

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

**LOMBER DİSK CERRAHİSİ GEÇİREN YAŞLI VE GENÇ
HASTALARDA TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ
YÖNTEMİNİN POSTOPERATİF KOGNİTİF
FONKSİYONLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GİZEM İLVAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ZERRİN ÖZKÖSE

ANKARA

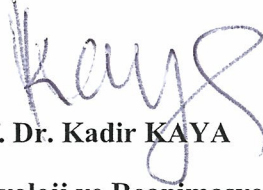
MAYIS 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşğıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2009

BAŞKAN

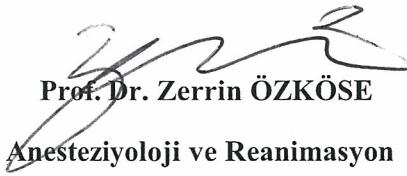


Prof. Dr. Kadir KAYA

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE



Prof. Dr. Zerrin ÖZKÖSE

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

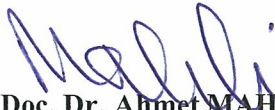


Prof. Dr. Ömer KURTIPEK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

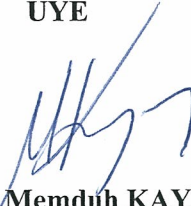


Yrd. Doç. Dr. Ahmet MAHLİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE



Doç. Dr. Memduh KAYMAZ

Beyin ve Sinir Cerrahisi

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

KISALTMALAR

POKD	: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
TİVA	: Total İntravenöz Anestezi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
KPB	: Kardiyopulmoner By-Pass
MMDT	: Mini Mental Durum Testi
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ISPOCD	: International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
CaBP	: Kalsiyum Bağlayıcı Protein
AMP	: Adenozin Monofosfat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
İKB	: İntrakraniyal Basınç
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
EEG	: Elektroensefalografi
BİS	: Bispektral İndeks Monitörizasyonu
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
EtCO₂	: End-tidal Karbondioksit
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
FDA	: Food and Drug Administration
SQI	: Signal Quality Index

SR	: Supression Ratio
EMG	: Elektromyografi
BMI	: Body Mass Index
KAH	: Kalp Atım Hızı
Hb	: Hemoglobin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
SpO₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
ECLIA	: Electrochemiluminescence Immunoassay
iv	: İntravenöz
POCD	: Postoperative Cognitive Dysfunction
MMSE	: Mini Mental State Examination
HR	: Heart Rate
MAP	: Mean Arterial Pressure

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay	i
Kısaltmalar.....	ii
İçindekiler	iv
Tablolar, Şekiller ve Resimler Listesi.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kognitif Fonksiyonlar	3
2.1.1 Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları.....	5
2.1.1.1 Postoperatif deliryum	5
2.1.1.2 Postoperatif kognitif disfonksiyon	8
2.1.2 Mini Mental Durum Testi	12
2.2. S-100 Proteinini.....	14
2.2.1 S-100 Beta proteininin hücre içi rolü	15
2.2.2 S-100 Beta proteininin hücre dışı rolü	16
2.2.3 S-100 Beta protein ölçümü.....	18
2.3 Total İntravenöz Anestezi.....	18
2.4 Propofol	19
2.4.1 Fizyokimyasal özellikleri	20
2.4.2 Farmakokinetik özellikleri	20
2.4.3 Farmakodinamik özellikleri	22
2.4.4 Kullanımı.....	26
2.4.5 Yan etki ve kontrendikasyonları.....	27

2.5 Remifentanil.....	28
2.5.1 Farmakokinetik özellikleri	28
2.5.2 Farmakodinamik özellikleri	30
2.5.3 Yan etki ve kontrendikasyonları	31
2.6. Bispektral İndeks Monitörizasyonu.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR.....	69
8. ÖZET	84
9. SUMMARY	86
10. EKLER.....	88
10.1 Etik Kurul Kararı	88
10.2 S-100 Beta Protein Kitleri Bağış Formu	89
11. ÖZGEÇMİŞ	90

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Mini Mental Durum Testi	13
Tablo 2: Propofol kullanımı ve dozları	26
Tablo 3: Bispektral indeks monitörizasyon skorlarının değerlendirilmesi	34
Tablo 4: Anestezi idamesinde BIS değerlerine göre doz ayarlama şeması.....	40
Tablo 5: Aldrete derlenme skoru.....	41
Tablo 6: Olguların demografik özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri	42
Tablo 7: Olguların operasyon öncesi ve sonrasına ait MMDT verileri.....	43
Tablo 8: S-100 beta protein verileri.....	44
Tablo 9: Olguların preoperatif ve postoperatif hemoglobin verileri	45
Tablo 10: Ortalama arteriyel basınç değerlerinin zamana göre dağılımı	46
Tablo 11: Grupların kalp atım hızlarının zamana göre dağılımı.....	48
Tablo 12: Grupların BIS monitörizasyonu değerlerinin zamana göre dağılımı....	50
Tablo 13: Anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan ilaç miktarları	51
Tablo 14: Grupların derlenme zamanları	52

ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1: Deliryum ve POKD için zaman dağılımı	7
Resim 1: Bispektral indeks monitörizasyonu	32

1. GİRİŞ

Erken postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), konfüzyon ve deliryum ileri yaştaki hastalarda major cerrahi sonrası oldukça sık görülmekte olup hafıza, konsantrasyon, sosyal uyum ve dil kapsamında bozulma ile kendini göstermektedir. Özellikle major kardiyak cerrahi sonrası görülme oranı % 60'a ulaşabilmekle birlikte nonkardiyak cerrahi geçiren ve 60 yaşın üzerinde olan hastaların yaklaşık % 25'inde ilk hafta içinde POKD görülebilmekte ve bu oran cerrahi sonrası üçüncü ayda % 10'a kadar gerileyebilmektedir. Genel anestezi altında ambulator cerrahi geçiren hastalarda da yaşa bağlı olmaksızın kognitif fonksiyonlarda gerileme olduğu savunulmaktadır (1, 2).

Kognitif disfonksiyon için pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Bu faktörler olgunun kendine ait olabildiği gibi, operatif ya da postoperatif döneme ait faktörler de olabilmektedir. Preoperatif faktörlerin başlıcaları yaş, düşük eğitim seviyesi, diyabet, anormal elektrolit değerleri, alkol kullanımı ve ciddi ateroskleroz olarak sayılabilirken; intraoperatif risk faktörleri arasında hipotansiyon, hipoksi, uygulanan medikasyon; postoperatif risk faktörleri arasında ise enfeksiyonlar ve yetersiz analjezi sayılabilir (3–5). Anestezinin tek başına bir etken olmadığı gösterilmesine karşın, anestezi ajanlarından bazılarının POKD gelişiminden daha fazla sorumlu tutulduğu bilinmektedir (6, 7).

Total intravenöz anestezi yöntemi (TİVA) son yıllarda anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde hipnotik komponent olarak propofol, analjezik komponent olarak da kısa etkili bir opioid olan remifentanil en

çok kullanılan ilaçlardır. Total intravenöz anestezi yönteminin hızlı derlenme sağlaması, bulantı kusma oluşturmaması ve postoperatif nörolojik değerlendirmeye izin verebilmesi gibi avantajlarının yanında bazı çalışmalarda bu yöntemin en önemli komponenti olan propofolün POKD'ye neden olabileceği ileri sürülmektedir (6, 8, 9).

S-100 beta proteini glial hücrelerin sitozolünde bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olup santral sinir sistemi (SSS) lezyonları için yüksek spesifitesi vardır ve hem arteriyel hem de venöz serumda bulunur (10). İnme, minör kafa travması, kardiyak cerrahi geçiren olgular ile nörolojik komplikasyonları olan kardiyopulmoner by-pass (KPB) hastalarında serum değerlerinde artış görülmektedir (11-13). Yapılan çalışmalarda S-100 beta proteininin kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceğine dikkat çekilmektedir (10, 14).

Operasyonun cinsi ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları gözden geçirdiğimizde, lomber disk cerrahilerinin POKD gelişiminden sorumlu tutulduğuna dair herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Disk cerrahisi uygulanan olguların yaş aralığının geniş olması, cerrahinin major olmaması, cerrahiye bağlı kanamanın az oluşu gibi nedenlerle çalışma gruplarımızı lomber disk cerrahisi olgularından oluşturduk.

Çalışmanın amacı, lomber disk cerrahisi geçirecek olan yaşlı ve genç olgularda, TİVA yöntemi'nin, postoperatif erken dönem kognitif fonksiyonlara etkisinin Mini Mental Durum Testi (MMDT) ve S-100 beta proteini ölçümü aracılığıyla araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kognitif Fonksiyonlar

İnsan beyninin filogenetik yapısının en önemli özelliği davranışlarla ilgili olan neokorteksin ve özellikle prefrontal korteksin çok gelişmiş olmasıdır. Belli bölgeler belirli fonksiyonlar için özelleşmiştir. Kognitif fonksiyonlar için özelleşmiş olan prefrontal korteks, diğer kortikal alanlar ve limbik korteks ile subkortikal yapılar olan bazal ganglionlar, talamus, hipokampus, amigdal, parahipokampal bölge gibi alanlar, aralarındaki sıkı bağlantılar ile davranışın oluşumunda önemli fonksiyonlar görürler. Bu bölgeler beyine değişik kaynaklardan gelen bilgileri tarayan, seçen, birleştirerek değerlendiren, bu bilgilere anlam veren, yeni düşünce tasarlayan, kararlar veren, üst düzey bilişsel işlevlerin bütünleştirildiği ve eyleme geçirildiği alanlardır.

Son yıllarda sinaptik ileti ile davranışı sağlayan nörotransmitter sistemleri konusunda oldukça önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu sistemler başlıca dört başlık altında toplanabilirler. Bunlardan dopaminerjik sistem, prefrontal kortekse ulaşan yolaklar ile duygulanım, bilişsel süreçler, hareket ile ilgili işlevlerin başlatılması ve koordinasyonunda rol alır. Lokus seruleustan başlayan noradrenerjik sistem, uyanıklık, dış çevreye karşı verilen tepkilerin kontrolü, dikkat, öğrenme, bellek ve duygulanımda önemli fonksiyonları barındırır. Raphe çekirdeğinden başlayan serotonerjik sistem, duygulanım, korku ve anksiyete, öğrenme ve bellek, bilişsel kontrol, iştah ve yemenin düzenlenmesi, uyku, cinsel işlevler, dürtü kontrolü, gelişimsel davranış düzenlenmesi ve iritabilite üzerine

etkilidir. Meynert'in bazal nükleusundan başlayan kolinerjik sistemin ise bellekte tutma ve bilgiyi saklama fonksiyonlarında önemli rol aldığı bilinmektedir (15).

Bilinç, insanın bilişsel (kognitif) işlevleri için gerekli olan koşulların en üst düzeyinde yer alan ruhsal bir süreçtir. Gerçekte bilinç sözcüğünün Latince karşılığı olan '*conscientia*' da bilgi durumunda olmak, bilgiyle donatılmış olmak anlamındadır (16). Kognitif terimi ise farkında olmak, düşünmek, hatırlamak ve anlamak gibi işlevler ve bunların kullanılabilirliğini ifade eder (17).

Kognitif fonksiyonların karşılığı olarak bilişsel yetiler deyimi de kullanılmaktadır. Bilişsel yetiler yüksek kortikal fonksiyonlar olup bilinç, algılama ve dikkat, yönelim, bellek, zeka düzeyi, gerçeği değerlendirme yetisi, soyut düşünme yetisi ve yargılama gibi özelliklerin bileşenleridirler (18).

Anestezik ajanların tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla beraber asıl etkileri sinir sistemi üzerinedir. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olur. Anestezisi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmak ya da anesteziklerin artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacıyla postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir (19, 20).

2.1.1 Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları

Cerrahi girişim sonrası görülen kognitif fonksiyon bozuklukları anesteziye ve geçirilen cerrahiye bağlı olarak özellikle yaşlı hasta grubunda sıkça görülmekte ve iki başlık altında incelenmektedir (21, 22).

2.1.1.1 Postoperatif deliryum

Deliryum tablosu yaklaşık 2500 yıl önce *Hippokrates* tarafından tanımlanmıştır. Deliryumun *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder's IV*'deki (*DSM IV*) tanımı akut başlangıç gösteren, saatler ve günler içinde gelişebilen, gün içi dalgalanma gösteren dikkat dağılımı ve çevre farkındalığında gerileme ile giden mental durum değişikliği olarak yer almaktadır (23). Deliryumun insidansı tıbbi nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda % 10–30, terminal dönem hastalarda % 80'dir (24).

Postoperatif deliryumun tüm yaş grupları için insidansı % 5–10 iken yaşlı hastalarda insidans % 10–15 olarak bulunmuştur. Deliryumun görülme oranı cerrahi tipine bağlı olarak da değişebilmektedir. Katarakt cerrahisi için görülme oranı % 1–3, genel cerrahi sonrası için % 10, major ortopedik cerrahi sonrası için % 28–61 ve kardiyak cerrahi sonrası için % 3–47 olarak bildirilmiştir (22, 23). Postoperatif deliryum, yaşlı hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran bir tablodur (21, 25).

Psikomotor aktivite ve uyanıklılığın düzeyine göre 2 tip deliryum tanımlanmıştır:

1. Hiperaktif (ajite, hiperalert): Varsanılar, hezeyanlar, ajitasyon, yönelim bozukluğu ön plandadır.
2. Hipoaktif (letarjik, hipoalert): Konfüzyon ve sedasyon ön planda olup, daha az sıklıkla varsanılar, hezeyanlar ve yanılsamalar olabilir.

Bu iki tip dışında her iki tipin özelliklerini taşıyan karışık tipte deliryum da tanımlanmıştır (23, 24).

Operasyonlardan sonra ortaya çıkan deliryum başlangıç durumuna göre acil deliryum ve postoperatif deliryum olarak ikiye ayrılır. Acil deliryum anestezi sırasında veya hemen bitiminde görülen ve genelde dk'lar veya saatler içinde düzelme gösteren tablodur. Çocuklarda daha sık olmakla beraber tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Bu deliryum genelde sekelsiz düzelmektedir.

Cerrahi sonrasında anesteziden çıkışla net olarak ilişkili olmayan farklı bir deliryum daha görülebilmektedir. *Lucid interval* sonrası ise bazı hastalarda postoperatif deliryum denilen tablo gelişebilmektedir. Postoperatif deliryum postoperatif 1. ve 3. günlerde ortaya çıkmakta ve genellikle saatler veya günler içinde gerilemektedir. Ancak birkaç hafta veya ay devam edebildiği de görülmüştür. Postoperatif deliryumun diğer deliryum tipleriyle kıyaslandığında daha fazla iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (23).

- Postoperatif deliryumun tedavisi

Deliryum tedavisinde ilk basamak etyolojiye yöneliktir. Medikal tedavide haloperidol erişkinlerde 0,5–1 mg iv yoldan her 10–15 dk'da bir semptomlar kontrol altına alınana kadar kullanılabilir. Benzodiazepinlerin ajitasyonun tedavisinde kullanılabileceği düşünülse de yapılan çalışmalarda ajitasyonu artırdığı saptanmıştır (23). Ancak alkol ve benzodiazepin yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan deliryumda benzodiazepinler kullanılabilir (23, 26).

