



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Hatice YAĞMURDUR

**GÜNÜBİRLİK JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE
PROPOFOLE EKLENEN FENTANİL VE REMİFENTANİLİN
SEDASYON DÜZEYLERİ VE POSTOPERATİF ERKEN
DÖNEMDE KOGNİTİF FONKSİYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Zeynep YAVUZEKİNCİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Aysu Hayriye TEZCAN

Kars – 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çok değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Hatice Yağmurdur, Yrd. Doç. Dr. Ürfettin Hüseyinoğlu, Yrd. Doç. Dr. Mutlu Sarıkaş, Yrd. Doç. Dr. Ömür Öztürk, Yrd. Doç. Dr. Mesut Öterkuş'a, bu tez çalışmasının yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Aysu Hayriye Tezcan'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eşime ve bana asistanlık hayatlarımız süresince tarifsiz emekleri ve desteği için, Türk Tıp camiasında ve kalbimizde hürmetli bir yeri olan değerli hocamız Prof. Dr. Filiz Tüzüner'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerilerine, anestezi yoğun bakım ünitesi ve ameliyathane çalışanlarına,

Ayrıca asistanlığım süresince destek ve sabrından dolayı sevgili eşim Mehmet Ali Yavuzekinci ve bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan anneme, babama ve tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Yavuzekinci

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Günöbirlik Anestezi	3
2.1.1. Günöbirlik Anestezi Yöntemleri.....	5
2.1.2. Günöbirlik Anestezi Uygulama Alanları	5
2.1.2.1. Gastroenterolojik Girişimlerde Anestezi Uygulamaları.....	7
2.1.2.2. Radyolojik Girişimlerde Anestezi Uygulamaları.....	7
2.1.2.3. Göğüs Hastalıklarında Anestezi Uygulamaları.....	8
2.1.2.4. Kardiyovasköler Girişimlerde Anestezi Uygulamaları.....	8
2.1.2.5. Kadın ve Doğum Hastalıklarında Anestezi Uygulamaları.....	8
2.1.3. Sedasyon	9
2.1.3.1. Tanım	9
2.1.3.2. Sedasyonda Skorlama Sistemleri	15
2.1.3.3. Sedasyonda Kullanılan Anestezik İlaçlar.....	17
2.1.3.3.1. Propofol	18
2.1.3.3.2. Remifentanil	23
2.1.3.3.3. Fentanil	27
2.1.3.4. Derlenme ve Taburcu Etme Kriterleri.....	30
2.1.3.5. Postoperatif Ağrının Taburculuk Üzerine Etkisi.....	31
2.1.3.5.1. Vizüel Analog Skala (Visual Analogue Scale, VAS)	31
2.1.3.6. Sedasyonda Serebral Monitorizasyon	32
2.1.3.6.1. EEG ve BİS	32
2.2. Kognitif Fonksiyonlar	38
2.2.1. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	41
2.2.1.1. Mini Mental Test (MMT).....	41
2.2.2. Anestezik İlaçların Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri.....	47

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	67
ÖZET.....	68
ABSTRACT.....	69
KAYNAKLAR.....	70



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADH	Antidiüretik Hormon
ASA	Amerikan Anestezi Derneği
ASD	Atrial Septal Defekt
BİS	Bispektral İndeks
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EBUS	Endobronşiyal Ultrasonografi
EEG	Elektroensefalografi
EKT	Elektrokonvülf Tedavi
EMG	Elektromiyografi
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
ERUS	Endorektal Ultrasonografi
ESWL	Şok Dalga Litotripsi
ETCO₂	End Tidal Karbondioksit
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GİS	Gastrointestinal Sistem
HSG	Histerosalpingografi
IVF	İnvitro Fertilizasyon
İV	İntravenöz
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MAB	Monitörize Anestezi Bakımı
MAO	Monoaminooksidaz
MMT	Mini Mental Test
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
OAAS/S	Observer Alertness Sedation Scor
PaCO₂	Parsiyel Karbondioksit
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PEG	Perkütan Endoskopik Gastrostomi
POKD	Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu
RSS	Ramsey Sedasyon Skalası
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SMMT	Standardize Mini Mental Test
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SQI	Sinyal Kalite İndeksi
SR	Sinyal Baskılanma Oranı
TAVİ	Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu
TEE	Transözefajial Ekokardiyografi
TEVAR/EVAR	Torakal ve Abdominal Aort Anevrizması
TIPS	Transjugular İntrahepatik Portosistemik Şant
VAS	Vizüel Analog Skala
VSD	Ventriküler Septal Defekt

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1: Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları yapılan bölümler	6
Tablo 2.2: Sedasyon sınıflaması	10
Tablo 2.3: Sedasyon risk faktörleri.....	15
Tablo 2.4: Gözlemcinin sedasyon ve uyandırabilirlik skalası	17
Tablo 2.5: BİS indeksinin elde edilmesi.....	35
Tablo 2.6: BİS değerleri ve sedasyon düzeyi arasındaki ilişki.....	37
Tablo 2.7: Standardize mini mental test (SMMT).....	43
Tablo 4.1: Demografik veriler	52
Tablo 4.2: Demografik verilerin gruplara göre analizi.....	53
Tablo 4.3: Operasyon boyunca kullanılan sedatif ilaçların doz analizi.....	53
Tablo 4.4: Çalışmada ölçülen cerrahi ve anestezi sürelerinin gruplara göre analizi	54
Tablo 4.5: Peroperatif vital bulguların analizi.....	57
Tablo 4.6: İntraoperatif BİS değerlerinin analizi.....	58
Tablo 4.7: Peroperatif MMT değerlerinin analizi.....	58
Tablo 4.8: Postoperatif VAS değerlerinin analizi.....	59

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1: Operasyon boyunca kullanılan toplam propofol miktarının gruplara göre analizi.....	54
Grafik 4.2: Uyuma sürelerinin gruplara göre analizi.....	55
Grafik 4.3: Göz açma sürelerinin gruplara göre analizi.....	56
Grafik 4.4: Derlenme sürelerinin gruplara göre analizi.....	56



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kısa süreli girişimlerde uygulanacak olan günübürlük anestezi de hem hasta hem de cerrah konforu için yeterli anestezi/analjezi derinliğinin ve erken taburculuğun sağlanması hedeflenir. Bu nedenle basit görünse de aslında ilaç seçimi ve doz ayarlama bakımından anestezistlerin en çok zorlandığı anestezi seçeneklerinden biri kısa süreli işlemler için yapılan sedo-analjezilerdir.

Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı invaziv veya non invaziv yapılan birçok işlemde anestezi ve sedasyona ihtiyaç duyulmaktadır (1). İşlem sırasında uygulanacak sedasyon hastanın anksiyetesini, korku hissini ve ağrısını azaltarak rahatlığını sağlamayı amaçlamalıdır (2). Sedasyon sağlamak için tek doz, aralıklı veya sürekli infüzyon gibi farklı modeller geliştirilmiştir (3,4). Sedasyon uygulamak için kullanılan opioid ve hipnotik ajanların; hastanın bilincini minimal deprese etmesi, koruyucu reflekslerini baskılamaması ve solunum depresyonuna neden olmaması istenmektedir (4,5).

Sedasyon ajanlarının doz ayarlamalarında çeşitli monitörizasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla da kullanılabilen ve anestezi derinliğini etkin olarak ölçmeye yarayan BİS (bispektral indeks); EEG dalgalarının analizi ile hipnoz sağlamak amacıyla kullanılan ilaçların etkilerini değerlendiren objektif bir yöntemdir. Hipnoz seviyesi; alın ve temporal bölgeye yerleştirilen bir algılayıcı ile BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenmektedir. 100 civarında BİS değerleri hastanın uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS indeks değerlerinin genel anestezi sırasında 40-60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir (6).

Kognisyon genel bir terim olarak; kişinin bilgi edinebilmesini ve problem çözebilmesini sağlayan algılama, hatırlama ve bilgiyi yorumlama faaliyetleri olarak tanımlanmaktadır. Kognitif fonksiyonlar; şuur, oryantasyon, dikkat ve konsantrasyon, hafıza, okuma/yazma kapasitesi, görsel ve uzaysal yetiler, soyut düşünme, bilgi birikimi ve muhakeme edebilme yeteneği olarak sıralanabilir (7).

Bu kognitif fonksiyonları değerlendirmek için Mini Mental Test (MMT) kullanılmaktadır (8). Anestezik ajanların; akut bilinç kaybını gerçekleştirmelerinin yanı sıra santral sinir sistemi fonksiyonlarını farklı sürelerde ve derecelerde etkiledikleri görölmektedir. Dolayısıyla kullanılan ilaca göre de anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyeye geri dönmesi belirli bir zaman almaktadır. Bilinç düzeyi gözlemcinin sedasyon ve uyandırılabilirlik skalası (observer's assessment of alertness sedation/scale: OAAS/S) ile değerlendirilmektedir (9). Bu skala gözlemci tarafından hastanın cevap verebilirliğini, konuşmasını ve yüz ifadesiyle göz hareketlerini değerlendirir (10).

Anestezi derinliğini etkileyen ancak tek başına BİS (bispektral indeks) ölçümlerini etkilemeyen opioidlerin farklı tipleri vardır. Bunlardan fentanil analjezik etkisi intravenöz uygulamada hemen başlayıp 30-60 dakika süren oldukça eski bir ilaçtır. Remifentanil ise etkisi çok hızlı başlayıp sonlanan, son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşan bir ilaçtır.

Günübirlik anestezide cerrahinin başlangıcı için yeterli anestezi derinliğine hızlı ulaşılması, işlem bittikten sonra hızlı uyanma, derlenme, taburculuk için kognitif fonksiyonların yerine hızlı gelmesi ve elbette işlem sırasında ve sonrasında yeterli analjezinin sağlanması istenir.

Bu çalışmada; elektif yapılan terapötik küretaj, dilatasyon ve küretaj işlemlerinde sedasyon dozunda kullanılan propofol eklenen fentanil ve remifentanilin anestezi derinliğine, sedatif ilaç tüketimine, yeterli anestezi derinliğine ulaşma, uyanma, derlenme, kognitif fonksiyonların geri gelme sürelerine, peroperatif analjezi ve hemodinamiye etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlarla butip günübirlik cerrahilerde doğru anestezik yaklaşım stratejilerinin oluşturulmasına katkıda bulunmak hedef kabul edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Günübirlik Anestezi

Cerrahi tedavinin uygulandığı gün evine gönderilmesi planlanan hastalara uygulanan cerrahiye, günübirlik cerrahi tanımı kullanılır. Bu tür cerrahide uygulanan anesteziye de günübirlik anestezi denir.

Günübirlik anestezi uygulamaları günümüzde klinik vakaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu hastalar gereken tetkiklerini yaptırdıktan sonra işlemin yapılacağı sabah hastaneye gelir, işlemleri bittikten sonra da kısa süre içinde hastaneden taburcu edilirler.

Günübirlik anestezinin başlangıcı 1900'lü yıllara dayanır. Amerika'da Ralph Waters'ın (1900) açtığı ayaktan anestezi kliniği, ofis bazlı cerrahi uygulamalarının ilk örneğidir (11). Günübirlik anestezi son 30 yılda büyük gelişme göstermiş ve uygulanan hasta sayısı da son 10 yılda giderek artmıştır (12).

Günübirlik anestezinin yaygınlaşmasının nedenleri kısaca şöyle özetlenebilir:

1. Hastaların ev, aile ve iş çevrelerinden ayrı kalma süresini kısaltması, özellikle çocuklarda ayrı kalma nedeniyle oluşan psikolojik travmanın engellenmesi.
2. Uzun süre hastanede yatma sonucu ortaya çıkabilecek nazokomial enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar ve akciğer enfeksiyonu gibi komplikasyonların riskini azaltması.
3. Sağlık harcamalarının minimale indirilmesi çabaları (bu girişimlerde giderlerin vaka başına %25-75 oranında azaltılabilmesi).
4. Yatan hastaya oranla ameliyat bekleme süresinin ve stresinin daha az olması.
5. Daha hızlı hasta sirkülasyonu sağlaması.
6. Hızlı uyanma sağlayan, yan etkisi azaltılmış ve güvenli yeni anestezi ajanlarının keşfi (13).

Günübirlik anestezinin güvenli, etkili ve başarılı olabilmesi için hastaların ve girişim tipinin dikkatli seçilmesi şarttır. Uygulanacak girişimler makul bir süre içinde bitirilmeli, aşırı kan-sıvı kaybına yol açmamalı ve yoğun postoperatif bakım gerektirmemelidir. Oluşabilecek postoperatif ağrı kolaylıkla kontrol altına alınabilmelidir. Önceleri yalnızca ASA I (ek sistemik hastalığı olmayan) ve ASA II (hafif sistemik hastalığı olup fonksiyonel kısıtlanması olmayan) hastalar günübirlik anestezi için uygun kabul edilirken, şu anda pek çok merkezde tıbbi yönden stabil ASA III grubundan hastalar da kabul edilmektedir (13,14). Son yıllarda yüksek risk grubunda yer alan hipertansiyonlu hastalara, stabil ve ventrikül fonksiyonları yeterli olan koroner arter hastalarına, diabetiklere, morbid obezlere cerrahi tipi uygunsa gerekli önlemler alınarak günübirlik anestezi uygulanabileceği kanısına varılmıştır (15,16). Yaş tek başına bir engel teşkil etmemektedir.

Çoğu araştırmacılar yaşa bağlı gelişen komplikasyon insidansında artış ya da iyileşme süresinde uzama gösterememişlerdir. İstisna olarak prematür bebekler postoperatif dönemde apne atakları yönünden yüksek risk taşıdıkları için uygun değildirler.

Morbid obez hastalar zor entübasyon, operasyon sırasında oksijen satürasyonu düşmesi ve bronkospazm gibi anestezi risklerine sahiptirler. Oluşabilecek bu risklere karşı gerekli önlemler alındığında günübirlik cerrahi işlemler güvenle uygulanabilir (16). Kronik obstriktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, kifoskolyoz, miyastenia gravis, obstriktif uyku apnesi olan hastalar günübirlik anestezi açısından yüksek risk taşır ancak işleme engel değildir (17,18). Bunların dışında; preoperatif kullanılan ilaçlar açısından bakıldığında monoaminooksidaz (MAO) inhibitörlerinin operasyondan 2-3 hafta önce kesilmesi gerekirse de, hastalarda aşırı depresif durum oluşturacaksa meperidin, kokain ve indirekt etkili katekolaminlerin kullanılmasından kaçınılarak günübirlik cerrahiye kabul edilebilirler (19).

2.1.1. Günübirlik Anestezi Yöntemleri

Anestezi tekniğinin seçimi hem hastaya hem de cerrahi faktörlere bağlıdır. Ayaktan hastalar için optimal anestezi tekniği; yeterli cerrahi anestezi koşullarının sağlandığı, postoperatif yan etkiler oluşturmeyen, hasta memnuniyetinin yüksek olduğu anestezi tekniğidir. Ayrıca günübirlik cerrahi uygulanacak hastalara verilecek anestezi, sakın bir indüksiyon ve hızlı uyanma sağlamalıdır. Seçilen anestezi tekniği, operasyon odalarının etkin olarak kullanımını sağlamalı ve derlenme ünitelerinde kalma süresini kısaltabilmelidir. Günübirlik anestezi de yaygın uygulanan anestezi yöntemleri aşağıda gösterilmiştir:

- Monitörize hasta bakımı
- Sedasyon/analjezi
- Genel anestezi
- Rejyonel anestezi (spinal, epidural anestezi ve periferik sinir blokları)

Günübirlik anestezi yaklaşımında genel anestezi birinci tercih olmasa da birçok hasta ve girişim için hala kullanılan bir yöntemdir. Günübirlik cerrahi planlanan hastaya genel anestezi uygulanmasında dikkat edilmesi gereken durumlar şu şekilde özetlenebilir;

1. Anestezi indüksiyonunda hastanın çabuk uyuması
2. Anestezi idamesinde vital fonksiyonların stabil olması
3. Anestezi sonunda çabuk uyanması
4. Derlenme sonunda fizik ve mental aktivitelerin kısa sürede normale dönmesi ve taburculuğu geciktirecek bulantı, kusma, ağrı, baş dönmesi gibi yan etkilerin olmamasıdır (20).

2.1.2. Günübirlik Anestezi Uygulama Alanları

Günübirlik anestezi uygulamaları küçük cerrahi işlemler için ameliyathanede uygulanırken aşağıda belirtilen birçok işlem için de ameliyathane dışında uygulanmaktadır (21).

Tablo 2.1: Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları yapılan bölümler

Radyoloji Bölümü	Manyetik Rezonans Görüntüleme Bilgisayarlı Tomografi
Girişimsel Radyoloji Bölümü	Kisthidatik aspirasyonu Karaciğer biyopsisi Böbrek biyopsisi Meme biyopsisi Torakal ve Abdominal Aort anevrizması (TEVAR/EVAR) nedeniyle stent konması Karotid arter stenozu nedeni ile stent konması Transjugular intrahepatik Portosistemik şant (TIPS) Serebral embolizasyon Tiroid biyopsisi
Gastroenteroloji Bölümü	Gastroskopi Perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) Manometre ile anal basınç ölçümü Endoskopik ultrasonografi (EUS) Obesite tedavisi (balon yerleştirme) Endorektal ultrasonografi (ERUS) Double balon Kardiyoözefajiyal bileşke pilikasyonu Endoskopik pseudokist drenajı Polipektomiler Kolonoskopi
Üroloji Bölümü	Şok Dalga Litotripsi (ESWL) Prostat Biyopsisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü	İnvitro fertilizasyon işlemleri (IVF) Dilatasyon ve küretaj Jinekolojik muayene Histerosalpingografi (HSG) çekimleri
Kardiyoloji Bölümü	
Pediyatrik Kardiyoloji Bölümü	Kardiyak kateterizasyon Transözefajial ekokardiyografi (TEE) ASD, VSD, PDA kapatılması Elektrofizyolojik çalışma
Erişkin Kardiyoloji Bölümü	Pace maker takılması İmplant edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör takılması Koroner anjiyografi ASD, VSD, PDA kapatılması Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu (TAVİ) Kardiyak kateterizasyon Transözefajial ekokardiyografi (TEE)
Nöroloji Bölümü	Elektroensefolografi (EEG)
Radyasyon Onkolojisi Bölümü	Çeşitli nedenlerle radyoterapi planlanan olgular (beyin, akciğer, brakiterapi uygulamaları)
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü	Kemik iliği uygulaması İntratekal kemoterapi uygulaması
Psikiyatri Bölümü	Elektrokonvülf Tedavi (EKT)
Göğüs Hastalıkları Bölümü	Bronkoskopi Endobronşiyal endoskopi (EBUS)
Kulak Burun Boğaz Bölümü	İşitme testi
Diş Hekimliği	

2.1.2.1. Gastroenterolojik Girişimlerde Anestezi Uygulamaları

Gastroenterolojik işlemler öncesinde hastaların anksiyete seviyelerinin yüksek oluşu ve bazı işlemlerin çok ağrılı oluşu bu hastalara gününbirlik anestezi verilmesinin asıl nedenleridir. Bu işlemlerde tercih edilen anestezi yöntemi genellikle sedasyondur. Hastanın işlem öncesi genel durumları, işlemin ayrıntıları, işlem sırasındaki pozisyonu ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bu işlemlerde anestezi uzmanları için en önemli riskler gastroözefagial reflü, kusma, öğürme, vazovagal reaksiyon, mide motilite azlığına bağlı olarak mide boşalmasının gecikmesi ve aspirasyondur. Kolonoskopi işlemleri öncesinde yapılan barsak temizliği nedeniyle yandaş hastalığı (anemi, kardiyopulmoner hastalıklar, metabolik sendrom, diyabet gibi) olan hastalarda hipovolemi ve elektrolit bozukluklarının olabileceği akıldan çıkartılmamalıdır. Endoskopik girişimlerde bahsedilen anestezi riskleri kolonoskopi için de geçerlidir (1,2). Yetersiz sedasyon ve analjezi nedeniyle oluşan ağrı; desatürasyon, hipotansiyon, aritmi ve solunum arresti ile sonuçlanabilen vazovagal reaksiyon veya hipoventilasyona neden olabilir (2).

2.1.2.2. Radyolojik Girişimlerde Anestezi Uygulamaları

Girişimsel ve tanısal radyolojik işlemlerde anestezi uygulamaları sedasyon ve genel anestezi olabilir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) de acil ve elektif çekimlerde anestezi ihtiyacı olabilir. Özellikle pediatrik yaş grubu, kapalı alan fobisi olanlar ve ortopedik girişimler (kemik biyopsi, tümör işaretleme) gibi ağrılı işlemlerde anestezi gereksinimi mevcuttur. BT çekimlerinde özellikle pozisyon, kontrast madde kullanımı, alerjik reaksiyonlar ve radyasyon dikkat edilmesi gereken risklerdir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de şiddetli gürültü varlığı, iyi görüntü sağlanabilmesi için bu işlem sırasında tam hareketsizliğin gerekmesi ve dar tübüler bir alana girme zorunluluğu nedeniyle özellikle 8 yaş altı çocuklarda, hareketsiz kalamayan zihinsel engellilerde ya da kapalı alan korkusu olan erişkinlerde sedasyon veya genel anestezi uygulamalarına ihtiyaç olabilir.

