP, DBP and MBP. By the means of hemodynamic parameters ASA I and II patients had a statistical significant difference ($p < 0.05$). ASA II patients had higher SBP, DBP, MBP and HR values. ASA I patients had higher SpO₂ values. ASA II patients had higher mean and median values for age and body weight. ASA I and II patients had no statistically significant difference between them regarding their OAA/S and BIS values ($p > 0.05$). When OAA/S and BIS values were evaluated according to time, for both OAA/S and BIS, the 1., 2. and 3. values recorded were all higher than the 4., 5. and 6. values ($p < 0.05$).

The relationship of the BIS 1 value with picture 2, BIS 3 and BIS IND values with word 2 and BIS 1 value with the recall of the application of midazolam were found statistically significant ($p < 0.05$). The relationship of the OAA/S 1, 2, 3 and IND scores with picture 2 and OAA/S 2,3 and IND scores with word 2 were found statistically significant ($p < 0.05$). As we evaluated the correlation between OAA/S and BIS values, only the difference between the OAA/S 1 and BIS 1 values was found statistically significant ($p < 0.05$).

The relationship between the recall of picture 2 and word 2 with educational status was found statistically significant ($p = 0.047$, $p < 0.05$; $p = 0.03$, $p < 0.05$ respectively). The recall rates in university graduates were found higher even though there was no statistical significance.

In our study we saw that conscious sedation with midazolam affects the hemodynamic parameters, provides sufficient amnesia, relieves anxiety and that the amnestic effect could be monitored with BIS monitorization and OAA/S scale. Also we concluded that because it provides a more objective value and easier evaluation, BIS monitorization is far more beneficial for monitoring amnesia.

Keywords: Midazolam, amnesia, depth of anesthesia, BIS, OAA/S.

9. KAYNAKLAR

1. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 68.
2. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 51.
3. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 69.
4. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 1231.
5. Kowalski, R.; Mahon, P.; Boylan, G.; McNamara, B.; Shorten, G. Validity of the modified observer's assessment of alertness/sedation scale (MOAA/S) during low dose propofol sedation: 3AP6-3. European Journal of Anaesthesiology: June 2007 - Volume 24 - Issue - p 26-27.
6. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, S: 188.
7. Midazolam –Dormicum Roche ilaç prospektüsü.
8. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 754.
9. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA. Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation: electrophysiologic evidence. Anesthesiology. 2001 Oct;95(4):896-907.
10. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 1231
11. Lehmann A, Thaler E, Boldt J. Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2001 Nov;36(11):683-92.
12. Morillo JS, Ripoll JS, Roldán CS, Pérez ME, Bellido PV, Vázquez JS. The bispectral index as a predictor of anterograde amnesia caused by premedication with intranasal midazolam. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2008 May;55(5):271-6.
13. Reves JG, Glass P, Jacobs JR. Alfentanil and midazolam: new anesthetic drugs for continuous infusion and an automated method of administration. Mt Sinai J Med. 1989 Mar;56(2):99-107.
14. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? Anesth Analg. 1993 Feb;76(2):215-8.
15. Kissin I, Brown PT, Bradley EL Jr, Robinson CA, Cassady JL. Diazepam--morphine hypnotic synergism in rats. Anesthesiology. 1989 Apr;70(4):689-94.

16. Rves J. Benzodiazepines. In Prys-Roberts CH(ed): Pharmacokinetics of Anesthesia. Boston Blackwell, 1984, p157.
17. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, S: 188-189.
18. Kassai A, Toth G, Eichelbaum M, Klotz U. No evidence of a genetic polymorphism in the oxidative metabolism of midazolam. Clin Pharmacokinet. 1988 Nov;15(5):319-25.
19. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology. 1984Jul;61(1):27-35.
20. SOTA OMOIGUI, The anesthesia drugs handbook second edition. MOSBY. 1997, S: 229-230.
21. Morgan G. Murray M. Klinik Anesteziyoloji çev. ed Tulunay M, Cuhruk H. Dördüncü baskı. Ankara Güneş Tıp Kitapevi. 2008, S: 189.
22. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S. 244.
23. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S 237.
24. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S 239-240.
25. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S 246.
26. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S 239.
27. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S 240-241.
28. Tıbbi Fizyoloji Guyton & Hall, dokuzuncu edisyon, 1996, çeviri editörü, Prof. Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu sayfa 743.
29. Tıbbi Fizyoloji Guyton & Hall, dokuzuncu edisyon, 1996, çeviri editörü, Prof. Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu sayfa 742-743.
30. Dewar M, Della Sala S, Beschin N, Cowan N. Profound retroactive interference in anterograde amnesia: What interferes? Neuropsychology. 2010 May;24(3):357-67.
31. Tıbbi Fizyoloji Guyton & Hall, dokuzuncu edisyon, 1996, çeviri editörü, Prof. Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu sayfa 746.