2.1.1.2 Postoperatif kognitif disfonksiyon

Postoperatif kognitif disfonksiyon kişinin hafıza, konsantrasyon, dil kullanımı ve sosyal iletişiminde bozukluk ile karakterize bir tablodur ve cerrahi sonrasında özellikle ileri yaş hastalarda sık olarak görülmektedir. Postoperatif dönemde haftalarca sürebildiği gibi, uzun süreli kalıcı bir bozukluğa da neden olabilmektedir (1, 3, 27). Uluslararası, çok merkezli geniş kapsamlı bir araştırmada (ISPOCD 1 (*International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction 1*)) 60 yaş üzeri 1218 hastanın % 25,8'inde ameliyattan 1 hafta sonra, % 9,9'unda ise ameliyattan 3 ay sonra POKD görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre artmış yaş, anestezi süresi, düşük eğitim seviyesi, ikincil operasyon, postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar erken POKD için risk faktörleri olarak bulunmuşken uzun dönem POKD için sadece yaş risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca uygulanan anestezinin süresinin ve peroperatif meydana gelen embolilerin de POKD oluşumunda etken olabileceği savunulmuştur (2).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun etyolojisi halen netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalar ile pek çok faktör bu konuda suçlanmaktadır. Son dönemde en çok üzerinde durulan etken, yaşlılarda olduğu gibi azalmış nörofizyolojik rezerve sahip hastalarda peroperatif dönemde meydana gelen, başta asetilkolin ve serotonin olmak üzere nörotransmitter sistemlerdeki dengesizliklerdir. Ayrıca sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin de POKD gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (28, 29).

Nörotransmitterlerden asetilkolin bilinç üzerine önemli etkilere sahiptir. Postoperatif kognitif disfonksiyonun santral antikolinerjik defekt veya yetersiz asetilkolin yapımı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (30). Davranışlar üzerine etkili olan serotoninin de POKD geliştirebileceği ve serotonerjik fonksiyonlarda azalmanın POKD'ye neden olduğu düşünülmektedir (28). Nikotinik sistemin öğrenme, hafıza ve kognisyon üzerine etkileri insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Nikotin, nikotinerjik asetilkolin reseptör (nAChRs) agonistlerinin prototipidir. Dikkat üzerine doğrudan etkisiyle, öğrenme ve hafıza üzerine ise presinaptik nAChRs'den asetilkolin, glutamat, dopamin, noradrenalin, serotonin ve gama aminobütirik asit (GABA) salınımını kolaylaştırarak etki eder (31). Dopamin, GABA ve glutamat da POKD'ye neden olabilecek diğer nörotransmitterlerdir (28, 32).

- Postoperatif kognitif disfonksiyon için risk faktörleri

Kısa süreli POKD için pek çok risk faktörü bulunmaktadır. İleri yaş, düşük eğitim seviyesi, alkolizm, immün hastalık, elektrolit bozuklukları, DM veya ileri

derecede aterosklerotik kalp hastalığı preoperatif risk faktörleri olarak sayılırken, hipotansiyon, hipoksi, kullanılan ilaçlar, geçirilen cerrahinin tipi ve süresi intraoperatif risk faktörlerini oluşturmaktadır (28, 33, 34). Postoperatif dönemde şiddetli ağrı ve enfeksiyon varlığı da etyolojik açıdan önem taşımaktadır (35). Uzun süren POKD için ise sadece ileri yaş, postoperatif enfeksiyonlar ve cerrahi sonrası 1. haftada POKD bulunması risk faktörü olarak tespit edilmiştir (1, 3). Postoperatif kognitif disfonksiyon yaşlılarda hem erken hem de geç dönemde gençlere kıyasla daha yüksek oranlarda görülmektedir. Cinsiyetin etkisini araştıran çalışmalarda ise erkek ve kadın arasında POKD gelişme riski açısından anlamlı fark bulunmamıştır (31). Genetik faktörlerin de rolü araştırılmış ve POKD'li hastaların bazılarında apolipoprotein E4 aleline rastlanmıştır (29).

DSM IV'e göre tanı kriterleri:

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

Postoperatif kognitif disfonksiyon oluşumunda geçirilen cerrahinin tipi de önem taşımaktadır. Özellikle kardiyak cerrahi sonrası hastalarda % 40 oranında POKD'ye rastlanmaktadır. Kardiyopulmoner by-pass sonrası intraoperatif serebral mikroemboli nedeni ile hipoperfüzyona bağlı POKD'nin daha sık olduğu gösterilmiştir (31). Yapılan çalışmalarda nonkardiyak cerrahi sonrası da POKD

görülebildiği ve oranın 60 yaş üzeri hastalar için % 25 olduğu ileri sürülmüştür (1). Nonkardiyak cerrahi grubunda major ortopedik cerrahiler önemli yer tutmaktadır. Yaşlı hastalarda ortopedik cerrahi sonrasında POKD insidansı % 7,5–17,5 olurken, pelvik fraktörü olan bu hastalarda oran % 28–50’ye çıkmaktadır (28, 36, 37). Minör cerrahi geçiren hastalarda ise POKD oranının majör cerrahi geçiren hastalara oranla belirgin oranda düşük olduğu saptanmıştır. Majör ve minör cerrahi sonrası POKD görülme oranlarındaki farklılığı açıklayabilecek faktörlerin başında anestezi süresi, cerrahi travmanın boyutu, postoperatif stres yanıtı, hastanede kalış süresi ve postoperatif ağrı ile kullanılan analjezikler gelmektedir (1, 38).

Genel anestezi ve rejyonel anestezi karşılaştırıldığında POKD oranları farklı bulunmuştur. 1980’lerde genel anestezi alan hastalarda POKD riski daha yüksek bulunmuşken 1995’de Russo ve ark (39) standart nöropsikolojik testler kullanarak, prospektif ve randomize bir çalışma ile elektif tek taraflı total diz protezi ameliyatlarında genel anestezi ve epidural anestezide POKD görülme sıklığını araştırmışlar ve arada farklılık olmadığını göstermişlerdir. Son dönemde Wu ve ark (28) yaptıkları bir metaanalizde, anestezi türünün POKD insidansını değiştirmedini göstermişlerdir.

2.1.2 Mini Mental Durum Testi (MMDT)

Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psikomotor testler uygulanmaktadır. Bu testlerden en sık kullanılanlardan birisi MMDT'dir (Tablo 1), ilk kez 1975'de Folstein ve ark tarafından tanımlanmış ve kullanılmıştır (40–42). Standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testler çok fazla soru içerdikleri ve uygulanmaları 30 dk'dan daha fazla zaman aldıkları için kullanışlı olmadıklarından özellikle de deliryumu ve/veya demansı olan yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak MMDT üretilmiştir (41, 43). Test, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (40, 43). Hastanede yatan hastalarda deliryum ve demans tanısında 23 puan sınır kabul edilmiş olup bu puanın altı kognitif bozukluğu göstermektedir. Testin sensitivitesi % 87 ve spesifitesi % 82 olarak bulunmuştur (40).

Mini mental durum testi, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dk gibi bir süre içerisinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilmektedir (43).

Tablo I. Mini Mental Durum Testi

Mini Mental Durum İncelemesi (MMSE)

(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

İsim/Soyadı : Aktif kullanılan el :
Yaş : Eğitim (yıl) :
Tarih : Toplam skor :

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz? ()
Hangi mevsimdeyiz? ()
Hangi aydayız? ()
Hangi gündeysiniz? ()
Bu günün tarihi nedir? ()
Hangi ülkede yaşıyoruz? ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız? ()
(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Üç ismi adlandırdınız: (elma, masa, kuruş) her biri için bir saniye. Ardından hastaya, sizden sonra üçünü de yinelemesini söyleyiniz ve bunu daha sonra tekrar soracağınızı vurgulayınız. (Her doğru yanıt için 1 puan verilir. (Hasta bu üç cismin adını öğrenene dek sözcükleri yineleyiniz.)

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

-Ben size durun diyene kadar, 100'den geriye doğru 7'şer 7'şer sayar mısınız? (Beş yanıttan sonra durunuz)
(93) (86) (79) (72) (65)
-Diğer bir seçenek "Dünya sözcüğünün harflerini geriye doğru söyleyiniz".

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz. Hatırladıklarınızı söyleyin.
(elma, masa, kuruş) (Her doğru isim için 1 puan verilir)

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2)

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer yok, ve yok, ancak yok." (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir)

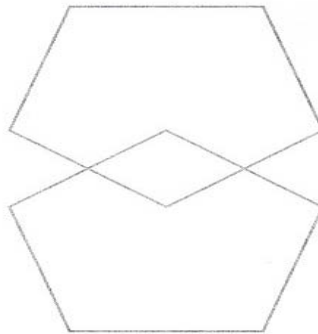
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediklerimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve dizlerinizin üzerine koyun lütfen".
(30 sn. süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)

d) Şimdi size göstereceğim kağıdın üstündeki okuyun ve orada yazılı olanı yapın.
"Gözlerinizi kapatın" (Doğru yapılan işlem için 1 puan verilir)

e) Şimdi bu kağıt üzerine tam bir cümle yazın. Yazmak istediğiniz konuda serbestsiniz.
Eğitimsizler için diğer bir seçenek "Şimdi evinizle ilgili birşey söyleyin. (30 sn. süre tanınır, anlamlı cümle için 1 puan verilir.)

g) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin." (1 dak. süre tanınır, tüm kenarlar ve açılar korunmuşsa, kesişim alanı yine bir dörtgense 1 puan verilir)

*Lütfen arka sayfadaki şekli gösteriniz.



2.2 S-100 Proteini

Kalsiyum iyonu kas kasılması, adezyon, sekresyon, hareket, büyüme, farklılaşma, gen ekspresyonu ve hücre ölümü gibi çeşitli hücresel fonksiyonların düzenli işlevi için gerekli esansiyel bir mineraldir (44). Hücre içi depolardan ya da hücre dışından kalsiyum salınımıyla sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonundaki değişim kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (CaBP) aktivasyonuna ve buna bağlı olarak spesifik protein kinazların fosforilasyonuna neden olur. Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin hücre içi dağılımındaki dengesizlikler hipertansiyon, kalp hastalıkları, DM, manik depresyon ve Alzhemier gibi çeşitli hastalıklara yol açmaktadır (45).

Kalsiyum bağlayıcı proteinler spesifik gelişim ve dağılım örnekleri göstererek yapısal olarak farklı alt sınıflara ayrılırlar. Bu proteinlerin büyük bir bölümü EF-EL (iki α heliks ve 12 kalsiyum bağlayıcı loop) adı verilen ortak kalsiyum bağlayıcı motife sahiptir. En önemli görevi değişen sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu kontrol etmek olmasına rağmen, CaBP'lerin tüm fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. EF-EL yapısına sahip olan CaBP'lerden birisi de S-100 protein ailesidir.

S-100 proteini 1965 yılında Moore tarafından sığır beyinde izole edilen ve sinir sistemine spesifik olarak tanımlanan asidik bir proteindir. Nötral pH'da % 100 satüre amonyum sülfatta eridiği için S-100 adı verilmiştir. Birkaç yıl sonra sığır beyinde S-100 proteinin iki farklı yapısı (S-100B ve S-100A1) ortaya konmuş ve bunların sadece beyine spesifik olmadığı gösterilmiştir (46).

S-100 proteininin N ve C terminal ucunda kalsiyum için bağlayıcı alanlar mevcuttur. Kalsiyum için afinite C terminaline N terminalinden 100 kat daha fazladır (47). Sahip olduğu alfa veya beta subuniti konfigürasyonuna göre S-100 proteinleri çeşitlilik göstermektedir. Beta subuniti yüksek oranda beyine (glial ve schwann hücrelere) spesifiktir (48).

S-100 proteini böbreklerde metabolize olur ve idrarla atılır (49, 50). Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 2 saattir (49, 51).

2.2.1 S-100 Beta proteininin hücre içi rolü

S-100 beta proteini periferik sinir sisteminde Schwan hücrelerinde ve SSS'de astrositlerde bulunmaktadır. S-100 beta havuzunun en az % 80-90 kadarı beyinde bulunurken geri kalan kısmı nonnöronal dokularda bulunmaktadır. S-100 beta proteininin salınımı 5-HT_{1A} reseptör agonistleri, glutamat, adenzin, IL-1, siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve lizofosfatidik asit ile stimüle olmaktadır (44, 46, 47, 52).

S-100 beta proteini enzim aktivitesini de regüle edebilmektedir. Fruktöz 1,6- bifosfat aldolaz ve fosfoglukomutaz enzimlerinde stimülatör etki oluşturarak enerji mekanizmasını regüle edebilmektedir.

S-100 beta proteini sitoskeletal elemanlarla da etkileşebilir ve mikrotübüllerin bir araya toplanmasını inhibe edebilir. S-100 beta proteini kalsiyum homeostazında da etkilidir (47).

2.2.2 S–100 Beta proteininin hücre dışı rolü

Ekstrasellüler S–100 beta proteini nöronlarda konsantrasyona bağımlı dual etki göstermektedir. Sekrete edilen S–100 beta proteininin tropik ve toksik etkileri olabildiği bilinmektedir (44). Nanomolar konsantrasyonlarda S–100 beta proteini nöral gelişmeyi destekler, glial proliferasyona neden olarak nörotropik etki gösterir. Mikromolar konsantrasyonlarda ise nörotoksik etki göstermektedir. S–100 beta proteini nörotoksik etkilerini nöronlarda apoptozu indükleyerek gösterir (44, 46). Glisatin son ürünleri için olan reseptörlerle (RAGE (*receptor for advanced glycation end products*)) S–100 beta proteininin etkileşmesi, S–100 beta proteininin hem nörotropik hem de nörotoksik etkilerini içermektedir (44, 46, 47).

Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar ekstrasellüler S–100 beta proteininin hafıza ve öğrenmede rolü olabileceğini göstermiştir (47, 49).

Özetlemek gerekirse S–100 proteinleri farklı hedef proteinlerle etkileşimlere girerek, protein fosforilasyonu, aksonal büyümenin uyarılması, hücreler arası iletişim, hücre gelişimi, glial proliferasyon, nöronal diferansiyasyon, immün cevap, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, kalsiyum homeostazisi gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli rol oynamaktadırlar (44, 46, 49). Serum düzeyinin yükselmesi hem hücre hasarını hem de kan-beyin bariyeri permeabilitesindeki artışı göstermektedir (44, 46).

Son dönemlerde S–100 beta proteininin akut beyin hasarındaki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Astrositler homeostazda primer rol almaktadırlar ve hasar sonrası aktive olmaktadır. Astrositlerin proliferasyonu ve hücrelere kalsiyum girişinin regülasyonu sonucunda ekstrasellüler mesafeye S–100 beta

proteini salınmaktadır. Buradan beyin omurilik sıvısı'na (BOS) ve dolaşıma geçen proteinin miktarı ölçülebilmektedir. Bu nedenle S-100 beta proteini serebral hasarın erken belirteçlerinden biri olarak kabul edilebilmektedir (44).