Hastalar mutlaka MRG uyumlu monitörlerle monitörize edilmeli ve MRG’de anestezi uygulaması yapılacaksa, MRG ile uyumlu anestezi makinası ve ekipmanı bulundurulmalıdır.

2.1.2.3. Göğüs Hastalıklarında Anestezi Uygulamaları

Bronkoskopik işlemler; sıklıkla KOAH, pnömoni, bronşektazi, pulmoner kitle, yabancı cisim aspirasyonu gibi anestezinin havayolu risklerini en çok taşıyan hasta gruplarında yapıldığı için özel bir yere sahiptir. İşlem sırasında laringospazm, bronkospazm, kanama, solunum arresti gibi komplikasyonlar görülebilir. Dolayısıyla işlem sırasında tam monitörizasyon uygulanmalı ve gerekebilecek tüm hava yolu ekipmanları hazırda bulundurulmalıdır. Solunumun deprese olmasını önlemek amacıyla da ilaçlar titre edilerek verilmelidir.

2.1.2.4. Kardiyovasküler Girişimlerde Anestezi Uygulamaları

Kardiyoloji ünitesinde yapılan işlemler anestezi varlığından bağımsız olarak yüksek riskli işlemlerdir. İşlem öncesinde; hastaların peroperatif hemodinamik stabilitesi için premedikasyon ihmal edilmemelidir. Hastaların kardiyak patolojileri hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunmalı ve anestezikler kardiyak sistem üzerinde en az depresan etkili olanlar arasından seçilmelidir. İşlem sırasında invaziv monitörizasyon yöntemleri yapılarak hemodinamik monitörizasyon yakından takip edilmelidir.

2.1.2.5. Kadın ve Doğum Hastalıklarında Anestezi Uygulamaları

Minör jinekolojik girişimlerin büyük bir çoğunluğunu tanı ve tedavi amacıyla yapılan küretajlar oluşturmaktadır. Bu girişimler esnasında kullanılan anestezi ve analjezik ajanların etkinliği ve hastaların derlenme döneminin süresi önemlidir (22). Küretaj sırasında sedasyon ve analjezi amacıyla intravenöz (iv) anesteziklerle birlikte opioidler, nonsteroid analjezikler kullanılmaktadır (23). İşlem sırasında hastanın ağrı duymaması, hızlı uyanması ve cerrahın rahat çalışması arzu edilir.

Jinekolojik açıdan bakıldığında invitro fertilizasyon işlemleri özellikli grubu oluşturmaktadır. Bu işlemlerde gamet ve embriyo için en az zararlı anestezi ajanları kullanılmalıdır. Örneğin, ketamin gamet ve embriyo için riskli bir ajandır.

Histerosalpingografi ASA I-II grubu genç bayan hastalarda uygulanan çok ağrılı bir işlemdir. İşlem; kadın doğum, radyoloji ve anestezi ekipleri ile yapılır. Kontrast madde alerjisine, işlem sonrası hemoraji ve karın ağrısına dikkat etmek gerekmektedir.

2.1.3. Sedasyon

2.1.3.1. Tanım

Hastanın ve yapılacak işlemin özelliklerine göre anestezi uygulamaları; monitörize hasta bakımı temelinde sedasyon, analjezi veya genel anestezi şeklindedir (24).

Sedasyon/analjezi (sedoanaljezi) terimi, hastaların uygun solunum, dolaşım fonksiyonlarını ve minimal bilinç azalması hallerini korurken, onların hoşaga gitmeyecek bazı işlemleri tolere edebilmeleri halini tanımlar (25). Girişimsel uygulamalar sürecinde hastanın bilincinin açık olması sebebiyle, uygulamalar sırasında korku, endişe, huzursuzluk gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu kötü yöndeki etkilenmeyi ortadan kaldırmanın en uygun yolu girişim esnasında hastaya sedasyon uygulamaktır. Bu sedoanaljezi teknikleri ile hastanın anksiyetesi, huzursuzluğu ve ağrısı azaltılabilir veya tamamen yok edilebilir. Ayrıca hareketsizlik gerektiren girişimlerde, küçük çocuk ve nonkoopere erişkin hastaların hareket etmesi önlenerek girişimin başarısı artırılabilir (24,26,27).

Sedasyonda temel hedef hastanın işlem sırasında maksimum rahatlığını sağlamak ve bunun yanında verilen ilaç veya ilaçlarla ilişkili yan etki gelişimini en aza indirmektir. İşlemle ilişkili faktörler ise; invazivlik derecesi, işlem ilişkili rahatsızlık düzeyi ve işlem süresidir.

Uygulanan anestezi ve sedasyon tekniği hastanın rahatlığını ve güvenliğini sağlarken aynı zamanda tüm psikomotor fonksiyonlarının hızla derlenmesini sağlamalıdır. Ayrıca, bilinci minimal olarak deprese etmesi, hastanın koruyucu reflekslerini ve hava yolunu koruma yeteneğini bozmaması ve solunum depresyonu yapmaması istenmektedir.

Sedasyon düzeylerinin tanımı Amerika Anestezi Derneği (AAD) tarafından “Sedasyon Derinliğinin Devamlılığı” başlığı altında 1999 yılında yayınlanmıştır (Tablo 2.2) (24,27).

Tablo 2.2: Sedasyon sınıflaması

	Minimal Sedasyon (Anksiyoliz)	Orta Dereceli Sedasyon (Bilinçli Sedasyon)	Derin Sedasyon	Genel Anestezi
Yanıt verme	Sözlü uyarılara normal yanıt	Sözlü ve taktil uyarılara maksatlı yanıt*	Tekrarlayan veya ağrılı uyarılara maksatlı yanıt	Ağrılı uyarılarla dahi uyandırılmama
Havayolu	Etkilenmemiş	Müdahale gerektirmiyor	Müdahale gerekebilir	Sıklıkla müdahale gerekir
Spontan Solunum	Etkilenmemiş	Yeterli	Yetersiz olabilir	Sıklıkla yetersiz
Kardiyovasküler fonksiyon	Etkilenmemiş	Genellikle korunuyor	Genellikle korunuyor	Bozulmuş olabilir

*: Ağrılı uyarıya refleks geri çekme maksatlı yanıt kabul edilmemektedir.

Bilinçli sedasyon düzeyi; bilincin açık hali ile genel anesteziye ulaşılan bilinçsizlik hali arasındaki bir durum olup genel anestezi için gerekenden daha düşük dozda verilen anestezik ilaçlar ile sağlanır. Özellikle hastanın hızlı derlenmesinin istendiği durumlarda bilinçli sedasyon tercih edilmektedir. Bu yöntemde hastalar koruyucu hava yolu reflekslerini korurlar ve çoğunlukla birkaç saat içinde eve gönderilebilecek şekilde derlenebilirler. Hızlı derlenme yalnızca hastalar için değil, hasta sirkülasyonunun hızlı olması istenen hastaneler ve günübirlik cerrahi üniteleri için de bir avantajdır.

Bilinçli sedasyonun amaçları;

- Hastanın anksiyetesinin giderilmesi,

- Analjezi,
- Cerrahi işleme toleransın sağlanması,
- Operasyon masası ve/veya bazen beklenmedik şekilde uzayan girişime bağlı huzursuzluğunun giderilmesi,
- Cerrahi ekibe rahat çalışma ortamının sağlanmasıdır (28,29).

Bilinçli sedasyonda hastalarda retrograd amnezi gelişebilmektedir. Amnezik periyot değişken olduğundan prosedür sonrası hasta bilgilendirilmesi yapılsa da hasta tarafından hatırlanmayabilir. Bu sebeple hasta bilgilendirilmesi mutlaka işlem öncesinde ve yazılı olarak yapılmalıdır. Bu bilgilendirme medikasyonunun etkisi geçinceye kadar araba sürmek, ağır ve potansiyel tehlikesi olan makineleri kullanmak, kanuni anlaşma imzalamak gibi riskli işlemlerden kaçınılması konusunda da bilgilendirmeyi içermelidir (30). Hasta veya hastanın yasal sorumluluğunu taşıyan kişiye (anne, baba vs.) sedoanaljezi planı, yararları, olası riskler ve komplikasyonlar hakkında bilgi verilmeli, alternatif yöntemler açıklanmalı ve onam alınmalıdır (24,25). Sedasyon uygulamaya başlamadan önce hastalara preanestezi değerlendirme yapılmalıdır. Preanestezi değerlendirme; cerrahi veya girişimsel anestezi uygulamaları öncesi anestezi uzmanının sorumlu olduğu klinik bir işlemdir (31). Düşük riskli hastalar cerrahi planlanan gün anestezi uzmanı tarafından değerlendirilebilirken, yüksek riskli hastaların yeterli hazırlığının yapılabilmesi için birkaç gün veya birkaç hafta önce anestezi uzmanı tarafından değerlendirilmelidir (17).

Anamnez, yaş, sigara, alkol, alerji öyküsü, geçirilmiş cerrahi ve anestezi deneyimleri, fizik muayene, hava yolu muayenesi, laboratuvar tetkikleri, ASA risk sınıflaması, uygulanacak işlem, uygulanacak anestezi yöntemi ve olası komplikasyonlar hasta formuna işlenerek gerekli ekipman hazırlanmalıdır. KOAH, amfizem, obezite, aritmi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hipotansiyon ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü gibi sedasyona bağlı kardiyopulmoner depresyonu kolaylaştıracak faktörlere özellikle dikkat edilmelidir (24).

Elektif olguların ASA'nin belirlediği preoperatif açlık kılavuzunda belirtilen sürece aç kalmaları sağlanmalıdır. Ameliyat öncesi açlık süresi; berrak sıvılar (su, çay, posasız meyve suları) için 2 saat, anne sütü için 4 saat, mama ve anne sütü

dışındaki sütler için 6 saat, hafif yiyecekler (tost ve çay gibi) için 6 saat olmalıdır (24,27).

Girişimsel işlem yapılacak odanın organizasyonu, etkin hasta bakımını sağlamak açısından önemlidir. G n birlik anestezi uygulanacak alanlarda hasta güvenliği açısından monitörizasyon, ekipman, personel ve ilaçlar konusunda temel standartlar sağlanmalıdır.

1. Oksijen kaynağı: Herhangi bir anestezik ajan kullanımından önce, anestezi ana ve yedek oksijen kaynaklarının varlığını ve yeterliliğini kontrol etmelidir. Merkezi sistem oksijen çıkışı veya en azından dolu bir oksijen tüpü bulundurulmalıdır.
2. Aspirasyon için vakum kaynağı: Merkezi vakum sistemi veya elektrikli aspiratör, değişik boyda başlıklar ve aspirasyon sondaları hazır bulundurulmalıdır.
3. Kendi kendine şişen ve pozitif basınçlı ventilasyonda en az %90 oksijen verebilen resüsitasyon balonu: Erişkin ve çocuklar için oral-nazal havayolları gereçleri, değişik boyda maskeler hazır bulundurulmalıdır.
4. Acil arabası veya sabit sistem: Senkronize kardiyoversiyon yapabilen defibrilatör, acil ilaçlar, enjektör, intravenöz kanül, havayolu aletleri (laringoskop ve değişik boyda bleydler, çeşitli boyda endotrakeal tüp ve larengeal maskeler, alternatif acil hava yolu ekipmanı, Magill pensi, turnike vb.). Tanısal ve tedaviye yönelik girişimler çocukları da ilgilendiriyorsa ekipman buna göre desteklenmelidir. Vücut ağırlığıyla uyumlu ilaç dozları listesi zaman kaybının  nlenmesine yardımcı olur.
5. Yeterli sayıda topraklanmış priz: Sistoskopi, artroskopi cihazları ve anestezi monitörleri gibi çoklu elektronik cihaz kullanımı kolaylaştırılmalıdır.

6. Işıklandırma: Akülü yedek ışık kaynağı mevcut olmalıdır. Anestezistlerin dışarı çıktığı durumlarda temiz camlar, kamera veya kapalı sistem televizyon hastanın takibi açısından gereklidir.
7. İletişim: Gereğinde acil yardım çağrısı için haberleşebileceği özel telefon hattı, çağrı cihazı bulunmalıdır.
8. İnhalasyon anestezikleri kullanılıyorsa atık gaz sistemi mutlaka önerilir.
9. Zorunlu anestezi ekipmanı ve personelin uygun koşullarda hastaya müdahalesine izin verecek yeterli alan bulunmalıdır.
10. Monitörizasyon: ASA'nin belirlediği temel anestezi monitörizasyonu standartlarına uygun olmalıdır.

Solunum monitörleri: Puls oksimetre ve kapnograf sedasyonda kullanılan önemli monitörizasyon araçlarıdır. Oksijen alarmı olmayan ($O_2 < \%30$ ise alarm verir) eski anestezi cihazları kullanılıyorsa; solunum monitörizasyonunda göğüs hareketlerinin gözlenmesi, solunum seslerinin prekordiyal stetoskopla dinlenmesi, rezervuar balonun hareketinin gözlenmesi gereklidir. ASA sedasyon/analjezi uygulamalarında kapnografi kullanımını özellikle önermektedir (32). Hipoksi; hipoventilasyon ve apnenin sonucudur, dolayısıyla sedatize hastada ilk etkilenen kan karbondioksit düzeyidir. Sonuç olarak solunum paternindeki bozukluk kapnografi ile oksimetreden 30-90 sn daha erken tespit edilebilir (33,34).

Kardiyovasküler monitörler: EKG, noninvaziv arteriyel kan basıncı ölçümü, periferik nabız palpasyonu, prekordiyal steteskop, cilt rengi, uyanık hastada bilinç durumunu izlemek ve göğüs ağrısını sorgulamak rutin kullanılması gereken monitörizasyon yöntemleridir. İnvaziv monitörizasyona nadiren ihtiyaç duyulur.

Vücut ısısı: Çoğu tanı ve tedavi amaçlı girişimler (BT, MRG vb.) soğuk ortamda yapıldığından ısıtma blanketleri, sıcak hava dolanlı örtüler, intravenöz sıvıların ısıtılması için gerekli ekipman, çocuklarda radyan ısıtıcılar kullanılabilir. Radyofrekans ablasyon gibi bazı girişimsel işlemlerde de hipertermi

görülebilmektedir. Dolayısıyla sedasyon/analjezi sırasında hastanın vücut ısısının ölçülmesi faydalıdır.

11. Oksijen, medikal hava ve sık kullanılan anestezi ajan vaporezatorlerini içeren anestezi cihazı, gerektiğinde çocuklarda kullanım için solunum sistemleri, yetersiz oksijen alarm sistemi, etiketlenmiş ve pin sistemi mevcut gaz bağlantı sistemi, azot protoksit kullanıldığında anti-hipoksik sistem ($O_2 < \%30$ ise) temel ihtiyaçlardır. MRG uyumlu anestezi cihazı ve monitör bulundurulmalıdır.
12. Anestezide sıklıkla kullanılan ilaçlara ek olarak acil durumlara uygun gerekli ilaçlar da bulundurulmalıdır (24).

Sedasyon Uygulanan Hastanın Klinik Takibi

1. **Bilinç düzeyi:** Küçük çocuklar, iletişim kurulamayan erişkinler veya hareketsizlik gerektiren girişimler dışında, orta derecede sedasyon sırasında hastanın sözlü emirlere yanıtı sedasyon skalaları ile değerlendirilmelidir. Girişim nedeniyle sözlü yanıt veremeyen hastanın sözlü ya da taktil uyarılara elini kullanarak yanıt vermesi istenmelidir.
2. **Oksijenasyon:** Bütün hastalar pulse oksimetre ile uygun alarm limitleri içinde izlenmelidir. Solunum fonksiyonu oskültasyonla veya gözleyerek izlenmelidir. Derin sedasyon uygulanan hastaların tamamında ve orta derecede sedasyona rağmen ventilasyonun doğrudan gözlenemediği hastalarda end tidal karbondioksit ($etCO_2$) basıncı izlenmelidir.
3. **Hemodinamik bulgular:** Sadece, minimal sedasyon uygulanan hastalarda bile sedasyondan önce, girişim sırasında ve sonunda olmak üzere, en azından birer kez vital bulgular değerlendirilip kaydedilmelidir. Vital bulguların izlem aralıkları 10 dakikadan uzun olmamalıdır. Orta ve derin sedasyonda, ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlar ile aritmiye yol açabilecek girişimlerde minimal sedasyon da uygulansa

elektrokardiyografik izlem yapılmalıdır. Uygulayıcı dışında belirlenmiş bir kişi sadece hastayı izlemekle görevlendirilmelidir (35).

Orta ve derin sedasyon sırasında hastaların bilinç düzeyi, kantitatif sedasyon skoru, solunum ve oksijenizasyon durumu, hemodinamik değişkenler, kullanılan ilaçların çeşidi ve miktarı ve hastanın genel durumu girişimin başında, girişim sırasında belli aralıklarla, derlenmede ve gönderilmeden hemen önce değerlendirilip ameliyathane dışı anestezi izlem formuna kaydedilmelidir (36).

Sedasyon-analjezi uygulamaları sırasında ciddi kardiyak ve solunumsal depresyon gelişebilir. Hipoksik beyin hasarı, kardiyak arrest gibi risklerden kaçınabilmek için bu komplikasyonların hemen tanınıp uygun tedavi edilmesi gerekir. Yetersiz sedasyon/analjezi hastanın huzursuz olmasına hatta fizyolojik ve psikolojik yönden zarar görmesine sebep olabilir. Hastaya ait bazı faktörler sedasyona bağlı komplikasyon riskini artırabilir (24,27). Yüksek sedasyon riskinin belirlenmesinde sedasyon risk değerlendirme kriterleri kullanılabilir (24).

Tablo 2.3: Sedasyon risk faktörleri

Horlama, stridor veya uyku apnesi
Kraniyofasial malformasyonlar
Güç havayolu öyküsü ve/veya bulguları
Kusma, barsak obstruksiyonu
Gastro-özofageal reflü
Restriktif ve obstrüktif akciğer hastalığı
Reaktif havayolu hastalığı
Hipovolemi, kardiyak hastalık
Mental durum değişikliği
Yetersiz sedasyon öyküsü
Uygun olmayan açlık süresi

2.1.3.2. Sedasyonda Skorlama Sistemleri

Sedanaljezi sırasında, hedeflenen sedasyon düzeyinin ötesinde derin sedasyon hatta genel anesteziye geçiş olabilir; solunumsal ve kardiyak depresyon

gelişebilir. Bu nedenle girişim süresince ve sonrasında sedasyon düzeyleri arasındaki sınırın belirlenmesi için kantitatif sedasyon skorunun kullanılması faydalı olacaktır. Bu amaçla çeşitli sedasyon skalaları, skora sistemleri ve monitörizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. İdeal yöntem kolay uygulanabilir olmalıdır. Sedasyonda kullanılan bazı skalalar; Ramsey Sedasyon Skalası (RSS), Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası, Observer's Assessment of Alertness Sedation/ Scale (OAAS/S)'dır (37,38).

Observer's Assessment of Alertness Sedation/ Scale (OAAS/S) (Gözlemcinin Sedasyon ve Uyandırılabilirlik Skalası); ilk kez Chernik ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, güvenilir olduğu kanıtlanmış birkaç sedasyon skalasından biridir (39). Bu skala benzodiazepinlerin santral sinir sistemi üzerine olan etkilerini ölçmek için geliştirilmiştir. Ancak sedasyon seviyesinin ölçümünde hastaya sık uyarı verilmesi gerektiği için işlemi uygulayan kişiyi de rahatsız etmesi nedeniyle uygulama zorluğu olan bir yöntemdir. OAAS/S skalası her ne kadar farkındalık halinin güvenilir bir ölçüm aracı olsa da; hasta sedasyon seviyesini hızlı ve tekrar gösterme konusunda yeterli değildir. OAAS/S skalasıyla değerlendirme; giderek artan şiddette önce hafif tonda konuşma, sarsma ve ardından da orta düzeyde ağrılı uyaranlara yanıt alınması esasına dayanmaktadır (37,39).

OAAS/S skalası, araştırmacının verdiği uyaranlara hastanın verdiği cevabın, sözlü yanıt, yüz ifadesine, hareketlere ve gözlerin durumuna göre yine araştırmacı tarafından değerlendirilerek yapılan bir yöntemdir. Bu skalaya göre hastanın uyaranlara verdiği yanıt ve skora sistemi Tablo 2.4'de gösterilmiştir (36).