32. Melissa C. Duff Tracey, Daniel Tranel and Neal J. Cohen. Successful life outcome and management of real-world memory demands despite profound anterograde amnesia *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008 November ; 30(8): 931–945
33. Perouansky M, Pearce RA. How we recall (or don't): the hippocampal memory machine and anesthetic amnesia. *Can J Anaesth*. 2011 Feb;58(2):157-66. Epub 2010 Dec 18.
34. Alkire MT, Nathan SV. Does the amygdala mediate anesthetic-induced amnesia? Basolateral amygdala lesions block sevoflurane-induced amnesia. *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):754-60.
35. Antognini JF, Carstens EE. Anesthesia, amnesia, and the amygdala: reducing the fear of intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):711-2.
36. Alkire MT, Vazdarjanova A, Dickinson-Anson H, White NS, Cahill L. Lesions of the basolateral amygdala complex block propofol-induced amnesia for inhibitory avoidance learning in rats. *Anesthesiology*. 2001 Sep;95(3):708-15.
37. Alkire, Michael T. M.D.*; Nathan, Sheila V. B.S.† Does the Amygdala Mediate Anesthetic-induced Amnesia?: Basolateral Amygdala Lesions Block Sevoflurane-induced Amnesia . *Anesthesiology*:April 2005 - Volume 102 - Issue 4 - pp 754-760.
38. Ghoneim MM, Block RI. Learning and consciousness during general anesthesia. *Anesthesiology* 76:279-305, 1992.
39. Antognini, Joseph F. Carstens, Earl E. Anesthesia, Amnesia, and the Amygdala: Reducing the Fear of Intraoperative Awareness *Anesthesiology*: April 2005 - Volume 102 - Issue 4 - pp 711-712
40. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, 1157
41. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 1231
42. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, 1157
43. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, 69
44. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, 1231
45. Park KS, Hur EJ, Han KW, Kil HY, Han TH. Bispectral index does not correlate with observer assessment of alertness and sedation scores during 0.5% bupivacaine epidural anesthesia with nitrous oxide sedation. *Anesth Analg*. 2006 Aug;103(2):385-9.
46. Morgan G. Murray M. Klinik Anesteziyoloji çev. ed Tulunay M, Cuhruk H. Dördüncü baskı. Ankara Güneş Tıp Kitapevi. 2008, S: 145.

47. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010,S: 103
48. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 69.
49. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 51-52.
50. Duarte LT, Saraiva RA. When the bispectral index (bis) can give false results. Rev Bras Anesthesiol. 2009 Jan-Feb;59(1):99-109.
51. BIS VISTA™ Monitorizasyon sistemi çalıştırma kılavuzu Sayfa 69-70.
52. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology. 2000 Nov;93(5):1336-44.
53. Duarte LT, Saraiva RA. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology. 1997 Apr;86(4):836-47.
54. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 120-121.
55. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010,S: 181-184
56. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery:A comparison in men and women. Br J Anaesth. 1986 Oct;58(10):1075-9.
57. Morcos WE, Payne J. The induction of anesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. Postgrad Med J 61 (Suppl 3) :62-63, 1985.
58. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, S: 183
59. Wu M. Propofol and the supraventricular tachydysrhythmias in children. AnesthAnalg 86: 914, 1998.
60. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, S: 53
61. Mehr EH, Lindeman KS. Effects of halothane, propofol, and thiopental on peripheral airway reactivity. Anesthesiology. 1993Aug;79(2):290-8.
62. Brown RH, Greenberg RS, Wagner, EM. Efficacy of Propofol to Prevent Bronchoconstriction: Effects of Preservative. Anesthesiology 94: 851-855.
63. Pain L, Jeltsch H, Lehmann O, ve ark: Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-Saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. Br. J. Anaesth. (2000) 85 (6): 869-873.
64. Nelson V. Hallucinations after propofol. Anaesthesia 43: 170, 1988.
65. Cameron A . Opisthothonos again. Anaesthesia 42: 1124,1987.

66. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The Effects of Propofol in the Area Postrema of Rats *Anesth Analg* 95: 915-919, 2002.
67. Filiz Tüzüner, *Anestezi Yoğun Bakım Ağrısı*. Mn Medikal & Nobel. 2010, S: 184
68. Meditera Fentanyl Citrate 50 mikrogram/ml flakon ilaç prospektüsü.
69. Moldenhauer CC, Hug CC Jr. Use of narcotic anaesthetics. *Cilin Anaesth* 2:107, 1984.
70. Sebel PS, Bovill JG. Opioid analgesics in cardiac anesthesia. In Kaplan JA(ed): *Cardiac Anesthesia*. Orlando , FL.& Stratton, 1987, p 67.
71. Filiz Tüzüner, *Anestezi Yoğun Bakım Ağrısı*. Mn Medikal & Nobel. 2010, S:214.
72. Ronald D. Miller, *Miller's Anesthesia, Seventh Edition*. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, Sayfa 800
73. Ronald D. Miller, *Miller's Anesthesia, Seventh Edition*. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 803.
74. Ronald D. Miller, *Miller's Anesthesia, Seventh Edition*. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 793.
75. Ronald D. Miller, *Miller's Anesthesia, Seventh Edition*. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 795.
76. Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Dec;31(6):410-22.
77. Tegeder I, Löscher J, Geisslinger G..*Clin Pharmacokinetics of opioids in liver disease*. *Pharmacokinet*. 1999 Jul;37(1):17-40.
78. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Oct;31(4):275-92.
79. Filiz Tüzüner, *Anestezi Yoğun Bakım Ağrısı*. Mn Medikal & Nobel. 2010,S: 214
80. Ronald D. Miller, *Miller's Anesthesia, Seventh Edition*. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, Sayfa 794.
81. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al: Remifentanil Versus Alfentanil: Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adult Male Volunteers *Anesthesiology* 84:821-833, 1996.
82. Minto CF, Schnider TW, Egan TD: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 86:10-23, 1997.
83. Ronald D. Miller, *Miller's Anesthesia, Seventh Edition*. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 797.

84. Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. Clin Pharmacokinet. 1996 Dec;31(6):410-22.
85. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 802.
86. Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C, et all. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. Anesth Analg. 1996 Aug;83(2):279-85.
87. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. Drugs, 1996 Sep;52(3):417-27.
88. Russell D, Royston D, Rees PH. Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanil. Br J Anaesth. 1997 Oct;79(4):456-9.
89. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, S: 253
90. Özcengiz D. Kas gevşeticiler. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 3:116-130, 2005.
91. Morgan G. Murray M. Klinik Anesteziyoloji çev. ed Tulunay M, Cuhruk H. Dördüncü baskı. Ankara Güneş Tıp Kitapevi. 2008, S: sayfa 224.
92. Özcengiz D. Kas gevşeticiler. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 3:116-130, 2005.
93. Filiz Tüzüner, Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel. 2010, Sayfa 254
94. Ronald D. Miller, Basics of Anesthesia, Fifth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2007, S: 75.
95. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 293
96. Morgan G. Murray M. Klinik Anesteziyoloji çev. ed Tulunay M, Cuhruk H. Dördüncü baskı. Ankara Güneş Tıp Kitapevi. 2008, S: 239-240.
97. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 294.
98. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 769-770.
99. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 791.
100. Ronald D. Miller, Basics of Anesthesia, Fifth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2007, S: 117-118.
101. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 793.

102. Ronald D. Miller, Basics of Anesthesia, Fifth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2007, S: 117-118.
103. Ronald D. Miller, Basics of Anesthesia, Fifth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2007, S:17.
104. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 798-800.
105. Ronald D. Miller, Basics of Anesthesia, Fifth Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2007, S:586.
106. Ronald D. Miller, Miller's Anesthesia, Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2010, S: 781.
107. Kurata J. Anesthetic mechanisms revealed by functional brain imaging. Masui. 2011 May;60(5):566-73.
108. Melissa C. Duff Tracey Wszalek Daniel Tranel and Neal J. Cohen. Successful life outcome and management of real-world memory demands despite profound anterograde amnesia J Clin Exp Neuropsychol. 2008 November ; 30(8): 931–945
109. Reder LM, Oates JM, Thornton ER, Quinlan JJ, Kaufer A, Sauer J. Drug-induced amnesia hurts recognition, but only for memories that can be unitized. Psychol Sci. 2006 Jul;17(7):562-7.
110. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi, Genişletilmiş 3.baskı. Logos Yayıncılık. 2004, S: 5.
111. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol. 1990 Aug;10(4):244-51.
112. Kyung Soo Park, Eun Jin Hur, Kyung Woo Han, Ho Yeong Kil ,Tae Hyung Han. Bispectral Index Does Not Correlate with Observer Assessment of Alertness and Sedation Scores During 0.5% Bupivacaine Epidural Anesthesia with Nitrous Oxide Sedation A & A August 2006 vol. 103 no. 2 385-389.
113. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring. Anesthesiol Clin. 2006 Dec;24(4):793-822.
114. Sandler NA, Hodges J, Sabino M. Assessment of recovery in patients undergoing intravenous conscious sedation using bispectral analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2001 Jun;59(6):603-11; discussion 611-2.