Yapılan çalışmalarda S-100 beta proteininin artan intrakraniyal basıncın (İKB), akut beyin travması sonrası mortalitenin ve nörolojik defektlerin belirteci olabileceği görülmüştür (11, 51). Minör veya major kafa travmalarından, inmeden, ekstrakorporeal dolaşıma bağlı beyin hasarından, major cerrahilerden ve kardiyak arrestten sonra S-100 beta proteini düzeyinde artış saptanmış ve bu artışın serebral hasarı ve hasara bağlı olabilecek kognitif disfonksiyonu göstermeye yönelik değeri olabileceği ileri sürülmüştür (11-13, 49). Kafa travmalarında klinikte bozulma ölçeklerinin yanı sıra, S-100 beta proteininin serum düzeyindeki artış, lezyonun şiddetine yönelik fikir verebilmektedir (53). Pek çok çalışmada kardiyak cerrahiden sonra da S-100 beta proteininin serum düzeyinde yükselme olduğu ve bunun postoperatif dönem nörokognitif durum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (49, 54, 55). Bu yükselmenin seviyesi KPB cerrahisi ve aortik kros klemp süresi, yaş ve özellikle aort kanülasyonu sırasında olan mikroembolilerin sayısı ile ilişkilidir. Kardiyopulmoner by-pass sonrası S-100 beta proteininin erken dönemde yükselmesinin subklinik beyin hasarından kaynaklandığı, geç dönemde yükselmesinin ise peroperatif serebral komplikasyonlar nedeniyle olduğu ve POKD göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (44). Biyolojik yarı ömrü 2 saat olmasından dolayı cerrahi sonrası erken dönemde olan yükseklikler cerrahi stres faktörüne bağlanırken, 2 saat ve

sonrasında devam eden yüksek seviyelerinin nörolojik hasar ve kognitif disfonksiyon tanısında anlamlı olabileceği savunulmaktadır (49, 55).

2.2.3 S-100 Beta Protein Ölçümü

S-100 beta protein ölçümü için iki metod tarif edilmiştir. Bunlardan ilki monoklonal iki bölgeli immünoradyometrik yöntemdir (Sangtec 100) ve en düşük ölçüm limiti 0,2 µg/L'dir. İkinci yöntem ise immünolüminometrik ölçümdür (Sangtec LIA 100). Bu yöntemde ise en alt ölçüm limiti 0,02 µg/L kadardır.

S-100 beta proteini normalde serumda tespit edilmeyecek sınırlardadır; ancak KPB sonrası, kafa travması, subaraknoid kanama, POKD ve inme sonrası serumda tespit edilebilmektedir. S-100 beta proteini termostabildir; tam kanda oda ısısı veya 4 derecede 48 saate kadar stabil kalmaktadır (49, 56, 57).

2.3 Total İntravenöz Anestezi

Total intravenöz anestezi, genel anestezi indüksiyonu ve idamesi süresince hastalarda sedatif-hipnotik ve opioidlerin intravenöz yolla infüzyon şeklinde kombine olarak kullanılma tekniğidir. Bu yöntemde amaç intravenöz ajanın infüzyon, dağılım, metabolizma ve atılım oranında bir denge oluşturularak sürekli bir plazma konsantrasyonu sağlamak ve cerrahi boyunca dengeli, güvenilir ve kaliteli bir anestezi oluşturmaktır (58).

Günümüzde TİVA uygulamasında etki sürelerinin kısa olması nedeniyle hipnotik olarak propofol, analjezik olarak da remifentanil tercih edilmektedir. Opioidlere ek olarak ketamin, etomidat ve midazolam da kullanılabilmektedir (59,

60). Yeterli anestezi düzeyi için gereken optimal propofol ve opioid dozları bilgisayar ortamında değerlendirilmiştir. Buna göre gereken propofol miktarındaki düşme sırası fentanil >alfentanil >sufentanil >remifentanil olarak bulunmuştur (61).

İnfüzyon dozları hastanın ihtiyacı ve cerrahi uyarana bağlı olarak değiştirilmektedir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada elektif cerrahi geçirecek hastalarda remifentanil (1µg/kg iv puşe, ardından 1,0 µg/kg/dk infüzyon) ile propofol (75 µg/kg/dk) kombinasyonunun trakeal entübasyona yanıtı efektif olarak kontrol ettiği görülmüştür (61). Major ve/veya uzun cerrahilerde midazolam ile sufentanil kombinasyonlu TİVA'da iyi bir seçenek olmaktadır (62).

2.4 Propofol

İlk kez 1977'de Kay ve Rolly tarafından anestezi indüksiyonunda kullanılmıştır. Propofol (2,6-diisopropilfenon) iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur (63). İlk dönemde Cremophor EL ile hazırlanmaktayken Cremophor EL'e bağlı gelişen anaflaktoid reaksiyonlar nedeniyle yeni emülsiyon formu geliştirilmiştir. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılmakla beraber, ameliyathane içi ve dışı uygulamalar ile yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla da kullanılmaktadır (64).

2.4.1 Fizyokimyasal Özellikleri

Alkilfenol grubuna dahildir. Alkilfenoller oda ısısında yağ konumunda iken aköz solüsyonlarda çözünmezler ancak lipit solüsyonlarda yüksek çözünürlükleri vardır (65).

Cremophor'dan sonraki formülasyonu % 1 propofol, % 10 soyafasülyesi yağı, % 2,25 gliserol ve % 1,2 saf yumurta fosfatidi şeklindedir. Emülsiyondaki mikrobiyal aktivasyonu engellemek amacıyla solüsyona disodyum edetat (% 0,005) eklenmiştir. Bu formülasyonun pH'sı 7'dir ve viskoz süt beyazı rengindedir. İntravenöz izotonik sıvılarla geçimsizliği bildirilmemesine karşın, dilüsyon için % 5 dekstroz kullanılmalıdır (64, 66).

2.4.2 Farmakokinetik Özellikleri

- Emilim

Genel anestezi indüksiyonunda sadece iv uygulama için uygundur.

- Dağılım

Propofolün yağıdaki yüksek çözünürlüğü, neredeyse tiyopental kadar hızlı etki başlangıcına neden olur (kol-beyin dolaşım süresi). Çok kısa başlangıç dağılım yarı ömrüne (2–8 dk) bağlı olarak tek bir bolus dozu takiben uyanma çok hızlıdır. Bu özelliği ile gününbirlik anesteziye iyi bir seçenek haline gelmiştir. Düşük V_d 'den dolayı yaşlılarda daha düşük indüksiyon dozu önerilmektedir.

Kadınların erkeklere kıyasla daha yüksek doza ihtiyaç duydukları ancak kadınlarda anesteziden uyanmanın daha hızlı olduğu bildirilmiştir (63).

- Metabolizma ve atılım

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir. Metabolitleri suda eriyen propofol glukuronid ile 2–6 diisopropil ve 1,4 kinolün, glukronid ve sülfatla konjügasyonlu hidroksile deriveleridir. Propofolün plazma klerensi hızlıdır. Bu metabolik klerens hepatik kan akımını aştığı için ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyon düşünülmektedir (67). İnfüzyon ile kullanım sırasında akciğerden geçerken propofolün konsantrasyonunda % 20–30'luk düşme gözlenmiştir ve arteriyel dolaşımda artan oranda 2,6-diisopropil–1,4-quinol metabolitine rastlanmaktadır. Metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitin aktivitesi yoktur; % 1'den az kısmı değişmeden idrarla atılırken % 2'lik kısmı ise feçesle atılmaktadır. Böbrek yetmezliği ana ilacın klerensini etkilemez (64).

Propofolün farmakokinetik etkisi yaş, ağırlık, eşlik eden hastalık, eş zamanlı medikasyon gibi pek çok faktör ile değişebilmektedir. Kardiyak debideki artış ile propofolün plazma konsantrasyonu düşebilirken, bunun tersi de geçerlidir. Kadınlarda distribüsyon volumü daha fazla ve klerens hızı yüksektir ancak eliminasyon yarı ömrü kadınlarda ve erkeklerde aynıdır (64).

2.4.3 Farmakodinamik Özellikleri

Kandaki terapötik propofol konsantrasyonuna ve kullanıldığı olgunun fizyolojik özelliklerine bağlıdır. Başka ilaç olmadan sadece propofolün kullanımında verbal uyarıya yanıtızsızlık oluşturan *steady-state* plazma konsantrasyonu (C_{p50}) 2,3–3,5µg/mL, cilt insizyonuna yanıtızsızlık dozu ise 16 µg/mL'dir. Bu rakamlar eklenen herhangi bir opioid ajan ile düşmektedir (64).

- Santral sinir sistemine etkisi

Propofol her şeyden önce hipnotik bir ajandır. Tam etki mekanizması net olmamakla beraber hipnotik etkisini $GABA_A$ reseptörleri üzerindeki β subünitine bağlanarak göstermektedir (68). Hipokampusdaki $GABA_A$ reseptörlerine etkisinin dışında, propofol hipokampal ve prefrontal korteks asetilkolin salınımını da inhibe eder. Bu durumun propofolün sedatif etkisinde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca α_2 -adrenoreseptör sistemin ve glutamat reseptörünün n-metil d-aspartat (NMDA) subtipinin inhibisyonunun da etkisi vardır. Uygulama sonrası kendini iyi hissettirme özelliğinin nükleus accumbenste dopamin konsantrasyonunu artırmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Antiemetik özelliği ise area postremadaki serotonin düzeyini azaltmasına bağlıdır (64).

Hipnotik etkisi 2,5 mg/kg dozda verildikten sonra genellikle enjeksiyon başlangıcını izleyen 40 saniye (kol-beyin dolaşım süresi) içerisinde ortaya çıkar. Çabuk etki eden diğer iv anestezikler gibi kan-beyin eşitliğinin yarılanma süresi, 1–3 dk'dır ve bu sayede hızla anestezi indüksiyonu sağlanır. Bolus doz sonrası

bilinç kaybı için median efektif doz (ED_{50}) 1–1,5 mg/kg'dır. Hipnoz süresi doz bağımlı olup, 2–2,5 mg/kg verildikten sonra 5–10 dk süren bir hipnotik etki görülür. Yaş, indüksiyon dozunu etkileyen önemli bir faktördür ve 2 yaş altında ED_{95} : 2,88 mg/kg olup en yüksek değerdedir. Yaş arttıkça ters orantılı olarak indüksiyonda kullanılan doz azalmaktadır.

Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi sağlamaktadır (64). İndüksiyonda bazen kas seğirmeleri, opistotonus veya hıçkırık gibi muhtemelen subkortikal glisin antagonizmasına bağlı eksitator reaksiyonlar gözlenebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofol predominant antikonvülzan özelliklere (örn. burst supresyonu) sahiptir ve status epileptikusun sonlandırılmasında başarıyla kullanılmıştır. Uzun dönem infüzyonlarını takiben tolerans gelişmemektedir (63).

Propofol doz bağımlı olarak serebral metabolik hız ve serebral kan akımında azalmaya paralel elektroensefalografi (EEG) aktivitesinde gerilemeye ve bispektral indeks monitörizasyonunda (BİS) düşmeye neden olur (68, 69). Yapılan bir çalışmada propofol kullanımı sonrasında BİS değeri 63 iken hastalarda % 50, BİS değeri 51 iken % 95 oranında verbal uyarıya yanıtızlık olduğu gösterilmiştir (70).

Propofol normal veya kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS) olan hastalarda serebral perfüzyon basıncını düşürerek İKB'yi düşürür (64, 66, 68). Propofol infüzyonu sırasında normal serebral karbondioksit yanıtı ve otoregülasyon korunmaktadır (64).

Propofolün glutamat salınımını inhibe etmesine ve GABA_A aracılı sinaptik transmisyonu artırmasına bağılı olarak nöroprotektif etkisi de olduğu düşünölmektedir. Ratlardaki iskemi modellerinde propofolün pentobarbitalden daha iyi nörolojik sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (71). Akut iskemik durumda da halotan ve tiyopentalden daha etkin serebral koruyucu etki oluşturmaktadır (64).

- Solunum sistemine etkileri

Propofolün indüksiyon dozunun ardından, kullanılan dozun yüksekliğine bağılı olarak apne görölebilir. Opioidlerle beraber apne görölmesi propofolde diğer intravenöz indüksiyon ajanlarından daha sık olmaktadır.

Üst havayolu reflekslerinin tiyopentale oranla propofol ile daha iyi baskılanması, paralizinin olmadığı durumlarda, entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesi sırasında yararlı olabilmektedir. Propofol histamin salınımına yol açabilmekle beraber, astmatik ve astmatik olmayan hastalarda barbitürat ve etomidatla karşılaştırıldığında *wheezing* insidansını azaltır ve astmatik olgularda rahatlıkla kullanılmaktadır (63).

- Kardiyovasküler sisteme etkileri

Bu sistemdeki en önemli etkisi indüksiyon sırasında sistemik vasküler rezistans, kardiyak kontraktilite ve preloaddaki azalmaya bağılı arteriyel kan basıncındaki düşmedir (69). Kardiyovasküler hastalık varlığından bağımsız olarak 2–2,5 mg/kg’lık indüksiyon dozunun ardından sistolik kan basıncında % 25–40 düşme gözlenmektedir ve benzer değışimler ortalama ve diyastolik kan

basınçlarında da olmaktadır (64). Hipotansiyonu şiddetlendiren faktörler yüksek doz kullanımı, hızlı enjeksiyon ve ileri yaştır (63).

Propofol kalp hızında değişiklik oluşturmamaktadır. Kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp hızının değişmemesi santral sempatolitik ve vagolitik mekanizmalar nedeniyledir. Propofol doza bağımlı olarak, atropin kullanımından kaynaklanan kalp hızı değişimlerini de azaltmaktadır.

- Diğer etkileri

Nondepolarizan veya depolarizan kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize etmemektedir. Malign hipertermiyi tetiklememektedir. Tek doz veya uzamış infüzyonu ardından kortikosteroid sentezini ve adrenokortikotropik hormon'a (ACTH) normal yanıtı etkilememektedir. Emülsiyon formu ile hepatik, hematolojik veya fibrinolitik fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur.

Düşük dozlarda (subhipnotik) belirgin antiemetik özelliği vardır; 10 mg kullanımı ile postoperatif bulantı ve kusma engellenebilmektedir. Yine subhipnotik dozlarda kolestatik kaşıntı ve spinal opioidlerden kaynaklanan kaşıntıların tedavisinde naloksan kadar efektif olduğu ileri sürülmüştür (64).

2.4.4 Kullanımı

Anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Tablo 2’de propofolün kullanım amacına göre dozları verilmiştir (63, 64).

Tablo 2. Propofol kullanımı ve dozları (64)

Genel anestezi	
İndüksiyon	1–2,5 mg/kg iv
İdame	50–150µg/kg/dk iv (opioid veya N ₂ O ile kombine)
Sedasyon	25–75 µg/kg/dk iv
Antiemetik	10–20 mg iv

Farmakokinetiğinin sonucu olarak propofol hızlı derlenme sağlamaktadır; bu da idamede kullanımda propofölü barbitüratlara üstün kılmaktadır (72).

- Sedasyon amaçlı kullanım

Cerrahi işlemlerde ve yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatördeki hastalarda sedasyon amacıyla kullanılabilir. İnfüzyon hızı 30 µg/kg/dk üzerinde olduğunda genellikle amnezik etki göstermektedir (64).

- Çocuklarda kullanımı

Çocuklarda propofol farmakokinetiği erişkinden farklıdır. Bu yaş grubunda santral sıvı kompartmanı daha geniş, redistribüsyon, metabolizma ve klerens daha hızlı olduğundan daha yüksek bolus doz ve infüzyon hızı (150–250 µg/kg/dk) gerekir (73). Yenidoğan ve küçük bebeklerde kullanımı konusunda veriler yetersizdir, 3 yaş altındaki çocuklarda ise kullanılmaması önerilmektedir (74).