Tablo 2.4: Gözlemcinin sedasyon ve uyandırabilirlik skalası

Yanıt verme	Konuşma	Yüz ifadesi	Gözler	Skor
Uyanık, adı normal tonda söylendiğinde hazır uyanık yanıt verir	Normal	Normal	Açık, pitoz yok	1
Adı normal tonla söylendiğinde letarjik yanıt verir	Hafif yavaşlama ve kabalaşma	Hafif gevşeme	Hafif pitoz (gözün yarısından azı)	2
Ancak adı yüksek sesle ve/veya tekrar söylenince yanıt verir	Peltekleşme ve belirgin yavaşlama	Belirgin gevşeme (gevşek çene)	Belirgin pitoz (gözün yarısından fazlası)	3
Ancak hafif sallayınca veya dürtünce yanıt verir	Anlaşılan kelime az	-	-	4
Sallama veya dürtmeye yanıt vermez	-	-	-	5

2.1.3.3. Sedasyonda Kullanılan Anestezik İlaçlar

Sedasyon amacıyla, hipnotik ve opioid kombinasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Kullanılacak ajanlar yapılacak işlemin tipine ve süresine göre seçilmelidir. Sedasyon için kullanılan ideal ajan hızlı etki başlangıçlı, girişim süresince etkili ve hızlı derlenmeyi sağlamakla beraber minimal yan etkili olmalıdır. Sedasyon amacıyla genellikle benzodiazepinler ve propofolun opioidlerle kombinasyonu tercih edilmektedir. Ketamin de amnezi ve analjezi etkisi olan; solunum fonksiyonu ve kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli bir yan etkisi görülmeyen bir ajandır. Tiyopental; hipnotik ve sedatif etkisi olan kısa etkili bir ilaçtır. İyi titre edildiklerinde bu ilaçların hepsi herhangi bir sorunla karşılaşmadan kullanılabilir.

Avrupa'nın birçok bölgesi ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980'lerden itibaren sedasyon işleminde benzodiazepinlerin analjezikler ile kullanımı neredeyse standart hale gelmiştir (40,41). Teknik olarak daha komplike olan işlemlerde, derin sedasyon ihtiyacı olduğunda sedasyonun başlangıcında ve idamesinde propofol son derece popüler bir ajan olarak kullanılmaktadır (42).

Günümüzde çeşitli anestezi ilaçları sedasyon sağlanabilse de her sedatif ilacın aynı zamanda amnestik olmadığı gerçeğini göz önünde bulundurmak gerekir. Klinikte sedasyon amaçlı kullanımı yaygın olan midazolam ve propofol'un güçlü amnestik etkileri olduğu bilinmektedir.

Sedatif, hipnotik benzodiazepin grubu bir ilaç olan midazolamın anksiyolitik, amnestik, antikonvulzif ve santral kas gevşetici özellikleri de olduğundan dolayı anestezi pratiğinde kullanımı yaygındır (43, 44). Midazolamın farmakolojik etkisi hızlı metabolize olduğu için hızlı başlar ve kısa sürer. 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 (44).

2.1.3.3.1. Propofol

Propofol, çok kısa etkili sedatif, hipnotik, amnezik ve minimal analjezik özelliklere sahip, günümüzde en sık kullanılan intravenöz anestezi maddesidir. Anestezi induksiyonu ve idamesinde olduğu kadar ameliyathane ve ameliyathane dışında sedasyon uygulamak amacıyla da kullanılmaktadır (45,46).

Fizikokimyasal Özellikleri

Propofol (2,6 diisopropilfenol), hipnotik özelliğe sahip bir alkilfenol bileşimidir (47). Alkilfenoller oda ısısında yağdırlar ve aköz solüsyonlarda çözünmezler (46).

İlk klinik formülünde bulunan "Cremophor EL" maddesi aşırı derecede enjeksiyon ağrısına neden olduğundan yapısından çıkarılmıştır. Yeni formülde ise bir fenol halkasına iki izopropil grubu, katkı maddesi olarak da %10 soya yağı, %2,25 gliserol, %1,2 pürifiye yumurta fosfatidi eklenmiştir (48). %1'lik ve %2'lik sulu çözeltileri mevcuttur. Bu formülasyon da enjeksiyon sırasında ağrıya neden olmaktadır. Ağrı; enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu veya lidokainle propofolün karıştırılması ile (18 ml propofol ile 2 ml %1'lik lidokain) azaltılabilir (49). Süt beyazı görünümündedir ve pH değeri 7'dir. Hafif visköz yapıdadır.

Propofol yapısında bulunan yumurta lesitini yumurta alerjisi olan kişilerde herhangi bir alerjiye neden olmaz. Çünkü yumurta alerjisinden yumurta beyazı (yumurta albumini) sorumludur. Yumurta lesitini ise yumurta sarısında bulunur.

Propofol formülasyonları bakterilerin üremesi için uygun bir ortam sağladığından, hazırlanması ve kullanılması sırasında steriliteye önem verilmeli, lastik kapaklar veya ampullerin boyun kısmı açılmadan önce alkol ile silinmelidir. Propofol oda ısısında saklanmalı ve dondurulmamalıdır. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içerisinde uygulanmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı sepsis ve ölüm bildirilmiştir (50). Mevcut propofol formülasyonları mikroorganizma üremesini geciktirmek amacıyla %0,005 disodyum edetat veya %0,025 sodyum metabisülfid içerir (51).

Sosis ve ark. propofolün “staphylococcus aureus” için iyi bir besiyeri ortamı olduğunu saptamışlar, ampulün açılmadan önce dezenfekte edilip, ilaç çekildikten sonra da tek bir hastada kullanılıp artan ilacın atılması gerektiğini bildirmişlerdir (52).

Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü nedeniyle hızlı başlangıç etkisine sahiptir. Çok kısa dağılım yarı ömrüne (2-8 dk) bağlı olarak tek bir bolus dozunu takiben uyanma süresi çok hızlıdır. Hepatik metabolizma ile santral kompartmanlardan hızla temizlenmektedir. 8 saate kadar olan sürekli intravenöz infüzyonlardan sonra bile derlenme ve uyanma süresi 40 dk.’nın altında sürmektedir. Bu özelliğinden dolayı gününbirlik anestezide iyi bir seçenektir. Propofolün inaktif metabolitleri esas olarak idrarla atılmaktadır.

Etki Mekanizması

Tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte etki mekanizmasının klor kanallarının aktivasyonu ile gama-aminobütirik asit (GABA) etkilerini artırması şeklinde olduğu düşünülmektedir (53). Propofol aynı zamanda glutamat reseptörünün alt tipi olan N- Metil- D- Aspartatın (NMDA) kanal yapısının değişimini inhibe etmektedir (54).

Farmakokinetik

Yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle etki süresi hızlı başlar ve hızlı sonlanır. Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır. Tek doz enjeksiyonu takiben aynı propofol düzeyleri, hem tekrar dağılma hem de eliminasyon nedeniyle hızla azalmaktadır.

İki kompartman modelinde, başlangıç dağılım yarılanma ömrü 2-8 dk, eliminasyon yarı ömrü 1-3 saattir. Üç kompartman modelinde, başlangıç dağılım yarılanma ömrü 1-8 dk, tekrar dağılım yarılanma ömrü 30-70 dk, eliminasyon yarılanma ömrü ise 4-23,5 saat olarak bildirilmiştir (55). Bu uzun yarılanma ömrü, propofolün zayıf perfüze olan dokulardan, kana yavaş olarak tekrar geri dönüşümünü göstermektedir. Uzun süreli infüzyonlarında, birikim oluşabileceğinden dikkatli olunmalıdır (53).

Karaciğerde glukuronid ve sülfatla konjuge edilerek hızla metabolize edilir. Suda eriyen metabolitler, böbreklerden atılırlar. Metabolitleri aktif değildir.

Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, önceden var olan hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlar daha yüksek dağılım hacmine ve yüksek klirens hızına sahiptirler. Ancak eliminasyon yarı ömrü kadın ve erkeklerde benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, fakat daha küçük bir dağılım hacmi vardır. Fentanilin, propofolün hem dağılım hacmini hem de klirensini düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (56). In-vitro çalışmalar, hem sufentanil hem de alfentanilin, propofolün enzimatik yıkılımını inhibe ettiğini göstermiştir. Propofol kinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (53). Opioidlerle birlikte kullanımı toplam propofol dozunu azaltır fakat uyanma süresini uzatır.

Üç saati aşan gününbirlik girişimlerde, anestezi idamesinde propofol-azot protoksit kullanımı ile derlenme, izofluran-azot protoksit kullanımına göre daha hızlı olmaktadır (57). Daha kısa süreli girişimlerde fark bulunamamıştır (57).

Santral Sinir Sistemine Etkileri

Propofol 2,5 mg/kg indüksiyon dozunu takiben bir kol-beyin dolaşım süresinde hipnoz oluşturur, tepe etki süresi 90-100 saniyedir. Santral sinir sistemi fonksiyonlarında doza bağımlı olarak depresyon yapar. Propofol düşük dozlarda sedasyon ve amnezi oluştururken, doz yükseldikçe hipnoz gelişir (58). 2,5 mg/kg dozda propofol infüzyonunun elektroensefalografı (EEG) üzerindeki etkileri incelendiğinde, başlangıçta alfa, daha sonra delta ve teta dalgalarında artış gözlenmiştir. EEG güç analizlerinde indüksiyondan sonra amplitüde bir artış gözlenirken, plazma konsantrasyonu 3-8 µg/ml seviyelerine ulaştığında değişiklik gözlenmemiştir. 8 µg/ml'nin üzerindeki konsantrasyonlarda "burst supresyonu" ile birlikte amplitüd belirgin olarak azalır (53).

Propofol ile sağlanan anestezi indüksiyonuna nadiren nonepileptik miyokloni şeklinde bir eksitator motor aktivite eşlik edebilir. Propofol, serebral kan akımını, intrakranial basıncı ve serebral O₂ tüketimini azaltır. Fokal iskemiye karşı beyni korur. Propofolün aynı zamanda antikonvülzan etkisi vardır ve status epileptikusun sonlandırılmasında etkilidir (56). Propofol, CO₂ ye normal serebral yanıtı ve otoregülasyonu değiştirmez (59).

Tek bir kullanımda akut tolerans bildirilmemişse de uzamış infüzyonlar ve tekrarlayan anestezi uygulamalarını takiben tolerans geliştiği gözlenmiştir (60). Kullanımı esnasında normal serebral dolaşım ve metabolizma korunur (61). Propofol intrakraniyal ve intraoküler basıncı düşürür.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Propofol direkt olarak kardiyovasküler sistemi baskılar. En belirgin etkisi anestezi indüksiyonu sırasında arteriyel kan basıncındaki düşmedir. 2-2,5 mg/kg indüksiyon dozunda sistolik arter basıncında (SAB) %25'den %40'a kadar azalma görülür. Ortalama arter basıncı ve diyastolik arter basıncı benzer şekilde düşer (62). Kalp atım hızı indüksiyon dozunda genellikle belirgin olarak değişmez.

Propofolün barorefleks mekanizmasını inhibe ederek hipotansiyona taşikardik yanıtı baskıladığı ileri sürülmüştür. Sistolik kan basıncı, induksiyon öncesi değerine göre, anestezinin sürekli infüzyonla devamında %20-30 azalır. Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen tüketimini belirgin olarak azaltmaktadır. Bu durum oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunmasını sağlar (53).

Solunum Sistemine Etkileri

Propofol ile induksiyondan sonra 30 saniyeden uzun süren apne meydana gelebilir (59,62,63). Apne sıklığı ve süresi, doza, veriliş hızına ve eş zamanlı kullanılan ilaçlara bağlıdır. İndüksiyon dozundan sonra apne görülme sıklığı %25-30'dur. Apne öncesinde belirgin tidal volüm azalması ve takipne görülmesi olağandır. İndüksiyondan sonra solunum hızı 2 dk içinde belirgin olarak azalır.

Propofol infüzyonunun sürdürülmesi (100 µg/kg/dk); tidal volümde %40 azalma, solunum hızında %20 artma ile sonuçlanır. Karbondioksite solunumsal yanıt infüzyon süresince azalır. İdame infüzyonunda (54 µg/kg/dk) PaCO₂ 39-52 mmHg'ya yükselir (53). Hipoksiye karşı solunumsal yanıtı baskılar (64). Çene ve farenks kaslarını gevşetir, laringeal refleksleri deprese eder, laringospazm, öksürük ve hıçkırık görülmez, airway iyi tolere edilir. Üst solunum yolu reflekslerini inhibe ederek, kas paralizisi olmadan entübasyona ve laringeal maske kullanımına yardımcı olur (65).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde bronkodilatasyon oluşabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe etmez (56).

Diğer Etkiler

Propofol nöromusküler blokajı artırmaz, malign hipertermiyi tetiklemez, malign hipertermiye eğilimi olan hastalarda tercih edilen induksiyon ajanıdır (66). Tek doz enjeksiyonu veya uzun süreli infüzyonu kortikosteroid sentezini etkilemez ve ACTH'a cevabı değiştirmez. Düşük dozlarda belirgin antiemetik etkiye sahiptir. Nöraksiyal bloklarda opioid verildikten sonra ortaya çıkan kaşıntıyı azaltır.

Alerjik reaksiyon olarak ciltte döküntü görülür. Ancak alerjik reaksiyon görülme olasılığı tiyopentalden daha yaygın değildir (67). El sırtındaki gibi küçük bir vene enjekte edildiğinde %10-58 oranında ağrıya neden olur. Antekübital fossadaki daha büyük venlere verildiğinde ağrı insidansı azalır. Tromboz ve flebit nadirdir. Myoklonus, kas seyirmeleri ve hıçkırık da bildirilen yan etkiler arasındadır (68).

Kullanım Şekli ve Dozu

Genel anestezi indüksiyon dozu, intravenöz 1-2,5 mg/kg'dır. Premedike edilmemiş hastalarda 2,25-2,5 mg/kg'dan verilir. İleri yaştaki hastalarda doz azaltılması önerilir. Genel anestezi idamesinde 50-150 µg/kg/dk dozunda azotprotoksit ve opioidlerle kombine edilerek verilir. Sedasyon için önerilen doz 25-75 µg/kg/dk'dır. Antiemetik olarak 10-20 mg bolus 5-10 dakikada bir tekrarlanabilir veya 10 µg/kg/dk'dan infüzyon yapılabilir (53).

Total intravenöz anestezi için, ilk 20-30 dakika süresince 12 mg/kg/sa, 20-30 dk süresince 9 mg/kg/sa, sonra 6 mg/kg/sa'den infüzyon hızı önerilebilir (61). Propofol infüzyon sendromu; yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımında ortaya çıkar (69). Sendromun en önemli özellikleri arasında ağır metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği gibi ölümcül seyredebilen bulgulardan oluşan bir klinik durumdur.

2.1.3.3.2. Remifentanil

İlk kez 1990 yılında insan üzerinde denenen bu ilaç 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanıma girmiştir. Piperidinden elde edilmiş en son opioiddir.

Remifentanil çok kısa etkili ve etkisi hızlı başlayan bir µ (mü) opioid reseptör agonistidir. Kimyasal yapısı fentanile benzese de ester bağlarına sahip olması nedeni ile fentanilden farklıdır. Bu ester bağlar sayesinde kandan ve dokulardan nonspesifik esterazlar ile hidrolize olur, bu da metabolizmasının hızlı olmasını sağlar (70).

İlacın klinik üstünlüğü; vücuttan atan organın işlevine bağlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olması, dolayısıyla etkisinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır (71). Remifentanil genel anesteziye ek olarak kullanılan ilk çok kısa etkili opioiddir (72).

Remifentanilin kararlı durum yarı ömrü $3,2 \pm 0,9$ dk olup uygulama sırasındaki infüzyon hızından bağımsızdır. Remifentanili diğer opioidlerden üstün kılan önemli özelliği yaklaşık 3 dk olan sabit kararlı durum yarı ömrüdür. Bu nedenle akümülyasyon olmaksızın çok uzun süre boyunca remifentanil infüzyonu uygulanabilir. İlaç enzimatik hidrolizle atılır ve yeniden dağılım önemsiz bir rol oynar. Vücudun tümünde kan ve dokularda bulunan, çok etkili bir enzim olan non-spesifik esterazlarla metabolize olur. Bu hidrolizin büyük bir kısmı, iskelet kasında gerçekleşir ve total remifentanil klirensi kalp debisinin yaklaşık %30-50'si kadardır. Ayrıca bu metabolizmada plazma kolinesterazları gibi özgül esterazlarda görülen genetik değişkenlik tipleri ve ilaç etkileşimleri de söz konusu değildir. Psödokolinesteraz için iyi bir substrat olmadığından, psödokolinesteraz eksikliğinden etkilenmez (72).

Klirens, pek çok değişkenden (bolus ya da infüzyon ile uygulama, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, cinsiyet, ilaç etkileşimleri) etkilenmediği için önceden tahmin edilebilir özelliktedir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olduğu belgelenmiş olan hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir (73). Hepatik yetmezlikte opioidlere sensitivitenin artması nedeniyle düşük konsantrasyonlarda dakika ventilasyonunda %50 azalma gözlenebilir. Renal yetmezlikte remifentanil dozunun azaltılması gerekmez ancak metaboliti renal ekstraksiyonla atıldığı için birikebilir. Buna rağmen metabolitin düşük potensi nedeniyle 24 saat infüzyon sonrasında bile belirgin klinik konsantrasyona ulaşamaz (74,75).

Remifentanil klirensini ve dağılım hacmini etkilediği gösterilen az sayıdaki etmen (yaş, vücut ağırlığı) ilacın etki süresinde büyük değişikliklere yol açmamaktadır (76).

Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanil, 3-[4metoksikarbonil-4[(1-oksopropil)-fenilamin]-piperidin] propanoik asit metil esterinin hidroklorid tuzudur. Molekül ağırlığı 412,9 D'dur. Chiral merkezi yoktur ve bu nedenle tek bir formda bulunur. 4-Anilidopiperidin yapısal sınıfının üyesidir. Zayıf bir bazdır.

Remifentanil liyofilize toz halindedir ve sulandırılarak hazırlanması gerekir. 25 veya 50 µg/ml olarak sulandırılan 1, 2, 5 mg'lık flakonlarda bulunmaktadır. Remifentanil yaklaşık olarak %70 plazma proteinlerine bağlanır. Yapılan çalışmalar, µ-opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, δ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine olan afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (77). Remifentanilin ana metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (78). Tüm anilidopiperidinler, µ-opioid reseptörler üzerinden etki ederler. Analjezik etki, presinaptik olarak eksitator nörotransmitter salınımının inhibisyonu ve postsinaptik olarak cAMP'nin inhibisyonu ile gerçekleşir. Voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının baskılanması ve artmış potasyum ile postsinaptik membranın hiperpolarizasyonu ile sonuçlanan guanin nükleotid bağlayıcı proteine (G protein) bağlanması yoluyla olur.

Piperidin halkasının N-alkil yan zinciri üzerine bir metil ester grubunun ilavesi, esteraz ile hidrolitik metabolizmasına olan hassasiyetin temelini oluşturur.

Remifentanilin çok kısa etki süresinin olması, devamlı bir opioid etkisi için bolus dozun öncesinde veya hemen sonrasında infüzyon başlanmasını gerektirir (79). Remifentanil infüzyon dozu 0,05-0,75 mcg/kg/dk arasında değişir (80).

Başlangıç yükleme infüzyonu 0,5-1 mcg/kg/dk olup infüzyona 0,1-0,3 mcg/kg/dk ile devam edilmelidir. İnfüzyonunun cerrahi bitiminden 5-10 dk önce kesilmesi yeterlidir (81). Düşük doz remifentanil infüzyonuyla postoperatif ağrı tedavisi de bildirilmiştir (79). Postoperatif analjezi için infüzyon kesilmeden hastaya ek ajan kullanılabilir (81). 0,1±0,05 mcg/kg/dk'lık bir infüzyon hızı analjezi devam ederken spontan ventilasyonun ve cevap verebilirliğin dönmesini sağlar (79).

Santral Sinir Sistemine Etkileri

Remifentanil EEG'de doza bağılı baskılanmaya neden olur. Serebral kan akımı, kafa içi basıncı, serebral metabolizma üzerine etkileri diğer opioidlere benzer. Kafa içi basıncı artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (82). Diğer opioidler gibi remifentanil de kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağılı artışa neden olur.

Remifentanil uygulamasından 30-60 saniye önce bir hipnotik ajan verilerek kas rijiditesi engellenebilir (83). Serebral perfüzyon basıncındaki azalma, sistemik kan akımındaki depresyona bağılı olarak, alfentanil ve remifentanil'in yüksek dozlarında görülebilir.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanil doza bağımlı olarak kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve kardiyak outputta azalma yapar (82). Nervus vagus aracılığıyla bradikardiye neden olabilir. Artmış vagal uyarı, atropin veya glikopirolat ile tedavi edilebilir (84). Arteriyel kan basıncında olan düşüş bradikardi, venodilatasyon, azalmış sempatik reflekslerin sonucu olur. Kardiyak kontraktileti deprese etmez. Kardiyak cerrahide kullanılabilir (85). Remifentanil histamin salınımına yol açmaz.

Solunum Sistemine Etkileri

Doza bağımlı olarak solunum depresyonuna yol açmaktadır. Ayrıca yaş, genel durum ve ağrı gibi etkenlerde solunum depresyonuna neden olabilir (82).

Remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkisi bolus uygulamaları ile direkt ilişkilidir. Sürekli infüzyon şeklinde uygulanması birikime neden olmadığı için infüzyonun kesilmesini takiben 10-15 dk sonra bu etkinin sona ermesi beklenir. Solunum depresyonu etkisi naloksan tarafından antagonize edilebilir (86).

Yan Etkileri

Güçlü μ (mü) reseptör agonisti olması nedeniyle solunum depresyonu, sedasyon, bulantı, kusma, kas rijiditesi, bradikardi ve kaşıntı gibi yan etkiler bildirilmiştir. Hızlı enjeksiyon güçlü toraks rijiditesine neden olabilir. Bunun gaba amino bütirik asit (GABA-erjik) internöronlarda bulunan μ (mü) reseptörleri üzerindeki etkisine sekonder olduğu kabul edilir.