115. Kreuer S, Wilhelm W. The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar;20(1):111-9.
116. Masimo resmi internet sitesi Sedline sayfası.
117. Drover D, Ortega HR. Patient state index. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar;20(1):121-8.
118. Caputo TD, Ramsay MA, Rossmann JA, Beach MM, Griffiths GR, Meyrat B, Barnes JB, Kerns DG, Crump B, Bookatz B, Ezzo P. Evaluation of the SEDline to improve the safety and efficiency of conscious sedation. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2011 Jul;24(3):200-4.
119. Zhao D, Xu Y, He W, Li T, He Y. A comparison of bispectral index and sedation agitation scale in guiding sedation therapy: a randomized controlled study in patients undergoing short term mechanical ventilation. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2011 Apr;23(4):220-3.
120. Musialowicz T, Lahtinen P, Pitkänen O, Kurola J, Parviainen I. Comparison of Spectral Entropy and BIS VISTA™ monitor during general anesthesia for cardiac surgery. *J Clin Monit Comput.* 2011 Apr;25(2):95-103.
121. Ronald D. Miller, *Basics of Anesthesia, Fifth Edition.* Churchill Livingstone Elsevier. 2007, S: 315
122. Ewart L. Are you aware of awareness? *J Perioper Pract.* 2011 Mar;21(3):93-6.
123. Haberland CM, Baker S, Liu H. Bispectral index monitoring of sedation depth in pediatric dental patients. *Anesth Prog.* 2011 Summer;58(2):66-72.
124. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997 Apr;86(4):836-47.
125. Ravitskiy L, Phillips PK, Roenigk RK, Weaver AL, Killian JM, Hoverson Schott A, Otley CC. The use of oral midazolam for perioperative anxiolysis of healthy patients undergoing Mohs surgery: conclusions from randomized controlled and prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):310-22.
126. Kamata K, Hagihira S, Komatsu R, Ozaki M. Predominant effects of midazolam for conscious sedation: benefits beyond the early postoperative period. *J Anesth.* 2010 Dec;24(6):869-76. Epub 2010 Sep 17.
127. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth.* 2004 May;16(3):177-83.

128. Ahmed N, Khan FA. Evaluation of oral midazolam as pre-medication in day care surgery in adult Pakistani patients. *J Pak Med Assoc.* 1995 Sep;45(9):239-41.
129. Manani G., Facco E., Cordioli A., Guarda-Nardini L., Berengo M., Mazzuchin M., Da Corte Zandatina S., Fontana G., Tonello S., Malimpensa B., Zanette G. Bispectral Index in the sedation with intranasal midazolam and intravenous diazepam in dental practice. *Minerva Stomatol.* 2007 Mar;56(3):85-104.
130. Nakasuji M, Nakamura M, Imanaka N, Tanaka M, Nomura M, Wada M, Kawashima H., Bispectral index during epidural puncture predicts anterograde amnesia in patients given midazolam premedication. *J Anesth.* 2009; 23(3): 329-33.
131. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *Br J Anaesth.* 2011 Jun;106(6):832-9. Epub 2011 May 9.
132. Patki A, Shelgaonkar VC. A comparison of equisedative infusions of propofol and midazolam for conscious sedation during spinal anesthesia - a prospective randomized study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011 Jan;27(1):47-53.
133. de Roode A, van Gerven JM, Schoemaker RC, Engbers FH, Olieman W, Kroon JR, Cohen AF, Bovill JG. A comparison of the effects of propofol and midazolam on memory during two levels of sedation by using target-controlled infusion. *Anesth Analg.* 2000 Nov;91(5):1056-61.
134. Tsugayasu R, Handa T, Kaneko Y, Ichinohe T. Midazolam more effectively suppresses sympathetic activations and reduces stress feelings during mental arithmetic task than propofol. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;68(3):590-6. Epub 2009 Dec 3.
135. Carrasco G, Cabré L, Sobrepere G, Costa J, Molina R, Cruspinera A, Lacasa C. Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 1998 May;26(5):844-51.
136. Wang F, Shen SR, Xiao DH, Xu CX, Tang WL. Sedation, analgesia, and cardiorespiratory function in colonoscopy using midazolam combined with fentanyl or propofol. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Jun;26(6):703-8. Epub 2011 Mar 16.
137. Patel S, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Trolli P, Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro H. Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am J Gastroenterol.* 2005 Dec;100(12):2689-95.
138. Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg.* 2005 Jul;101(1):97-102.

139. Frölich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth.* 2011 May;23(3):218-23.