- Obstetrik anestezide kullanımı

Elektif sezaryen geçirecek olgularda propofol kullanımı ilk kez 1989 yılında yayınlanmıştır. Plasental geçişi olan propofolün neonatali deprese etmediği, uterin kontraktilite, intraoperatif kan kaybı ve Apgar skorları üzerine negatif etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Hızlı klerense sahip olmakla birlikte postoperatif derlenme zamanı üzerinde belirgin avantaj sağlamamaktadır. Barbitüratların kontrendike olduğu gebelerde güvenilir bir anestezi ajandır (69).

2.4.5 Yan Etki ve Kontrendikasyonları

İndüksiyonda kullanımı ile hastada enjeksiyon yerinde ağrı, myoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme ve nadiren de kullanılan damarda tromboflebite neden olabilmektedir (64). Enjeksiyon ağrısı büyük venlerin kullanımı, el sırtı damarlarının kullanılmaması veya propofol solüsyonuna lidokain, fentanil, alfentanil, meperidin veya metoklopramid eklenmesi ile

azaltılabilmektedir. Bu eklenen ajanlardan lidokainin en etkin analjezi sağladığı savunulmaktadır (75).

Propofol infüzyon sendromu nadir fakat letal seyirlidir. İnfüzyon dozu ve süresine bağlı olup; 5mg/kg/saat ve üzerinde 48 saatten fazla infüzyon uygulanan durumlarda görüldüğü ileri sürülmektedir (64). İlk olarak çocuklarda tanımlanmakla beraber daha sonraki dönemlerde kritik durumdaki erişkin hastalarda da olabileceği görülmüştür. Akut kalp yetmezliği ile olan kardiyomiyopati, metabolik asidoz, iskelet miyopatisi, hepatomegali ve lipemi ile kendini göstermektedir (59, 76). Bu sendromun serbest yağ asitlerinin mitokondriye girişinin bozulması ve mitokondriyal solunum zincirinin defekti sonucu serbest yağ asidi metabolizmasının bozukluğu nedeni ile olduğu düşünülmektedir (64).

2.5 Remifentanil

Opioidler başta SSS olmak üzere diğer dokularda da bulunan reseptörler üzerinden etki gösteren ajanlardır. Remifentanil μ reseptörleri üzerinden etki eden piperidinden elde edilmiş bir opioiddir.

2.5.1 Farmakokinetik özellikleri

Farmakodinamik özellikleri ile fentanil ve türevlerine benzese de non-spesifik esterazlarla yıkılması remifentanile diğer opioidlerden farklı bir

farmakokinetik özellik kazandırmıştır. Remifentanil, moleköl ağırlığı 413 D olan bir 3-(4 metoksikarbonil- 4[(1-oksopropil)-fenilamin]-piperidin) propanoik asit metil ester hidroklorür tuzudur. Non-spesifik esterazların predominant metabolizmasının avantajı ile remifentanil, 4-anilidopiperidin serisi ilaçlar içinde, esteraz-metabolize opioid grubunda ildir. İlacın klinik üstünlüğü, vücuttan atılımı sağlayan organın işlevine bağımlı olmaksızın klerensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır. Yarı ömrü 8–11 dk’dır. İlaç enzimatik hidrolizle atılır ve yeniden dağılım önemsiz rol oynar. Bu hidrolizin büyük kısmı, olasılıkla iskelet kasında gerçekleşir (78).

Remifentanil hidroklorür olarak beyaz liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5 mg’lık flakonlarda satılmaktadır ve kullanılmadan önce sulandırılmalıdır. Hazırlandıktan sonra pH’sı 3, pKa’sı 7,07’dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte pH’nın 4’ün altında olduğu durumlarda 24 saat süreyle yıkılmadan kalabilir. Proteine % 92 oranında bağlanır. Majör metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (GI-90291) (78, 79). Remifentanil ile karşılaştırıldığında 1/2000–1/4000 daha az potettir ve remifentanilin klinik kullanım dozlarında bu metabolitin herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Remifentanil asit % 90 oranında renal atılıma uğramaktadır (78). Tüm anilidopiperidinler, μ -opioid reseptörler üzerinden etki ederler. Analjezik etki, presinaptik olarak eksitator nörotransmitter salınımının inhibisyonu ve postsinaptik olarak cAMP’nin inhibisyonu ile görülür (77).

2.5.2 Farmakodinamik özellikleri

- Santral sinir sistemine etkileri

Opioidlerin serebral perfüzyon ve İKB üzerine etkileri değişkenlik göstermektedir. Sıklıkla serebral oksijen tüketiminde, serebral kan akımında ve İKB’de azalmaya yol açmakla beraber bu etkileri barbitürat ve benzodiazepinlerle görülenden daha hafiftir (77). Serebral perfüzyon basıncında azalma alfentanil ve remifentanilin yüksek dozlarında görülebilir ve sistemik kan akımındaki depresyona bağlıdır. Remifentanile bağlı nöbet aktivitesi görülmemiştir (78). Medullar kemoreseptör trigger zona etki etmesi nedeniyle bulantı ve kusmaya neden olabilir. Amnezi oluşturmaz. Kas rijiditesi insidansında ve şiddetinde, doza bağımlı artışa neden olabilir (77).

- Kardiyovasküler sisteme etkileri

Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Yüksek doz kullanımında vagus aracılı bradikardi gözlenmiştir. Kalp kontraktiletiyi deprese etmemesine karşın bradikardi, venodilatasyon ve azalmış sempatik refleksler nedeniyle arteriyel kan basıncında düşmeye neden olabilir (77, 80).

- Solunum sisteme etkileri

Diğer opioidler gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu oluşturabilir. Dinlenim CO₂’i artmakta ve CO₂’e normal yanıt

bozulmaktadır. Apne eşiği yükselir ve hipoksik güdü azalır. Sürekli infüzyonu birikime neden olmadığı için infüzyonun kesilmesini takiben 10–15 dk’da bu etkinin sona ermesi beklenir (77, 78).

- Gastrointestinal sisteme etkileri

Peristaltizmde azalmaya bağlı gastrik boşalma yavaşlamaktadır. Odi sfinkterinde yaptığı kontraksiyonlara bağlı hastalarda bilier kolik görülebilmektedir (77). Böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda da remifentanilin bu hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (78, 81).

- Endokrin sisteme etkileri

Diğer tüm opioidler gibi strese endokrin yanıtı volatil anesteziklerden daha iyi bloke ettiği gösterilmiştir. Bu durum özellikle kardiyak hastalığı olan olguların stres yanıtından korunmasında faydalı olabilmektedir (77).

2.5.3 Yan Etki ve Kontrendikasyonları

Hipotansiyon, bradikardi, kas rijiditesi, ajitasyon, solunum depresyonu, apne, kaşıntı, bulantı, kusma, titreme, baş ağrısı bilinen yan etkileri arasındadır. Formülasyonunda glisin bulunduğu için epidural ve intratekal kullanımı kontrendikedir. Preparatın bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine ve diğer fentanil analoglarına duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalıdır (78–80).

indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenir ve numerik bir BIS değerin devanı sağlanır.

Cihaz, alın ve temporal bölgeye uygulanan kendiliğinden yapışkanlı elektrodu dışında cilt altı iğne elektrodları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılayabilir (Resim 1). Bispektral indeks monitörizasyonu monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (Supression ratio, SR), elektromyografi aktivitesi (EMG) ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler daha iyi sinyali belirtir. Sinyal kalite indeksinin % 50 üzerinde olması yeterli EEG iletimini gösterse de, % 80 üzerinde olması hedeflenmiştir. Baskılanma oranı önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında SR 0 olarak görüntülenmektedir.

Bispektral indeks monitörizasyon, anestezinin hipnotik komponentini ölçerek ve farkında olma riskini azaltarak, anestezik ve analjezik titrasyona olanak sağlar. Bispektral indeks monitörizasyon değeri 70'in altına indikçe farkında olma, 60'ın altına indiğinde ise bilinçli olma olasılığı azalır.

Bispektral indeks monitörizasyonun potansiyel faydaları uyanma ve farkındalık riskinin azalması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması, daha iyi derlenme sağlanması, derlenme süresinin kısalması ve maliyetin azaltılması olarak sayılabilmektedir (82, 85, 86).

Ketamin, EEG üzerinde eksitatuvar etki yaratarak sedasyon varlığında bile BİS değerlerinin beklenenin üzerinde kalmasına neden olabildiğinden, ketamin kullanılan olgularda BİS güvenilir bulunmamıştır (87) .

Bispektral indeks monitörizasyonun performansını çevresel ve fizyolojik faktörler etkileyebilir. Serebral iskemi, global EEG yavaşlaması ya da baskılanmasına yol açacak kadar yaygınsa, BİS değerlerinde düşmeye neden olur. Hipotermi de BİS değerlerini düşürmektedir (84).

Tablo 3. Bispektral indeks monitörizasyon skorlarının değerlendirilmesi

100	Uyanıklık-Yüzeyel Sedasyon
70	Derin Sedasyon
60	Genel Anestezi
40	Derin Koma
0	Düz EEG (Beyin Ölümü)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (123/2007) alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Lomber disk cerrahisi planlanan ASA I-II risk grubundan 40 hasta 65 yaş altı (Grup G, n=20) ve 65 yaş ve üstü (Grup Y, n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ciddi hepatik, renal, kardiyovasküler hastalığı olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, kullanılacak ilaçlara hipersensitivite ve malign hipertermi öyküsü olanlar, kontrol MMDT skoru 23 ve altı olanlar, santral sinir sistemi hastalığı olanlar, hamileler ve emziren bayan hastalar, kalsiyum kanal blokörü, opioid, antikoagülan, antidepresan, antipsikotik ilaç kullananlar, nörolojik hastalık veya kardiyak operasyon öyküsü olanlar, türkçe anlama ve kullanma zorluğu olanlar, görme veya işitme problemi olanlar, parkinson hastalığı olanlar, alkol veya uyuşturucu bağımlısı olanlar, morbid obez hastalar (*body mass index (BMI) > 40*), ile araştırma kapsamında olmayı reddeden hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan bir gün önce, preoperatif vizit sırasında tüm olgulara yapılacak test ve kan alınması konusunda bilgi verilip sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra MMDT uygulandı ve preoperatif Hb değerleri kaydedildi. En az 8 saat oral alımları engellenen hastalar premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındılar. Olguların kalp atım hızları (KAH), sistolik kan basınçları (SKB), diastolik kan basınçları (DKB), ortalama arteriyel basınçları (OAB) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) monitörize (Odam Physiogard SM 786

1995, France) edildi. Hipnoz derinliğini ölçmek için ilk iki noktası prefrontal alana, üçüncü noktası preauriküler noktaya ve dördüncü noktası prefrontal alan ile preauriküler alan arasına gelecek şekilde yerleştirilen özel elektrot ile BİS monitörizasyonu (Resim 1) yapıldı (Aspect Medical Systems A-2000 Bispectral index, Netherlands). Bispektral indeks monitörizasyonunun monitörü açıldığında, algılayıcının elektrodlarının uygunluğu cihaz tarafından empedans testi ile kontrol edildi. El sırtından 18–20 G intravenöz kanül ile venöz yol açıklığı sağlandı ve indüksiyon öncesi S-100 beta proteini ölçümü (Elecsys-Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany) için 3 mL venöz kan alındı. Takiben 3 mL/kg/st'den iv Ringer Laktat (RL) veya % 0,9 Serum Fizyolojik (SF) infüzyonuna başlandı.

Hastalara 2–3 dk 5 L/dk % 100 oksijenasyonu takiben, olası propofol ağrısı oluşumunu engellemek ve entübasyona hemodinamik yanıtı baskılamak amacıyla 0,5 mg/kg % 1'lik Lidokain (Aritmal® % 2, 2 mL ampul, Biosel, İstanbul) iv uygulandı. Her iki grupta da indüksiyonda remifentanil (Ultiva® 2 mg flakon, GlaxoSmithKline, Belçika) infüzyonuna 0,2 µg/kg/dk dozunda başlandı, propofol (Propofol® % 1, 20 mL ampul, Fresenius Kabi, Avusturya) 1 mg/kg iv bolus verildikten sonra BİS değeri 60'a düşene dek 10 mg'lık doz eklemeleri yapıldı ve infüzyona 8 mg/kg/st hızında başlandı. Nöromüsküler blokaj amacıyla pankuronyum (Pavulon® 4mg, 2 mL ampül, Organon, Hollanda) 0,1 mg/kg verilerek yeterli beklemeyi takiben endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Remifentanil ve propofol infüzyonları, infüzyon pompası (IVAC 780, San Diego, CA) ile uygulandı. Hastaların ventilasyonu 6 mL/kg tidal volüm, % 40 O₂ hava

içerisinde total 4L/dk olacak ve frekans EtCO₂'yi 30–35 mmHg'de tutacak şekilde ayarlandı (Julian Plus, Drager German). Entübasyon sonrası hastalar *prone* (yüzüstü) pozisyona geçirilerek cerrahi başlatıldı.

Anestezi idamesi her iki grupta da remifentanil (0,2–0,05 µg/kg/dk) ve propofol infüzyonları (8–4 mg/kg/st) ile sürdürüldü. İlave kas gevşekliliği gerektiğinde 2 mg pankuronyum ek dozları verildi. Remifentanil ve propofolün infüzyon hızı, sürekli izlenen hemodinamik değişkenler ve BIS değerlerine göre ayarlandı (Tablo 4). OAB 60 mmHg'nin altına indiğinde veya kontrol değere göre % 20 düşük olduğunda sıvı replasmanını takiben önce remifentanil ardından propofol dozları azaltıldı. İstenilen OAB değerine ulaşılamaması durumunda 5–10 mg efedrin ve kalp atım hızı 50 atım/dk'nın altına düşmesi durumunda 0,5 mg atropinin iv olarak yapılması planlandı.

İndüksiyon öncesinde kontrol KAH, OAB, SpO₂ ve BIS değerleri kaydedilen hastaların takip parametreleri EtCO₂ değeri de eklenerek indüksiyon tamamlandıktan 1 dk sonra , entübasyonun 1. dk'sında, devamında otuzuncu dk'ya kadar her beş dk'da ve sonrasında operasyon bitene dek her onbeş dk'da bir kaydedildi.

Cilt kapatılmaya başlandığında propofol, son sütürle beraber remifentanil infüzyonu durduruldu ve toplam verilen ilaç dozları ile birlikte tekrar ölçülen Hb değeri kaydedildi. Postoperatif ağrı kontrolü için 20 mg non-steroidal antiinflamatuvar olan tenoksikam [Oksamen® 20 mg, 1 liyofilize flakon + 1 eritici ampul (2 mL), Mustafa Nevzat] ve 0,05 mg/kg dozunda morfin HCl [Morphine

HCl[®] 10 mg ampul (1 mL), Galen] iv olarak uygulandı. Akciğerler manuel olarak % 100 O₂ ile spontan solunum geri dönene kadar ventile edildi ve spontan solunumun başlaması ile 0,02 mg/kg atropin ve 0,04 mg/kg neostigmin iv ile deküarizasyon yapıldı; BİS değeri ≥ 80 'e ulaştığında da ekstübasyon gerçekleştirildi. Operasyon odasında olguların spontan göz açma ve sözel uyarana yanıt verme zamanları kaydedildi. Tüm hastaların ekstübasyon sonrası 1. ve 5. dk takip parametreleri kaydedildikten sonra hastalar ayılma odasına alınarak olası yan etkiler ve ayılmanın değerlendirilmesi açısından en az 30 dk izlendiler. Derlenmenin değerlendirilmesi için Aldrete derlenme skoru (Tablo 5) kullanıldı ve skorun 8 ve üzerinde olduğu olgular servislerine gönderildi. Postoperatif 12. ve 24. saatte değerlendirilen olgulara VNS ≥ 4 ise iv 0,05 mg/kg morfin ek dozu uygulanması planlandı.