2.1.3.3.3. Fentanil

Fentanil fenilpiperidin grubundan sentetik bir narkotik analjeziktir. Kimyasal yapısı petidine benzer ancak petidin türevi değildir. Mü ve kappa tipi opioid reseptörleri üzerine güçlü aktivite gösterir.

İlk kez 1960 yılında sentez edilmiş olan fentanilin analjezik etki gücü morfinin yaklaşık 100 katı kadardır. Lipid çözünürlüğü çok yüksektir ve hızla opioid reseptörlerine ulaşır. Bu nedenle etkisi 1-2 dakika içinde başlar. Tek bir dozdan sonra etki süresi, redistribüsyonu nedeniyle 20-30 dakika ile sınırlıdır. Fakat yüksek dozlarda ve infüzyonda bu etkiler 2-5 saat sürebilir ve ilacın eliminasyonu ile son bulur. Yaşlılarda etkisi 9 saat sürebilir. Diğer opioid ilaçlara benzer olarak analjezi, sedasyon, solunum baskılanması, vagal uyarı, bulantı-kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılık gibi etkiler gösterir (87-91).

Farmakokinetik

Fentanil yağda çözünürlüğü yüksek bir ilaçtır. Bu özelliği organ ve dokulardaki özellikle de santral sinir sistemi üzerindeki etkileri açısından önemlidir. Parenteral uygulamayı takiben kan-beyin bariyerini hızla geçer ve etkisi kısa sürede ortaya çıkar (92). Plazma proteinlerine %80-85 oranında bağlanır (93).

Fentanil büyük oranda yağ dokusunda tutulur ve plazmadaki konsantrasyonu yağdaki konsantrasyonunun altına düşünce, yavaş olarak dolaşıma geri salınır. Bu sayede plazma konsantrasyonu belirli bir seviyede kalır ve plazma eliminasyon yarı ömrü uzar ($7,9 \pm 3,2$ saat) (94,95).

Fentanil intravenöz uygulandıktan sonra plazma konsantrasyonu hızla düşer. Enjekte edilen dozun %98'i plazmadan 1 saat içinde kaybolur. Hızlı dağılım 1-2 dk, ikinci dağılım fazı ise 10-30 dakika sürer. Beyin fentanil seviyeleri plazma seviyeleri ile paralel seyrederek. Stabil durumda fentanilin dağılımı 3-6 lt/kg ve klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Yüksek lipid çözünürlüğü fentanilin fazla hacimli dağılımını açıklar. Bu fazla dağılım plazmadan hızla fentanil alımını sağlar.

Fentanilin hepatik klirensi yüksek olup hepatik kan akımına oldukça yakındır. Yüksek hepatik ekstraksiyon oranının olması da enterohepatik dolaşım sayesinde plazmadan fentanilin ikinci bir pik yapmasına neden olur. Bunun yanı sıra hepatik kan akımının düşmesi fentanil eliminasyonunu düşürür. Fentanil primer olarak karaciğerde N-deoksilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize edilir. Metabolitler enjeksiyondan hemen 1,5 dakika sonra plazmada görülmeye başlar ve bu metabolitlerin aktivitesi bilinmemekle birlikte etkisi minimaldir.

Fentanil klirensini, hepatik kan akımının, enzim aktivasyonunun azalması ve plazma proteinlerindeki değişiklikler belirler. Fentanilin çok az bir kısmı (%10) idrarla değişmeden atılır. Fentanilin %80'i plazma proteinine bağlanır ve belirgin miktarı eritrositler tarafından atılır. Fentanilin pH'sı fizyolojik pH'dan yüksek olduğundan daha çok iyonize halde bulunur. İntravenöz uygulama sonrasında, fentanil akciğerlerde belirgin olarak ilk geçiş dağılımına uğramaktadır (yaklaşık %70-85). Akciğerde birikim sadece geçici olmaktadır ve fentanil bimodal geri bırakılmaktadır (0,2-5,8 dakika) (96). Bu ilk alım etkisi propofol kullanılmış hastalarda daha azdır (87-90,97,98).

Sistemik Etkileri

Fentanil yüksek doz (50-100 mcg/kg) iv verildiği zaman derin analjezi ve bilinç kaybı oluşur. Analjezi amacıyla 2-10 mcg/kg iv anestezi amaçla 30-100 mcg/kg kullanılabilir. Yüksek dozlar veya fentanil infüzyonu sadece kontrollü mekanik ventilasyon planlanıyorsa kullanılmalıdır. Hızlı infüzyona 5 dk'da 4-5 veya 10 dk'da 2-3 mcg/kg/dk olarak başlanır (99,100). Takip eden infüzyon dozu için 0,1-1 mcg/kg/dk uygundur (81). Fentanil eşit dozlarda bile meperidin ve morfine göre

daha çabuk ve kısa süreli solunum depresyonu yapar. Bir bolus dozu takiben gecikmiş solunum depresyonu görülebilir. Bu gastrik sıvıdan sekestrasyonuna ve ince barsaktan emilimine bağlıdır. Bu fenomen opioidlerin çoğu ile olur. Fakat fentanilin lipide çözünürlüğünün fazla olması nedeniyle hızla yansıtılır (87,89,90,97).

Fentanilin kardiyovasküler sisteme etkisi azdır. Sıklıkla kardiyak cerrahide kullanılır. Analjezik ve anestezi dozlarında zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda nadiren hipotansiyona neden olabilir. Kardiyovasküler sistemdeki etkisi bradikardidir. Miyokard kontraktilitesinde ya çok az ya da hiçbir değişiklik oluşturmaz. Vagal uyarıya bağlı olarak kalp hızı düşer. Hipotansiyon buna bağlı oluşabilir. Genelde diğer tüm hemodinamik parametreler stabil kalır. Bradikardi de antivagal ilaçlarla premedikasyon ya da tedavi ile düzeltilebilir. Histamin salınımına neden olmaz. Fentanil; plazma antidiüretik hormon (ADH), renin veya aldosteron artışını önler ve renal fonksiyonu korur. Yüksek dozda fentanil kullanımını takiben yapay solunumunu güçleştiren göğüs duvarı rijiditesi gelişebilir.

Bulantı, kusma insidansı diğer opioidlere benzerdir. Fentanil kullanımını takiben safra taşı varlığını takip eden Oddi sfinkter spazmı tespit edilmiştir. Gastrointestinal sistem (GİS) motilitesinin azalması, sekresyon volümünün artışı ve boşalma zamanının uzamasına neden olabilir. Cerrahiye stres cevabı etkili şekilde azaltır, hiperglisemi cevabını azaltır, plazma kortizol ve büyüme hormonu artışını önler. Endokrin ve metabolik cevabın azaltılmasında morfinden daha etkilidir (48,78,87,90,97).

İntravenöz fentanil uygulanmasını takiben etkinin başlama süresi bir dolaşım zamanı kadardır. Fentanilin redistribüsyonu hızlıdır ve etki süresi yaklaşık olarak 30 dakikadır. Yüksek doz ve tekrarlayan uygulamalar birikim sonucu sedasyonun ve solunum depresyonunun uzamasına sebep olur. Fentanil karaciğerde metabolize olur, yarılanma ömrü kişisel farklılık gösterse de yaklaşık 3-3,5 saattir (94).

2.1.3.4. Derlenme ve Taburcu Etme Kriterleri

Ameliyat odası dışında genel anestezi, bölgesel anestezi ve monitörlene anestezi bakımı (MAB) alan hasta; girişim odasında yeterli derlenme kriterlerine sahip değilse, güvenli şartlarda derlenme ünitesine taşınarak standartlara uygun bir bakım almalıdır (101).

Girişim tamamlandıktan sonra da hastalar komplikasyonlar açısından risk altında olabilirler. Bu nedenle hastalar, kardiyorespiratuvar depresyon tehlikesi ortadan kalkıncaya, sedasyon öncesi bilinç düzeyine ulaşıncaya kadar derlenme odasında izlenmelidir (24,102).

Uyanma odasında, sedasyon sonrası değerlendirmede birçok sedasyon sonrası taburculuk skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar arasında;

1. Steward Postanestezik Değerlendirme Sistemi: Bilinç seviyesi, havayolu ve hareketlilik olmak üzere 3 kriter kullanılır.
2. Aldrete Skorlaması: Aktivite, solunum, dolaşım, bilinç ve renk gibi 5 kriter değerlendirilir.
3. Modifiye Aldrete Skorlaması: İnfant ve çocuklarda kullanılabilir. Aldrete skorlamasına ek olarak oksijen saturasyonu yer almaktadır.

Hastaların mental durum ve sedasyon düzeyleri periyodik olarak (en azından 15 dakika aralıklarla) izlenmelidir. Hipoksinin önlenmesi için oksijen verilmelidir. Endikasyonu varsa bulantı/kusmayı önleyici ilaçlar uygulanmalıdır (24).

Hastanın taburcu olmasına anestezi uzmanı veya ilaçları uygulayan kalifiye personel karar vermelidir (102).

Günübirlik hastalar taburcu edilmeden önce mutlaka yeniden muayene edilmeli, vital fonksiyonları kontrol edilmeli ve evine daha sonra gönderilmelidir. Eğer bir komplikasyon gelişmiş veya gelişmesi bekleniyorsa hasta evine gönderilmemeli ve hastanede tedavi edilmelidir.

Günöbirlik Hastalar Taburcu Edilmeden Önce;

1. Tamamen uyanık ve oryante olmalıdır.
2. Bebekler ve zihinsel durumu başlangıçta bozuk olan hastaların motor, zihinsel ve fiziksel durumlarının preoperatif düzeye dönmeleri beklenmelidir.
3. Vital bulgular stabil ve kabul edilebilir sınırlar içerisinde olmalıdır.
4. Antagonist ilaç (flumazenil, naloksan) verilen hastalarda yeniden sedasyon gelişmeyeceğinden emin olmak için yeterli süre (2 saate kadar) beklenmelidir.
5. Kantitatif sedasyon skorunun kullanılması hastanın taburcu edilebilmesine yardımcı olabilir.
6. Günöbirlik hastalar taburcu edilirken, yanlarında sorumlu bir erişkin bulunmalıdır.
7. Hastaya girişim sonrası uygulanması gereken diyet, ilaç ve aktivite ile ilgili (varsa) yazılı bilgi verilmelidir (101).

2.1.3.5. Postoperatif Ağrının Taburculuk Üzerine Etkisi

Günöbirlik hastalarda peroperatif yeterli ağrı kontrolünün postoperatif ağrı oluşumunu da önemli oranda kontrol edebileceği bilinmektedir. Hastalarda taburculuğu geciktiren en sık faktör postoperatif ağrıdır. Kliniklerin çoğunda taburculuktan sonra da 1-2 gün telefonla ağrı takibi yapılmaktadır (103).

2.1.3.5.1. Vizüel Analog Skala (Visual Analogue Scale, VAS)

Uyanık olan hastalarda ağrının şiddetini ve analjezik ihtiyacını değerlendirmek üzere oluşturulmuş bir skaladır. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; “Ağrı Yok” ile başlayıp “Dayanılmaz Ağrı” ile biten bir hattır. Burada 0: hiç ağrının olmaması 10: dayanılmaz ağrı olarak hastaya anlatılır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Hasta ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir.

Ağrı yok başlangıcı ile işaretlenen nokta arası “cm” olarak ölçölüp kaydedilir. Ancak VAS'ın doğruluğunu kanıtlamanın mümkün olmadığı bilinmektedir (104).

Subjektif kriterli diğer tek boyutlu ağrı ölçüm yöntemleri olarak Analog Renkli Devamlı Skala (*Analogue Chromatic Continuous Scale, ACCS*), yüz ifadesi skalası (*Face Scale, FS*), basit kelime skalası, kart tasnif yöntemleri, dermatoma ağrı çizimi gibi yöntemler sayılabilir.

2.1.3.6. Sedasyonda Serebral Monitorizasyon

2.1.3.6.1. EEG ve BİS

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 kaydıdır (105). 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 güçlüğu gibi dezavantajları da bulunmaktadır (106).

Günümüzde anestezi derinliğini izlemede kullanımı hızla artan bir başka yöntem de BİS monitörüdür. Bispektral indeks (BİS) monitörizasyonu bir EEG parametresi olup anestezik ve sedatif madde uygulanması esnasında hasta yanıtını gösteren özgül bir parametredir (107). Genel anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde BİS monitörizasyonu, kan basıncı, kalp hızı ve pupil büyüklüğünü değerlendirmekten daha objektif olduğundan yetersiz anesteziye bağlı intraoperatif hatırlamayı engellemek için yaygın olarak kullanılır (108). BİS hem cevap verme düzeyi ile iyi korele olmuş hem de bilinç kaybı için mükemmel bir öngörü aracı olmuştur.

Subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen ve hızlandırılan, toplam eksitator ve inhibitör postsinaptik aktivitenin sonucu olarak meydana gelen

kortikal elektriksel aktiviteyi gösteren EEG, aynı zamanda pek çok sebeple anestezi derinliğinin de bir ölçütüdür. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile doğrudan değişim gösterir. EEG aktivitesini etkileyen anestezi ilaçları, bu etkilerini serebral kan akımı ve metabolizmayı etkileyerek gösterirler (109).

Anesteziklerin EEG değişikliklerine yol açtıklarının tanımlanmasından beri, anestezi ajanlarının dozu ve özgül EEG dalgaları arasındaki belirgin bağlantı birçok çalışmada gösterilmiştir (110).

Rosow, 1985'te EEG monitörizasyonunun anestezi sırasında kullanımını sınırlayan birkaç faktör belirlemiştir (107). Bu faktörler sırasıyla yöntemin pahalı ve hacimli bir ekipman olması, uzman kullanıcıya ihtiyaç duyulması, çoklu ilaç kullanımının değişken etkisi, kişisel ölçüm farklılıkları, çevresel elektriksel faktörler, tek bir EEG kanal kullanımı, saf EEG içindeki veri yoğunluğu, elektrotların yerleştirilmesinin zaman alması, kolayca anlaşılabilir veri sonuçlarının geliştirilmesindeki zorluk ve veri eksikliğinin hasta sonuçlarında çelişki yaratmasıdır.

Dijital teknoloji ve elektrik donanımındaki gelişmeler; küçük ama göreceli olarak daha ucuz, mükemmel sonuç kapasitesine sahip ve ameliyathanede kullanılabilir EEG monitörlerinin gelişimini sağlamıştır. Bu cihazlar sinyal düzenleyici "software" algoritma ile ham EEG içinde toplanan yoğun miktardaki verileri azaltmakta ve sayısal olarak karakterize etmektedir (109,110).

Tiyopental ve propofol gibi hipnotik ilaçlar hareketi baskılamadan kortikal EEG'de değişiklik ve uyku oluşturabilir. Tam aksine opioid analjezikler ise çok az EEG değişikliği oluşturarak hareketi baskılayabilirler. Bu nedenle BIS üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalarda; hipnotik durum, uyanıklık ve hatırlama noktaları üzerinde durulmuştur. Bu parametrelerdeki değişimler büyük oranda kortikal EEG'de gözlemlenmektedir (35).

Hipnotikler gibi diğer genel anestezi ilaçları da, EEG frekansında azalma ve ortalama güçte artışa yol açarlar. Matematiksel olarak EEG dalga formundan elde edilen bu veri, güç spektrumu olarak adlandırılır. Bütün güç spektrumu genellikle tek bir sayıya indirgenir ve bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için

kullanılır. Güç spektrum; median frekans, rölatif dalga güç, spektral edge frekans gibi bileşenlerden oluşur (109,110). Kısaca EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan güç spektral analiz (Fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açıları ve amplitüdlerinin histogramı olan frekans spektrumunu üretir. Geleneksel güç spektral analizi, sadece frekans ve amplitüd tahminlerini kullanır, faz bilgisi ihmal edilir. Bispektral analiz; Fourier analizinin farklı frekansları arasındaki faz korelasyonunu karakterize eder (faz enlenmesi). Faz korelasyonları beyindeki bağımsız EEG uyarıcılarının sayısıyla bağlantılıdır (111). Faz korelasyonlarının anlamı açık olmayıp, BİS bu faz korelasyonlarını sayısal olarak gösterir. Böylece BİS'in kullanımı, EEG parametrelerini tespit etmekte kullanılmak üzere, Fourier analizinden elde edilen bilginin daha kıyaslanabilir bir tanımlayıcı olmasına izin verir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki korelasyonları veya enlenmeyi inceleyen bir analiz metodu olup, özgül olarak bispektral EEG'deki senkronizasyon düzeyini sayısal olarak gösterir (112).

Değişik varyasyonlarda anestezi rejimleri uygulanan 2000'den fazla hastadan EEG kayıtları ve klinik kayıtlar toplanarak geliştirilen veri tabanı, öğrenme ve test etmede kullanılan bu indeksi geliştirme ve değerlendirmede kullanılmıştır. Kaydedilmiş ve birleştirilmiş EEG segmentinden oluşturulmuş olan veri tabanı klinik olarak hipnotik durum veya sedasyon düzeyi oluşturmuştur. Farklı hipnotik durumlar, sedasyon düzeyleri arasındaki ayrımı en iyi yapan özellikler birleşik bir indeks oluşturmak üzere çok değişkenli istatistiksel modeller kullanılarak birleştirilmiştir (113).

BİS, üç analiz adımının kombinasyonu kullanılarak eş zamanlı hesaplanmıştır. İlk adım; hareket, elektromiyografi (EMG) veya elektrokateterle oluşan parazitleri içeren segmentleri saniye saniye EEG sinyalinde ayıran ve işaretleyen bir EEG önizlemcisidir. İkinci adım; önceden tanımlandığı şekilde geliştirilmiş algoritm kullanılarak, seçilmiş EEG özelliklerinin kombinasyonu yoluyla hipnoz - sedasyon indeksinin hesaplanmasıdır. Üçüncü adım; hipnoz - sedasyon indeksi, EEG'deki baskılanmanın düzeyini daha iyi yansıtacak şekilde modifiye edilmiştir. Baskılanma oranı; parazitsiz verilerdeki EEG yüzdesi şeklinde hesaplanmıştır (113).

BİS 1985'ten bu yana geliştirilmekte olan kompleks, tescilli bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir şeklini, beyinde anestezi etkinin göstergesi olarak 1996'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış olup bu endikasyon için onay almış tek cihazdır (107). Bu oluşum EEG verilerinin alınması, parazitlerin uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılmasını içerir. Ek olarak eşitlenmiş anestezi konsantrasyon boyunca cilt insizyonuna hareket veya hareketsizlik gibi klinik veriler bir araya getirilmiştir. İstatistiksel veri analizi; teknikler, klinik ve farmakolojik son noktalarla en iyi uyumu sağladığı görülen EEG bileşenlerini tanımlamak üzere kullanılmıştır. BİS algoritmi "Fourier analizi" ve "bispektral analiz" bileşenlerinin optimal kullanımı ve bazı anestezi ilaçlarla görülen EEG'nin başlangıç aktivasyonunun azaltılması için EEG'ye uyarlanmıştır. BİS indeksi; zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerin bileşiminden oluşan kompleks bir indekstir (114).

BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir (Tablo 2.5). Bu bilgiler ortalama her iki ile beş saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmektedir. Bu sayede oluşan sinyal elektrokoter tarafından etkilendiğinde, sayısal bir BİS değerinin devamı sağlanmış olur. Aynı zamanda hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir (115).

Tablo 2.5: BİS indeksinin elde edilmesi

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

BİS indeksinin yorumlanmasında üç temel özellik bilinmelidir:

- Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir ve bu durum uyku sırasında değişmektedir.
- BİS istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçüm yöntemidir.

- BİS, beynin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer ancak belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

BİS monitörü; bispektral indeks izlem sistemi, açma kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile dijital sinyal çevirici içeren olgu ara kablosu, BİS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Sonuçlar, BİS uyumlu yazıcı ile basılabilmektedir. BİS monitörü, kullanımı kolay, küçük, operasyon odası kullanımına uygun ve kalibrasyon gerektirmeyen bir formatta yapılmıştır.

Alın ve temporal bölgeye uygulanan elektrotu dışında cilt altı iğne elektrotları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılar. BİS monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (SR), elektromiyografi aktivitesi (EMG) ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. BİS monitörü tek kanallı, ham EEG trasesini devamlı gösterir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler daha iyi sinyali belirtir. Sinyal kalite indeksinin %50 üzerinde olması yeterli EEG transmisyonunu gösterir ama pek çok çalışmada sinyal kalite indeksinin %80 üzerinde olması hedeflenmiştir. Baskılanma oranı (SR) önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj ölçütleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR=100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında SR=0 olarak görüntülenmektedir. Elektromiyografik çubuk EMG aktivitesini gösterir, kas hareketi ve tonusunda artışa yol açan herhangi bir durum refleks kas uyarılmasına ve EMG aktivitesinde artışa yol açar. Örneğin 40-50 desibelin üzerinde olması BİS'te ciddi etkileşime neden olabilir (116).