Hastalardan operasyondan sonra 24. saatte tekrar S-100 beta proteini düzey ölçümü için 3 mL kan alındı ve hastalara tekrar MMDT uygulandı.

- **S-100 beta proteini ölçümü**

Kan örnekleri alındıktan sonra 3000 devirde 5 dk santrifüj edilerek serum numuneleri hazırlandı ve analiz dönemine kadar Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'ndaki dolapta -80 °C'de saklandı. Serum S-100 beta proteini düzeyleri ECLIA (*electrochemiluminescence immunoassay*) prensibi ile analiz yapan otoanalizörde (ROCHE-ELECSYS) hazır kitler kullanılarak

ölçüldü. S-100 beta proteini için normal değerler 0-0,105 µg/L olarak kabul edildi. Testin sensitivitesi <0,005, *intra-assay precision (% CV)* değeri 1,8 idi.

Intra assay precision (% CV) : Çalışma sırasındaki tekrarlanabilirlik anlamında kullanılmaktadır. Okunan bir değerın aynı anda tekrar çalıştırıldığında aynı okunması gerekir. Ancak yine de kabul edilebilir bir hata oranı bulunmaktadır.

3.1 İstatistiksel Değerlendirme

Değerlendirme için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) 12,0 bilgisayar yazılımı kullanıldı. Veriler [ortalama ± standart sapma, (En az- En çok), n (%)] olarak gösterildi. Yaş, vücut ağırlığı, boy, anestezi ve cerrahi süre, MMDT, S-100 beta proteini, Hb, operasyonda kullanılan ilaçlar ve kanama miktarı, Aldrete>8 olma zamanı, sözel uyarana yanıt verme ve spontan göz açma verilerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Student's t-testi; MMDT, S-100 beta proteini, hemoglobin verilerinin grup içi karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi; OAB, KAH, BİS verilerinin grup içi değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümler varyans analizi; gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; ASA ve cinsiyet karşılaştırılmasında Ki-kare (Fisher'in Kesin Ki-Kare) testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 4. Anestezi idamesinde BIS değerlerine göre doz ayarlama şeması

Hemodinamik değişkenler	BİS	Uygulama
OAB ve KAH yükseliyorsa	>65	Hipnotik ve analjeziği artır, neden araştır
Stabil ise	>65	Hipnotiği artır, artefakt araştır
OAB düşüyorsa	>65	OAB'yi analjeziği azaltarak ve amnestik vererek düzelt
OAB ve KAH yükseliyorsa	50–65	Remifentanili artır, gerekiyorsa kas gevşetici ve antihipertansif ver
Stabil ise	50–65	Değişiklik yapma
OAB düşüyorsa	50–65	OAB'yi sıvı ve efedrinle yükselt, remifentanil dozunu azalt
OAB ve KAH yükseliyorsa	<45	Propofol dozunu azalt, remifentanil dozunu artır, gerektiğinde antihipertansif ver
Stabil ise	<45	Propofol dozunu azalt, remifentanil dozunu azalt
OAB düşüyorsa	<45	OAB'yi sıvı ve efedrinle yükselt, propofol ve remifentanil dozunu azalt

Tablo 5. Aldrete Derlenme Skoru

Aktivite	
4 ekstremitayı komut veya kendi isteği ile hareket ettirmesi	2
2 ekstremitayı komut veya kendi isteği ile hareket ettirmesi	1
Ekstremitelerde hareket olmaması	0
Solunum	
Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2
Dispne veya sınırlı solunum	1
Apne	0
Dolaşım	
Preanestezik düzeyin +/- % 20'si	2
Preanestezik düzeyin +/- % 20-50'si	1
Preanestezik düzeyin +/- % 50'si	0
Bilinç	
Tam uyanık	2
Uyandırılabilir	1
Sözlü uyarana yanıt yok	0
Renk	
Pembe	2
Soluk, sarı	1
Siyanotik	0

4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 40 olguda, demografik özelliklerden yaş ve ASA bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,002$). Diğer demografik özellikler, operasyon ve anestezi süreleri açısından fark izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların demografik özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)	P
Yaş (yıl)	40,8 $\pm$ 7,3 (29–52)	69,4 $\pm$ 4,4* (65–78)	<0,0001
Ağırlık (kg)	73,3 $\pm$ 13,1 (53–104)	78,2 $\pm$ 9,9 (65–100)	0,190
Boy (cm)	167,3 $\pm$ 7,7 (160–185)	167,5 $\pm$ 8,5 (155–185)	0,938
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/8	9/11	0,527
ASA (I / II)	18/2	8/12*	0,002
Operasyon süresi (dk)	85,5 $\pm$ 32,6 (40–175)	93,3 $\pm$ 32,5 (58–185)	0,454
Anestezi süresi (dk)	96,4 $\pm$ 34,2 (50–190)	106,6 $\pm$ 32,9 (70–200)	0,340

*: $p<0.05$ Gruplar arası karşılaştırma

Operasyon öncesi ve sonrası MMDT sonuçları zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların operasyon öncesi ve sonrasına ait MMDT verileri

[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

MMDT	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)	P
Operasyon öncesi	28,1 $\pm$ 2,5 (24–30)	27,5 $\pm$ 2,4 (24–30)	0,409
Operasyon sonrası	28,8 $\pm$ 2,2 (23–30)	28,0 $\pm$ 2,6 (24–30)	0,305

Operasyon öncesi ve sonrası S–100 beta protein ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. Operasyon öncesi değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da operasyon sonrası değer, operasyon öncesi S–100 beta protein değeri ile benzer bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. S-100 beta protein verileri [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

S-100 beta protein	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)	P
Operasyon öncesi	0,12 $\pm$ 0,05 (0,046-0,208)	0,13 $\pm$ 0,1 (0,038-0,409)	0,619
Operasyon sonrası	0,15 $\pm$ 0,12 (0,046-0,476)	0,10 $\pm$ 0,05 (0,052-0,228)	0,128

Operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. Operasyon öncesi değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup G ve Grup Y'deki operasyon sonrası hemoglobin değerlerinin, operasyon öncesi hemoglobin değerlerinden anlamlı düşük olduğu bulundu ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, sırasıyla) (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların preoperatif ve postoperatif hemoglobin (gr/dL) verileri [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

Hemoglobin (gr/dL)	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)
Operasyon öncesi	13,8 $\pm$ 1,4 (11,9–16,7)	13,6 $\pm$ 1,5 (9,7–16,6)
Operasyon sonrası	12,9 $\pm$ 1,5# (11,0–15,8)	12,8 $\pm$ 1,5# (9,7–16,0)

#: p<0,05 Operasyon öncesi ile karşılaştırma

Gruplara ait OAB değerleri, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark belirlenmedi. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup G’de 10. dk ile 30. dk arasındaki OAB değerlerinin, kontrol OAB değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak görüldü (p<0,05). Grup Y’de ise entübasyon sonrası 5. dk ile 45. dk ölçümleri arasındaki OAB değerleri kontrol OAB değerlerine göre istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların ortalama arteriyel basınç değerlerinin (mmHg) zamana göre dağılımı [Ort $\pm$ SS]

Zaman	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)
Kontrol	97,6 $\pm$ 9,9	104,5 $\pm$ 16,7
İndüksiyondan sonra 1. dk	85,5 $\pm$ 16,8	86,7 $\pm$ 11,2
Entübasyondan sonra 1. dk	95,4 $\pm$ 19,9	89,5 $\pm$ 20,9
5. dk	84,5 $\pm$ 19,0	75,7 $\pm$ 12,2 †
10. dk	78,0 $\pm$ 12,7†	74,5 $\pm$ 8,7 †
15. dk	80,4 $\pm$ 9,4 †	74,2 $\pm$ 10,9 †
20. dk	79,6 $\pm$ 9,0 †	74,3 $\pm$ 11,0 †
25. dk	75,6 $\pm$ 9,6 †	74,1 $\pm$ 5,7 †
30. dk	75,4 $\pm$ 7,9 †	78,0 $\pm$ 10,4 †
45. dk	81,3 $\pm$ 9,5	81,8 $\pm$ 10,4†
60. dk	85,2 $\pm$ 9,4	83,0 $\pm$ 10,4
75. dk	88,4 $\pm$ 12,0	84,5 $\pm$ 12,9
Ekstübasyondan sonra 1. dk	113,3 $\pm$ 20,8	110,8 $\pm$ 18,4
5. dk	99,7 $\pm$ 14,1	104,5 $\pm$ 19,5

†: p<0,05 Grup içi kontrol değeri ile karşılaştırma

Gruplara ait KAH değerleri, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlılık gösteren farklılık olduğu görüldü. ($p=0,048$) Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise Grup Y’de farklılık görülmezken, Grup G’de entübasyondan 1 ve 5 dk sonraki KAH değerlerinin kontrol değerlerine göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p< 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların kalp atım hızlarının (vuru. dk⁻¹) zamana göre dağılımı [Ort ± SS]

Zaman	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)
Kontrol	79,7 ± 12,5	80,0 ± 15,1
İndüksiyondan sonra 1. dk	80,3 ± 13,1	79,6 ± 11,7
Entübasyondan sonra 1. dk	89,8 ± 16,2†	82,5 ± 13,6
5. dk	88,6 ± 15,2 †	79,7 ± 12,3 *
10. dk	82,5 ± 13,8	77,2 ± 10,1
15. dk	81,0 ± 11,7	75,9 ± 11,7
20. dk	79,1 ± 10,9	77,4 ± 13,7
25. dk	77,4 ± 9,5	76,6 ± 13,7
30. dk	76,1 ± 8,9	76,4 ± 12,6
45. dk	75,3 ± 9,1	75,1 ± 11,0
60. dk	75,9 ± 9,3	74,8 ± 11,3
75. dk	76,1 ± 8,0	73,9 ± 10,7
Ekstübasyondan sonra 1. dk	86,8 ± 12,1	86,0 ± 15,5
5. dk	80,6 ± 12,5	81,0 ± 14,1

*:p<0,05 Gruplar arası karşılaştırma

†: p<0,05 Grup içi kontrol değeri ile karşılaştırma

Gruplara ait BİS değeri ortalamaları, zaman içerisindeki değişimleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark olmadığı gözlemlendi. Kontrol değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, Grup G ve Grup Y’de indüksiyon ve 75. dk arası BİS ortalama değerlerinin, kontrol değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların bispektral indeks monitörizasyonu değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı [Ort $\pm$ SS]

Zaman	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)
Kontrol	97,2 $\pm$ 1,0	96,2 $\pm$ 3,3
İndüksiyondan sonra 1. dk	43,1 $\pm$ 6,9 †	47,6 $\pm$ 11,3†
Entübasyondan sonra 1. dk	49,7 $\pm$ 11,1†	51,3 $\pm$ 8,6†
5. dk	55,5 $\pm$ 10,3 †	51,6 $\pm$ 9,2†
10. dk	53,5 $\pm$ 8,0 †	49,9 $\pm$ 7,7 †
15. dk	51,2 $\pm$ 6,2 †	49,4 $\pm$ 7,3†
20. dk	49,2 $\pm$ 5,6†	47,5 $\pm$ 6,5 †
25. dk	45,2 $\pm$ 6,0 †	47,8 $\pm$ 6,8†
30. dk	48,0 $\pm$ 6,9 †	46,2 $\pm$ 5,8 †
45. dk	47,3 $\pm$ 6,6 †	48,9 $\pm$ 6,8 †
60. dk	50,1 $\pm$ 7,5 †	50,5 $\pm$ 8,8†
75. dk	49,0 $\pm$ 6,0†	49,1 $\pm$ 6,9 †
Ekstübasyondan sonra 1. dk	89,2 $\pm$ 3,9	87,6 $\pm$ 5,3
5. dk	94,5 $\pm$ 2,2	94,5 $\pm$ 2,6

†: p<0,05 Grup içi kontrol değeri ile karşılaştırma

Anestezi indüksiyonunda ve idamede kullanılan propofol, remifentanil ve pankuronyum dozları gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Anestezi indüksiyon ve idamesinde kullanılan ilaç miktarları [Ort ± SS (En az-En çok)]

		Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)	P
Propofol	İndüksiyon (mg)	170,5 ± 27,8 (120–240)	168,0 ± 22,1 (120–200)	0,755
	Toplam (mg)	564,5 ± 199,4 (300–1000)	632,6 ± 206,5 (270–1200)	0,295
Pankuronyum	İndüksiyon (mg)	7,1 ± 1,1 (5–10)	7,3 ± 0,7 (6–8)	0,416
	Toplam (mg)	7,2 ± 1,2 (5–10)	7,5 ± 0,8 (6–9)	0,370
Remifentanil toplam (µg)		1017,5 ± 418,1 (450–2300)	952,5 ± 423,1 (400–2100)	0,628

Olgular spontan göz açma, sözel uyarana yanıt verme ve Aldrete skorunun 8 ve üzerinde olma zamanları açısından karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların derlenme zamanları [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup G (n=20)	Grup Y (n=20)	P
Spontan göz açma (dk)	3,1 $\pm$ 1,5 (1,0–6,0)	3,0 $\pm$ 1,1 (1,3–5,0)	0,669
Sözel uyarana yanıt verme (dk)	3,4 $\pm$ 1,5 (1,0–6,0)	3,2 $\pm$ 1,2 (1,4–5,3)	0,717
Aldrete skoru $\geq$8	7,6 $\pm$ 1,6 (4,0–10,6)	7,5 $\pm$ 2,0 (4,2–11,0)	0,822

Postoperatif 12. saatteki VNS skorlarının tüm olgularda >4 olarak gözlenmesi üzerine, iv 0.05 mg/kg morfin hidroklorür ek dozları yapıldı; postoperatif 24. saatteki sorgulamalarında ise VNS skorlarının ≤ 4 olduğu gözlenen hastalara ek analjezik yapılmadı. İntraoperatif ve postoperatif 24 saatlik dönemde çalışmaya dahil edilen hasta gruplarında tedavi gerektirecek herhangi bir yan etki ve komplikasyona rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda, son yıllarda anestezi pratiğinde çok sık kullanılan ve anestezi ajanları arasında POKD gelişimi yönünden en çok üzerinde durulan propofolü, remifentanil ile kombine ederek kullandığımız TIVA yönteminin, lomber disk cerrahisi geçiren 65 yaş üzeri ve altındaki hastalarda postoperatif erken dönemdeki kognitif fonksiyonlar üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Postoperatif dönemde görülen kognitif disfonksiyonlar için pek çok risk faktörü öne sürülmektedir (3–7, 88). Bunlardan operasyonun türünün POKD gelişimini doğrudan etkilediğine dair pek çok araştırma yapılmış olup, POKD'nin en fazla major kardiyak cerrahi sonrası görüldüğü ve oranın % 40–60 olduğu gösterilmiştir (2). Bir diğer araştırmada ise katarakt cerrahisi sonrası % 1–3, genel cerrahi sonrası % 10, major ortopedik cerrahi sonrası % 28–61 ve kardiyak cerrahi sonrası % 47 oranında POKD ve deliryuma rastlandığı vurgulanmıştır (21). Grocott ve ark (89) serebral mikroemboliler, global serebral hipoperfüzyon, sistemik veya serebral inflamasyon, serebral hipertermi ve ödem, kan beyin bariyeri disfonksiyonu, genetik faktörler ve bazı anestezi ajanları gibi pek çok faktörü POKD gelişiminden sorumlu tutmuşlardır. Yao ve ark (90) ise kardiyopulmoner by-pass geçiren hastalarda serebral oksijen saturasyonu ile nöropsikolojik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi incelemişler ve kardiyopulmoner by-pass sonrasında gözlenen nöropsikolojik disfonksiyonun nedeninin intraoperatif serebral oksijen saturasyonunda düşme olduğunu göstermişlerdir. Bununla

beraber Murkin ve ark (91) transkraniyal dopler ile takip edilen kardiyak cerrahi olgularında meydana gelen serebral embolilerin, POKD oluşumunda rolü olmadığını ileri sürmüşlerdir. Kardiyak cerrahilerden sonra en sık POKD görülen grup ortopedik cerrahi geçiren olgular olup, kalça kırığı nedeniyle operasyona alınan hastalar en riskli grubu oluşturmaktadır. Kalça kırığı özellikle yaşlı nüfusta sık görülen bir problem olduğundan, ileri yaş faktörü de bu grupta POKD görülme olasılığını artırmaktadır. Bir çalışmada ortopedik cerrahi sonrasında POKD insidansı % 7,5–17,5 olurken, kalça kırığı olan hastalarda bu oran % 28–50 bulunmuştur (28).

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak, sadece ileri yaş ve genel anestezi uygulamasının POKD oluşumuna etkisini araştırmak istediğimiz bu araştırmada, operasyon türünün etkisini ekarte etmek için tüm olgularımızı lomber disk cerrahisi geçirecek hastalardan seçtik. Ayrıca lomber disk cerrahisi olgularının yaş aralığının geniş olması, yani hem genç hem yaşlı olgularda lomber disk cerrahisi yapılabilmesi, intraoperatif hemoraji miktarının önemsiz oluşu da seçimimizi etkileyen bir diğer faktör oldu. Yaptığımız literatür araştırmasında da disk cerrahilerinin POKD gelişiminden sorumlu tutulduğuna dair bir çalışmaya da rastlamadık.

Kognitif disfonksiyonlara yol açabilen faktörler arasında başta gelen ve bizim çalışmamızdaki ana unsur olan ileri yaş, önemli bir yer oluşturmaktadır. Bazı çalışmaların sonucunda erken POKD, konfüzyon ve deliryumun yaşlı olarak tanımlanan 65 yaş üzeri olgularda oldukça sık görüldüğü, insidans tüm yaş

grupları için % 5–10 iken, bu oranın yaşlılarda % 10-15'lere çıktığı gösterilmiştir (64, 92). Canet ve ark (95) çalışmasında da ileri yaştan POKD için bir risk faktörü olduğu ve görülme oranının geçirilen cerrahinin tipine göre farklılık gösterdiği savunulmuştur. Chung ve ark (93) içinde MMDT'nin de bulunduğu 4 test kullanarak kolesistektomi geçirecek 40 hastada POKD araştırmışlardır. Hastalar bizim çalışmamız ile benzer olarak 60 yaş üzeri ve altı olarak gruplandırılmış ve anestezi ajan olarak tiyopental, fentanil ve volatil anestezipler kullanılmıştır. Hastalara testler operasyon öncesi ve sonrasındaki 1., 2., 3., 4. ve 30. günlerde uygulanmış ve sonuç olarak bizim çalışmamız ile uyumlu olarak minör cerrahi geçiren genç ve yaşlı hastalarda POKD oranları benzer bulunmuş ve çalışmacılar POKD gelişiminde yaş faktörünün tek başına sorumlu olmadığını savunmuşlardır. Bizim sonuçlarımıza göre de nonkardiyak ve kısmen minör cerrahi sayılabilecek lomber disk cerrahisi geçiren yaşlı olgularda gençlerden daha fazla POKD görülmemesi, ileri yaştan tek başına bir etken olmadığı inancını güçlendirmektedir. Ancak bazı çalışmalarda 'ileri yaş' sınırının 65, bazı çalışmalarda ise 60 yaş ve üzeri olması, çalışmalarda yaş konusunda gereken standardizasyon sağlanmadığı için çelişkili sonuçlar alınabildiğini akla getirirse de, bazı çalışmalarda 70 yaş ve üzerinde bile minör cerrahi sonrası POKD görülmediği belirtilmektedir (33).

İleri yaş faktörünün tek başına POKD gelişiminden sorumlu tutulamayacağını gösteren pek çok çalışmada, ileri yaşa ek olarak, geçirilen operasyonun büyüklüğünün de önemli yer tuttuğu, dolayısıyla yaşlılığın major cerrahi ile birlikteliğinde daha fazla POKD görüldüğü kanıtlanmıştır. Moller ve ark (2) ISPOCD-I çalışmalarında major cerrahi ve ileri yaş birlikteliğinin kognitif

disfonksiyon sebebi olduğunu vurgulamışlardır. Monk ve ark'ın (94) çalışmasında da major nonkardiyak cerrahi sonrası görülen kognitif disfonksiyonun ileri yaş hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Canet ve ark (95) çalışmalarında da minör cerrahi geçiren yaşlı hastalardaki POKD oranının major cerrahi sonrası yaşlılarda görülenden daha az olduğunu belirtmişlerdir. İleri yaşla beraber geçirilen major cerrahi faktörünün POKD gelişimindeki etkisini kanıtlayan bu çalışmaların doğrultusunda, biz olgularımızı lomber disk cerrahisi planlanan hastalardan seçerek, majör cerrahi faktörünü ekarte ettik ve tek başına ileri yaşın, POKD gelişiminden sorumlu olmadığı sonucuna vardık.

Kognitif disfonksiyonun operasyon sonrası erken veya geç dönemde ortaya çıkıyor olması, etken faktör olarak peroperatif döneme, özellikle de operasyon sırasında uygulanan anestezi yöntemi ve kullanılan ilaçlara dikkati yoğunlaştırmıştır. Öncelikle genel anestezi POKD gelişiminden sorumlu tutulmuş ve bu konuda rejyonel anestezi uygulanan hasta grupları ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. 1995'de Russo ve ark (96) standart nöropsikolojik testler kullanarak prospektif ve randomize bir çalışma ile elektif tek taraflı total diz protezi operasyonlarında genel ve epidural anesteziyi POKD görülme insidansı açısından karşılaştırmışlardır. Nörokognitif değerlendirme operasyon sonrası dönemde 1. hafta ve 6. ayda yapılmış ve tüm hasta gruplarında anesteziye bağımsız olarak 6. ayda kognitif fonksiyonlarda % 5 oranında düşme saptanmıştır. Benzer şekilde Bitsch ve ark (97) kalça protezi operasyonlarında genel ve rejyonel anestezi uyguladıkları olgularda POKD oluşumunun anestezi

türünden bağımsız olduğunu ve olguların % 32'sinde POKD gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Wu ve ark (28) nonkardiyak cerrahi geçiren 60 yaş üzerindeki hastalarda nöroaksiyel (epidural / spinal) anestezi ile genel anestezi seçiminin POKD oluşumu üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı 24 çalışmayı irdelemiş ve POKD insidansının anestezi türünden etkilenmediğini savunmuşlardır. Fines ve Severn (98) ise rejyonel anestezi uygulamalarının erken dönemde avantajlı olabileceğini, ancak geç dönemde POKD insidansı üzerinde bir etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Olgularımızda rejyonel anestezi grubu oluşturmamamıza karşın, rejyonel ve genel anestezi çalışmalarının karşılaştırıldığı çalışmalardan çıkan sonuç, operasyonun cinsi gibi anestezi yönteminin de POKD'den tek başına sorumlu tutulamayacağı olup, genel anestezi uygulamamızın etken ve sorumlu ana faktör olmadığı bu çalışmalarla desteklenmektedir.

Genel anestezi uygulaması POKD için sorumlu tutulmadığı halde, genel anestezinin komponentleri, yani kullanılan genel anestezikler POKD gelişimi açısından mercek altına alınmıştır. Bir genel anestezi uygulaması olarak total intravenöz anestezi yöntemi, pek çok avantajı nedeniyle son yıllarda anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Genel avantajlarının yanında postoperatif nörolojik değerlendirmeye izin verebilmesi, anesteziden derlenme hızı olması, intraoperatif kontrollü hipotansiyon ile kanamayı azaltması, bulantı kusma oluşturmaması da lomber disk cerrahisi anestezisinde aranan özelliklerdendir. Özköse ve ark çalışmalarında (99) propofol ve alfentanil kullanılan TİVA ile sevofluran ve izofluranla sağlanan inhalasyon anestezisini

lomber disk cerrahisi geçiren olgularda karşılaştırmış ve TİVA grubunda maliyeti yüksek bulurken, daha hızlı derlenme, daha az bulantı kusma ve postoperatif analjezik gereksiniminde azalma görmüşlerdir. Ancak avantajlarının yanında, bazı çalışmalarda TİVA'nın en önemli komponenti olan propofolün POKD'ye neden olabileceği ileri sürülmüştür (6, 7, 99). Kanimatsu ve ark (6) 10 saatten uzun süren oral cerrahi geçiren olgularda propofolü TİVA ve nörolept anestezinin bir komponenti olarak kullanmışlar ve erken dönemde POKD gördüklerini belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmanın bazı limitasyonları olduğundan, propofolü suçlamak anlamlı olmamaktadır. Öncelikle tüm hastaların 10 saat ve üzeri süre ile propofol anestezisi aldığı belirtilmesine karşın dozaj belirtilmemiştir. Propofolden bağımsız olarak cerrahi süre de çok uzun olduğu gibi, ayrıca intraoperatif kanama miktarının da fazla oluşu önemli bir etkidir. Nitekim bazı çalışmalarda anemi ve düşük hemoglobin düzeyinin tek başına POKD'ye neden olabileceği ileri sürülmüştür (20, 22). Geçirilen cerrahiye bağlı olarak postoperatif dönemde bazı hastalarda trakeotomi açılmış olması da bu hastalarda solunumsal bazı problemlere yol açmıştır. Erken POKD için postoperatif respiratuar problemlerin risk faktörü olduğu ISPOCD-1 çalışmasında gösterilmiştir (2). Ayrıca kognitif bozukluk görülen hastaların büyük kısmını da ileri yaştaki hastalar oluşturmuştur. Bu nedenlerle Kanimatsu ve ark'nın (6) çalışmalarının sonucuna dayanarak propofol anestezisini suçlamak doğru olmayacaktır. Bununla birlikte propofolün kognitif disfonksiyon görülmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar da dikkati çekmektedir. Nishikawa ve ark (7) 3 saat ve daha uzun süreli laparoskopik cerrahi geçiren olgularda epidural

anesteziye ek olarak kullanılan propofol ve sevofluran anesteziyelerinin, postoperatif derlenme ve deliryum üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen hastalar 65 yaş ve üzerinde olup, hastalara propofol 4 µg/mL dozunda hedef kontrollü infüzyon pompası (*Target Controlled Infusion* = TCI) ile uygulanmıştır. Deliryum ise *Delirium Rating Scale* (DRS) ile değerlendirilmiştir. Sonuçta derlenmenin sevofluran grubunda daha hızlı olmasına karşın, 2. ve 3. günlerdeki DRS skorlarının propofol grubunda daha yüksek olduğunu ve propofol grubunda ise sevofluran grubundaki hastalara kıyasla daha fazla deliryum gözlemlendiğini göstermişlerdir. Bu durum propofolün uzun süreli infüzyonu sonucunda terminal eliminasyon yarı ömründeki uzamaya ve TCI ile uygulamalarda manuel yöntemle verilen dozdan daha yüksek dozlarda propofol kullanımına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda cerrahi süresi 3 saati aşmadığı ve TCI kullanılmadığı için propofolün yaratabileceği olumsuz kognitif etkilerin gözlemlenmediğini düşünmekteyiz. Nitekim, Kubitzs ve ark (100) 80 yaş ve üzeri, Moffat ve Cullen (101) ise 60 yaş ve üzerindeki olgularda propofol kullanımının derlenme ve POKD üzerine olan etkilerini incelemişler ve propofolün etomidat ile karşılaştırıldığında, derlenme süresinde uzama veya POKD görülme oranında artma gibi bir etkisi olmadığına karar vermişlerdir.

Rasmussen (102) minör cerrahi geçiren 18–60 yaş grubu 60 hastada tiyopental veya propofolün POKD'ye etkisini araştırmış ve 1. gün sonuçlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında POKD açısından anlamlı fark bulamamış ve anestezi ajan seçiminin POKD oluşumunda etkili olmadığı sonucuna

varmışlardır. Bu çalışmanın yapıldığı hastaların 60 yaş altında olması dikkati çekmekte ve propofolün sadece genç olgularda POKD'ye yol açmadığını düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda, propofol sadece genç değil ileri yaştaki olgularda da POKD'ye yol açmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmalar ve bizim sonuçlarımız propofolün POKD'den sorumlu tutulamayacağı yönündedir.

İntraoperatif dönemde POKD'den sorumlu tutulan bir diğer faktör de intraoperatif kanamanın miktarıdır. Schütz ve ark (103) anemik ya da operasyondaki hemoraji miktarı çok olan olgularda daha fazla POKD görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Routsis ve ark'ın (104) çalışmasında beyin hasarı olmayan yoğun bakım hastalarında S-100 beta proteinindeki artışın, yani POKD'nin nedeninin, düşük Hb nedeniyle olabilecek doku hipoksisi olabileceği düşünülmüştür. Olgularımızın lomber diskektomi geçirenlerden seçilmesinin bir diğer nedeni de operasyon sırasında kanamanın önemsiz oluşudur. İntraoperatif hemorajinin önemsiz oluşuna karşın olgularımızın anemik olabileceğinden hareketle preoperatif ve erken postoperatif dönemde Hb düzeylerini izleyerek anemi faktörünü de ekarte etmek istedik. Hem yaşlı hem de genç olgularımızda operasyon öncesi ve sonrası dönemde hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı hemoglobin düşüşü gözlemlendi. Çalışmanın parametreleri arasında intraoperatif hemorajinin miktarının tayini olmamasına karşın, gözlemlenen ve bu düşmeyi açıklayacak bir hemoraji tespit edilmedi. Postoperatif dönemde her iki grupta da hemoglobin düzeylerinde klinik olarak anlamsız ancak istatistiksel olarak anlamlı olan düşmenin nedenleri olarak, preoperatif dönemde hastaların yeterince sıvı almamaları veya operasyon

boyunca verilen sıvı tedavisine bağılı olduğunu düşündüğümüz hemodilüsyonu düşünmemize karşın, olgularımızda hematokrit analizi yapmadığımız için bu konuya kesin bir yorum getirememekteyiz.

İntraoperatif dönemdeki hipotansiyon da POKD gelişimi için bir diğerk etken faktördür. Yocum ve ark (105) lomber disk cerrahisi geçiren hipertansif yaşlı hastalarda intraoperatif dönemde gözlenen hipotansif atakların POKD nedeni olabileceğini savunmuşlardır. Newman ve ark (106) ise KPB geçiren hastalarda OAB'nin 50 mmHg altında tutulması durumunda serebral perfüzyonun bozulduğunu ve POKD insidansının arttığını göstermişlerdir. Buradan hareketle, hastalarımızda kontrol kan basıncı değerleri ile uyumlu olacak normotansif anestezi sağladık ve böylece kontrol değere göre oluşabilecek % 20 ve üzeri tansiyon düşüklüklerinin kognitif performans üzerinde oluşturabileceği etkiyi ortadan kaldırdık.