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezik ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile koreledir. 100 civarında BİS değerleri hastanın uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS değeri 70'in altına indikçe hatırlanma olasılığı dramatik olarak düşer. BİS indeksi 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür. BİS indeks değerleri 40'ın altına indiğinde anestezik etkisinin EEG üzerinde daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, BİS indeks değerlerinin genel anestezik sırasında 40-60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir (6). Yeterli sedasyon düzeylerinde BİS indeks değerlerinin >70 olduğu

gözlenebilir, ancak bilinçlilik ve hatırlama olasılığı daha yüksektir. BİS değerleri ve sedasyon düzeyleri arasındaki korelasyon Tablo 2.6’da gösterilmektedir (117).

Tablo 2.6: BİS değerleri ve sedasyon düzeyi arasındaki ilişki

BİS Değeri	Sedasyon Düzeyi
100-86	Uyanık
85-66	Yüksek sesli uyarana cevap verir
65-41	Uyaranlara minimal cevap, hatırlama olasılığı düşük
40-20	Ağrılı uyarana cevapsız, derin sedasyon
20	EEG’de süpresyon
0	Beyin aktivitesi yok

BİS indeks değerleri 15-30 saniye önceki EEG dalgasından elde edilir. Bu nedenle ölçümünden hemen önceki bir durumun göstergesidir. Klinik ortamda, örneğin cerrahi sırasında kararlı ve sabit bir ortam yoktur. Perioperatif BİS indeks değerleri beyindeki anestezi konsantrasyonu, analjezi seviyesi, cerrahi uyarı gibi birçok değişkene bağlıdır. Bu dinamik değişkenlerle BİS indeksi tarafından ölçülen beynin durumu değişiklik gösterir. Yine de BİS indeksi yüksek oranda beynin bu yeni durumlara yanıtının net etkisini gösterebilir (118).

BİS indeks değerleri doğal uykuda düşmektedir. Fakat bu düşüş propofol, tiyopental veya volatil anesteziğin meydana getirdiği kadar fazla değildir (119).

EEG dolayısıyla BİS, nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi, hipotermi, genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları, EMG, sedasyonun cinsi ile de değişebilir (Örneğin; ketamin kullanıldığında EEG aktive olup, BİS yüksek olabilir) (116). Aminofilin, katekolaminler, BİS’i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır (118).

Teorik olarak beyin durumunun monitörizasyonu, diğer monitörize oluşumlarla ve klinik bulgularla beraber, hipnotik ve analjezik ilaç kullanılmasını daha iyi dengeleyebilir. Potansiyel olarak BİS indeksinin kullanımı aşağıda belirtilen kazançları sağlayabilir (107);

- Uyanma riskinin azalması
- Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ilaç verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması
- Daha iyi derlenme, derlenme süresinin kısalması
- Anestezik ilaçların daha doğru seçilebilmesi

2.2. Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif terimi Latince ‘Cognita’ sözcüğünden gelmektedir. Kognisyon kişinin, bilgi edinmesini, problem çözmesini sağlayan algılama, hafıza ve bilgiyi yorumlama faaliyetleri olarak tanımlanmaktadır (120).

Kognitif fonksiyonlar; bilinç, yönelim (oryantasyon) dikkat ve konsantrasyon, bellek, okuma ve yazma kapasitesi, görsel ve uzaysal yetiler, soyut düşünme, bilgi birikimi, içgörü, okuma ve yargılama olarak sıralanabilir. Bu fonksiyonlarda görülen yetersizlikler toplumsal ve mesleki işlevsellikte ve diğer önemli alanlarda göze çarpan sorunlara yol açabilirler. Bu kognitif fonksiyon bozuklukları çeşitli nöropsikolojik testler ile tespit edilebilmektedir.

“Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM- IV)” sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılmaktadır (7):

1. Deliryum

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

2. Demans

Çoklu kognitif yetersizlik (dil, yönetsel işlev ve bellek bozukluğu) ile karakterizedir. Bu kognitif bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki

işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.

3. Amnestik Bozukluklar

Hem yeni bilgileri öğrenme, hem daha önce öğrenilmiş bilgileri hem de geçmişteki olayları anımsama yetilerinde bozulma ile karakterizedir. Diğer kognitif fonksiyonlarda belirgin bir bozukluğa rastlanmaz.

4. Nörokognitif Bozukluk

İki veya daha fazla kognitif fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup, çoğunlukla iki haftadan önce düzelme göstermez. Bellek, yönetsel fonksiyonlar (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme), dikkat, konsantrasyon ve konuşma gibi kognitif fonksiyonlarda bozukluklar görülür.

Anestezik ajanların akut bilinç kaybının ötesinde santral sinir sistemi fonksiyonlarını da değişik derecelerde ve sürelerde etkiledikleri ve kognitif bozukluklara yol açabildikleri bilinmektedir. Postoperatif kognitif bozukluklarını; postoperatif deliryum ve postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak iki ana grupta incelemek mümkündür:

1. Postoperatif Deliryum

Yaşlı hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede kalma süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi arttıran bir sendromdur. Deliryum, bilinç ve kognisyondaki akut bozukluklar ile karakterizedir.

Kognitif fonksiyonlardan oryantasyon, konuşma, öğrenme ve hafızada bozukluklar ile beraber emosyonel rahatsızlıklar, anksiyete, hiddet ve depresyon görülebilir. Postoperatif deliryum gün içinde dalgalanmalar göstermektedir (7).

2. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon (POKD)

Anestezinin sonlandırılmasından sonra psikomotor fonksiyonların preoperatif seviyelere dönmesi zaman almaktadır. Ameliyat sonrası görülen psikomotor fonksiyon bozukluğu postoperatif kognitif disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır (121). POKD, orta derecede bir nörokognitif bozukluktur (122). Çok kısa süreli cerrahi girişimleri bile izleyebileceği gösterilmiştir. Sıklıkla kısa süreli ve geçici bir durum olmasına rağmen, nadiren de olsa POKD ile uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk gelişip ciddi problemlere yol açabilir (120).

POKD Tanı Kriterleri;

- Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması.
- Yönelimsel fonksiyonlarda bozukluk (planlama, organizasyon, soyut düşünme).
- Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psiko-motor yetilerde zayıflama.
- Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama.

POKD etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalar multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Yaşlı hastalarda nörofizyolojik rezervin azalmasına bağlı olarak nörotransmitter sistemdeki dengesizliğin (özellikle asetilkolin ve serotonin) POKD oluşumunda rol oynayabileceği görüşü son yıllarda güncellik kazanmıştır. Diğer bir görüş ise inflamatuvar mediyatörlerin (sitokinler) ve genetik faktörlerin POKD oluşumunda rol oynayabileceğidir.

POKD, antikolinergik mekanizma veya asetilkolin, bilinç düzeyini regüle eden temel nörotransmitter, yapımındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen santral kolinerjik yetersizlik olarak düşünülebilir. Ruh hali, uyku ve kognisyonu modüle eden serotoninergik fonksiyonun azalması da POKD etyolojisinde rol oynayabilir. Dopamin, gama-aminobutirik asid ve glutamat gibi diğer nörotransmitterlerin de bu konuda katkıları olduğu ileri sürülmektedir (7).

POKD için risk faktörleri; ileri yaş, önceden var olan kognitif bozukluk, düşük eğitim seviyesi, kötü sağlık durumu, eşlik eden hastalığın ciddiyeti ve postoperatif ağrıdır.

2.2.1. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

2.2.1.1. Mini Mental Test (MMT)

Kognitif (bilişsel) fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılan MMT (mini mental test) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından 1975’de yayınlanmıştır (123). Standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendiren testler çok fazla soru içermeleri ve uygulamaları 30 dakikadan fazla zaman aldığı için bu test alternatif olarak kısa sürede uygulanabilen bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. MMT kısa bir süre sonra hem klinik uygulamada hem de araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bugün, klinik pratikte, bilişsel bozuklukların saptanmasında, demansiyel bozuklukların seyri ve tedaviye yanıtlarının izlenmesinde, araştırma sahasında da toplum içerisinde veya bir kurumda yaşamını sürdüren yaşlılarla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda başvurulan popüler bir test olma özelliğini sürdürmektedir (124).

Mini Mental Test, farklı kültürel ve etnik gruplarda kullanılmış ve orijinal dili olan İngilizce’den başka, Çince, İspanyolca ve Hindu dili gibi birçok ayrı dile çevrilmiş; modifiye bir versiyonu da işitme engelliler arasında başarı ile kullanılmıştır (124). Mini Mental Test sonuçları ile kraniyal BT anormallikleri ve serebral ventriküllerin hacimleri, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ile serebral perfüzyon defisitleri gibi radyolojik ölçümler arasında korelasyon gösterilmiştir (125).

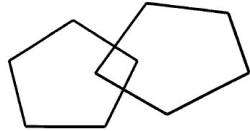
Mini Mental Test, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi kısa bir süre içerisinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Uygulama esnasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici, utandırıcı veya güçlük verici bir yanı bulunmamaktadır. Yönelim, kayıt hafızası,

dikkat, hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on maddeden oluşmakta ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir.

Testin orjinalinde uygulama esnasında uyulması gereken bazı talimatlar yer almakla birlikte, bunların oldukça esnek bırakılmış olduğu ve uygulayıcının subjektif değerlendirmelere sıkça başvurduğu gözlenmektedir. Böylece farklı uygulayıcılar kendilerine ait uygulama ve puanlama teknikleri geliştirebilmekte, bu ortaya çıkan farklı uygulama biçimleri de testin güvenilirliğini ve yaygın kullanım şansını azaltmaktadır. Bu da, bu istenmeyen durumun çözümü için standardizasyona yönelik çaba harcanmasına yol açmıştır.

Dünya üzerinde en yaygın kullanıma sahip ölçeklerden biri olan MMT' in Türkiye'de de kabul gördüğünü söyleyebiliriz. İlk olarak Folstein ve arkadaşlarınca (123) yayınlanan orijinal Mini Mental Test ve Molloy ve Standish (126) tarafından oluşturulan standardize versiyon ve uygulama yönergesi 3 psikiyatrist tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir. Yönerge eşliğinde kullanılan bu versiyonda, testin farklı zamanlarda veya farklı kişilerce uygulanması ile oluşan değişkenliğin azaltılması amaçlanmıştır.

Tablo 2.7: Standardize mini mental test (SMMT)

Ad Soyad: Tarih: Yaş: Eğitim (yıl): Meslek: Aktif El: T. Puan:	
YÖNELİM (10 puan)	<ul style="list-style-type: none">• Hangi yıldayız?• Hangi mevsimdeyiz?• Hangi aydayız?• Bu gün ayın kaç?• Hangi gündeyiz?• Hangi ülkede yaşıyoruz?• Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?• Şu an bulunduğunuz semt neresidir?• Şu an bulunduğunuz bina neresidir?• Şu an bu binada kaçınca kattasınız?
KAYIT HAFIZASI (3 puan)	<ul style="list-style-type: none">• Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) (Her doğru isim 1 puan)
DİKKAT ve HESAP YAPMA (5 puan)	<ul style="list-style-type: none">• 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)
HATIRLAMA (3 puan)	<ul style="list-style-type: none">• Yukarıda tekrar ettiğimiz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)
LİSAN (9puan)	<ul style="list-style-type: none">• Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)• Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" 1 puan (10 sn tut)• Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan)• Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.(1 puan)• Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın.• GÖZLERİNİZİ KAPATIN. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (1 puan) 

Standardize Mini Mental Test Uygulama Klavuzu

Başlangıç

1. Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin isim ve soyadı sorulur.
2. Görme ve işitme için yardımcı cihazı varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanır.
3. Testin uygulanacağı kişilere, bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır.
4. Sorular, anlaşılmadığı veya cevap vermeye teşebbüs edilmediği görüldüğünde, en fazla üç kez tekrar edilir ve yine cevap alınamazsa sözel veya fiziksel hiç bir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.
5. Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere, bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı diğer yüzünde dört yanlı bir figür oluşturacak biçimde iç içe geçmiş iki beşgenin çizgili olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

Uygulama

1. SMMT "Size bazı sorular sormak ve çözmek için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın" sorusu ile başlar.
2. Her bir sorunun klinik tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.
3. Soruların soruluş şekli görüşmeciye bırakılmamış olup, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirlenen şekliyle sorulması gereklidir.
4. Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılacağı boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.
5. Zaman sınırlaması verilen sorularda, görüşmeci talimat bitiminden itibaren süre tutar. Hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin

uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre başladığında, görüşmeci "Teşekkürler, bu kadarı yeterli" diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması, değişkenliği azaltmak, güvenilirliği arttırmak, hastanın yetersiz kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksiyonlar geliştirmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmek için konulmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında; örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında, zaman dolduğu halde işlem sürmekteyse tamamlanması beklenilir.

Yönelim

1. Hangi günde bulunulduğu sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorulduğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşmeci cevabın doğruluğunu değerlendirmelidir.
2. Bulunulan ülke, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

Kayıt Hafızası

1. Görüşmeci hastadan 1 sn ara ile söyleyeceği 3 kelimeyi tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilir, her doğru kelimeye 1 puan verilir, sıra ile tekrarı gerekmez.
2. Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarlanıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanır.

Dikkat ve Hesap

100'den geriye doğru 7 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan işlemde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesi istenir.

Hatırlama

Kayıt hafızası bölümündeki üç kelimenin (masa, bayrak, elbise) hatırlanması istenir. Sıra önemsenmez.

Lisan Testleri

1. Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. Cevap için 10 sn verilir. (Toplam puan 2)
2. Yandaki cümlenin tekrarı istenir: "Eğer ve fakat istemiyorum" 10 sn süre verilerek kelimelerin doğru sıra ve eksiksiz tekrarına puan verilir. Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlılarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlenin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır. (Toplam puan 1)
3. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlemi uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. Hastaya "Masada duran kağıdı sol/sağ (baskın olmayan) elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen" cümlesi söylenerek 30 sn süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde (talimat okunmadan) kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmez. Görüşmeci kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutmalı, talimatı verdikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmeli.
4. Bir kağıda büyük harflerle ve puntolarla rahatça okunabilecek şekilde yazılmış cümle okutularak ne yazıyorsa onu yapması istenir.(Toplam 1 puan)
5. Hastaya bir kağıt ve kalem vererek tam bir cümle yazması istenir. 30 saniye süre tanınır. Anlam içeren doğru bir cümle için 1 puan verilir (özne, yüklem, nesne bulunmalıdır).
6. Hastaya bir kağıt, kalem ve silgi verilerek şekli gösterilen birbiri içine geçmiş iki beşgeni kopya etmesi istenir. 1 dakika süre tanınır.

Beşgenlerin kenar sayılarının tam olmasına dikkat edilir. (Toplam 1 puan)

2.2.2. Anestezi İlaçlarının Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Anestezi uygulanan hastaların hızla derlenmeleri ve mental anlamda da anestezi öncesi durumlarına gelmeleri anestezi uzmanları için önemli bir hedefdir (127).

Anestezi ajanlarının tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla birlikte asıl etkilerini santral sinir sistemi üzerinde gösterirler. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların değişen derecelerde etkilenmesine neden olur.

Anestezi uygulamasının ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmak veya anestezi ajanlarının kümülatif etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacı ile postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir.

Postoperatif kognitif disfonksiyonlar morbidite ve hastanede kalış süresinde artışa, günlük aktiviteye geri dönüşte de gecikmeye neden olurlar. Postanestezi etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, hafıza, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemlidir. Anestezi maddelere maruz kaldıktan sonra, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda 10-12 saat süre ile bozulma olduğu görülmüş, duyarlı testlerle de bu bozulmanın 1-2 gün sürebildiği gösterilmiştir (128). Hastalar, hastaneden taburcu edildikten sonra araba sürmek ve işe dönmek gibi normal günlük aktivitelerine geri dönene kadar geçen bir süre psikomotor ve kognitif yetersizlik göstermekte oldukları tespit edilmiştir (24).

Anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir. Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor kabiliyetlerde bozulmalar sıklıkla kısa süreli ve geçici olmaktadır. Bu semptomların çok kısa süreli anestezi uygulamalarında da izlenebileceği gösterilmiştir. Anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza etkilenirken, yaşlı hastalarda mental organizasyonlar daha çok etkilenmektedir (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Günübirlik jinekolojik cerrahilerde yapılması planlanan çalışmamıza Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ocak 2015-Haziran 2016 tarihlerinde yapılan vakaların dahil edilmesi planlandı. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan alınan onay (Sayı: 80576354-050-99/100) sonrası prospektif olarak planlanan çalışmamızdaki tüm gönüllülerden aydınlatılmış onam alındı. Çalışmamıza 18-70 yaş arası, ASA I-II risk grubundaki, elektif dilatasyon küretaj veya terapötik küretaj yapılacak olan 60 kadın hasta dahil edildi. Nöropsikiyatrik hastalığı (depresyon, geçirilmiş serebrovasküler olay, mental retardasyon, psikoz, alzheimer gibi) olan, çalışmada kullanılan ilaçlara alerjisi olan, ileri düzeyde sistemik hastalığı olan (ileri kalp yetmezliği, ileri solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi) işitme kaybı olan, madde bağımlılığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmadaki tüm hastalar operasyondan bir gün önce genel anestezi muayeneye alınmış ve mini mental test (MMT) ile değerlendirilmiştir. Kısa süreli cerrahiler üzerinde uygulanacak olan çalışmanın genel ölçüm parametrelerini etkileyeceği düşünüldüğünden hastalara preoperatif herhangi bir premedikasyon uygulanmamıştır. Operasyon günü preoperatif değerlendirme odasında monitörize edilip vital bulguları (nabız, noninvaziv kan basıncı, oksijen satürasyonu) ölçülüp damar yolu açılması planlandı. Preoperatif değerlendirme odasında hastalar zarftan kağıt çekme yöntemiyle randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Ölçümleri kayıt edilen hastalar operasyon odasına gönderildi.

Birinci gruptaki hastalar fentanil alan grubu (Grup F), ikinci gruptaki hastalar remifentanil alan grubu (Grup R) oluşturdu. Operasyon odasına alınan tüm hastalar öncelikle monitörize edildi. Çalışmada ki tüm hastalarda elektrokardiogram, nabız ölçümü, noninvaziv kan basıncı ölçümü, pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu ölçümü, bispektral indeks (BIS) (Draeger BISx, Aspect Medical Systems, Norwood, USA) ile şuur düzeyi ölçümü kullanıldı. Tüm bu monitörizasyon parametrelerinin bazal sonuçları anestezi başlamadan önceki ilk değerler olarak kaydedildi. Sedasyon düzeyinde anestezi alması planlanan hastaların tüm vital değerleri ve şuur düzeyi

ölçümleri 2 dakikada bir kaydedildi. İşlem boyunca tüm hastalara 4 lt/dk'dan maske ile oksijen verildi. Sedasyon için kullanılan tüm ilaçlar intravenöz olarak verildi. Grup F'deki hastaların işlem başlangıcında intravenöz puşe olarak 1 mg.kg⁻¹ propofol (Propofol %1 Fresenius, 200mg/20ml ampul, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden) ve 1 mcg.kg⁻¹ fentanil (Talinat, 0.5mg/10ml ampul, İDOL İlaç Dolum San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) alması planlandı. Ek olarak bu hastalara işlem boyunca 25-75 mcg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda intravenöz propofol infüzyonu uygulandı, ağrısı olan hastalara da ek doz olarak 25 mcg fentanil uygulandı. Grup R'deki hastalar işlem başlangıcında intravenöz puşe olarak 1 mg.kg⁻¹ propofol ve 0.5 mcg.kg⁻¹ remifentanil (Ultiva 2mg flakon, GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, İtaly) alması planlandı. Bu gruptaki hastalara da işlem boyunca 25-75 mcg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda intravenöz propofol infüzyonu uygulandı, ağrısı olan hastalara da ek doz olarak 20 mcg remifentanil uygulandı. İntravenöz sedatif ilaçlar başladıktan sonra hastanın yeterli sedasyon düzeyine (BİS<80) ulaşma süresi 'uyuma süresi' olarak tanımlandı ve her hasta için saniye cinsinden kayıt edildi. Operasyon sırasında BİS değerleri 60-80 arasında olacak şekilde sedasyon planlandı. Bu sedasyon düzeyi propofol infüzyon dozu ayarlanarak sağlandı. Bu BİS değerlerine rağmen ekstremitte hareketinin olması, ortalama kan basıncında veya nabız sayısında %20'nin üzerinde artış gözlenmesi hastanın ağrı duyması uyanıklık olarak değerlendirildi ve yukarıda belirtilen ek dozlar yapıldı. İşlem sırasında sistolik kan basıncının 150 mmHg üzerinde olması hipertansiyon kabul edilip ve 0,1 mg perlinganit ile müdahale edilmesi planlandı. Sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması hipotansiyon olarak kabul edilip, propofol infüzyon dozu azaltılmasına rağmen normotansiyon sağlanamıyor ise 5 mg efedrin ile müdahale edilmesi planlandı. Kalp hızının 120/dk üzeri olması taşikardi olarak kabul edilip ve 10 mg breviblok ile müdahale edilmesi planlandı. Kalp hızının 45/dk altında olması bradikardi olarak kabul edilip ve 0.5 mg atropin ile müdahale edilmesi planlandı. İşlem boyunca oluşan tüm bu vital bulgu değişiklikleri kaydedilecek, yukarıda belirtilen tedavilerin yetersiz kaldığı ileri düzey tedavi gerektiren hastalar çalışma dışı bırakılacaktır. İşlem sırasında oluşan bulantı, kusma, allerjik reaksiyon, öksürük, toraks rijiditesi gibi tüm komplikasyonlar kaydedilecektir. Cerrahi işlem bittiğinde propofol infüzyonu da sonlandırılacaktır. İntraoperatif dönemde verilen tüm ilaçlar ve dozları kaydedilecektir. Hastaların uyanıklık düzeyi Observer's Assessment of Alertness Sedation/Scale (OAAS/S) ile

değerlendirilecektir. OAAS/S kriterlerine göre 3 ve üzerinde puan alan hastalar postoperatif derlenme odasına alınacaktır. Her hasta için yeterli sedasyon derinliğine ulaşma süresi, anestezi süresi, cerrahi süresi, cerrahi bitiminden hastanın anesteziden uyanma (göz açma) ve postoperatif derlenme odasına alınmasına kadar geçen süreler dakika cinsinden kaydedilecektir. Postoperatif derlenme odasında eğer ek endikasyon yoksa hastalar 60 dakika boyunca gözlenecek ve bu süre zarfında 10 dakikada bir takip edilen vital bulgular (nabız, noninvaziv kan basıncı, oksijen saturasyonu), bulantı, kusma, ajitasyon gibi komplikasyonlar kaydedilecektir. Bu süre zarfında 5. ve 60. dakikalarda mini mental test uygulanıp sonuçları kayıt edilecektir. Derlenme odasında 10 dakikada bir vizüel analog skala (VAS) ile ağrı takibi yapılacak, VAS değeri ≥ 3 olan hastalara ağrı kesici olarak 20 mg meperidin (Aldolan 100 mg/2 ml ampul, G.L. Pharma GmbH., Lannarch, Austria) uygulanması planlandı. 60. dakika sonunda ek komplikasyon olmayan tüm hastalar kadın hastalıkları ve doğum servisine gönderildi.