Postoperatif dönemde ortaya çıkan kognitif disfonksiyonun tanınması bir diğerk önemli ve üzerinde çok çalışılan bir konudur. Bu amaçla klinik gözlemler, nöropsikiyatrik testler ve bazı serum belirteçleri (marker) kullanılmaktadır. Ancak bu konuda da kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. Halen yöntemin seçilmesi ve kullanılan yöntemin tanıda uygulanma zamanı iki önemli unsurdur. Son yıllarda MMDT uygulanmasının ve belirteç olarak S-100 beta proteininin kullanılmasının kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceğine dikkat çekilmektedir (10, 14, 43). Kognitif disfonksiyonun araştırılmasında pek çok test bulunmakla birlikte, MMDT Türk toplumunda geçerliliği ve güvenilirliği

saptanmış ve kısa eğitim almış hekim ve psikologlarca 10 dk gibi süre içinde poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir test olmasından dolayı POKD tanısında sıklıkla tercih edilmektedir (41, 43). Nörokognitif test olarak MMDT uygulamasının POKD ölçümünde etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanında POKD oluşumunda preoperatif MMDT değerlerinin belirleyici olduğunu vurgulayan Boos ve ark (107) çalışmalarında, nonkardiyak elektif cerrahi geçirecek farklı yaş gruplarındaki hastalarda MMDT kullanarak POKD araştırmışlar ve çalışmanın sonucunda preoperatif düşük MMDT'ye sahip hastalarda POKD oranının yüksek olduğu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda gruplara ait operasyon öncesi ve sonrası MMDT ortalamaları gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiş ve operasyon öncesi değere göre zaman içerisindeki grup içi farklılıklar araştırıldığında ise, her iki grupta da operasyon sonrası değer, operasyon öncesi MMDT değerine yakın çıkmıştır. Bulgularımızda, beraberinde POKD de görülmediği için MMDT'nin iyi bir gösterge olup olmadığını söylemek sadece araştırmamızın sonuçlarına göre mümkün gibi görünmemektedir.

Son yıllarda serebral hasarın serum belirteçleri olarak S-100 beta proteini ve nöron spesifik enolaz (NSE) kullanılan çalışmaların giderek artması dikkat çekicidir. Özellikle kardiyak cerrahi, kafa travması, kardiyopulmoner resusitasyon ve inme sonrasında serebral emboli, iskemi ve intrakraniyal basınç artışı gibi nedenlerle serebral hasar olduğu ileri sürülmüştür. Petzold ve ark (108), kafa travmalı hastalarda akut beyin hasarını ve intrakraniyal basınç artışını

saptamada S-100 beta proteininin hassas bir serum belirteci olduğunu göstermişlerdir. Kardiyak cerrahi sonrasında da KPB'nin süresi, derin sirkulator arrest ve aortik kros klem uygulanmasına bağlı olarak S-100 beta proteininin arttığı ileri sürülmüş, hastanın yaşı ve aortik kanülasyon sırasındaki mikroemboli sayısı ile S-100 beta protein düzeyindeki artış arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (109) . Sadece postoperatif değil, Alzheimer hastalığında, AIDS'de ve Down sendromu ile ilişkili demansta da S-100 beta proteini seviyelerinde yükselme olabilmektedir (110).

Nonkardiyak cerrahiler sonrasında görülen POKD'nin göstergesi olarak serebral hasarın düzeyi ile paralel bir şekilde S-100 beta proteini ve NSE düzeylerinde artış görülmesi beklenen bir sonuç olmasına karşın bazı çalışmaların sonuçları bu savı desteklememektedir. Nitekim Linstedt ve ark (111) vasküler ve abdominal cerrahi geçiren ve POKD görülen olgularda S-100 beta protein düzeylerinde de artma olduğunu, ancak ürolojik cerrahi geçiren olgularda POKD'si olsun ya da olmasın S-100 beta protein düzeyinin değişmediğini göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda da karotid endarterektomi, ürolojik girişimler ile kalça ve diz artroplastileri geçiren olgularda S-100 beta protein düzeylerinin POKD tanısı için belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Rasmussen ve ark (112) kardiyak cerrahi geçiren olgularda, postoperatif dönemde nöropsikolojik testler eşliğinde S-100 beta proteini ve NSE kullanarak POKD'yi araştırmışlardır. ISPOCD çalışması temel alınarak uygulanmış olan testlerde POKD görülen hastaların S-100 beta proteini düzeyleri

istatistiksel olarak anlamlı yükselme göstermemesine karşın NSE yüksekliğinin saptanması, çalışmacılar tarafından POKD tanısında NSE'nin daha spesifik olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Benzer şekilde Rasmussen ve ark'ı (14) koroner bypas cerrahisi geçiren olgularda yaptıkları başka bir çalışmalarında erken dönem kognitif fonksiyonlar ile NSE sonuçları arasında doğru orantı olduğunu, ancak S-100 beta protein düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Her ne kadar Linsteadt ve ark (111) ile Rasmussen ve ark'ın (112) çalışma gruplarından farklı da olsa, çalışmamızın sonucunda postoperatif 24. saatteki S-100 beta proteini düzeylerinde ve MMDT sonuçlarında anlamlı bir değişiklik bulmadığımız için S-100 beta proteininin tek başına bir belirteç olup olmayacağı konusundaki yorumlara katılamamaktayız.

Serum S-100 beta proteininin iyi bir POKD belirteci olduğunu gösteren çalışmalardan Svenmarker ve ark (92) KPB geçiren hastalarda S-100 beta proteininin postoperatif hafıza fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmış ve erken dönemdeki S-100 beta proteini artışı ile hafıza fonksiyonlarındaki bozukluklar arasında doğru orantı olduğunu göstermişlerdir. Böttiger ve ark'ın (12) çalışmasında ise, kardiyak arrest sonrası hipoksik beyin hasarının gösterilmesi amacı ile S-100 beta proteini ve NSE belirteç olarak kullanılmış ve S-100 beta proteininin NSE'ye oranla, kurtulan hastalarda gözlenen hipoksik hasarın büyüklüğü ile erken dönemde daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır. Serum S-100 beta proteinin yüksek bulunarak, kognitif disfonksiyonun belirlenmesinde iyi bir gösterge olduğunu ileri süren çalışmaların çoğunun kardiyak veya major cerrahilerde ya da kardiyak arrest sonrasında geri

dönen olguların nörolojik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmış olması bizim sonuçlarımızın bu çalışma sonuçlarıyla uyumlu olmamasını açıklayabilir niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda serum belirteci olarak NSE kullanmadığımız için bu iki belirtecin kıyaslanması hakkında ise yorum yapamamaktayız.

Nöropsikiyatrik testlerle POKD tanısı alan hastalarda hem S-100 beta proteini hem de NSE değerlerinin normal ölçüldüğünü gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan Rohan ve ark (113), sistoskopi ve histeroskopi gibi minör cerrahi geçiren 65-86 yaş arası hastalarda, sevofluran ve propofol anestezilerini kıyasladıklarında 24. saatte POKD tanısını nöropsikiyatrik testlerle koymuşlar ancak, NSE ve S-100 beta protein sonuçlarında artışa rastlamamışlardır. Çalışmalarının sonucunda yaşlı hastalarda minör cerrahi sonrası 1. günde POKD insidansının daha önce ISPOCD çalışmasında belirtilenden yüksek olduğunu ve yükselişin hem sevofluran hem de propofol kullandıkları hastalarda benzer olduğunu, ancak NSE ve S-100 beta proteininin anestezik seçiminden etkilenmediği ve bu belirteçlerin minör cerrahilerde kullanımlarının kısıtlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Postoperatif dönemdeki kognitif disfonksiyonu belirlemek için kullanılan nöropsikiyatrik testlerin sonuçları ile NSE ve S-100 beta proteini gibi serum belirteçlerinin sonuçlarının her zaman birbirleriyle uyumlu olmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuçlar arasındaki tutarsızlığın en önemli nedenlerinden birisi de postoperatif dönemdeki test ve serum değerleri için uygun zamanın seçilmesidir. Schick ve ark (51) anevrizma cerrahilerinde serebral

iskemi ve glial hasarın değerlendirilmesine yönelik S-100 beta proteinine bakmışlar ve kan örneklerini hastanın gelişinde ve postoperatif her 24 saatte bir olmak üzere 10. güne dek almışlardır. Araştırmacılar sonuçta S-100 beta proteininin yarılanma ömrünün 2 saat olması nedeniyle, erken postoperatif dönemdeki yüksekliklerin ancak 12-24 saatlerde devamlılık göstermesi durumunda nörolojik hasar göstergesi olabileceği sonucuna varmışlardır. Stranjalis ve ark (56) meninjioma cerrahisi geçiren hastalarda nörolojik değerlendirme amacıyla S-100 beta proteininin serum değerlerine postoperatif 5 günlük süre içerisinde her gün bakmışlar ve günlük değerlendirilen protein düzeylerindeki yüksekliğinin nörolojik hasar yönünden anlamlı olduğunu savunmuşlardır. Yine meninjioma cerrahisi sonrasında Einav ve ark (114) 24-48. saatlerdeki S-100 beta proteini ölçümlerinin ödem ve orta hat şiftine bağlı olabilecek nörolojik kötüleşmede değerli olabileceğini göstermişlerdir. Kardiyak cerrahilerden sonraki hipoksik beyin hasarının değerlendirildiği Böttiger ve ark'ın (12) çalışmasında ise S-100 beta proteini düzeylerinin 2-48. saatlerde en anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Svenmarker ve ark (92) KPB cerrahisi geçiren hastalarda intraoperatif ve postoperatif 7, 24, 48. saatlerde S-100 beta proteini ölçümleri ile hastalarda beyin hasarı ve olası hafıza fonksiyon bozukluklarını incelemişler ve S-100 beta proteininin değerlerinin anlamlı bir nörolojik gösterge olabilmeleri için 7. saatten itibaren yükseklik göstermesi gerekliliğini savunmuşlardır.

Bu çalışmalardan yola çıkarak ve olgularımızın hastanede kalış sürelerinin kısalığını da (24–48 st) göz önüne alarak, çalışmamızda postoperatif dönemdeki S–100 beta proteini ölçümümüzü 24. saatte yapmayı uygun gördük. Ayrıca çalışmamızdaki ana hedef postoperatif erken dönemdeki kognitif disfonksiyonu saptamak olduğu için daha geç dönemlerde hastaları evden çağırarak serum S–100 beta proteinine bakmaya gerek görmedik.

Postoperatif dönemde uygulanan analjezi yöntemleri ve analjeziklerin de POKD oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Sık kullanılmakta olan opioidlerden meperidin, en çok suçlanan ajanlardan biridir. Postoperatif dönemde iv, im ve epidural bölgeye uygulanabilme özelliği olan morfinin, meperidinden daha az postoperatif kognitif disfonksiyon ve deliryuma yol açtığı savunulmaktadır (35). Ng ve ark (115) iv morfin ve tramadolü POKD yönünden karşılaştırmışlar ve aralarında belirgin fark saptamamışlardır. Postoperatif 24 saatlik hasta takibimizde bu çalışmalar ile uyumlu olarak ağrıya bağlı POKD oluşumunu engellemek amacıyla hastalarımıza VNS değerlendirmesi yaptık ve bu değerlendirmenin sonucuna göre ek doz morfin hidroklorür uyguladık. Bu sayede bilğimiz dışında ek analjezik uygulanma ve postoperatif ağrı ve analjezik faktörüne bağlı POKD oluşumu ihtimalini ortadan kaldırmış olduk.

6. SONUÇ

1. Serum S-100 beta protein konsantrasyonunda, hem genç hem de yaşlı olgularda postoperatif 24. saatte artış görülmedi.
2. Postoperatif MMDT sonuçları olguların preoperatif sonuçlarla benzerlik gösterdi.
3. Lomber disk cerrahisi gibi minör cerrahi geçiren hastalarda yaş ile erken dönem POKD oluşumu arasında bir ilişki kurulamadı.
4. S-100 beta proteini ve MMDT sonuçlarının birbirlerini desteklemesi TIVA yönteminin tüm yaş grupları için minör cerrahilerde, en azından postoperatif ilk 24 saat içinde POKD için risk oluşturmadığını düşündürdü.

7. KAYNAKLAR

1. Ward B, Imaengiyaye C, Peirovy J, Chung F. Cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery. *Can J Anesth* 2005; 52: 1017–21.
2. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857–61.
3. Selwood A, Orrell M. Long term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery. *BMJ* 2004; 328: 120–1.
4. Caverni V, Rosa G, Pinto G, Tordiglione P, Favaro R. Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive functions in long-term craniofacial surgery. *J Craniofac Surg.* 2005; 16: 531–6.
5. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351–7.
6. Kunitatsu T, Misaki T, Hirose N, Tsuboi E, Takahashi I, Ohki H, et al. Postoperative mental disorder following prolonged oral surgery. *J Oral Sci* 2004; 46: 71–4.
7. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted

- surgery in elderly patients; propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 162–8.
8. Magni G, Baisi F, La Rosa I, Imperiale C, Fabbrini V, Pennacchiotti ML, Rosa G. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane–fentanyl and propofol–remifentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17: 134–8.
 9. Kostopanagiotou G, Markantonis SL, Polydorou M, Pandazi A, Kottis G. Recovery and cognitive function after fentanyl or remifentanyl administration for carotid endarterectomy. *J Clin Anesth* 2005; 17: 16–20.
 10. Heizmann CW, Cox JA. New perspectives on S100 proteins: a multi-functional $\text{Ca}(2+)$ -, $\text{Zn}(2+)$ - and $\text{Cu}(2+)$ -binding protein family. *Biometals*. 1998; 11: 383–97.
 11. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 384–9.
 12. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtzsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694–8.
 13. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100B protein in patients with

- severe head injury: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 930–2.
14. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 495–500.
15. Guyton AC. *Serebral Korteks ve Beynin Entelektüel Fonksiyonları*. Gökhan N, Çavuşoğlu H, editörler. *Tıbbi Fizyoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi 1989; 935–53.
16. Köknel Ö, Bahadır GA, Özüğurlu K. *Davranış Bilimleri (Ruh Bilim)*. İstanbul: Bayrak Matbaacılık; 1989: 60–3.
17. Logue PE, Schmidt PA. *Psychological Assessment of Intelligence and Personality*. In: Wilkins R, Rengachory S, editors. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York, 1996; 59–66.
18. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı v Bozuklukları*. 9. Baskı, Ankara: Feryal Matbaası; 2002; 387–91.
19. Işık B, Pamukçu Z, Alagöl A. Sevofluran ve izofluran anestezisinin postoperatif erken dönemde kognitif fonksiyonlara etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 14: 149–155.
20. Hanning C. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005; 95: 82–7.
21. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1223–32.

22. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 259–72.
23. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622–8.
24. Türkcan A. Deliryum. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5: 15–23.
25. Rasmussen LS, Moller JT. Cognitive dysfunction after anaesthesia. *Current Anaesthesia and Critical Care* 1998; 9: 307–11.
26. Cole M. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 7–21.
27. Murkin JM. Neurologic complications in noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 125–7.
28. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257–68.
29. Selnes OA, McKhann GM. Cognitive changes after coronary artery bypass surgery. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15: 285–90.
30. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patients. *Br J Anaesth* 1998; 81: 449–62.
31. Işık B. Anestezinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi. *T Klin J Anest Reanim* 2004; 2: 94–102.

32. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1225–31.
33. Boos GL, Soares LF, Filho O. Postoperative cognitive dysfunction: prevalence and associated factors. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55: 517–24.
34. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology* 2007; 106: 423–30.
35. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255–66.
36. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF Sr, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg* 2002; 94: 1628–32.
37. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 516–22.
38. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006; 102: 1267–73.

39. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44–50.
40. Lopez MN, Charter RA, Mostavafi B, Nibut LP, Smith WE. Psychometric properties of the Folstein mini mental state examination. *Assessment* 2005; 12: 137–44.
41. Oğuz M, Yener G, Baklan B, Uzunel F, Yılmaz M, Şengün İ. Comparison of Turkish version of mini mental state examination and short orientation-memory-concentration test of cognitive impairment in Alzheimer Disease. *Journal of Neurological Sciences* 2003; 20: 29–33.
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
43. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4):273–81.
44. Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain. *J Neurosci Res* 2007; 85: 1373–80.
45. Tandoğan B, Uluşu N. Kalsiyum bağlayıcı proteinler. *Turk J Biochem* 2005; 31: 36–40.
46. Donato R. S 100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637–68.

47. Donato R. *Intracellular and extracellular roles of S-100 proteins. Microscopy Research And Technique* 2003; 60: 540–51.
48. Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Vidal P, et al. *Serum S-100 beta protein is increased in fasting rats. Arch Med Res* 2006; 37: 683–6.
49. Grocott HP, Arrowsmith JE. *Serum S-100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. Br J Anaesth* 2001; 86: 289–90.
50. Hall R. *Serum S-100beta protein and postoperative neurological dysfunction-ready for prime time. Can J Anesth* 2004; 51: 645–8.
51. Schick U, Döhnert J, Meyer JJ, Vitzthum HE. *Prognostic significance of SSEP, BAEP and serum S-100B monitoring after aneurysm surgery. Acta Neurol Scand* 2003; 108: 161–9.
52. Scaccianoce S, Del Bianco P, Pannitteri G, Passarelli F. *Relationship between stress and circulating levels of S-100B protein. Brain Res* 2004; 1004: 208–11.
53. Meray J. *Travmatik beyin hasarında değerlendirme. Turk J Phys Med Rehab* 2005; 51: B30–4.
54. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, et al. *Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. Anaesthesia* 2004; 59: 344–9.
55. Lases EC, Schepens MA, Haas FJ, Aarts LP, ter Beek HT, Siegers HP, et al. *Clinical prospective study of biochemical markers and evoked potentials for identifying adverse neurological outcome after thoracic and*

- thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Br J Anaesth* 2005; 95: 651–61.
56. Stranjalis G, Korfias S, Psachoulia C, Boviatsis E, Kouyialis A, Protopappa D, et al. Serum S-100 B as an indicator of early postoperative deterioration after meningioma surgery. *Clin Chem* 2005; 51: 202–7.
57. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2196–201.
58. Kayhan Z. *Klinik Anestezi. 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 99–122.*
59. Eyres E. Update on TIVA. *Paediatr Anaesth* 2004;14: 374–9.
60. Sneyd JR. Recent advantages in intravenous anesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93: 725–36.
61. Hogue CW Jr, Bowdle TA, O’Leary C, Duncalf D, Miguel R, Pittz M, et al. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 2785–92.
62. Fukuda K. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller’s Anesthesia. Vol 1. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 379–438.*
63. Reves JG. Nonvolatile anesthetic agents. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Editors. *Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York, 2002; 151–77.*

64. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Vol 1. 6nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 318–326.
65. Güneş Y. Nöroanestezi ve Yeni İlaçlar: Sevofluran, Desfluran, Remifentanil, Propofol, Deksmetomidin. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 200; 15: 45–54.
66. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 333–51.
67. Symington L, Thakore S. A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23: 89–93.
68. Ergün R, Akdemir G, Sen S, Taşçı A, Ergüngör F. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev* 2002; 25: 95–8.
69. Biebuyck JF, Smith I, White P, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005–43.
70. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836–47.
71. Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM. Neuroprotective effects of anesthetic agents. *J Anesth* 2005; 19: 150–6.
72. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol,

- isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review. Anesth Analg* 2004; 98: 632–41.
73. Fyan JF. *Pediatric Anesthesia. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Editors. Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York, 2002; 849–75.*
74. Kayhan Z. *Klinik Anestezi. 2. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997; 85–108.*
75. Picard P, Tramèr MR. *Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. Anesth Analg* 2000; 90: 963–9.
76. Özlü O, Türker AK, Özkara A, Öcal T. *Çocuklarda propofol anestezisi ve metabolik asidozis. Anestezi Dergisi* 2002; 10 (3): 183–7.
77. Reves JG. *Nonvolatile anesthetic agents. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Editors. Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York, 2002; 164–9.*
78. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. *Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. Anesth Analg* 1996; 83: 646–51.
79. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. *Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). Anesth Analg* 1993; 77: 1031–40.
80. Özdamar D, Canatay H, Keser M, Baykara N, Mine Solak M. *Azot protoksite alternatif bir ajan remifentanil. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 26: 136–40.
81. Ross A, Davis P, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, et al. *Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients*

- undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesth Analg* 2001;93: 1393–401.
82. Sandlin D. *A closer look at bispectral index monitoring. J PeriAnesth Nurs* 2001; 16: 420–2.
83. Tosun Z, Esmaoğlu A, Boyacı A. Genel anestezi uygulanan elektif sezaryen operasyonlarında bispektral indeks, spektral edge frekansı ve pupil capı ile ilişkisi. *Anestezi Dergisi* 2003; 11: 18 – 22.
84. Stanski DR, Shafer SL. *Measuring depth of anesthesia. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. Vol 1. 6nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;1227–64.*
85. Johansen JW, Sebel PS. *Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology* 2000; 93: 1336–44.
86. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. *Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery (Review). Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: CD003843.
87. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. *Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth.* 2005; 94: 336–40.
88. Grichnik KP, Ijsselmuiden AJ, D'Amico TA, White WD, Harpole DH Jr, Blumenthal JA, et al. *Cognitive decline after major noncardiac*

- operations: a preliminary prospective study. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1786–91.*
89. Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Revisiting Etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005; 9: 123–9.
90. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin K, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 552–8.
91. Murkin JM. Neurocognitive outcomes: the year in review. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 57–62.
92. Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Aberg T. Is there an association between release of protein S100B during cardiopulmonary bypass and memory disturbance? *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 117–22.
93. Chung F, Seyone C, Dyck B, Chung A, Ong D, Taylor A, et al. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 217–24.
94. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.
95. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1204–10.

96. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. *Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. JAMA* 1995; 274: 44–50.
97. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H. *Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 428–36.
98. Fines PD, Severn AM. *Anaesthesia and cognitive disturbance in the elderly. Critical Care and Pain* 2006; 6: 37–40.
99. Ozkose Z, Ercan B, Unal Y, Yardim S, Kaymaz M, Dogulu F, et al. *Inhalation versus total intravenous anesthesia for lumbar disc herniation: comparison of hemodynamic effects, recovery characteristics, and cost. J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13: 296–302.
100. Kubitz J, Epple J, Bach A, Motsch J, Martin E, Schmidt H. *Psychomotor recovery in very old patients after total intravenous or balanced anesthesia for cataract surgery. Br J Anaesth* 2001; 86: 203–8.
101. Moffat A, Cullen PM. *Comparison of two standard techniques of general anaesthesia for day-case cataract surgery. Br J Anaesth* 1995; 74: 145–8.
102. Rasmussen LS. *Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 315–30.
103. Schütz C, Stover JF, Thompson HJ, Hoover RC, Morales DM, Schouten JW, et al. *Acute, transient hemorrhagic hypotension does not aggravate structural damage or neurologic motor deficits but delays the long-term*

- cognitive recovery following mild to moderate traumatic brain injury. Crit Care Med 2006; 34: 492–501.*
104. Routsis C, Cotton A, Girard TD, Ely EW. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*, 2007; 27: 338–42.
105. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA, Quest DO, McCormick PC, Connolly ES Jr, et al. Neurocognitive performance in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology* 2009; 110: 254–61.
106. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 236–42.
107. Boos GL, Soares LF, Oliveira Filho GR. Postoperative cognitive dysfunction: prevalence and associated factors. *Rev Bras Anestesiol* 2005; 55: 517–24.
108. Petzold A, Green AJ, Keir G, Fairley S, Kitchen N, Smith M, et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: A pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30: 2706–10.
109. Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral emboli and serum S100beta during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1645–9.

110. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287–98.
111. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 384–9.
112. Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery – time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 547–51.
113. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anesth* 2005; 52: 137–42.
114. Einav S, Shoshan Y, Ovadia H, Matot I, Hersch M, Itshayek E. Early postoperative serum S100 beta levels predict ongoing brain damage after meningioma surgery. *Crit Care* 2006; 10: R141.
115. Ng KF, Yuen TS, Ng VM. A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 2006; 18: 205–10.

8. ÖZET

LOMBER DİSK CERRAHİSİ GEÇİREN YAŞLI VE GENÇ HASTALARDA TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ YÖNTEMİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

Çalışmamızda, propofol ve remifentanili kullandığımız TİVA'nın, genç ve yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlara etkisinin MMDT ve S-100 beta proteini ölçümüyle araştırılması amaçlandı.

Risk grubu ASA I-II olan elektif disk cerrahisi geçirecek 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyondan bir gün önce MMDT uygulanan hastalardan induksiyon öncesi S-100 beta proteini ölçümü için kan alındı. İndüksiyonda her iki gruba remifentanil infüzyonu 0,2 µg/kg/dk'dan başlandı, propofol 1 mg/kg iv bolus verildikten sonra BİS değeri 60'a düşene dek 10 mg'lık doz eklemeleri yapıldı, 0,1 mg/kg pankuronyum sonrasında endotrakeal entübasyon gerçekleştirilerek propofol infüzyonuna 8 mg/kg/dk'dan başlandı. Hastalar *prone* pozisyona geçirilerek cerrahi başlatıldı. KAH, OAB, SpO₂ ve BİS değerleri induksiyon öncesinde kaydedildi; induksiyondan 1 dk sonra, entübasyondan 1 dk sonra, ve otuzuncu dk'ya kadar her beş dk'da ve sonrasında onbeş dk'da bir bu parametreler ve ek olarak EtCO₂ kaydedildi. Postoperatif ağrı kontrolü iv 20 mg tenoksikam ve 0,05 mg/kg morfin hidroklorürle sağlandı. Ekstübasyonu takiben 30 dk gözlenen hastalardan postoperatif 24. saatte tekrar S-100 beta proteini ölçümü için kan alındı ve hastalara MMDT uygulandı.

Operasyon öncesi ve sonrası MMDT sonuçlarının ve S-100 beta protein ortalamalarının zaman içerisindeki değişimleri, gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı.

Sonuç olarak, anestezi ajanları arasında POKD gelişiminde en çok üzerinde durulan propofolü remifentanil ile kullandığımız TİVA'nın, lomber disk cerrahisi geçiren genç ve yaşlı hastalarda, POKD gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Postoperatif kognitif disfonksiyon, MMDT, S-100 Beta proteini, TİVA.

9. SUMMARY

THE EFFECT OF TOTAL INRAVENOUS ANESTHESIA ON THE POSTOPERATIVE COGNITIVE FUNCTIONS AT THE YOUNG AND ELDERLY PATIENTS HAVING LOMBER DISC SURGERY

The effect of TIVA method with the use of propofol and remifentanyl, to the cognitive functions of two age intervals (+ 65 and below), by the MMSE and S-100 beta protein scaling is observed over 40 patients, all going to have elective disc surgery in the risk group of ASA I-II.

The day before the surgery, MMSE had been applied. Following the S-100 beta protein scaling, the induction had been embarked by remifentanyl infusion with the dose of 0,2 µg/kg/min in each of the group. The additions of 10 mg are applied till the BIS rate has decreased to 60 after propofol 1mg/kg iv bolus was given. Following 1 mg/kg pancuronium and endotracheal intubation, the propofol infusion has been embarked. After the intubation, the surgery has been initiated in the *prone* position. The rates of HR, MAP, SpO₂ and BIS were scaled before induction, 1 min after the induction, 1 and 5 min after intubation and also at each 5 min intervals till the 30th min during the intubation. Then the scales were recorded with the intervals of 15 mins. Also EtCO₂ was recorded in all intubated patients. For the postoperative pain, 20 mg tenoxicam and the dose of 0,05 mg/kg morphine HCl were given iv. Following the extubation the patients were observed

for about 30 min. At the 24th postoperative hour, the level of S-100 beta protein was scaled and also MMSE was applied.

Due to the variation up to the time, the comparison of the pre&post-operative MMSE results and S-100 beta protein averages statistically gave no significant difference between and in the groups.

In conclusion, among the anesthesia agents, the TIVA method, as highlighted in respect of the POCD progress, that is realized with propofol and remifentanyl, was determined as having no effect over the postoperative early phase cognitive functions by the results of the assessment with the MMSE and S-100 beta protein, at the elderly (65 and above) or the young (below 65) patients who had lumbar disc surgery.

Keywords: Postoperative cognitive dysfunction, MMSE, S-100 beta protein, TIVA.

10. EKLER

10. 1 Etik Kurul Kararı

10. 2 S–100 Beta Proteini Kitleri Bağış Formu

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gizem

Soyadı : İlvan

Doğum Yeri Ve Tarihi : Ankara- 27.03.1979

Eğitimi : Araştırma Görevlisi Dr.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Ve

Reanimasyon Ad. 2004- Halen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2002

TED Ankara Koleji İlk-Orta Ve Lisesi

1985-1996

Yabancı Dil : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Yok

Bilimsel Etkinlikler :

Lomber Disk Cerrahisi Operasyonu Geçiren Yaşlı Ve
Genç Hastalarda Total İntravenöz Anestezi (TİVA)
Yönteminin Postoperatif Kognitif Fonksiyonlara
Etkisi. Tez Çalışması.

Klinik Çalışma :

“Perkutanöz nefrolitotripsi ameliyatlarında propofol-remifenanil ile desfluran-remifentanil anestezisinin hemodinami, derlenme ve postop analjezi üzerine etkilerini karşılaştırmak”, Bozkırlı F, Demirel C. B, Güngör İ, İlvan G, 2007, Klinik Çalışma Halen Devam Ediyor.

Poster Bildiri Özetleri : The Malposition Of Subclavian Catheter Which Was

Placed By Indirect Method In Pediatric Liver Transplantation Case. Coskun D, Mahli D, Oncul S, İlvan G, Dalgıç A

Washing Of Wisconsin Solution During Liver Transplantation In Pediatric Cases.

Mahli A, Coskun D, İlvan G, Sema Oncul, Aydın Dalgıç, Hakan Sozen

Deneyisel Olarak Beyin Omurilik Sıvısı (Bos) Kaçağı Oluşturulan Sıçanlarda Fenitoin Sodyum Kullanımının Duramater İyileşmesi Üzerine Etkileri

Ergün E, Kurt G, İlvan G, Tönge M, Aytar H, Taş M, Baykaner M.K, Çeviker N