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edilmiştir.

İkiden çok bağımlı değişkenlerin analizlerinde normal dağılımdan gelmemeleri nedeniyle Friedman's Two-Way ANOVA kullanılmış; anlamlı farklılıkların çıkması durumunda Çoklu Karşılaştırma Testlerinden yararlanılarak birbiriyle farklılık gösteren değişkenler tespit edilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis-H Testlerinden yararlanılmıştır.

Birim sayılarının 20 den fazla olması nedeniyle Mann Whitney U Testi için standartlaştırılmış z değerleri verilmiştir.

Kruskal Wallis-H Testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Pos-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlenmiştir.

İki bağımlı değişken arasındaki farklılık incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmesi durumunda Paired-t Testi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Gzelerdeki beklenen değerlerin yeterli hacme sahip olmaması durumlarında Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi uygulanmıştır.

Normal dağılımdan gelmeyen değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Spearman's Korelasyon Katsayısından yararlanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın/ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın/ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Kafkas Ünivesitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ocak 2015-Haziran 2016 tarihlerinde sedasyonla elektif dilatasyon küretaj ve ya terapötik küretaj yapılan 60 kadın hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Demografik verileri incelenen 60 kadın hastanın yaş ortalaması $37,5\pm 8,9$ iken, en genç hastanın 22, en yaşlı hastanın ise 59 yaşında olduğu saptanmıştır. Hastaların boy ortalamasının $163,1\pm 6,7$ cm olduğu, ağırlık ortalamalarının da $68,2\pm 10,9$ kg olduğu saptanmıştır. Hastaların 48 (%80) tanesi ASA I iken, 12 (%20) tanesi ASA II idi. ASA II olan hastaların 6 (%50) tanesinde esansiyel hipertansiyon, 2 (%17) tanesinde diabetes mellitus, 2 (%17) tanesinde astım, 2 (%17) tanesinde koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların preoperatif değerlendirmelerinde mevcut kronik hastalıkları dışında operasyon riskini arttıracak ek hastalıklarının olmadığı görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların 40 (%66) tanesine dilatasyon küretaj uygulanırken, 20 (%33) tanesine terapötik küretaj uygulanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik veriler

Yaş (ort±SS) (min, max)	37,5±8,9 (22,59)
ASA I (n) (%)	48 (80)
ASA II (n) (%)	12 (20)
Boy (cm) (ort±SS)	163,1±6,7
Vücut ağırlığı (kg) (ort±SS)	68,2±10,9
Cerrahi İşlem	
Dilatasyon Küretaj (n) (%)	40 (66)
Terapötik Küretaj (n) (%)	20 (33)

n; örneklem sayısı, ort; ortalama, SS; standart sapma, min; minimum, max; maksimum

Demografik veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Demografik verilerin gruplara göre analizi

	Grup R (n:30)	Grup F (n:30)	p
Yaş (ort±SS)	37,7±8,3	37,3±9,6	0,88
Boy (cm) (ort±SS)	163,2±6,3	163,0±7,3	0,94
Vücut Ağırlığı (kg) (ort±SS)	68,7±10,6	67,7±11,4	0,72

n; örneklem sayısı, ort; ortalama, SS; standart sapma

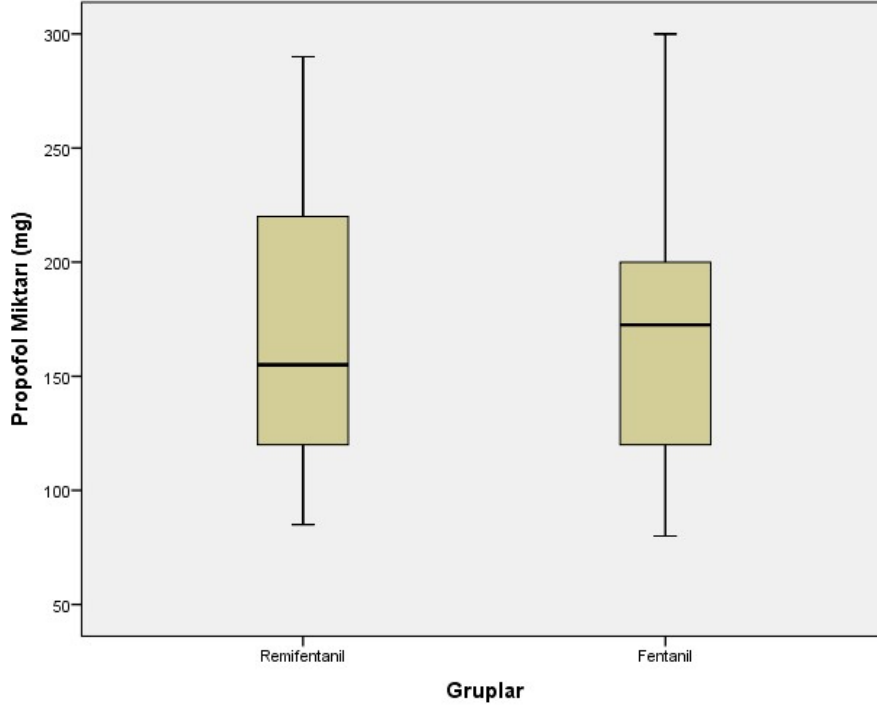
Çalışmanın remifentanil grubunda toplam olarak ortalama 437±424 mcg remifentanil kullanılmıştır. Bu grupta 3 hastaya ek doz olarak remifentanil gerekmemiştir. Fentanil grubunda ise toplam kullanılan ortalama fentanil dozu 106±29 mcg'dir. Bu grupta da 3 hastanın ek doz fentanil ihtiyacı hiç olmamıştır. Gruplar arası propofol tüketimi incelendiğinde ise toplam kullanılan propofol miktarında ya da kilogram başına kullanılan propofol dozunda bir fark saptanamamıştır. Çalışmada, kullanılan toplam propofol miktarı, hastanın ağırlığı ve hastanın operasyon süresi ele alınarak propofol tüketim hızı hesaplanmıştır. Kullanılan toplam propofol dozu gibi propofol tüketim hızı da fentanil kullanılan grupta daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.3: Operasyon boyunca kullanılan sedatif ilaçların doz analizi

	Grup R (n:30)	Grup F (n:30)	p
Ek doz olarak verilen remifentanil miktarı (mcg) (ort±SS) (min, max)	44,0±26,0 (0,100)	-	-
Toplam remifentanil miktarı (mcg) (ort±SS) (min, max)	437,0±424,0 (35,1375)	-	-
Ek doz olarak verilen fentanil miktarı (mcg) (ort±SS) (min, max)	-	38,3±30,0 (0,125)	-
Toplam fentanil miktarı (mcg) (ort±SS) (min, max)	-	106,0±29,0 (60,190)	-
Toplam propofol miktarı (mg) (ort±SS) (min, max)	165,6±56,0 (85,290)	172,3±53,6 (80,300)	0,636
Propofol Dozu (mcg/kg) (ort±SS) (min, max)	2484±1017 (1308,5800)	2603±933 (1294,5200)	0,639
Propofol Tüketim Hızı (mcg/kg/dk) (ort±SS) (min, max)	438±99 (218,679)	451±249 (200,1300)	0,791

n; örneklem sayısı, mcg; mikrogram, mg; miligram, ort; ortalama, SS; standart sapma, min; minimum, max; maksimum

Grafik 4.1: Operasyon boyunca kullanılan toplam propofol miktarının gruplara göre analizi



Çalışmadaki tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama uyuma süresi $57,6 \pm 32,5$ sn, cerrahi süresi $6,2 \pm 2,5$ dk, göz açma süresi $101,9 \pm 57,6$ sn, derlenme süresi $71,3 \pm 45,8$ sn olarak hesaplanmıştır. Çalışmada ölçülen bu sürelerin gruplara göre dağılımı Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışmada ölçülen cerrahi ve anesteziik sürelerin gruplara göre analizi

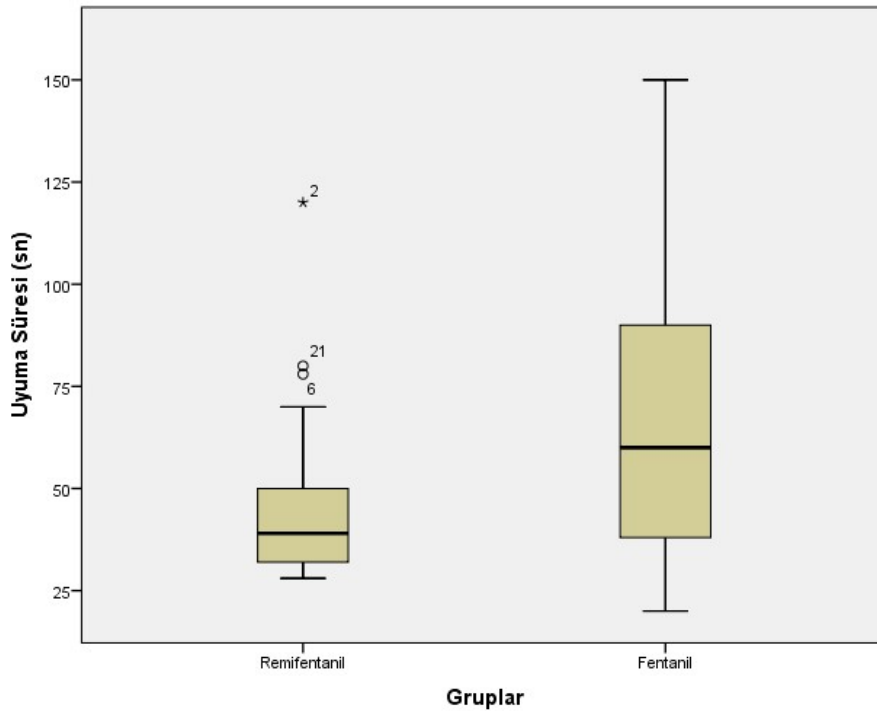
	Grup R (n:30)	Grup F (n:30)	p
Uyuma Süresi (sn) (ort \pm SS) (min, max)	45,6 \pm 20,4 (28,120)	69,7 \pm 37,8 (20,150)	0,003
Cerrahi Süresi (dk) (ort \pm SS) (min, max)	5,8 \pm 2,2 (2,10)	6,6 \pm 2,8 (4,14)	0,221
Göz Açma Süresi (sn) (ort \pm SS) (min, max)	77,9 \pm 54,1 (17,210)	126,0 \pm 51,3 (20,240)	0,001
Derlenme Süresi (sn) (ort \pm SS) (min, max)	57,0 \pm 26,4 (20,130)	87,4 \pm 56,0 (20,210)	0,009

n; örneklem sayısı, *ort*; ortalama, *SS*; standart sapma, *min*; minimum, *max*; maksimum

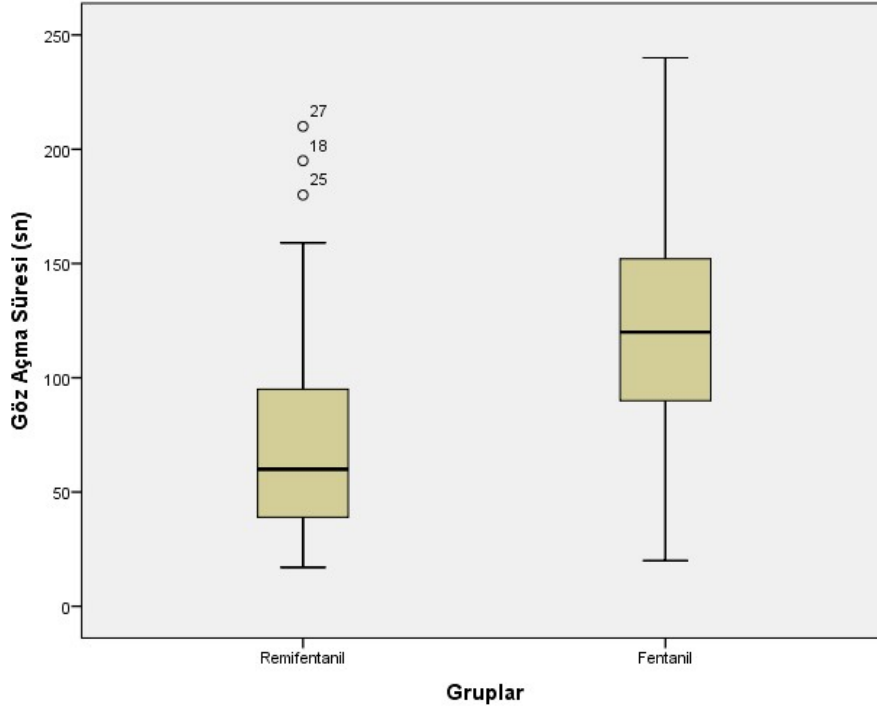
Tabloda da belirtildiği üzere gruplar arasında cerrahi süreler bakımından fark yok iken, uyuma süresi ve göz açma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Remifentanil ile sedasyon yapılan grupta hastalar ortalama 45,6 sn ile daha hızlı sedatize olurken; fentanil ile sedasyon yapılan grup ortalama 69,7 sn ile daha yavaş sedatize olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Derlenme kriterlerinin değerlendirilmesinde kullanılan göz açma süresi ve derlenme süresinde de gruplar arası fark bulunmuştur. Remifentanil kullanılan grupta hem ortalama göz açma süresi hem de ortalama derlenme süresi (sırasıyla 77,9 sn, 57,0 sn) fentanil kullanılan gruba göre (sırasıyla 126,0 sn, 87,4 sn) anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p<0,05$).

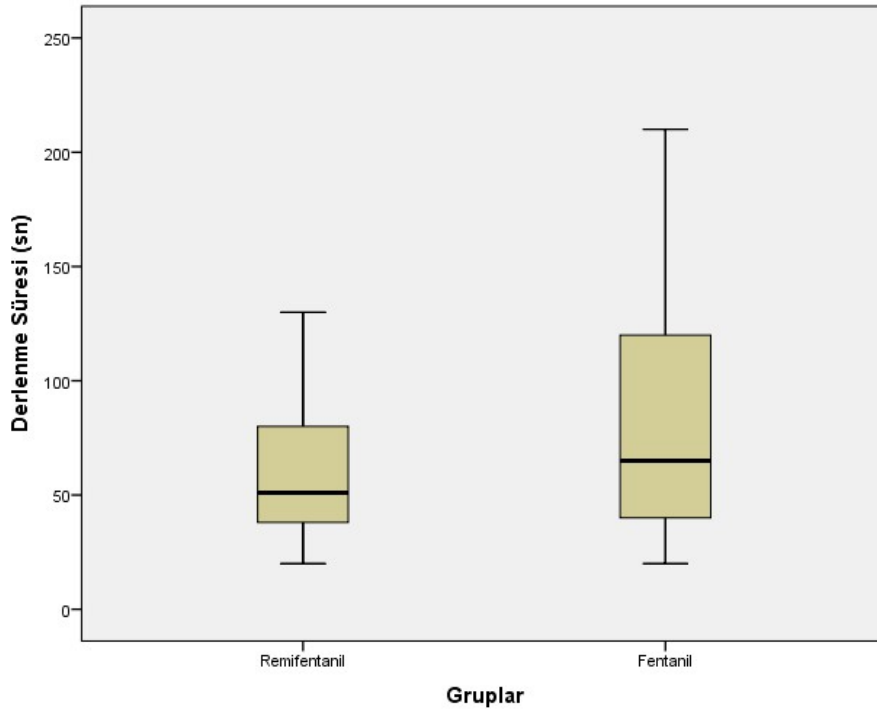
Grafik 4.2: Uyuma sürelerinin gruplara göre analizi



Grafik 4.3: Göz açma sürelerinin gruplara göre analizi



Grafik 4.4: Derlenme sürelerinin gruplara göre analizi



Hastaların peroperatif vital bulgularının incelenmesinde hiçbir hastada hayati tehdit eden anormallik saptanmamıştır. Hiçbir hastada efedrin ya da atropin gerektirecek vital bulgu bozukluğu saptanmamıştır. Sadece intraoperatif 2. dakikada

ölçülen ortalama kan basıncı remifentanil kullanılan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken, postoperatif 60. dakikada ölçülen ortalama kan basıncı değeri fentanil kullanılan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Hastaların gruplara göre diğer peroperatif vital bulguları incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13). Hastaların SpO_2 değerleri incelendiğinde hiçbir hastada %95 ve altı değer tespit edilememiş genel ortalama incelendiğinde de gruplar arası fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.5: Peroperatif vital bulguların analizi

	Grup R (n:30)	Grup F (n:30)	p
Preoperatif			
OKB (mmHg)	98,4±11,0	97,8±12,2	0,347
Nabız (/dk)	80,5±13,3	85,6±12,2	0,122
İntraoperatif 2. dakika			
OKB (mmHg)	78,5±8,9	83,8±11,3	0,024
Nabız (/dk)	77,3±11,2	80,3±11,4	0,181
İntraoperatif 6. dakika			
OKB (mmHg)	82,4±19,9	78,9±11,0	0,912
Nabız (/dk)	75,0±10,1	78,8±13,9	0,307
Postoperatif 0. dakika			
OKB (mmHg)	86,3±11,1	85,6±9,4	0,941
Nabız (/dk)	73,9±10,1	76,2±12,3	0,437
Postoperatif 30. dakika			
OKB (mmHg)	91,1±9,3	86,3±10,2	0,139
Nabız (/dk)	68,6±10,0	68,8±10,4	0,912
Postoperatif 60. dakika			
OKB (mmHg)	93,0±9,1	87,2±7,6	0,017
Nabız (/dk)	71,7±9,6	69,9±11,0	0,428

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. OKB; ortalama kan basıncı

Hastaların intraoperatif kaydedilen bispektral indeks değerleri göz önüne alındığında iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: İntrooperatif BİS değerlerinin analizi

	Grup R (n:30)	Grup F (n:30)	p
Preoperatif İlk Değerler	97,5±0,7	96,4±2,3	0,132
İntrooperatif 2. dakika Değerleri	66,03±10,2	59,5±15,0	0,105
İntrooperatif 6. dakika Değerleri	66,9±8,0	64,0±13,0	0,450

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. BİS; bispektral indeks

Çalışmanın önemli takip parametrelerinden olan minimal test değerleri analiz edildiğinde hem preoperatif hem de postoperatif ölçümlerde gruplar arası fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.7). Postoperatif 5. dakika minimum ve maksimum MMT değerlerine bakıldığında Grup R için sırasıyla 22 ve 30; Grup F için sırasıyla 19 ve 30 olarak ölçülmüştür. Her iki grupta da hastalarda ileri kognitif disfonksiyona işaret eden MMT <15 değerleri gözlenmemiştir.

Tablo 4.7: Peroperatif MMT değerlerinin analizi

	Grup R (n:30)	Grup F (n:30)	p
Preoperatif İlk Değerler	25,0±2,7	25,1±3,1	0,876
Postoperatif 5. dakika Değerleri	25,8±2,5	25,7±3,2	0,929
Postoperatif 60. dakika Değerleri	26,3±2,3	26,6±3,3	0,464

Değerler ortalama±standart sapma ve olarak verilmiştir. MMT; mini mental test

Postoperatif dönemde ağrı düzeylerinin ölçümünde kullanılan vizüel analog skala değerlerinin analiz sonuçlarına göre hiçbir zaman diliminde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8). Postoperatif meperidin tüketimi incelendiğinde fentanil grubunda hiç meperidin kullanılmadığı, remifentanil kullanılan grupta ise 2 hastaya sadece birer doz 20 mg meperidin uygulandığı tespit edildi.

Tablo 4.8: Postoperatif VAS değerlerinin analizi

	Grup R (n:30)	Grup F (n:30)	p
Postoperatif 0. dakika Değerleri	0,73±1,4	0,50±0,9	0,666
Postoperatif 10. dakika Değerleri	0,87±1,5	0,80±1,1	0,880
Postoperatif 30. dakika Değerleri	0,87±1,0	1,2±1,7	0,767
Postoperatif 60. dakika Değerleri	0,67±1,0	1,1±1,1	0,104

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. VAS; vizüel analog skala

5. TARTIŞMA

Günübirlilik cerrahi girişimler hemodinamik stabiliteyle birlikte kısa sürede gerekli anestezi derinliği sağlayan, aynı zamanda hızlı metabolize olup sorunsuz uyanma sağlayan bir anestezi ajan ve güvenilir bir anestezi yöntemi gerektirir (129,130). Bu durum anestezi uzmanları güvenli, etkin, erken ambulasyon sağlayan ve yan etkileri minimal olan anestezi yöntemler aramaya yöneltmiştir.

Dilatasyon ve probe küretaj yapılacak hastada, işlem sırasında ağrı duymaması, hatırlamaması ve işlem sonrasında da ağrısının olmaması tercih edilen bir durumdur. Ayrıca, işlemi yapan hekimin rahat çalışmasını sağladığı için günübirlilik genel anestezi ya da sedoanaljezi birçok hekim tarafından tercih edilmektedir (131). Jinekolojik olarak tanı ve tedavi amacıyla yapılan küretaj sırasında sedasyon ve analjezi amacıyla intravenöz anestezi ajanlarıyla birlikte opioidler, nonsteroid analjezikler kullanılmaktadır (23). Sedasyon uygulaması ciddi hemodinamik ve solunumsal yan etkiler meydana getirebilmektedir. Beklenmedik ilaç reaksiyonları, aspirasyon, havayolu tıkanması, bronkospazm ve kardiyovasküler sistem problemleri buna sebep olabilir (25). Yukarıda bahsedilen sorunlar doğrultusunda orta ve ileri seviyede sedasyonların anestezi uzmanları kontrolünde yapılması önerilmektedir çünkü anestezi uzmanları anestezi ajanlarının farmakolojisi ve ortaya çıkabilecek komplikasyonlara müdahale hakkında yeterli bilgiye sahiptir.

Anestezi ajanlarının asıl etkileri sinir sistemi üzerine olmaktadır. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olur. Anestezi uygulanan hastaların hızlı derlenmeleri ve mental anlamda da anestezi öncesi durumlarına gelmeleri anestezi uzmanları için önemli bir hedefdir.

Kognitif fonksiyonlar; üst solunum yolu reflekslerinin korunması, vital fonksiyonların sedasyon öncesi değerlerine ulaşması gibi derlenme dönemi parametreleri kadar önemli olduğundan, çalışmamızda kognitif fonksiyonların anestezi ajanlarından ne kadar ve ne şekilde etkilendiğini araştırmayı hedefledik ve hastanemizde elektif küretaj planlanan hastalar üzerinde bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu gelişiminde biręok risk faktörü mevcuttur. Bu faktörler arasında ileri yaş, mevcut kognitif bozukluk, sistemik hastalıklar, alkol bağımlılığı, elektrolit dengesizliği, uzun süreli ve komplike cerrahi girişimler, ameliyat süresi, genetik faktörler, uzun süreli hipertansiyon ve hipotansiyon, hipoksi, hormon seviyeleri (tiroid stimölan hormon, cinsiyet hormonları), psikoaktif medikasyon, postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar, postoperatif ağrı ve uzamış sedasyon sayılabilir (7). Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla anestezi pratiğinde kısa sürede uygulanabilen MMT kullanılmaktadır. Bu ęalıřmada terapötik, dilatasyon ve probe küretaj yapılan hastalarda sedasyon amacıyla kullanılan propofol ve propofole eklenen farklı opioidlerin işlem sonrası kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri MMT ile değerlendirilmiştir. ęalıřmada kullanılan fentanil ve remifentanil alan hastaların postoperatif mini mental test sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grupta da hastalar preoperatif kognitif fonksiyonlarına kolayca geri döndü. Dolayısıyla ęalıřma verilerinden propofol ve remifentanil kombinasyonu ya da propofol ve fentanil kombinasyonu kısa süreli sedasyonda postoperatif mental disfonksiyon şüphesi taşımadan güvenle kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. 104 kolonoskopi hastası üzerinde yapılan bir ęalıřmada bir gruba propofol remifentanil kombinasyonu, bir gruba da fentanil, midazolam, propofol kombinasyonu verilmiştir. Bu ęalıřmada da bizim ęalıřmamızla paralel olarak remifentanil kullanılan grupta daha hızlı psikomotor derlenme gözlenmiştir (1). Genel anestezi pratiğindeki en önemli konfor belirteğlerinden biri postoperatif rezidüel kognitif disfonksiyon olmamasıdır. Bu konunun değerlendirilmesinde kullanılan MMT ile birlikte propofolün değerlendirildiği bir ęalıřmada kolonoskopi hastalarında sedasyon uygulanmıştır. Hastaların preoperatif ve postoperatif MMT değerlerinde fark bulunamamıştır (132). Dolayısıyla benzer ęalıřmalar da göstermiştir ki propofol rezidü kognitif disfonksiyona yol açmayan hipnotiklerden birisidir. Bu da bizim ęalıřmamızda propofol seçmemizin en önemli nedenlerinden biriydi.

Minör jinekolojik girişimlerde sedasyon, işlemi kolaylaştırmakta ve hastaların hızlı ve ağrısız bir şekilde günlük hayatlarına dönmesi sağlanmaktadır. Bu amaçla kullanılan ideal sedasyon ajanı işlem boyunca hastanın uyumunu artırmakta, işlem süresini kısaltmakta ve cerrahın memnuniyetini artırmaktadır.

Sedasyonun en önemli ilaç tercihlerinden biri olan benzodiazepinlerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran bir çalışmada midazolamın uzun süren negatif etkileri gösterilmiştir (133). Bizim çalışmamızda da takip parametrelerini bozmaması için premedikasyonda midazolam kullanımından kaçınılmıştır.

Günübirlik uygulanacak işlemlerde sedasyon, yapılacak işleme uygun anestezi derinliği sağlamalıdır. Bu amaçla birçok monitörizasyon yöntemi ve test geliştirilmiştir. BİS monitörizasyonu ve spektral entropi hipnoz derinliğini değerlendirmede sıklıkla kullanılan elektroensefalografi (EEG) kökenli parametrelerdir. BİS, EEG'nin birçok farklı tanımlayıcısını birleştiren tek bir parametredir; genel anestezi veya sedasyonda hipnozun derecesini göstermektedir (134).

BİS değerleri ilaçlar veya cerrahi uyarı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Elektromyografik (EMG) aktivitenin BİS üzerine etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (135, 136). Bazı sedatif ilaçlar myoklonusa sebep olarak BİS değerlerini etkileyebilmektedirler. Literatürde propofol kullanımıyla spontan hareket izlenebildiği belirtilmiş (137) olsa da bizim çalışmamızda myoklonus gözlenmemiştir.

BİS değerleri ile sedasyon skalalarını karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu amaçla en çok başvurulan sedasyon skalaları Ramsey sedasyon skalası, Observer's Assessment of Alertness Sedation Scale (OAAS/S) ve Wilson skalasıdır (37). Jang ve ark.'ları tarafından yapılan OAAS/S skalası ve BİS monitörizasyonunun kullanıldığı bir çalışmada BİS monitörizasyonunun olduğu grupta ilaç tüketiminin diğer gruptan daha az olduğunu belirtmişlerdir (138). Biz de çalışmamızda sedasyon ile BİS korelasyonunu ve literatürde de daha önce kanıtlanmış OAAS/S'nı kullandık. Genel anestezide olduğu gibi sedasyon süresince de anestezi derinliğininin monitörizasyonu için BİS kullanılabilir. Park ve ark. 100 hastalık serilerinde propofol ve remifentanil kullandıkları bir çalışmada BİS monitörizasyonu yapmış ve BİS ile korele edilen sedasyon seviyesinin ek ilaç ihtiyacını azalttığını belirtmişlerdir (139). Hem genel literatür hem de yukarıdaki iki makale doğrultusunda bizde çalışmamızda BİS kullanarak hem ilaç kullanımında

gereksiz ek dozlardan kaçınmak hemde hastaların sedasyon derinliğinde bir standardizasyon yakalamak istedik. Çalışmamızın analiz sonuçlarında iki grup arasında BIS değerleri arasında fark gözlenmemesi de bu standardizasyonun sağlanabildiğini göstermektedir. Hızlı derlenme ve düşük yan etki insidansı nedeniyle propofol gününbirlik anestezi uygulanan hastalarda hipnotik ajan olarak sık tercih edilmektedir. İyi bir hipnotik ajan olsa da girişim için en uygun koşulların sağlanabilmesi amacıyla yüksek dozlar kullanılmakta, bunun sonucunda hipotansiyon, solunum depresyonu ve koruyucu reflekslerin kaybına neden olmakta ve analjezik etkisinin olmaması tek başına kullanımda bazı sınırlamalar getirmektedir (140,141). Propofolün tek başına kullanımında doz artımına gidilmesi apne gibi komplikasyonların artmasının yanı sıra kognitif fonksiyonlarda da bozulmaya sebep olmaktadır. Dolayısıyla propofol ile birlikte opioid kullanımının daha başarılı sonuçlara götürüp götürmeyeceği çokça çalışma ile araştırılmıştır.

Ağrı ve bulantı, küretaj sonrası en sık karşılaşılan şikayetlerdir. Reader ve ark. bulantının gününbirlik cerrahiden sonra taburcu edilmeyi etkileyen tek faktör olduğunu belirtmektedirler (142). Yapılan çalışmalarda genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde propofol kullanıldığında, erken postoperatif dönemde bulantı ve kusmanın diğer anestezi ajanlarına göre daha az görüldüğü rapor edilmiştir (143-145). Güler ve ark. 42 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada probe küretaj uygulanacak hastalarda tek başına propofol ile propofol-alfentanil kullanılarak sedasyon uygulamışlar ve hiçbir hasta da bulantı, kusma gözlenmediği ve bunun nedeninin düşük doz opioid kullanılması, işlemin çok kısa sürmesi veya propofolün antiemetik etkinliğinin devam etmesi olduğunu belirtmişlerdir (146). Bizim çalışmamızda da bulantı ve kusmanın hiç görülmemiş olmasının nedeni opioidlere eklenen propofol olabilir.

Fentanilin intravenöz enjeksiyonundan sonra maksimum analjezik etkisi yaklaşık 10 dakika içinde ortaya çıkar (147). Dolayısıyla kısa süreli cerrahilerde yapılan sedasyonlarda postoperatif ağrının giderilmesinde etkin rol oynar. Bizim çalışmamızda da fentanil kullanılan gruptaki hastaların postoperatif VAS değerleri oldukça düşük bulunmuştur.

Remifentanil son zamanlarda, hızlı etki başlangıcına sahip, kolay doz titrasyonu, hızlı eliminasyon ve derlenme özellikleri ile tercih edilen bir opioiddir. Diğer opioidlerden üstün kılan önemli özelliği yaklaşık 3 dk olan sabit kararlı durum yarı ömrüdür. Remifentanil intraoperatif mükemmel şekilde hemodinamik stabilite ve hızlı bir postoperatif derlenme sağlar (148). Bizim çalışmamızda da remifentanil kullanılan grupta hiçbir hemodinamik instabiliteye rastlanmamıştır. Ayrıca hastaların postoperatif derlenmesi de artık etki olmadan kısa sürede gerçekleşmiştir.

Remifentanilin kardiyoversiyon yapılan ve oral cerrahi geçiren hastalarda propofole ilave olarak kullanımının fentanile nazaran daha hızlı derlenme sağladığı ileri sürülmüştür (149,150). Uyanık kraniotomi için bilinçli sedasyon gereken hastalarda propofolle birlikte remifentanil infüzyonunun fentanil-propofol kombinasyonuna iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda da remifentanil grubunda ki hastalar fentanil grubundaki hastalardan daha erken sedatize oldu ve daha erken derlendi. Bu özelliği remifentanili hızlı taburculuk istenen günübirlik cerrahilerde daha ideal bir sedatif ajan olarak göstermektedir.

Peacock ve ark. spontan ventilasyonlu anestezide remifentanili propofol ile birlikte farklı dozlarda bolus ve infüzyon şeklinde uygulamışlar ve spontan ventilasyon için remifentanil infüzyon dozlarının 0,025 ve 0,05 µg/kg/dk yeterli olduğunu gözlemişlerdir (152). Remifentanil etkisinin hızla ortadan kalkması, büyük ölçüde dozdan bağımsız olduğundan, doz ayarlamasının çok da kritik önem taşımadığı vurgulanmıştır (153). Bizim çalışmamızda da ihtiyaç kriterlerine göre ek dozlarla remifentanil kullanılmış ve 35 mcg ile 1375 mcg arası dozlarda uygulama yapılmıştır. Ancak maximum dozlarda bile hastaların uyanmasında gecikme, bulantı kusma ya da hemodinamik instabilite gibi yan etkiler gözlenmemiştir.

Uğur ve ark. probe küretaj uygulamalarında remifentanil-propofol ve fentanil-propofol kombinasyonlarını karşılaştırdığı bir çalışmada, remifentanil-propofol uygulanan grupta postoperatif analjezik ihtiyacının daha erken başladığını ve bizim çalışmamızla da uyumlu olarak daha hızlı derlenme sağlandığını belirtmişlerdir (154).

Twersky ve ark. 2438 hastada prospektif olarak yaptıkları çalışmada genel anestezi altında fentanil ve remifentanil kullanılan hastaları incelemiştir. Çalışmanın sonucunda remifentanil kullanılan grubun daha düşük nabız ve kan basıncı değerlerine sahip olduğunu göstermişler ama hayati vital bulgu bozukluğu bildirmemişlerdir. Bununla birlikte derlenme ve servise naklinde remifentanil kullanılan grupta daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir (155). Bizim çalışmamızda her iki grupta hemodinamik bulgular açısından bir fark bulunmaması bu çalışmayla uyumuna da bunun sebebinin genel anestezi altında daha çoklu ilaç kombinasyonu ve daha yüksek dozlar kullanılması olduğunu düşünmekteyiz. Ama sonuç olarak iki çalışmada da remifentanille hemodinamik stabilite desteklenmiştir. Yoğun bakımda sedoanaljezi kalitesi açısından fentanil ve remifentanilin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da hemodinamik fark bulunmamış ve çalışmamızdaki remifentanille hızlı derlenme kriterlerini destekleyecek şekilde yoğun bakımdaki hastalarda bile remifentanille fentanile göre daha hızlı derlenme gözlenmiştir (156). Dolayısıyla hızlı derlenme avantajına hemodinamik stabilite eklenmesi remifentanili cazip bir sedatif yapmaktadır.

Kulak burun boğaz cerrahisinde yapılan başka bir çalışmada remifentanille alfentanil yine derlenme kriterleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da opioid infüzyonu kesildikten sonra remifentanil alan hastalarda daha hızlı derlenme tespit edilmiştir (157).

Gurbet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada koroner by-pass hastalarına remifentanil, morfin yada fentanil infüzyonları verilmiş ve postoperatif ağrı skorları takip edilmiştir. Sonuç olarak postoperatif ağrı takiplerinde remifentanil, morfin ve fentanil kadar etkili bulunmuştur (158). Ancak pediatrik grupta yapılan başka bir çalışmada tonsillektomi olan çocuklarda remifentanil ve fentanil karşılaştırılmıştır. Erken derlenme görülen remifentanil grubunun ağrı skorlarının minimal de olsa daha yüksek olduğu saptanmıştır (159). Farklı türden cerrahi operasyonlarda opioid infüzyonlarını değerlendiren başka bir çalışmada postoperatif 48 saat boyunca tüketilen morfin miktarları değerlendirilmiş ve fentanil alan grupla remifentanil alan grupta postoperatif morfin tüketimleri arasında fark bulunamamıştır (160). Tüm bu çalışmalar, diğer literatür bilgileri ve yaptığımız bu çalışma derlendiğinde özellikle

kısa süreli ambulator işlemlerde erken derlenmeyle birlikte remifentanilin postoperatif ağrı kesici tüketiminde geri kalmaması onu en ideal opioidlerden biri yapmaktadır.

Genel anestezi pratiğinde opioidlerin en önemli fonksiyonlarından biri de genel anesteziklerin tüketimlerini azaltmalarıdır. Doğu ve ark. dilatasyon ve küretaj operasyonlarında propofol ile birlikte kullanılan tramadol, diklofenak sodyum ve fentanili retrospektif karşılaştırdıkları çalışmalarında fentanilin propofol dozunu azalttığını bunun neticesinde derlenme süresini kısalttığını sonucuna vardıklarını ve analjezik etkinlik açısından ise tramadol, diklofenak, ve fentanilin dilatasyon ve küretaj girişimlerinde birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını belirtmişlerdir (161). Karaman ve ark.'nın uterus küretajı uygulanan hastalarda propofol ile kombine edilen remifentanil, alfentanil ve fentanilin kıyaslandığı çalışmalarında kullanılan toplam propofol miktarı remifentanil grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunduğunu belirtmişlerdir (162). Ancak yazarlar bu çalışmalarında intraoperatif BIS monitörizasyonu yapmadıklarından sedasyonun derinliği açısından uygun standardizasyon sağlanmamış olabileceği kanısındayız. Çünkü biz BIS monitörizasyonu eşliğinde yaptığımız çalışmamızda iki grup arasında BIS düzeyleri açısından fark yokken; remifentanil ve fentanil kullanılan grupların propofol tüketimleri arasında da fark bulamadık.

6. SONUÇ

Çalışmamızda propofole eklenen fentanil ve remifentanil grupları karşılaştırıldığında remifentanil ile sedasyon uygulanan hastaların daha hızlı sedatize olduğu, göz açma ve derlenme sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. Aynı zamanda her iki grupta da postoperatif analjezik ihtiyaçları açısından bir fark saptanmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmayla intraoperatif ya da postoperatif hiçbir yan etki gözlenmeyen, erken derlenme sağlayan propofol-remifentanil kombinasyonunun kısa süreli cerrahi işlem sedasyonlarında güvenle kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada küretaj işlemlerinde sedasyon uygulanan olgularda; propofole eklenen fentanil ve remifentanil ilaçlarının anestezi derinliğine, propofol ilaç tüketimine, yeterli anestezi derinliğine ulaşma, uyanma, derlenme, kognitif fonksiyonların geri gelme sürelerine, postoperatif analjezik tüketimi ve hemodinamiye etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: ASA I-II, 18-70 yaş arası, elektif küretaj yapılacak 60 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara preoperatif ve postoperatif mini mental test (MMT) uygulandı. Peroperatif vital bulguları ve BIS değerleri kaydedildi. Grup F'e propofol ve fentanil, Grup R'e propofol ve remifentanil uygulandı. Verilen tüm ilaçlar ve dozları kaydedildi. Sedasyon derinliğine ulaşma süresi, anestezi süresi, cerrahi süresi, ek opioid kullanma miktarı, göz açma süresi, anesteziden uyanma ve postoperatif derlenme odasına alınmasına kadar geçen süreler dakika cinsinden kaydedildi. Hastaların sedasyon düzeyi (OAAS/S) ve BIS ile değerlendirildi. İşlem sonrası ağrı VAS ile değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, boy, kilo değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların gruplara göre peroperatif vital bulguları ve intraoperatif BIS değerleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Preoperatif ve postoperatif MMT ve işlem sonrası VAS değerlerinde iki grup arası fark bulunmamıştır. Toplam kullanılan propofol dozunda gruplar arası fark bulunmamıştır. Cerrahi süreler bakımından fark yok iken, remifentanil kullanılan grupta sedatize olma süresi, ortalama göz açma süresi ve ortalama derlenme süresi fentanil kullanılan gruba göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda propofole eklenen fentanil veya remifentanil grupları karşılaştırıldığında remifentanil ile sedasyon uygulanan hastaların hiç ek komplikasyon yaşanmadan daha hızlı sedatize olduğu, göz açma ve derlenme sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. Biz bu çalışmayla gününbirlik cerrahi sedasyonunda remifentanil/propofol kombinasyonunun güvenli ve etkin olduğu sonucuna ulaşmış bulunmaktayız.

ABSTRACT

Aim: Two sedation protocol with different opioids (remifentanyl, fentanyl) was compared in terms of sedation depth, propofol consumption, sedation time, recovery time, eye opening time, cognitive function recovery time, postoperative analgesic consumption time and hemodynamic profile.

Method: The prospective study was planned in ASA I-II, 18-70 year of age, 60 elective curettage operation. All patients were assessed with MMT preoperatively and postoperatively. First group received remifentanyl (Group R), second group received fentanyl (Group F) with propofol infusion for sedation during surgery. All hemodynamic values, BIS values, sedation time, surgery time, sedation time, eye opening time, recovery time, additional opioid requirements were recorded intraoperatively. The sedation levels were assessed with OAAS/S and BIS levels. Postoperatively VAS scores were recorded for pain evaluation.

Results: There was no difference in terms of demographic values between two groups. Patients perioperative hemodynamic values, intraoperative BIS values, intraoperative propofol consumption, preoperative and postoperative MMT results were not differed between groups. Postoperative VAS values and postoperative analgesic consumption were not differed between two groups. In both groups surgery time was not differed statistically. In Group R, sedation time, eye opening time and recovery time was statistically shorter according to Group F ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, remifentanyl sedation that combined with propofol had shorter sedation time, eye opening and recovery time without any perioperative complications. With this study we recommend remifentanyl/propofol combination regimen in terms of efficacy and safety for outpatient surgery sedation.

KAYNAKLAR

1. Rudner R, Jalowiecki P, Kaewecki P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious analgesia/sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 657-663.
2. Hirsh I, Vaissler A, Chernin J, Segol O, Pizov R. Fentanyl or tramadol, with midazolam, for outpatient colonoscopy: Analgesia, sedation, and safety. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1946-1951.
3. Strachan AN, Edwards ND. Randomized placebo- controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth* 2000; 84: 489-490.
4. Forbes GM, Collins BJ. Nitrous oxide for colonoscopy: Randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 271-277.
5. Trojan J, Saunders BP, Woloshynowych HS. Inhalation of N₂O/O₂ versus conscious sedation for colonoscopy. *Endoscopy* 1997; 29: 17-22.
6. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanyl, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87(4): 808-815.
7. Karaca S. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. TARK 2004 Özet Kitabı, 57.
8. Güngen C, Ertan T, Eker E. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4): 273-278.
9. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 1231.
10. 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* 2007; 24: 26-27.

11. White PF, Freire AR. Ambulatory (Outpatient) Anesthesia. In: Miller RD (ed.). 6th ed. Miller's Anesthesia. USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2589-2637.
12. White PF, Smith I. Ambulatory Anesthesia: Past, present and future. *Int Anesthesia Clin* 1994; 32: 1-16.
13. Smith I, White PF, Nimmo WS, Rowbotham DJ, Smith G. Outpatient anaesthesia reprinted from *Anaesthesia*. Second edition. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1995: 30-50.
14. Cravero JP, Blike GT. Review of pediatric sedation. *Anesth Analg* 2004; 99: 1355-1364.
15. Servin F. Ambulatory anesthesia for the obese patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(6): 597-599.
16. Bryson GL, Chung F, Cox RG, et al.; Canadian Ambulatory Anesthesia Research Education group. Patient selection in ambulatory anesthesia - an evidence-based review: part II. *Can J Anaesth* 2004; 51(8): 782-794.
17. Gupta A. Strategies for outpatient anaesthesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 675-692.
18. Bettelli G. Which muscle relaxants should be used in day surgery and when. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 600-605.
19. Bryson GL, Chung F, Finegan BA, et al.; Canadian Ambulatory Anesthesia Research Education group. Patient selection in ambulatory anesthesia - an evidence-based review: part I. *Can J Anaesth* 2004; 51(8): 768-781.
20. Gooden CK. Anesthesia for magnetic resonance imaging. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 339-342.
21. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD). *Anestezi Uygulama Kılavuzları Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları*, 2015: 1-32.
22. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Outpatient anesthesia. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editors. *Clinical Anesthesiology*. 3th ed. California: McGraw-Hill/ Appleton and Lange, 2002: 882-888.

23. Buppasiri P, Tangmanowutikul S, Yoosuk W. Randomized controlled trial of mefenamic acid vs paracervical block for relief of pain for outpatient uterine curettage. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 881-885.
24. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD). Anestezi Uygulama Kılavuzları Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları, 2005: 1-20.
25. Akçaboy EY, Akçaboy ZN. Anestezist olmayan klinisyenler tarafından uygulanacak sedasyon/analjezi. *Güncel Gastroenteroloji* 2002; 6: 47-57.
26. Bell C, Sequeira P.M. Nonoperating room anesthesia for children. *Curr Opin Anesthesiol* 2005; 18: 271-276.
27. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-1017.
28. Ay S, Öztürk M. Bilinçli sedasyon. *C.Ü. Diş Hekimliği Dergisi* 2000; 3: 121-126.
29. Schweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care* 2008; 12: 6-16.
30. Faigel DO, Eisen GM, Baron TH; Standards of Practice Committee. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Preparation of patients for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(4): 446-450.
31. American Society of Anesthesiologist Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation. *Anesthesiology* 2002; 96: 485-496.
32. Soto RG, Fu ES, Vila H Jr, Miguel RV. Capnography accurately detects apnea during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2004; 99: 379-382.
33. Cacho G, Pérez-Calle JL, Barbado A, Lledó JL, Ojea R, Fernández-Rodríguez CM. Capnography is superior to pulse oximetry for the detection of respiratory depression during colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 86-89.
34. Deitch K, Miner J, Chudnofsky CR, Dominici P, Latta D. Does end tidal CO₂ monitoring during emergency department procedural sedation and analgesia

with propofol decrease the incidence of hypoxic events? A randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 258-264.

35. Glass P, Sebel P, Greenwald S, Chamoun N. Quantification of the relative effects of anesthetic agents on the EEG and patient responsiveness to incision. *Anesthesiology* 1994; 81: A407.
36. Şentürk M, et al. Sistoskopilerde suphipnotik dozlarda propofol ile monitörize anestezi bakımı. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2001; 29: 118-123.
37. Némethy M, Paroli L, Williams-Russo PG, Blanck TJ. Assessing sedation with regional anaesthesia: Inter-rater agreement on a modified Wilson sedation scale. *Anasth Analg* 2002; 94(3): 723-728.
38. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy* 2000; 20(1): 75-82.
39. Chernick DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous Midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 656-659.
40. Lazzaroni M, Bianchi-Porro G. Premedication, preperation and surveillance. *Endoscopy* 1999; 31: 2-8.
41. Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M. Conscious sedation, clinically relevant complications and monitoring of endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy* 1994; 26: 231-234.
42. Vargo JJ. Propofol: a gastroenterologist's perspective. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 313-323.
43. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. *Mn Medikal & Nobel*, 2010: 188.
44. Wright SW, Chudnofsky CR, Dronen SC, et al. Comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22(2): 201-205.

45. Reeves JG, Glass PS, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD, Ed. Anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 245-249.
46. Marik PE. Propofol: Therapeutic indications and side-effects. Current Pharmaceutical Design 2004; 10: 3639-3649.
47. James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation and preliminary structure activity considerations of a series of alkylphenol as intravenous anesthetics agents. J Med Chem 1980; 23: 1350-1353.
48. Colins VJ. Principles of Anesthesiology. 3th Ed. Volüm II. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 734-786.
49. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery anaesthetic complications. Br J Anaesth 1981; 53: 153-160.
50. De Waele JJ, Hoste E. Propofol infusion syndrome in a patient with sepsis. Anaesthesia and Intensive Care 2006; 34: 676-677.
51. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 4th Ed. NewYork: Mc Graw Hill Co, 2002: 151-177.
52. Sosis MB, Braverman B. Growth of Staphylococcus aureus in four intravenous anesthetics. Anesth Analg 1993; 77: 766-768.
53. Reves GJ, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, Ed. Anesthesia. 6th ed. Philadelphia / Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2005: 317-378.
54. Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF. Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-metil-D-aspartat subtype of glutamate reseptor in cultured hippocampal neurones. Br J Pharmacol 1995; 116: 1761-1768.
55. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. Br J Anaesth 1986; 58: 1075-1079.
56. Benoni G, Cuzzolin L, Gilli E, et al. Pharmacokinetics of propofol: Influence of fentanyl administration. Eur J Pharmacol 1990; 183: 1457-1458.

57. Valanne J. Recovery and discharge of patients after long propofol infusions, isoflurane anesthesia for ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 530-533.
58. Van Hemelrijk J, White PF, Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Eds. *Clinical Anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 311-327.
59. Revers JG, Peter SA, David A. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD, Ed. *Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 228-272.
60. Reves GJ, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD. Non-barbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, Ed. *Anesthesia*. 4th ed. NewYork: Churchill Livingstone, 1994: 269-274.
61. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. Genişletilmiş 3. baskı. Logos Yayıncılık, 2004: 120-121.
62. Marik PE. Propofol Therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Design* 2004; 10: 3639-3649.
63. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS. Effect of different rates of propofol for introduction of anesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth* 1990; 65: 346-352.
64. Tüzüner F. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. Mn Medikal & Nobel, 2010: 53.
65. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. NewYork: Mc Graw Hill Co, 2002: 151-177.
66. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: Advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85: 118-128.
67. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ. Intravenous anesthetic agents. In: *Textbook of Anesthesia*. Aitkenhead AR, Ed. London: Churchill Livingtone, 2001: 169-183.
68. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol. A new intavenous anesthetic. *Anaesthesiology* 1989; 71: 260-277.

69. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel, 2010: 184.
70. Buerkle H, Yaksh TL. Comparison of the spinal actions of the μ opioid remifentanil with alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1996; 84: 926-935.
71. Calderon E, Pernia A. A Comparison of two constant-dose continuous infusions of remifentanil for severe postoperative pain. *Anesth Analg* 2001; 92: 715-719.
72. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 794.
73. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P. The pharmacokinetics of the new shortacting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-892.
74. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: A novel, short-acting mü opioid. *Anesth Analg* 1996; 83: 646-651.
75. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil. *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-1040.
76. Rosow Carl E. An overview of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 1-3.
77. James MK, Feldman PI, Shuster SV. Opioid reseptor activity of 6187084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 712-718.
78. Glass Peter SA. Remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri. *Anesthesia-Analgesia* eki; Ek: 4, cilt 89, İstanbul: Turgut Yayıncılık, Ekim 1999: 7-14.
79. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 802.
80. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. Seventh Edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 800.
81. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Mn Medikal & Nobel, 2010: 214.

82. Geisler FE, Lange S, Royston D, Duthie JR, Lehot JJ. Efficacy and safety of remifentanyl in coronary arter bypass graft surgery: a randomized double blind dose comparison. *J Cardiothorax Vasc Anesth* 2003; 17: 60-68.
83. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: plasental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88: 1467-1474.
84. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanil. *Anesthesiology* 1996; 84: 821-833.
85. Russell D, Royston D, Rees PH. Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. *Br J Anaesth* 1997; 79(4): 456-459.
86. Collins VJ. *Principles of Anesthesiology*. 3rd ed. Philedelphia: Lea & Febiger, 1993: 701-733.
87. Esener Z. *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 1991: 207-229.
88. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. In: *Clinical Anesthesia*. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1996; 5: 128-148.
89. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 2. Cilt, 4. Baskı. Ankara, 1988.
90. Sover RB, Phelps RW. Opioid and Nonopioid Analgesics. In: Brown DL, Ed. *Regional Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia, 1996: 319-356.
91. *Drugs in Anaesthetic Practice*. Seventh Edition, 1991; 68: 82.
92. Meuldermans WEG, Hurkmans RMA, Heykants JJP. Plasma Protein binding and distribution of fentanil, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blof. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982; 257(1): 4-19.
93. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, et al. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932-939.

94. Bower S, Hull CS. Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 1982; 54: 871-877.
95. McClain DA, Hug CC Jr. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28(1): 106-114.
96. Taeger K, Weninger E, Schmeltzer F, Adt M, Franke N, Peter K. Pulmonary kinetics of fentanyl and alfentanil in surgical patients. *Br J Anaesth* 1988; 61: 425-434.
97. Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993.
98. Roering DL, Kotrly KJ, Ahlf SB, Dawson CA, Kampine JP. Effect of propranolol on the first pass uptake of fentanyl in the human and rat lung. *Anesthesiology* 1989; 71: 62-68.
99. Moldenhauer CC, Hug CC Jr. Use of narcotic analgesics as anaesthetics. *Clin Anaesth* 1984; 2: 107-138.
100. Sebel PS, Bovill JG. Opioid analgesics in cardiac anesthesia. In: Kaplan JA, Ed. *Cardiac Anesthesia*. Orlando: FL & Stratton, 1987: 67.
101. American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. Practice guidelines for postanesthetic care: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology* 2002; 96: 742-752.
102. Guidelines on conscious sedation for diagnostic interventional medical and surgical procedures. Australian and New Zealand College of Anesthetists 2001; 120.
103. Rawal N. Postdischarge complications and rehabilitation after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21(6): 736-742.
104. Güzeldemir ME. Ağrı Değerlendirme Yöntemleri. *Sendrom*, 1995: 11-21.
105. Morgan G, Murray M. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H, Çev. Ed. Dördüncü baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2008: 145.
106. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. *Mn Medikal & Nobel*, 2010: 103.

107. Rosow C, Manberg D. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin N Am* 1998; 2: 89-107.
108. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93(5): 1336-1344.
109. Stanski, DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD, Ed. *Anesthesia*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 2000: 1087-1116.
110. Babacan A, Akçalı DT. Nöroanesteziye Monitörizasyon. [yazan] Keçik Y, [dü.] Keçik Y. *Nöroanestezi*. 1. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2000: 65-103.
111. Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G, Meathe E. Automated EEG processing for intraoperative monitoring: A comparison of techniques. *Anesthesiology* 1980; 53(3): 223-236.
112. Sigl JC, Chamoun NC. An introduction to bispectral analysis for the EEG. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.
113. Todd MM. EEGs, EEG processing, and the bispectral index. *Anesthesiology* 1998; 89: 815-817.
114. Abke J, Nahm W, Stockmanns G, et al. Detection of inadequate anesthesia by EEG power and bispectral analysis. *Anesthesiology* 1996; 85: (3A)A477.
115. Veselis RA, Reinsel R, Wronski M. Analytical Methods to differentiate similar EEG spectra: Neuronal network and discriminant analysis. *J Clin Monit* 1995; 83, A503.
116. Bard JW. The BIS Monitor: a review and technology assessment. *AANA Journal* 2001; 69: 477-483.
117. Trope RM, Silver PC, Sgy M. Concomitant assessment of depth of sedation by changes in BIS and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest* 2005; 128: 303-307.
118. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the BIS in sedation monitoring in the ICU. *ANN Pharmacother* 2006; 40: 490-500.

119. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 323-333.
120. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005; 95: 82-87.
121. Ögün CÖ, Topal A. Remifentanil, sevofluran, azotprotoksit anesteziinde propofol ve tiyopetonun orta ve ileri yaştaki kadınlarda derlenmeye ve erken kognitif fonksiyonlara etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002; 30: 209-217.
122. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275-289.
123. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. "Mini Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
124. Kaplan HI, Sadock BJ. Structured interaction: a new technique in group psychotherapy. *Am J Psychother* 1971; 25(3): 418-427.
125. DeKosky ST, Shih WJ, Schmith FA, Coupal J, Kirkpatrick C. Assessing utility of single photon emission computedtomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; 4(1): 14-23.
126. Molloy DW, Standish TI. A guide to the standardize mini mental state examination. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(1): 87-94.
127. Greilich PE, Virella CD, Rich JM, et al. Remifentanil versus meperidine for monitored anesthesia care: A Comparison study in older patients undergoing ambulatory colonoscopy. *Anesth Analg* 2001; 92: 80-84.
128. Yılmaz M, Aydın A, Karasu Z, Günşar F, Özütemiz Ö. Risk factors associated with changes in oxygenation and pulse rate during colonoscopy. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 55-59.
129. Van AH, Van HJ, Verhaegen M. Anesthetics: Total intravenous anesthesia or inhalation anesthesia in neurosurgery *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; 14: 56-69.

130. Kocamanoğlu İS, Şahinoğlu AH. Tiva ve İnhalasyon Anestezisinin Hemodinamik Koşullar; Metabolik-Endokrin ve Kas Gevşetici Gereksinimine Etkisinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mec* 2000; 28; 452-455.
131. Uerpairojkit K, Urusopone P, Somboonviboon W. A randomized controlled study of three targets of propofol plasma concentration in patients undergoing uterine dilation and curettage. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 79-83.
132. Tezcan AH, Örnek DH, Özlü O, et al. Abuse potential assessment of propofol by its subjective effects after sedation. *Pak J Med Sci* 2014; 30(6): 1247-1252.
133. Sarasin DS, Ghoneim MM, Block RI. Effects of sedation with midazolam or propofol on cognition and psychomotor functions. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(10): 1187-1193.
134. Kim HM, Shin SW, Yoon JY, Lee HJ, Kim KH, Baik SW. Effects of etomidate on bispectral index scale and spectral entropy during induction of anesthesia by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Korean J Anesthesiol* 2012; 62(3): 230-233.
135. Gültop F, Akkaya T, Bedirli N, et al. Lidocaine pretreatment reduces the frequency and severity of etomidate-induced myoclonus. *J Anesthesiol* 2010; 24: 300-302.
136. Choi JM, Choi IC, Jeong YB, et al. Pretreatment of recuronium reduces the frequency and severity of etomidate-induced myoclonus. *J Clin Anesthesiol* 2008; 20: 601-604.
137. Lenkovsky F, Robertson BD, Iyer C, et al. Metoclopramide does not influence the frequency of propofol-induced spontaneous movements. *J Clin Anesthesiol* 2007; 19(7): 530-533.
138. Jang SY, Park HG, Jung MK, et al. Bispectral index monitoring as an adjunct to nurse-administered combined sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6284-6289.

139. Park WY, Shin YS, Lee SK, Kim SY, Lee TK, Choi YS. Bispectral index monitoring during anesthesiologist-directed propofol and remifentanil sedation for endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Yonsei Med J* 2014; 55(5): 1421-1429.
140. Moerman AT, Fourbert LA, Herregods LL, et al. Propofol versus remifentanil for monitored anaesthesia care during colonoscopy. *Eur J Anaest* 2003; 20: 461-466.
141. Akçaboy ZN, Akçaboy EY, Albayrak D, et al. Can remifentanil be better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anesthesiol Scand* 2006; 50: 736-741.
142. Reader J, Gupta A, Pederson FM. Recovery characteristics of sevoflurane or propofol based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesth Scand* 1997; 41: 988-991.
143. Korttila K, Östman PL, Faure E, et al. Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentoneisoflurane- nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. *Acta Anaesth Scand* 1990; 34: 400-403.
144. Mc Collum JSC, Milligan KR, Dundee JW. The antiemetic effect of propofol. *Anaesthesia* 1988; 43: 239-240.
145. Doze VA, Shafer A, White PF. Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 63-71.
146. Güler G, Madenoğlu H, Velibaşoğlu H, Gökahmetoğlu G, Boyacı A. Probe küretajda tek başına propofol veya propofol/alfentanil kombinasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24: 180-184.
147. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*. 9. baskı. Ankara: Hacettepe Tas Kitapçılık Ltd. Şti., 2000: 783.
148. Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, et al. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307-317.

149. Maltepe F, Kocaayan E, Ugurlu BS, Akdeniz B, Güneri S. Comparison of remifentanyl and fentanyl in anaesthesia for elective cardioversion. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 353-357.
150. Lacombe GF, Leake JL, Clokie CM, Haas DA. Comparison of remifentanyl with fentanyl for deep sedation in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 215-222.
151. Manninen PH, Balki M, Lukitto K, Bernstein M. Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: a comparison of remifentanyl and fentanyl in conjunction with propofol. *Anesth Analg* 2006; 102: 237-242.
152. Peacock JE, Luntley JB, O'Connor B, et al. Remifentanyl in combination with propofol for spontaneous ventilation anesthesia. *BJA* 1998; 80: 509-511.
153. Rosow CE. An overview of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: 1-3.
154. Uğur B, Şen S, Oğurlu M, et al. Probe Küretaj Uygulamalarında Remifentanil-Propofol ve Fentanil-Propofol Kombinasyonlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007; 17: 30-36.
155. Twersky RS, Jamerson B, Warner DS, et al. Hemodynamics and emergence profile of remifentanyl versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 407-416.
156. Muellejans B, Lopez A, Cross MH, et al. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit. *Crit Care* 2004; 8(1): R1-R11.
157. Wuesten R, Van Aken H, Glass PS, Buerkle H. Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanyl- versus alfentanil based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery. *Anesth* 2001; 94: 211-217.
158. Gurbet A, Goren S, Sahin S, Uckunkaya N, Korfali G. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 755-758.

159. Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ, et al. A randomized, double-blinded study of remifentanyl versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg* 2000; 90(4): 863-871.
160. Minkowitz HS. Postoperative pain management in patients undergoing major surgery after remifentanyl vs. fentanyl anesthesia. *Can J Anesth* 2000; 47(6): 522.
161. Doğu T, Omaygenç DÖ, Özenç E, Yılmaz H, Karakuzu Z. Dilatasyon ve küretaj operasyonlarında propofol ile birlikte kullanılan tramadol, diklofenak sodyum ve fentanilin retrospektif karşılaştırılması. *Haseki Tıp Bülteni* 2014; 52: 10-13.
162. Karaman S, Akarsu T, Bor C, ve ark. Ambulatuvar kısa süreli jinekolojik girişimlerde opioid ajan seçimi. *Ege Tıp Dergisi* 2006; 45: 51-55.